

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**Asociación entre el consumo de levodopa y el fenómeno de wearing off
en pacientes con enfermedad de Parkinson del hospital
EsSalud III - Chimbote.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

AUTOR

Bach. Torres Orbegozo, Daniel Roberto

ASESOR

MC. Esp. Olivos López, Ander Joel

ORCID: 0000-0001-6572-127X

Nuevo Chimbote – Perú

2025

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



REVISADO Y Vº Bº DE:



MC. Esp. Olivos López, Ander Joel

ASESOR

DNI: 32739684

ORCID: 0000-0001-6572-127X

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



REVISADO Y Vº Bº DE:

Mc. Esp. Acevedo Orellano, Cesar Augusto

PRESIDENTE

DNI: 32781076

ORCID: 0009-0000-1443-9530

Mc. Esp. Salazar Ramírez, Ricardo Segundo

SECRETARIO

DNI: 16703360

ORCID: 0000-0002-9888-6684

Mc. Esp. Olivos López, Ander Olivos

INTEGRANTE

DNI: 32739684

ORCID: 0000-0001-6572-127X

ACTA DE CALIFICACIÓN DE LA SUSTENTACIÓN DE LA TESIS

En el Distrito de Nuevo Chimbote, en la Universidad Nacional de Santa, en el
Aula Magna 2 de la EPMH, siendo las 16:00, horas del
día 02 de septiembre del presente, dando cumplimiento a la Resolución N°
236-2025-UNS-CFC se reunió el Jurado Evaluador presidido por Cesar Augusto
Ta. Auevedo Orellana, teniendo como miembros a Ricardo Segundo Salazar
Ramirez (secretario) (a), y Ander Joel Olivos López (Integrante),
para la sustentación de tesis a fin de optar el título de Médico cirujano
realizado por el, (la), (los) tesista (as) Daniel Roberto Torres Orbegozo

..... quien (es) sustentó (aron) la tesis intitulada:
"Asociación entre el consumo de levodopa y el fenómeno de wearing
off en pacientes con enfermedad de Parkinson del hospital Es Salud
III - Chimbote"

Terminada la sustentación, el, (la), (los) tesista (as)s respondió (ieron) a las preguntas formuladas
por los miembros del Jurado.

El Jurado después de deliberar sobre aspectos relacionados con el trabajo, contenido y
sustentación del mismo y con las sugerencias pertinentes, declara la sustentación como
aprobada (regular) asignándole un calificativo de 16 puntos, según
artículo 112° del Reglamento General de Grados y Títulos vigente (Resolución N° 337-2024-CU-
R-UNS).

Siendo las 17:45, horas del mismo día se dio por terminado el acto de sustentación firmando
los miembros del Jurado en señal de conformidad

Nombre: Cesar Augusto Auevedo Orellana

Presidente DNI: 32 78 10 76

ORCID: 0009-0000-1443-9530

Nombre: Ricardo Segundo Salazar Ra

mirez Secretario

DNI: 16 70 33 60

ORCID: 0000-0002-8941-7368

Nombre: Ander Joel Olivos López

Integrante DNI: 32 73 96 84

ORCID: 0000-0001-6572-127X

Distribución: Integrantes J E (13), testistas (4) y archivo (02).





Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por Turnitin. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Daniel Roberto TORRES ORBEGOZO
Título del ejercicio: TESIS // TORRES
Título de la entrega: Asociación entre el consumo de levodopa y el fenómeno de w...
Nombre del archivo: INFORME_FINAL_DE_TESIS_PARA_TÍTULO.docx
Tamaño del archivo: 857.7K
Total páginas: 58
Total de palabras: 15,130
Total de caracteres: 82,577
Fecha de entrega: 01-sept-2025 07:05p.m. (UTC-0500)
Identificador de la entrega: 2739807162



Asociación entre el consumo de levodopa y el fenómeno de wearing off en pacientes con enfermedad de Parkinson del hospital EsSalud III-Chimbote

INFORME DE ORIGINALIDAD

21%	19%	5%	6%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.uns.edu.pe Fuente de Internet	3%
2	www.sen.es Fuente de Internet	2%
3	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
4	issuu.com Fuente de Internet	1%
5	repositorio.upt.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	www.researchgate.net Fuente de Internet	1%
7	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	1%
8	sites.google.com Fuente de Internet	1%
9	www.alzheimeruniversal.eu Fuente de Internet	<1%
10	ciencialatina.org Fuente de Internet	<1%
11	www.portalgeriatrico.net Fuente de Internet	<1%
12	Submitted to Universidad Catolica De Cuenca Trabajo del estudiante	<1%
13	repositorio.upla.edu.pe Fuente de Internet	<1%
14	www.genzyme.com.ar Fuente de Internet	<1%

DEDICATORIA

A mis padres, Nila y Walter, por estar siempre a mi lado y no rendirse conmigo. Por su indispensable apoyo en mi desarrollo académico y emocional. Por enseñarme a ser perseverante y nunca olvidarme del otro.

A mi hermano no consanguíneo, Renzo. Por nuestra gran amistad. Por su gran soporte emocional en los grandes altibajos de mi vida. Gracias por estar siempre

A todos aquellos que me han apoyado con sus conocimientos y experiencias. Han sido el combustible del gran motor de mi existencia.

A mi chiquita, mi Universo, la tenue luz que me guio en mis momentos más oscuros.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por brindarme la sabiduría y fortaleza necesaria para enfrentar y superar cada uno de las dificultades que encontré a lo largo de estos años.

A la “Universidad Nacional del Santa”, de forma especial a la Escuela Profesional de Medicina Humana, por la oportunidad de madurar tanto académica como eclécticamente. Inculcándonos los virtudes y conocimientos indispensables para desempeñarnos con integridad en nuestra carrera y contribuir al bienestar de la sociedad.

A mi asesor, el Dr. Ander Joel Olivos López, expresarle mi sincero agradecimiento por su disposición y apoyo incondicional. Su dedicación y compromiso han sido fundamentales para la realización de este trabajo de investigación.

A los docentes universitarios cuyo conocimiento y experiencias en mi formación académica a lo largo de esta carrera, y aquellos médicos del Hospital Regional EGB que me ayudaron a comprender mejor la vida profesional en los hospitales durante el internado médico. A quienes les guardo un profundo cariño y admiración.

Finalmente, a todos los que están y los que estuvieron, a pesar de las adversidades y obstáculos que se presentaron a lo largo de este tiempo, han sido ese punto de oxígeno tan necesario en estos tiempos.

INDICE GENERAL

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	13
1.2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	14
1.3. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS	15
1.4. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA	15
1.5. LIMITACIONES.....	16
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	18
2.1. ANTECEDENTES	18
2.2. MARCO CONCEPTUAL	21
CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS	31
3.1. MATERIALES	31
3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN	31
3.1.2. POBLACIÓN	31
3.1.3. UNIDAD DE ANÁLISIS	31
3.1.4. MARCO MUESTRAL	31
3.1.5. MUESTRA	31
3.2. MÉTODOS	32
3.2.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	32
3.2.2. VARIABLES	33
3.2.3. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	36
3.2.4. ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS	36
3.3. ASPECTOS ÉTICOS.....	37
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	38
4.1. RESULTADOS.....	38
3.1. DISCUSIÓN.....	49
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	54
5.1. CONCLUSIONES	54
5.2. RECOMENDACIONES	55
CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
CAPÍTULO VII: ANEXOS	60

INDICE DE TABLAS Y ANEXOS

Tabla 01. Edad, sexo, edad al inicio de la enfermedad, tiempo de uso de levodopa y dosis diaria de los pacientes con enfermedad de Parkinson, en el hospital Essalud III-Chimbote, 2024.....	38
Tabla 02. Asociación entre la dosis diaria de levodopa y el desarrollo del fenómeno de “wearing off”, en el hospital Essalud III-Chimbote, 2024.....	40
Tabla 03. Asociación entre el tiempo de uso de la levodopa y el desarrollo del fenómeno de “wearing off”, en el hospital Essalud III-Chimbote, 2024.....	42
Tabla 04. Asociación entre la edad al inicio de la enfermedad y el desarrollo del fenómeno de “wearing off”, en el hospital Essalud III-Chimbote, 2024.....	44
Tabla 05. Asociación entre la edad y el desarrollo del fenómeno de “wearing off”, en el hospital Essalud III-Chimbote, 2024.....	46
Tabla 06. Asociación entre el sexo y el desarrollo del fenómeno de “wearing off”, en el hospital Essalud III-Chimbote, 2024.....	48
Anexo 01. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	60
Anexo 02. CALCULO DE TAMAÑO MUESTRAL.....	61

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Parkinson es un desorden degenerativo común caracterizado por síntomas motores, provocados por el daño en las neuronas dopaminérgicas. Su prevalencia mundial es de 0.15%. Es un problema de salud global, debido a su frecuencia y su rápido crecimiento. El tratamiento farmacológico más usado es la levodopa. Pero el consumo de esta lleva consigo efectos adversos como las fluctuaciones motoras, cuyo tipo más común es el “wearing off”. Este está muy relacionado a la dosificación diaria. **Objetivo:** Determinar si la dosis diaria de levodopa se asocia significativamente con un mayor riesgo de desarrollar el fenómeno de “wearing-off” en pacientes con enfermedad de Parkinson del Hospital EsSalud III-Chimbote. **Materiales y métodos:** Se realizó una investigación observacional- analítica de tipo casos-controles, con una muestra de 128 pacientes (64 casos y 64 controles). Se recolectaron datos de las historias digitales de los pacientes con Enfermedad de Parkinson atendidos en la consulta externa de neurología del Hospital EsSalud III-Chimbote durante el año 2024. La base de datos se elaboró en “Microsoft Office Excel” y se utilizó el software “SPSS versión 31.0” para el análisis e interpretación de los resultados. **Resultados:** De una muestra de 128 pacientes, el 65,6 % (n=34) fueron hombres. La edad promedio fue de 75.37 años, y la edad media al inicio de la enfermedad fue de 71.57 años. El tiempo medio de uso de levodopa fue de 3.8 años, con una dosis diaria promedio de 345.45 mg, evidenciando una gran variabilidad en la terapéutica. Al comparar pacientes con y sin fenómeno de “wearing off”, se observó que aquellos que lo presentaban recibían dosis diarias significativamente mayores (418.53 mg vs. 272.38 mg; $p < 0.001$) y tenían un mayor tiempo de uso (4.09 años vs. 3.5 años; $p = 0.002$), según la prueba de Mann-Whitney. Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad ($p = 0.951$), la edad al inicio de la enfermedad ($p = 0.907$) ni el sexo ($p = 0.457$), lo que indica que estas variables no se asociaron con el fenómeno de “wearing off” en esta muestra. **Conclusión:** Los hallazgos de este estudio indican que el fenómeno del “wearing off” en pacientes con enfermedad de Parkinson se asocia significativamente con una mayor dosis diaria de levodopa y un tiempo de uso más prolongado. En cambio, variables como la edad, el sexo y la edad de inicio de la enfermedad no mostraron una relación significativa con esta complicación. Estos resultados resaltan la importancia de una monitorización terapéutica individualizada para prevenir el desarrollo del “wearing off”.

Palabras clave: “enfermedad de Parkinson”, “dosis diaria”, “levodopa”, “wearing off”

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease is a common degenerative disorder characterized by motor symptoms, caused by damage to dopaminergic neurons. Its worldwide prevalence is 0.15%. It is a global health problem, due to its frequency and rapid growth. The most used pharmacological treatment is levodopa. But its consumption brings with it adverse effects such as motor fluctuations, the most common type of which is “wearing off.” This is closely related to the daily dosage. **Objective:** To determine if the daily dose of levodopa is significantly associated with a greater risk of developing the “wearing-off” phenomenon in patients with Parkinson's disease at the EsSalud III Hospital-Chimbote. **Materials and methods:** An observational-analytic case-control research was carried out, with a sample of 128 patients (64 cases and 64 controls). Data were collected from the digital histories of patients with Parkinson's Disease treated in the outpatient neurology clinic of the EsSalud III-Chimbote Hospital during the year 2024. The database was created in “Microsoft Office Excel” and the “SPSS version 31.0” software was used for the analysis and interpretation of the results. **Results:** Of a sample of 128 patients, 65.6% (n=34) were men. The average age was 75.37 years, and the average age at the onset of the disease was 71.57 years. The average time of levodopa use was 3.8 years, with an average daily dose of 345.45 mg, evidencing great variability in therapy. When comparing patients with and without “wearing off” phenomenon, it was observed that those who presented it received significantly higher daily doses (418.53 mg vs. 272.38 mg; $p < 0.001$) and had a longer duration of use (4.09 years vs. 3.5 years; $p = 0.002$), according to the Mann-Whitney test. On the other hand, no significant differences were found in terms of age ($p = 0.951$), age at the onset of the disease ($p = 0.907$) or sex ($p = 0.457$), indicating that these variables were not associated with the “wearing off” phenomenon in this sample. **Conclusion:** The findings of this study indicate that the “wearing off” phenomenon in patients with Parkinson's disease is significantly associated with a higher daily dose of levodopa and a longer duration of use. On the other hand, variables such as age, sex and age at onset of the disease did not show a significant relationship with this complication. These results highlight the importance of individualized therapeutic monitoring to prevent the development of “wearing off.”

Keywords: “Parkinson's disease”, “daily dose”, “levodopa”, “wearing off”

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

La enfermedad de Parkinson es un desorden neurodegenerativo frecuente y complejo caracterizado por la presencia de síntomas motores y no motores, relacionados con el daño de múltiples estructuras del sistema nervioso central y periférico. La prevalencia de la enfermedad se acepta generalmente en un rango de 0.1 a 0.2% y la incidencia anual se cree que es 0.02%. La primera descripción como una entidad nosológica data de 1817 por el médico londinense James Parkinson, quien la nombró "parálisis agitante". Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. (Saavedra et al., 2019) (Tysness y Storstein, 2017).

Existen diferentes opciones farmacológicas disponibles para el tratamiento inicial, las cuales dependen del compromiso funcional del paciente en las actividades y su autopercepción. Si no hay compromiso funcional se puede considerar los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), amantadina o anticolinérgicos. Si tienen compromiso funcional, en los mayores de 65 años y con deterioro cognitivo se recomienda iniciar con levodopa, vigilando la aparición de alucinaciones y trastornos de la conducta (Marín et al., 2018).

Con el avance de la enfermedad y el tratamiento a largo plazo con levodopa, los pacientes desarrollan complicaciones motoras. Un ejemplo de estas son las oscilaciones de un estado funcional bueno a otro malo, la mayoría de veces de forma previsible, con una relación clara con las tomas de la medicación. Estas oscilaciones se definen como fluctuaciones motoras, estas pueden acompañarse de: síntomas cognitivos (inquietud, angustia, alteraciones de la atención o memoria); síntomas autonómicos (enrojecimiento facial, náuseas, sudoración, taquicardia, alteraciones de la presión arterial) y síntomas somáticos (acatisia, dolores y calambres musculares en las extremidades o en la cara). Dentro de las fluctuaciones motoras, las más comunes son las del tipo previsible o conocidas como el fenómeno de "wearing off" o deterioro de dosis predecible. Este consiste en una disminución del efecto de una dosis de levodopa, cuando se acerca la siguiente dosis, esta latencia pueden aumentar con el tiempo de la enfermedad y del tratamiento con levodopa (Zarranz, 2018).

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo del fenómeno de “wearing off” no solo se encuentran la progresión de la enfermedad y el tiempo de uso de la levodopa. Sino también se pueden incluir a la dosis diaria de levodopa (la cual puede variar a lo largo del tiempo, en cantidad y en fraccionamiento de la dosis), a la farmacocinética (la administración discontinua del fármaco, la vida media corta, la biodisponibilidad deficiente y la ventana terapéutica estrecha) y la farmacodinámica de la levodopa (Tambasco et al., 2018).

Finalmente, al ser considerada una enfermedad de rápido avance y de alta prevalencia a nivel mundial, es necesario que una gran densidad de investigaciones recaiga sobre ella, para fortalecer las medidas de prevención, diagnósticas, terapéuticas y de reducción de la iatrogenia. Además, que esta enfermedad se circunscribe dentro del ámbito de los pacientes pluripatológicos y geriátricos. Por ende, es muy relevante evitar la polifarmacia en estos, debido a la gran cantidad de interacciones que puedan ocurrir entre los fármacos. El tratamiento con levodopa es el más usado en la Enfermedad de Parkinson, pero también está plagado de efectos adversos precoces y tardíos. Uno de los más comunes son las fluctuaciones motoras. Por ello es necesario poner el énfasis científico adecuado en ellas.

En este contexto, la investigación plantea la siguiente pregunta: "¿Existe asociación entre la dosis diaria de levodopa y el desarrollo del fenómeno de “wearing off”, en los pacientes con enfermedad de Parkinson el hospital EsSalud III-Chimbote?"

1.2.OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.2.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar si la dosis diaria de levodopa se asocia significativamente como factor riesgo de desarrollar el fenómeno de “wearing-off” en pacientes con enfermedad de Parkinson del Hospital EsSalud III-Chimbote durante el año 2024.

1.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar la duración del tratamiento con levodopa asociado al desarrollo del fenómeno de “wearing off” entre los casos y los controles con enfermedad de Parkinson del Hospital EsSalud III-Chimbote durante el año 2024.

2. Evaluar si la dosis diaria de levodopa se asocia con el riesgo de “wearing-off” por parte de los pacientes con enfermedad de Parkinson del Hospital EsSalud III-Chimbote durante el año 2024.
3. Identificar otros factores de riesgo potenciales asociados al “wearing-off”, como la edad, sexo, edad de inicio de la enfermedad y el tiempo de uso de la levodopa, en pacientes con enfermedad de Parkinson del Hospital EsSalud III-Chimbote durante el año 2024.

1.3. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

1.3.1. HIPÓTESIS NULA (H_0):

La dosis de levodopa no está asociada al desarrollo del fenómeno “wearing off” en los pacientes con enfermedad de Parkinson del hospital EsSalud III-Chimbote.

1.3.2. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN (H_1):

La dosis de levodopa es un factor de riesgo significativo para el desarrollo del fenómeno “wearing off” en los pacientes con enfermedad de Parkinson del hospital EsSalud III-Chimbote.

1.4. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA

La Enfermedad de Parkinson es una patología neurodegenerativa caracterizada por alteraciones del movimiento; como temblor, enlentecimiento y rigidez. Según Zarranz (2018) la prevalencia mundial de la enfermedad es de 0.15 %, la cual aumenta con la edad y una incidencia anual de casi 0.2%, la cual está yendo en aumento. Según el Instituto Nacional de Ciencias Neurológica en el Perú hay aproximadamente 30 mil casos diagnosticados con Párkinson. 0.4% de las personas mayores de 40 años sufre esta enfermedad. Además, 1% de los mayores de 65 años están diagnosticados de este mal. En 2016 se calculó que había 6,1 millones de personas en el mundo con esta enfermedad, representando un aumento de más del doble de la cifra de 1990 (2,5 millones). Se prevé que para el 2040 habrá alrededor de 17 millones. Esto la convierte en la enfermedad neurológica de más rápido crecimiento mundial, según la carga global de enfermedad. Este aumento se puede explicar por la interacción de múltiples factores, como el envejecimiento poblacional, exposición a factores ambientales (ciertos tóxicos y la disminución del tabaquismo) y mejoras diagnósticas (Saavedra et al., 2019).

Por lo anterior, la enfermedad de Parkinson se ha convertido en un problema de salud global muy importante, ya que es una de las enfermedades neurodegenerativas más

comunes y la de más rápido crecimiento alrededor de todo el mundo. Además, debido al gran impacto global de la Enfermedad de Parkinson en la población y al impacto en la calidad de vida de los que la sufren, es importante mejorar diagnóstico y el manejo de esta enfermedad para tratar de evitar las pérdidas de años saludables por muerte prematura y discapacidad permanente, provocadas por las complicaciones principalmente tardías que conlleva padecer esta patología. La patogenia de estas complicaciones es muy compleja y se entrelazan varios tipos de factores relacionados con la propia enfermedad, el envejecimiento y los efectos de la terapia farmacológica usada.

Dentro del manejo farmacológico, el más usado es la levodopa. El consumo de este fármaco lleva consigo efectos adversos siendo una de las más comunes las fluctuaciones motoras. Estas les generan a mediano y largo plazo un gran nivel de discapacidad y afectan la realización de actividades personales y de autocuidado. Por lo tanto, provocan un gran impacto en la calidad de vida de los enfermos en el aspecto físico, mental y social, aumentando la carga de enfermedad mundial.

Por último, la relevancia de esta investigación es su uso clínico en la terapia farmacológica con levodopa de la Enfermedad de Parkinson. Ya que hasta ahora es el tratamiento médico definitivo de la enfermedad. Prácticamente todos los que sufren de Enfermedad de Parkinson, terminan usando levodopa. Pero el uso de este medicamento está influido por factores médicos, propio de la enfermedad y la adhesión al tratamiento del fármaco. En primer lugar, los médicos generales y/o especialistas en neurología pueden llegar a prescribir de forma desmedida sin recaer en los graves efectos adversos de este fármaco, esto supone una grave afrenta a la calidad de vida de los pacientes. Luego, la adhesión del fármaco influye y constituye una variable de la investigación, sobre todo la sobredosificación del mismo por parte del paciente. Esto se debe a una mala apreciación de la respuesta al tratamiento.

1.5.LIMITACIONES

Las principales limitaciones que se identificaron en el estudio fueron las siguientes:

- En primer lugar, aspectos inherentes a la unidad de análisis, que pudieron influir en el desarrollo de la investigación, como una proporción de datos clínicos de la evolución de la enfermedad de Parkinson que no fueron notificados adecuadamente en las historias clínicas de la población por analizar, ya sea debido a la dificultad para entender las preguntas o el deseo de presentar respuestas que se consideren socialmente adecuadas (**sesgo de información**). Además, los pacientes pudieron omitir datos pertinentes por olvido o dificultad para recordar (**sesgo de memoria**).

- Por otro lado, dado que la muestra estuvo compuesta únicamente por pacientes que asisten al hospital de Chimbote y el muestreo fue por conveniencia, pudo no representar adecuadamente a la población general de pacientes con la enfermedad, lo que limita la generalización de los resultados (**sesgo de selección**).
- Finalmente, existen posibles variables confusoras que posiblemente no fueron controladas de manera adecuada en el estudio, las cuales pudieron distorsionar los resultados. Por ejemplo, factores como el tiempo de uso de la levodopa pudo tener una influencia en los resultados del estudio (**falta de control de variables confusoras**).

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

Raja et al. (2020) en un estudio de casos y controles titulado: “Los factores de riesgo para el fenómeno de wearing off en la enfermedad de Parkinson”, determinaron los factores de riesgo que conducen a la manifestación del fenómeno de “wearing off” entre los pacientes de un hospital de atención terciaria en Pakistán. Incluyeron en el estudio a un total de 101 pacientes que tenían EP. Los asignaron aleatoriamente a dos grupos: pacientes que tenían fenómeno de “wearing off” (59) y pacientes que no experimentaron el fenómeno de “wearing off” (42). El fenómeno “wearing off” fue significativamente mayor en aquellos que habían tenido un inicio más temprano de Parkinson (59 ± 10 vs. 65 ± 8) y habían tenido la enfermedad por más tiempo ($7,9 \pm 5,1$ vs. $5,6 \pm 3,1$). Otros hallazgos incluyeron que hubo más riesgo de “wearing off” en aquellos con mayor duración del tratamiento con levodopa ($6,9 \pm 4,9$ vs. $3,1 \pm 2,8$) y que la dosis media diaria de levodopa (mg/día) en el grupo de los casos fue mayor frente a la del grupo control (560 ± 273 vs. 320 ± 118). En conclusión, este estudio demostró que los factores más importantes para el desarrollo del fenómeno de “wearing off” fueron la duración del tratamiento con levodopa y la dosis de levodopa.

Cilia et al. (2014), en un estudio multicéntrico titulado: “La era moderna de la enfermedad de Parkinson anterior a la levodopa: perspectivas sobre las complicaciones motoras en el África subsahariana”, investigaron si la aparición de complicaciones motoras está relacionada principalmente con la duración de la terapia con levodopa o con factores relacionados con la enfermedad. Se estudió una cohorte de pacientes con enfermedad de Parkinson en Ghana, donde el inicio de la levodopa ocurre muchos años después del inicio de la enfermedad. El diseño del estudio incluyó un análisis transversal de casos y controles entre 2008 y 2012. 91 pacientes cumplieron los criterios y se compararon con 2282 pacientes italianos. Las características demográficas, la frecuencia y la gravedad de los síntomas fueron comparables entre las dos poblaciones. Al inicio, la proporción de pacientes ghaneses con fluctuaciones motoras y discinesias fue del 56% y el 14%, respectivamente. Aunque la terapia con levodopa se introdujo más tarde en Ghana (4,2 frente a 2,4 años), la duración de la enfermedad en el momento de la aparición de fluctuaciones motoras y discinesias fue similar. La duración de la enfermedad y la dosis diaria de levodopa (mg/kg) se asociaron con complicaciones

motoras, pero la duración de la enfermedad al inicio de la levodopa, no. Por lo tanto, concluyeron que, las fluctuaciones motoras y las discinesias no están asociadas con la duración de la terapia con levodopa, sino más bien con una mayor duración de la enfermedad y una dosis diaria de levodopa más alta.

Olanow et al. (2013) en un ensayo clínico titulado: “Factores predictivos del desarrollo de discinesia inducida por levodopa y efecto wearing off en la enfermedad de Parkinson”, determinaron el efecto de la dosis de levodopa y otros factores de riesgo sobre el desarrollo de discinesia y el efecto “wearing off”. Se investigó la población del estudio Stalevo sobre la evaluación de la reducción de la discinesia en la enfermedad de Parkinson que comparó el inicio de la terapia con levodopa/carbidopa vs levodopa/carbidopa/entacapona en pacientes con enfermedad de Parkinson. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir levodopa/carbidopa/entacapona (n=373) o levodopa/carbidopa (n=372). Se realizaron evaluaciones ciegas del fenómeno de “wearing off” durante las 134 a 208 semanas que duró el estudio. Los factores que predijeron el fenómeno de “wearing off”, en orden de importancia fueron: dosis más alta de levodopa edad temprana al inicio, sexo femenino y mayor gravedad de la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson Parte II y Parte III inicial. Concluyeron que, el riesgo de desarrollar el fenómeno de “wearing off” estuvo estrechamente relacionado con la dosis de levodopa especialmente las dosis más altas (>600 mg/día). Además, esta fue, al mismo tiempo, un predictor independiente del desarrollo del fenómeno “wearing-off”.

Destée et al. (2009), en un ensayo clínico aleatorizado y abierto titulado: “¿Existe alguna diferencia entre Levodopa/ inhibidor de dopa-descarboxilasa/ entacapona y levodopa/inhibidor de dopa-descarboxilasa?: Estrategias de fraccionamiento de dosis en pacientes con enfermedad de Parkinson que experimentan reaparición de síntomas debido al fenómeno wearing off”, compararon dos estrategias para manejar la reaparición de los síntomas debido al fenómeno de “wearing off”. Los pacientes que recibían 3 dosis diarias de levodopa/ inhibidor de la dopa-descarboxilasa fueron asignados aleatoriamente al grupo con entacapona o al grupo con fraccionamiento de la dosis. Después de 1 mes de tratamiento, se hizo un seguimiento de los pacientes durante 1 año. Una mayor proporción de pacientes tratados con levodopa/ inhibidor de dopa-descarboxilasa/ entacapona tuvieron éxito en el tratamiento en comparación con los

pacientes con dosis fraccionadas, según las puntuaciones de la Impresión Clínica Global de Cambio de los investigadores al mes (68 frente a 59 %) y al año (60 frente a 51 %). El tiempo medio “off” (tiempo con síntomas) mejoró en ambos grupos al mes y al año, a pesar de un aumento de la dosis diaria media de levodopa en el grupo de fraccionamiento de dosis.

Hauser et al. (2006), en un ensayo clínico aleatorizado titulado: “Factores asociados al desarrollo de fluctuaciones motoras y discinesias en la enfermedad de Parkinson”, evaluaron los factores asociados con el desarrollo de fluctuaciones motoras y discinesias y la secuencia en que ocurren en pacientes individuales. Para lo cual realizaron seguimiento de los sujetos, de un ensayo clínico aleatorizado que comparaba el clorhidrato de pramipexol y la levodopa como tratamiento inicial para la EP, durante 48 a 58 meses y se evaluó la presencia de fluctuaciones motoras y discinesias cada 3 meses. Se obtuvo como resultado que 189 (62,8%) desarrollaron complicaciones motoras. De ellos, 71 (37,6%) desarrollaron fluctuaciones, pero no discinesias; 48 (25,4%) desarrollaron fluctuaciones antes de discinesias y 14 (7,4%) desarrollaron ambas al mismo tiempo. Los factores asociados con la aparición temprana de fluctuaciones motoras fueron la dosis acumulada de levodopa, la dosis equivalente acumulada de levodopa y la aparición de discinesias. Los factores asociados con la aparición posterior de fluctuaciones motoras fueron la edad de inicio de 65 años o más y el tratamiento con pramipexol. En conclusión, las dosis acumuladas más altas de levodopa se asociaron con la aparición más temprana de complicaciones motoras. Las fluctuaciones motoras y las discinesias parecen estar interrelacionadas porque la presencia de una de ellas se asocia con el desarrollo más temprano de la otra.

Fahn et al. (2004), en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo titulado: “Levodopa y progresión de la enfermedad de Parkinson”, evaluaron a 361 pacientes con enfermedad de Parkinson que fueron asignados para recibir levodopa en una dosis diaria de 150 mg, 300 mg y 600 mg, o un placebo equivalente durante un período de 40 semanas para luego someterse a la retirada del tratamiento durante 2 semanas. El resultado primario fue un cambio en las puntuaciones en la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson entre el inicio y las 42 semanas. La gravedad del parkinsonismo aumentó más en el grupo placebo que en todos los grupos que recibieron levodopa: la diferencia media entre la puntuación total al inicio y a las 42

semanas fue de 7,8 en el grupo placebo, 1,9 en el grupo que recibió levodopa en dosis de 150 mg diarios, 1,9 en los que recibieron 300 mg diarios y -1,4 en los que recibieron 600 mg diarios. Por otra parte, los sujetos que recibieron la dosis más alta de levodopa tuvieron significativamente más complicaciones motoras como el fenómeno “wearing off” y las discinesias que los que recibieron placebo.

La Asociación Americana de Medicina (2000), en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego multicéntrico y de grupos paralelos titulado: “Pramipexol vs levodopa como tratamiento inicial para la enfermedad de Parkinson”; compararon el desarrollo de complicaciones motoras dopaminérgicas después del tratamiento inicial de la enfermedad de Parkinson temprana con pramipexol vs levodopa. Se estudiaron 301 pacientes con enfermedad de Parkinson temprana que requirieron terapia dopaminérgica en 22 centros médicos de Estados Unidos y Canadá. 151 sujetos fueron asignados para recibir pramipexol (0,5 mg 3 v/día), con placebo de levodopa y 150 sujetos para recibir carbidopa/levodopa, (25 mg/100 mg 3 v/día) con placebo de pramipexol. El tratamiento inicial con pramipexol resultó en un desarrollo significativamente menor de fenómeno de “wearing off”, fluctuaciones motoras “On-Off”, o discinesias (28%) en comparación con levodopa (51%) (HR: 0,45). La mejoría media en la puntuación total de la Escala de Calificación Unificada de la Enfermedad de Parkinson desde el inicio hasta los 23,5 meses fue mayor en el grupo de levodopa que en el grupo de pramipexol (9,2 vs 4,5). En conclusión, los pacientes que recibieron tratamiento inicial para la enfermedad de Parkinson con pramipexol desarrollaron menos complicaciones motoras que aquellos que recibieron terapia con levodopa.

2.2 MARCO CONCEPTUAL

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad degenerativa de las neuronas dopaminérgicas, que se desarrolla a lo largo de muchos años, cuya clínica es un síndrome que consiste en temblor al reposo, rigidez “en rueda dentada” y bradicinesia o acinesia. Además, se denomina parkinsonismo a otros procesos diversos que generan este síndrome, pero con neuropatología diferente. (Zarranz, 2018) (Micheli, 2016)

La etiología de la Enfermedad de Parkinson aún es desconocida. Se considera multifactorial interactuando: Factores naturales como edad, degeneración neuronal natural y selectividad lesional (la degeneración neuronal es máxima en la pars compacta

de la sustancia negra, intermedia en el área tegmental ventral y mínima en la sustancia gris periacueductal); factores ambientales, como la ingesta de agua no salubre puede estar relacionada y la exposición a tóxicos como herbicidas o insecticidas, a la N-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina, una toxina presente en algunas drogas y la rotenona, un tóxico del complejo I mitocondria y factores genéticos tales como, los 20 loci PARK descubiertos, mutaciones en CHCH2, haplotipo H1 del gen de la proteína τ y en los parkinsonismos hereditarios están involucrados las mutaciones en SNCA o LRRK2, el cual está relacionado con degeneración de la pars compacta de la sustancia negra y la consecuente escasez de dopamina en el cuerpo estriado. El efecto de estos es doble, provocando por una parte la muerte de la población neuronal dopaminérgica y la acumulación de proteínas anormales en las mismas. La patología molecular involucrada en la génesis de la Enfermedad de Parkinson es la degradación anormal de la α -sinucleína, cuyos oligómeros son neurotóxicos. La α -sinucleína anormal forma fibrillas insolubles que se depositan en el citoplasma de las neuronas formando los cuerpos de Lewy y las neuritas Lewy en las neuritas. La clínica motora se relaciona bien con la pérdida neuronal en la SN, pero no necesariamente con la densidad de inclusiones anormales (Zarranz, 2018).

En los últimos años la relación entre el intestino y el cerebro humano ha abierto muchas nuevas oportunidades para comprender y quizás explicar la patología neurológica, especialmente en la enfermedad de Parkinson. La asociación entre esta y el intestino surgió de cuidadosas investigaciones sobre la historia natural de la enfermedad, mostrando que los síntomas gastrointestinales preceden a los síntomas motores y que los cuerpos de Lewy son detectables en el intestino antes de que aparezcan en el sistema nervioso central, lo que lleva a la hipótesis de que el origen de la misma se encuentra en el intestino. Esta relación se corrobora además por el hecho de que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson (Costa et al., 2023).

La Enfermedad de Parkinson afecta a todas las razas y sexos, con un tenue predominio masculino. La prevalencia de la enfermedad se acepta generalmente en un rango de 0.1 a 0.2% y la incidencia anual es de 0.01-0.02%, la prevalencia aumenta con la edad; 0.6% de personas entre los 65 y 69 años, y 5%, entre 85 y 89 años. Es excepcional en los menores de 30 años (Enfermedad de Parkinson juvenil) y poco frecuente entre los 30 y

40 años (Enfermedad de Parkinson precoz). Entre los parkinsonismos juveniles o precoces con herencia autosómica recesiva, la principal etiología, son las mutaciones en el gen PARK-2. El riesgo de presentar una Enfermedad de Parkinson en parientes de primer grado está aumentado por razones genéticas no definidas. (Zarranz, 2018)

La enfermedad de Parkinson está presente a nivel mundial afectando todas las razas. Tiene una prevalencia de 0.01% habitantes y en la población mayor de 65 años es de 1% habitantes con una discreta mayor afectación en hombres que en mujeres. En el Perú se ha encontrado una distribución homogénea en el país (Micheli, 2016) (Romaní, 2020).

En las mujeres, el desarrollo de la EP sintomática puede retrasarse por niveles fisiológicos más elevados de dopamina estriatal, posiblemente debido a la actividad de los estrógenos. Esto podría explicar las observaciones epidemiológicas de menor incidencia y mayor edad de inicio en las mujeres. Las mujeres también presentaron más a menudo con temblor que, a su vez, se asocia con un deterioro motor más leve y degeneración estriatal. En conjunto, estos hallazgos sugieren un fenotipo más benigno en mujeres con EP (Haaxma et al., 2007).

La Enfermedad de Parkinson tiene una larga fase premotora de muchos años en la que los síntomas más frecuentes y reconocibles son: hiposmia, disautonomía (constipación, impotencia sexual, hipotensión ortostática, disuria), somnolencia, alteración del sueño REM, trastornos psiquiátricos. Luego, los síntomas iniciales pueden ser sutiles, como cambios de carácter o lentitud de movimiento, que en ocasiones se confunde con depresión y senectud. Los signos y síntomas motores capitales de la Enfermedad de Parkinson son la bradicinesia, la rigidez y el temblor en reposo, muy a menudo de comienzo hemicorporal; los trastornos de la marcha, equilibrio y postura son más tardíos en la evolución. La bradicinesia es la lentitud para la realización de movimientos voluntarios o automáticos. Los primeros síntomas de esta suelen ser la dificultad para realizar los movimientos finos y movimientos repetidos. La rigidez es un estado continuo de tensión y firmeza muscular que dificulta el desplazamiento articular y se manifiesta al explorador cuando realiza los movimientos pasivos de las articulaciones y cabeza del paciente. Por último, el temblor parkinsoniano es en reposo, disminuye en los movimientos voluntarios, de predominio distal con una frecuencia de 4-6 Hz, de flexo-supinación de los dedos de la mano y pronosupinación de la muñeca. Un enfoque para la subtipificación de la Enfermedad de Parkinson consta de 3 grupos: Leve de predominio

motor, con una edad de inicio más temprana, síntomas motores y no motores leves, progresión lenta y buena respuesta a la medicación; intermedio, edad de inicio intermedia, sintomatología y respuesta moderada a los medicamentos; y por último el tipo maligno difuso, síntomas motores basales acompañados de trastorno de conducta del sueño REM, deterioro cognitivo leve, hipotensión ortostática, peor respuesta a levodopa, más disfunción dopaminérgica prominente en tomografía por emisión de fotón único del transportador de dopamina, más atrofia en vóxeles de resonancia magnética específicos, relación baja de β -amiloide y β -amiloide/t-tau en el líquido cefalorraquídeo y rápida progresión (Zarranz, 2018) (Armstrong y Okun, 2020) (Núñez, 2014).

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson es netamente clínico (historia clínica y examen físico). La anamnesis debe contener los síntomas motores y no motores. Los antecedentes familiares de primer grado con Enfermedad de Parkinson incrementan el riesgo de presentación de una Enfermedad de Parkinson. Los criterios de diagnóstico clínico para la Enfermedad de Parkinson requieren un individuo con parkinsonismo, definido como bradicinesia, temblor en reposo y rigidez. Para una Enfermedad de Parkinson clínicamente establecido (con certeza en la presentación clínica pero sin confirmación histopatológica), los individuos también necesitan cumplir al menos 2 de 4 criterios de apoyo: (1) temblor en reposo, (2) un temblor dramático mejoría con terapia dopaminérgica (p. ej., carbidopa-levodopa), (3) la presencia de discinesias inducidas por levodopa, o (4) la pérdida olfativa o simpática cardíaca denervación del miocardio con gammagrafía con yodo-123-meta-yodobencilguanidina (una prueba de imagen que evalúa la captación de noradrenalina cardíaca, que depende del sistema simpático posganglionar intacto, disminuida en la Enfermedad de Parkinson). En algunos contextos, la Enfermedad de Parkinson no se puede confirmar si el paciente está consumiendo fármacos que puedan ser más responsable de los signos y síntomas o si existen hallazgos que sugieran un diagnóstico alternativo (Armstrong y Okun, 2020) (Sociedad Española de Neurología, 2019).

La tomografía por emisión de fotón único del transportador de dopamina identifica la disfunción de la dopamina presináptica neuronal presente en la Enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos neurodegenerativos al demostrar una reducción captación de un marcador radiactivo que se une a los transportadores de dopamina en los ganglios basales. La sensibilidad y especificidad son muy altas (98%-100%) para detectar la pérdida de

células nigroestriatales en personas con parkinsonismo. En 2011, la Administración de Alimentos y Medicamentos aprobó las imágenes de tomografía por emisión de fotón único del transportador de dopamina para diferenciar la Enfermedad de Parkinson de otros diagnósticos como el temblor esencial, pero este examen no es rutinario. Solo son útiles cuando la presencia de parkinsonismo es incierta en el examen. Si un paciente tiene parkinsonismo inequívoco, las exploraciones suelen ser positivas y aportan poco a la evaluación diagnóstica. No se puede diferenciar entre la Enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos (atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, etc.) que también implican disfunción del transportador de dopamina. La resonancia magnética (RM) no suele ser útil para diagnosticar la Enfermedad de Parkinson. Los hallazgos específicos de RM (el índice de parkinsonismo por resonancia magnética, que es anormal en pacientes con parálisis supranuclear progresiva) puede ayudar a diferenciar la Enfermedad de Parkinson de otros parkinsonismos. Las alteraciones extensas por enfermedad cerebrovascular o lagunas en los ganglios basales en la RM sugieren una participación vascular. La gammagrafía miocárdica con yodo-1,2,3-meta-yodobencilguanidina ayuda a evaluar la disfunción del nervio simpático, que ocurre comúnmente como parte de los parkinsonismos (Armstrong y Okun, 2020) (Sociedad Española de Neurología, 2019).

Los tratamientos farmacológicos para los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson se basan principalmente en dopamina. Las preparaciones de levodopa, agonistas de la dopamina e inhibidores de la monoaminoxidasa-B (IMAO-B) son terapias iniciales útiles. Para individuos jóvenes con temblor prominente. Los agentes anticolinérgicos (trihexifenidilo) son útiles, pero se requiere precaución debido a los potenciales efectos adversos, específicamente de índole cognitiva. Aunque anteriormente muchos médicos evitaban la levodopa por tratamiento temprano de la enfermedad de Parkinson, investigaciones recientes no favorecen este enfoque. Un ensayo (PD MED) encontró que los individuos asignados aleatoriamente para iniciar tratamiento con levodopa tuvieron beneficios de movilidad pequeños pero persistentes 7 años después, la media tuvo 1,8 puntos de mejoría en la subescala de movilidad del cuestionario de la enfermedad de Parkinson-39 (PDQ-39) en comparación con individuos inicialmente tratados con agonistas de la dopamina o IMAO-B. El rendimiento de las actividades de vida diaria (ADL) también fue mejor en grupo de inicio de levodopa durante 7 años (la media tuvo 1,9 puntos de mejora en la Enfermedad de Parkinson. Los participantes en

quienes se inició levodopa primero también fueron más propensos a desarrollar discinesia con un cociente de riesgos instantáneos (HR) de 1,52; pero no hubo diferencias en las fluctuaciones motoras entre grupos (HR: 1,11). Armstrong y Okun (2020) y el Ministerio de Salud de Perú (2016)

La levodopa es un precursor de los neurotransmisores monoaminérgicos (dopamina y noradrenalina). Esta sustancia deriva a su vez de un aminoácido, conocido como tirosina. Medio siglo de investigación sobre la neuroquímica de la levodopa ha ampliado la identidad de esta molécula más allá de un simple intermediario transitorio en la vía de síntesis de catecolaminas. Porque la levodopa carece de funciones relacionadas con la incorporación a las proteínas. Sin embargo, varias acciones fisiológicas únicas han sido identificadas. Una es servir directamente como neurotransmisor “clásico” dependiente de Ca. Esta propiedad se observó en varias regiones del cerebro (incluido el hipocampo CA1, los núcleos hipotalámicos supraóptico y paraventricular y el tracto solitario). La levodopa también actúa en otros sitios del sistema nervioso central y con propiedades neuromoduladores diferentes a las de la dopamina. Entre estos está la regulación negativa relacionada con la dosis de la enzima que cataliza su conversión en dopamina (amino-L-aromático descarboxilasa ácida). Los fármacos que inhiben la actividad sistémica de amino-L-aromático descarboxilasa ácida en el exterior del SNC también están limitados en el alcance de su comportamiento. A pesar que la coadministración con carbidopa o benserazida puede disminuir notablemente la conversión sistémica de levodopa a dopamina, ninguno de los fármacos logra un efecto completo cuando se dosifica en la ingesta diaria convencional de 75 a 100 mg. La carbidopa suplementaria puede mejorar o lograr una mayor inhibición de la descarboxilasa y, en consecuencia, aumento de la biodisponibilidad de levodopa. Este abordaje para disminuir el metabolismo de primer paso de levodopa puede proporcionar alguna mejora clínica. Las formulaciones orales de levodopa suelen tardar al entre 20 - 30 minutos en surtir efecto, pero dependen de muchos factores, como la ingesta de proteínas, la tasa de vaciado gástrico y el estreñimiento. (LeWitt, 2014) (Zarranz, 2018) (Sociedad Española de Neurología, 2019).

Hubo una mayor probabilidad de suspender el medicamento del estudio entre los participantes asignados al azar para comenzar con inhibidores de la MAO-B (72%) o agonistas de la dopamina (50%) que entre los participantes aleatorizados para recibir levodopa (7%), generalmente debido a eventos adversos. Más del 40% de los individuos

tratados con agonistas dopaminérgicos orales (ropinirol, pramipexol) experimentan trastornos del control de impulsos (ludopatía, gastos compulsivos, hipersexualidad, conducta alimentaria y uso compulsivo de medicamentos). Para seleccionar la estrategia idónea para iniciar el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson requiere una toma de decisiones con la participación del paciente, donde se considerará los beneficios y riesgos. El uso de levodopa produce más mejoras funcionales, pero aumenta el riesgo de complicaciones motoras, particularmente con dosis más altas. Los inhibidores de la MAO-B y los agonistas de la dopamina están asociados con un alivio de los síntomas menos sólidos pero menor riesgo de complicaciones motoras. En última instancia, la mayoría de las personas con enfermedad de Parkinson usan medicamentos de múltiples clases para alcanzar beneficios complementarios al limitar las dosis altas de medicamentos y los eventos adversos relacionados (Armstrong y Okun, 2020).

El tratamiento inicial de la enfermedad de Parkinson con levodopa es notablemente eficaz. Sin embargo, con el tratamiento crónico con levodopa y con la progresión de la enfermedad, la gran mayoría de los pacientes comienzan a experimentar fluctuaciones de su funcionalidad motora relacionadas con el momento de la dosis de levodopa, denominadas fluctuaciones motoras, combinadas con una variedad de movimientos involuntarios anormales o discinesia; las cuales en conjunto conforman las complicaciones motoras relacionadas al uso de la levodopa más comunes. Además, algunos pacientes con enfermedad de Parkinson también experimentan fluctuaciones motoras espontáneas (es decir, que no están relacionadas con la toma de la medicación). La presencia de fluctuaciones motoras es casi invariable en los pacientes con enfermedad de Parkinson y su ausencia después de varios años de terapia con levodopa sugiere que un parkinsonismo atípico. Las complicaciones motoras tienen un impacto significativo en la funcionalidad y calidad de vida. La fenomenología y la relación temporal de las complicaciones motoras con la dosificación de levodopa son útiles para caracterizarlas (Fox y Lang, 2008).

Los factores de riesgo más importantes para las complicaciones motoras son: la progresión de la enfermedad (estudios epidemiológicos reportan una incidencia del 10% por año, luego de 4 - 6 años, entre el 40 - 50 % pueden experimentarlas y entre 80 y 100 % después de 10 años); la dosis diaria (dosis más altas de levodopa se asocian con un mayor riesgo de desarrollar discinesias inducidas por levodopa y fluctuaciones motoras).

De acuerdo con estos, se sugirió en un artículo reciente que estas no estarían asociadas en sí con la duración del tratamiento con levodopa, sino más bien con una duración más prolongada de la enfermedad y una dosis diaria más alta. En tercer lugar, la farmacocinética de la levodopa también juega un rol importante, dentro de la cual el vaciamiento gástrico es uno de los principales influyentes para su biodisponibilidad. Un retraso en el vaciamiento, supone una entrega retardada de levodopa a los sitios de absorción intestinal, aumentando la descarboxilación presistémica y dando como resultado una reducción de la absorción. Otros factores de riesgo incluyen un inicio joven de la enfermedad de Parkinson (un estudio informó intervalos medianos de 3 años para el desarrollo de complicaciones en pacientes de inicio joven, mientras que, en los de inicio mayor, fueron de 4 - 6 años) y el género femenino (estudios han sugerido que la prevalencia del desgaste es aproximadamente un tercio mayor entre las mujeres que entre los hombres). Sin embargo, esto último no ha sido consistente. Aún no se conoce el motivo del aparente riesgo, pero se sugiere que esté relacionado con pesos corporales relativamente bajos o los efectos de niveles bajos de estrógeno. Sobre el peso corporal, estudios recientes han demostrado que es más relevante la dosis diaria de levodopa por kilogramo, que la absoluta (Freitas et al., 2017) (Ahlskog y Muentner, 2001).

Las fluctuaciones motoras están definidas como las variaciones, falta de respuesta adecuada, poca duración del beneficio y en ocasiones respuesta clínica impredecible a una dosis de levodopa. El paciente presenta periodos con menor beneficio farmacológico a la levodopa y reaparición de los síntomas parkinsonianos, que son los denominados periodos “Off”. Estos se suelen alternar con fases de mejoría de los síntomas después de la administración de una dosis de levodopa, descritos como estado “On”, y en los que se pueden presentar movimientos involuntarios denominados discinesias. A medida que avanza la enfermedad, la duración del efecto de la levodopa se acorta y los pacientes a menudo necesitan reducir el intervalo de tiempo entre dosis y/o aumentar las dosis individuales. La pérdida de una respuesta suave y duradera a la levodopa da como resultado distintos tipos de fluctuaciones motoras. (Freitas et al., 2017) (Sociedad Española de Neurología, 2019).

La fisiopatología de las fluctuaciones es muy compleja, y se ha atribuido a una combinación de factores farmacocinéticos y farmacodinámicos. La farmacocinética de la

levodopa no cambia a lo largo de la enfermedad, pero la manera de administrar por vía oral en pulsos que producen niveles muy cambiantes es antifisiológica. Al principio del tratamiento con levodopa las terminales dopaminérgicas del sistema nigroestriado son capaces de almacenar cierta cantidad de levodopa que permite su acción durante un tiempo más prolongado y al margen de los niveles de levodopa en sangre. Conforme avanza la degeneración de las neuronas dopaminérgicas, ese efecto compensatorio se pierde, y el sistema dopaminérgico queda sometido a sucesivas oleadas de levodopa. Esta combinación de circunstancias provoca la aparición de las fluctuaciones motoras y discinesias inducidas por levodopa. (Zarranz, 2018).

La respuesta a la levodopa se suele dividir en tres franjas de tiempo: El “inicio de beneficio de dosis”, cuando el paciente nota el primer beneficio y paso a estado “On”, el “pico de dosis” o máximo beneficio y el “fin de dosis”, cuando reaparecen los síntomas parkinsonianos o paso al estado “Off”. Esta división se puede utilizar para diferenciar las diferentes clases de fluctuaciones motoras. Existen diferentes tipos de fluctuaciones motoras, dentro de las cuales se encuentran algunas más impredecibles como: el “off” súbito impredecible y las fluctuaciones on-off. Y otras más predecibles como: la acinesia matutina, el fallo de dosis, la respuesta parcial de la dosis, la respuesta retrasada de la dosis, el empeoramiento de inicio de dosis, el rebote de final de dosis y el deterioro de fin de dosis predecible o fenómeno de “wearing-off”. (Sociedad Española de Neurología, 2019)

Este último es el tipo de fluctuación motora más frecuente y que está relacionado fuertemente con la dosificación de la levodopa. Aunque no existe una definición consensuada del fenómeno del “wearing off”, algunos expertos lo definen como una reaparición gradual de los síntomas parkinsonianos al final de cada dosis de levodopa y se relaciona con los niveles plasmáticos de levodopa, otros lo han definido anteriormente como una recurrencia generalmente predecible de síntomas motores o no motores que precede a una dosis programada y que suele mejorar con la medicación antiparkinsoniana. Según esta definición, es la “previsibilidad” de la desaparición de la medicación lo que la diferencia de los fenómenos On-Off, que suelen ser impredecibles. Por último, para diferenciar el fenómeno “wearing off” de una respuesta parcial de la dosis (es decir, una dosis insuficiente), es necesario que el paciente haya tenido un período de respuesta estable a la levodopa. Se acepta generalmente que la aparición del desgaste es a menudo

uno de los primeros signos clínicos de que el paciente está entrando en una fase más compleja de la enfermedad. Con el paso del tiempo y la progresión de la enfermedad, la duración del beneficio de la levodopa se va acortando cada vez más. Cuanto más corto es el periodo de beneficio, más grave es el fenómeno de “wearing-off” (Sociedad Española de Neurología, 2019) (Bhidayasiri et al., 2015).

Finalmente, respecto al pronóstico de la Enfermedad de Parkinson, esta implica una neurodegeneración progresiva y aumento de la carga sintomática. En el estudio multicéntrico de Sydney, el 26% de los participantes diagnosticados con Enfermedad de Parkinson entre 1984-1987 vivió al menos 20 años. Los decesos relacionados con la enfermedad de Parkinson aumentan con la edad. Las causas de estos son similares a las causas en las cohortes sin Enfermedad de Parkinson, donde la muerte a menudo ocurre antes de la etapa avanzada de la enfermedad. Cuando las personas mueren por síntomas relacionados con la Enfermedad de Parkinson, la neumonía por aspiración es la causa más común. La progresión esperada es variable. En una evaluación clínico-patológica de los 3 subtipos: la supervivencia media después del diagnóstico fue de 8,1 años para el grupo maligno difuso; 13,2 años para el subtipo intermedio y 20,2 años para la forma leve de predominio motor. La mayoría de las personas con Enfermedad de Parkinson tiene una respuesta moderada a buena a la medicación dopaminérgica con levodopa, pero experimentan un aumento de los síntomas de la Enfermedad de Parkinson cuando una dosis de medicamento desaparece (períodos “Off”). Los períodos Off mejoran con la siguiente dosis y pueden ocurrir dentro de los 2 años siguientes de iniciar levodopa, pero su prevalencia aumenta con el tiempo (Armstrong y Okun, 2020).

CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. MATERIALES

3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

El método de estudio de la presente investigación fue de tipo observacional, analítico, caso-control y retrospectivo, ya que no hubo manipulación sobre las variables por parte del investigador. La información de un periodo de 12 meses fue obtenida mediante la revisión de historias clínicas de forma retrospectiva.

3.1.2. POBLACIÓN

La población estuvo conformada por los pacientes con Enfermedad de Parkinson del Hospital EsSalud III-Chimbote durante el año 2024.

3.1.3. UNIDAD DE ANÁLISIS

La unidad de análisis de la investigación correspondió al paciente con historia clínica digital de Enfermedad de Parkinson atendido en la consulta externa de Neurología del Hospital EsSalud III-Chimbote durante el año 2024.

3.1.4. MARCO MUESTRAL

Se tomó en cuenta las dos unidades de muestreo (una, conformada por pacientes con el fenómeno de “wearing off” que tenía una dosis diaria de levodopa mayor a 250 mg y otra, por pacientes sin fenómeno de “wearing off” que tenían una dosis diaria de levodopa mayor a 250 mg. De cada una se obtendrá el 50% del tamaño de la muestra.

3.1.5. MUESTRA

- a. **Muestreo:** Se realizó un muestreo poblacional no probabilístico por conveniencia.
- b. **Tamaño muestral:** El tamaño muestral fue calculado utilizando el programa “R-Studio”. Utilizando un nivel de confianza del 0.95, una diferencia mínima de 1 y una desviación estándar de 2, generó como resultado un tamaño muestral de 64 para cada unidad de muestreo. El cálculo se encuentra en el anexo N°02.
- c. **Criterios de Inclusión:**
Casos:

- Diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson confirmado por un neurólogo.
- Historia documentada de uso continuo de levodopa durante al menos 2 años.
- Historia documentada de dosis diaria de levodopa mayor a 125 mg
- Registros médicos con presencia del fenómeno de “wearing-off” o clínica de este.

Controles:

- Diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson confirmado por un neurólogo.
- Historia documentada de uso continuo de levodopa durante al menos 2 años.
- Historia documentada de dosis diaria de levodopa mayor a 125mg.
- Registros médicos con ausencia del fenómeno de “wearing-off” o clínica de este.

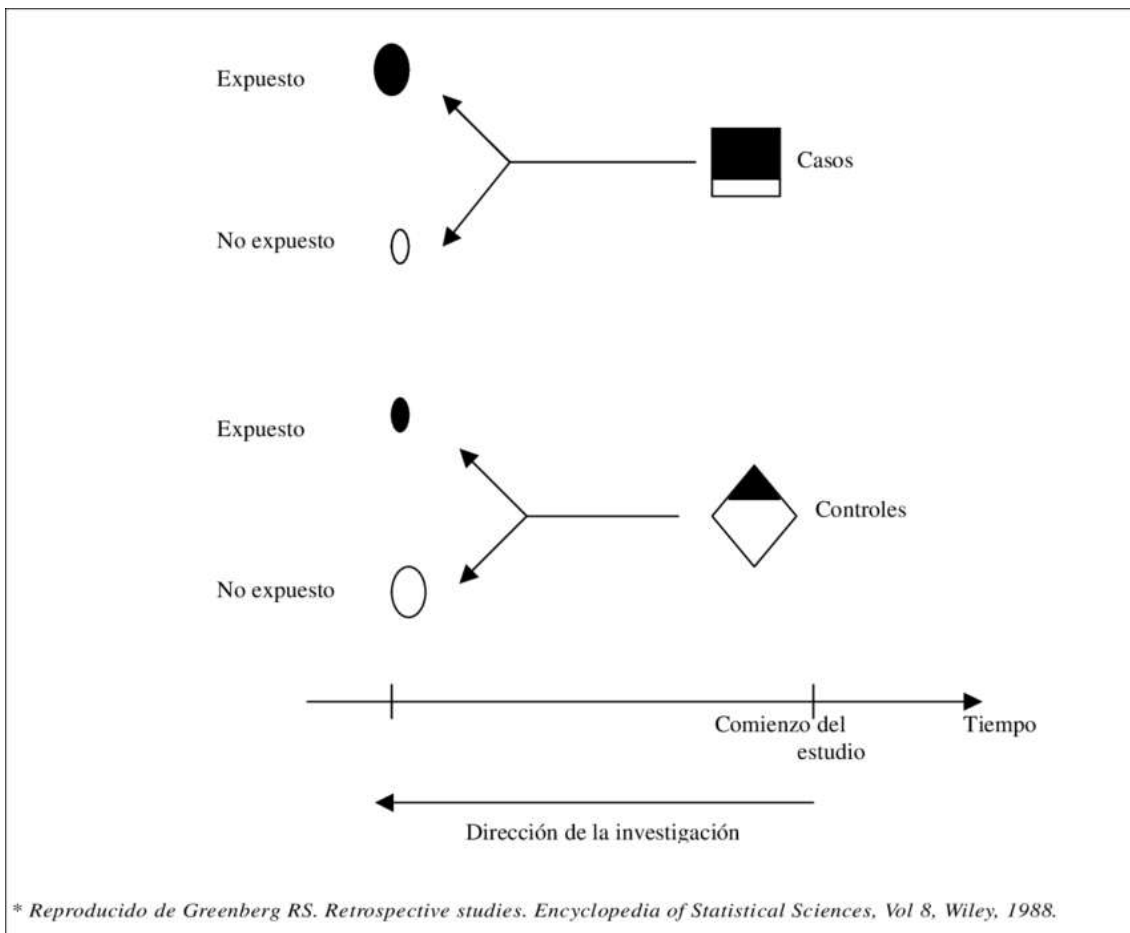
d. Criterios de Exclusión:

- Diagnóstico clínico de otra enfermedad neurodegenerativa.
- Uso continuo de levodopa menor a 2 años.
- Dosis diaria de levodopa menor a 125 mg
- Uso de otros fármacos que puedan influir en la eficacia de la levodopa y/o el fenómeno “wearing off” (agonistas dopaminérgicos, anti-COMT, IMAO, anticolinérgicos y/o amantadina).
- Historia de procedimientos quirúrgicos que puedan influir en la eficacia de la levodopa y/o el fenómeno “wearing off”, como la estimulación cerebral profunda

3.2. MÉTODOS

3.2.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

No experimental, de tipo observacional y analítico, adoptando un enfoque de casos y controles.



3.2.2. VARIABLES

a. Variables de estudio

- Variable dependiente: Fenómeno de “wearing off”
- Variable independiente: Dosis diaria de levodopa

b. Operacionalización de Variables (Ver página siguiente)

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable Dependiente	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Tipo de variable	Valores	Medios de Verificación
Fenómeno “wearing off”	Es la reaparición gradual de los todos síntomas parkinsonianos de una forma muy intensa al final de cada dosis de levodopa. La duración del beneficio de la levodopa es igual o inferior a 4 horas y se produce un declive regular y previsible de su efecto (Sociedad Española de Neurología, 2019).	Registro de un aumento muy intenso de todos los síntomas parkinsoniano (temblor, bradicinesia y rigidez al final de una dosis de levodopa, en la historia clínica de un paciente con enfermedad de Parkinson; al menos 1 hora antes de la siguiente dosis de levodopa.	Nominal	Cualitativa dicotómica	Si hay presencia del fenómeno “wearing off” No hay presencia del fenómeno “wearing off”	Ficha de recolección de datos
Variables Independiente	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Tipo de variable	Valores	Medios de Verificación
Dosis diaria de levodopa	Cantidad de levodopa consumida en un día por un paciente con	Cantidad de levodopa, medida en miligramos, consumida en 24 horas por	Ordinal	Cuantitativa discreta		

	Enfermedad de Parkinson (RAE, 2014).	un paciente con Enfermedad de Parkinson.				Ficha de recolección de datos
Tiempo de uso de la levodopa	Magnitud física que permite ordenar la secuencia de los sucesos, en este caso permite medir la duración del tratamiento con levodopa del paciente con Enfermedad de Parkinson (Zarranz, 2018).	Tiempo transcurrido (en años) desde cuando el paciente, con Enfermedad de Parkinson, inició su tratamiento con levodopa hasta cuando registró por primera vez el fenómeno de “wearing off”.	Ordinal	Cuantitativa discreta		Ficha de recolección de datos
Edad	Tiempo durante el cual ha vivido una persona contando desde su nacimiento hasta la actualidad (RAE, 2014).	Edad (en años), en la que presentó por primera vez el fenómeno de “wearing off”.	Razón	Cuantitativa discreta		Ficha de recolección de datos
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras (RAE, 2014).	Registro que aparece en la historia clínica.	Nominal	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino	Ficha de recolección de datos

Edad al comienzo de la enfermedad	Tiempo durante el cual ha vivido una paciente contando desde su nacimiento hasta su diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (RAE, 2014).	Edad (en años), en la que fue diagnosticado de la enfermedad de Parkinson.	Razón	Cuantitativa discreta		Ficha de recolección de datos
---	--	--	-------	--------------------------	--	-------------------------------------

3.2.3. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se llevaron a cabo los siguientes procedimientos para recopilar los datos necesarios para la investigación:

- Se envió una solicitud al Comité de Ética del Hospital EsSalud III, Chimbote para la recolección de datos del trabajo de investigación, dándose a conocer el propósito de la investigación y los responsables de este, con el fin de poder recolectar los datos de las historias clínicas digitales de los pacientes diagnosticados de Enfermedad de Parkinson atendidos en consultorio externo del servicio de Neurología.
- Se solicitó en primera instancia la lista completa de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson atendidos en consultorio externo del servicio de Neurología, durante el año 2024, para luego proceder a buscar dichas historias clínicas digitalizadas en la base de datos del hospital. Se recolectó finalmente la información en una ficha de recolección de datos en formato físico (Anexo N°1) donde se plasmaron los valores de las variables, así como los datos necesarios del paciente, de datos manteniendo la confidencialidad.
- Posteriormente, a partir de esta información, se elaborará una base de datos en una hoja de cálculo en el programa “Microsoft Office Excel” y proceder a elaborar el análisis correspondiente.

3.2.4. ANÁLISIS Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS

Una vez culminada la etapa de recolección de datos, se utilizó el software “SPSS versión 31.0” para el análisis e interpretación de los resultados.

Estadística descriptiva:

Se calcularon las frecuencias y porcentajes para la variable cualitativa (sexo). Se calcularán las medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas (edad, edad al inicio de la enfermedad, dosis de levodopa y tiempo de uso de la levodopa). Se crearon tablas para comparar las características clínicas y terapéuticas entre casos y controles.

Estadística analítica:

En primer lugar, para determinar si las variables de estudio se distribuyeron normalmente, se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnoff, debido a que la muestra era mayor a 50 participantes. La cual dio como resultado que las variables cuantitativas no se distribuyeron de manera normal. Por ende, se utilizó la prueba no paramétrica “U” de Mann-Whitney para comparar las variables cuantitativas (dosis diaria de levodopa, tiempo de uso de la levodopa, edad de inicio de la enfermedad y edad) con la variable cualitativa dicotómica fenómeno de “wearing off”. Por otro lado, se utilizó la prueba X^2 de Pearson para comparar las variables cualitativas dicotómicas sexo y fenómeno de “wearing off”. Las asociaciones se consideraron estadísticamente significativas si la probabilidad de error (p) fue inferior al 5% ($p < 0.05$). Por consiguiente, cuando el valor de p es mayor a 0.05, se mantiene la hipótesis nula y se descarta la alternativa. En cambio, si el valor de p es menor a 0.05, se respalda la hipótesis de investigación y se rechaza la nula.

3.3. ASPECTOS ÉTICOS

La Asociación Médica Mundial (AMM) promulgó la Declaración de Helsinki como una oferta de principios éticos con el objetivo de dirigir a los médicos y profesionales afines que realizan investigación médica en seres humanos. La investigación científica en medicina humana incluye la investigación del material humano o de información.

De acuerdo con los principios establecidos por la AMM, el presente trabajo de investigación tuvo como prioridad el respeto, la confidencialidad y la privacidad de la información de las personas que participaron en la investigación (pauta 9 de la Declaración de Helsinki).

No fue necesario el consentimiento informado debido a que los datos se obtuvieron a partir de las historias clínicas, y estas fueron manipuladas sólo por el investigador, manteniendo el anonimato. También se declara que el investigador asumió con responsabilidad el presente trabajo de investigación, mostrando datos verídicos y publicando los resultados. Por ende, cumpliendo con las normas éticas. Asimismo, este estudio se realizó con la aprobación de la Dirección del Comité de Ética en Investigación del Hospital EsSalud III-Chimbote y de la Escuela Académica Profesional de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. RESULTADOS

Tabla 01: Edad, sexo, edad al inicio de la enfermedad, tiempo de uso de levodopa y dosis diaria de los pacientes con enfermedad de Parkinson, en el hospital Essalud III-Chimbote, 2024.

	Edad (años)	Edad al inicio de la enfermedad (años)	Tiempo de uso de la levodopa (años)	Dosis diaria de levodopa (mg)
Media	75.37	71.57	3.80	345.45
Mediana	76.00	72.00	3.00	250.00
Moda	76	71	2	250
Desviación estándar	9.09	9.54	2.28	180.20
Mínimo	48	38	2	125
Máximo	95	93	15	1250
Sexo	N		Porcentaje	
F	44		34.4%	
M	84		65.6%	

Nota: N=128

El análisis de la **tabla 01** se presenta las medias, mediana, moda y desviación estándar de las variables cuantitativas estudiadas (edad, edad al inicio de la enfermedad, tiempo de uso y dosis diaria de la levodopa) de una muestra de 128 pacientes, compuesta por 64 casos que presentaron el fenómeno de “wearing off” y 64 controles que no lo presentaron.

La **edad** promedio fue de **75.37 años** (DE = 9.09), con una mediana de 76 años y un rango que abarcaba de 48 a 95 años. La moda fue 76 años, es decir fue la edad más frecuente en la muestra. Luego, la **edad al inicio de la enfermedad** tuvo una media de **71.57 años** (DE = 9.54), mediana de 72 años, y un rango entre 38 y 93 años. La moda fue 71 años. Además, el **tiempo de uso de levodopa** presentó una media de **3.80 años** (DE = 2.28), con una mediana de 3 años, moda de 2 años, y valores que oscilaron entre 2 y 15 años. Por último, la **dosis diaria de levodopa** mostró una gran variabilidad, con una media de **345.45 mg** (DE = 180.20), mediana de 250 mg, y moda también de 250 mg. Las dosis oscilaron en un rango amplio (**125 a 1250 mg**), lo que indica una gran heterogeneidad en el tratamiento.

El análisis de la **tabla 1** también muestra la frecuencia de la variable cualitativa **sexo**, de los pacientes. La muestra estuvo conformada por un total de 128 participantes. De estos, 84 (**65,6 %**) fueron de sexo **masculino**, mientras que 44 (**34,4 %**) correspondieron al sexo **femenino**. Esta distribución evidencia una mayor representación de hombres en la muestra analizada.

Tabla 02: Asociación entre la dosis de levodopa y el desarrollo del fenómeno de “wearing off” en pacientes con enfermedad de Parkinson, en el hospital Essalud III-Chimbote, 2024.

Fenómeno del “wearing off”				
Dosis diaria de levodopa (mg)	No	Media		272.38
		Intervalo de confianza al 95% para la media	Límite inferior	245.77
			Límite superior	298.98
		Mediana		250
		Moda		250
		Desviación estándar		106.51
		Mínimo		125
		Máximo		500
	Si	Media		418.53
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	366.57
			Límite superior	470.49
		Mediana		375
		Moda		500
		Desviación estándar		207.99
		Mínimo		125
		Máximo		1250
Prueba “U” de Mann-Whitney para muestras independientes				Valor p
2978.00				<0.001

En la **tabla 02** se visualiza la distribución de la muestra en función de la dosis diaria de levodopa y el fenómeno del “wearing off”, permitiendo evaluar la asociación entre ambas variables. Dentro del grupo que los **controles** la dosis diaria media fue **272.38 mg** (DE=106.51) con un intervalo de confianza al 95% que oscila entre **245.77 y 298.98**. La mediana y la moda fueron de 250 mg. Lo cual indica un patrón posológico uniforme.

En contraste, con el grupo de los **casos** cuya dosis diaria media fue significativamente mayor **418,53 mg** (DE=207.99) con un intervalo de confianza al 95% que se encuentra entre **366.57 y 470.49**. La mediana fue de 350 mg y la moda de 500 mg. Lo cual refleja un patrón de dosificación más heterogéneo y un uso más intenso del fármaco.

La **tabla 2** también presenta los resultados de la prueba no paramétrica “U” de Mann-Whitney. La cual pone **evidencia una diferencia estadísticamente significativa** entre ambos grupos (**U = 2978.00, p < 0.001**). Lo cual indica que los pacientes que sufren el fenómeno del “wearing off” consumen, en promedio dosis significativamente más altas de levodopa que aquellos que no lo presentan.

Tabla 03: Asociación entre tiempo de uso de la levodopa y el desarrollo del fenómeno de “wearing off” en pacientes con enfermedad de Parkinson en el hospital Essalud III-Chimbote, 2024.

Fenómeno del “wearing off”				
Tiempo de uso de la levodopa (años)	No	Media		3.5
		Intervalo de confianza al 95% para la media	Límite inferior	2.86
			Límite superior	4.14
		Mediana		3
		Moda		2
		Desviación estándar		2.56
		Mínimo		2
		Máximo		15
	Si	Media		4.09
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	3.61
			Límite superior	4.58
		Mediana		4
		Moda		3
		Desviación estándar		1.94
		Mínimo		2
		Máximo		10
Prueba “U” de Mann-Whitney para muestras independientes				Valor p
2660.50				0.002

En la **tabla 03** se visualiza la distribución de la muestra en función del tiempo de uso de la levodopa y el fenómeno del “wearing off”, permitiendo evaluar la asociación entre ambas variables. Dentro del grupo que los **controles** el tiempo medio de uso fue **3.5 años** (DE=2.56) con un intervalo de confianza al 95% que oscila entre **2.86 y 4.14**. La mediana fue de 3 años y la moda fue de 2 años, con un rango de valores entre 2 y 15 años.

En contraste, con el grupo de los **casos** cuyo tiempo medio de uso fue **4.09 años** (DE=1.94) con un intervalo de confianza al 95% que se encuentra entre **3.61 y 4.58**. La mediana fue de 4 años y la moda fue de 3 años.

La **tabla 3** también presenta a su vez los resultados de la prueba no paramétrica “U” de Mann-Whitney. La cual pone **evidencia una diferencia estadísticamente significativa** entre ambos grupos (**U= 2660.50, p = 0.002**). Lo cual indica que los pacientes que sufren el fenómeno del “wearing off” tienen, en promedio un tiempo de uso de levodopa significativamente mayor que aquellos que no lo presentan.

Tabla 04: Asociación entre la edad de inicio de la enfermedad y el desarrollo del fenómeno de “wearing off” en pacientes con enfermedad de Parkinson, en el hospital Essalud III-Chimbote, 2024.

Fenómeno del “wearing off”				
Edad de inicio de la enfermedad (años)	No	Media		72.03
		Intervalo de confianza al 95% para la media	Límite inferior	69.61
			Límite superior	74.46
		Mediana		72
		Moda		65
		Desviación estándar		9.71
		Mínimo		47
		Máximo		93
	Si	Media		71.11
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	68.76
			Límite superior	73.46
		Mediana		73
		Moda		71
		Desviación estándar		9.42
		Mínimo		38
		Máximo		86
Prueba “U” de Mann-Whitney para muestras independientes				Valor p
2023.50				0.907

En la **tabla 04** se visualiza la distribución de la muestra en función de la edad al inicio de la enfermedad y el fenómeno del “wearing off”, permitiendo evaluar la asociación entre ambas variables. Dentro del grupo que los **controles** la edad media de inicio de la enfermedad fue **72.03 años** (DE=9.71) con un intervalo de confianza al 95% que oscila entre **69.61 y 74.46**. La mediana fue de 72 años y la moda fue de 65 años, con un rango de valores entre 47 y 93 años.

En contraste, con el grupo de los **casos** cuyo tiempo medio de uso fue **71.11 años** (DE=9.42) con un intervalo de confianza al 95% que se encuentra entre **68.76 y 73.46**. La mediana fue de 4 años y la moda fue de 3 años.

La **tabla 4** también presenta a su vez los resultados de la prueba no paramétrica “U” de Mann-Whitney. La cual **no evidencia una diferencia estadísticamente significativa** entre ambos grupos (**U = 2023.50, p = 0.907**). Lo cual indica que la edad al inicio de la enfermedad no se asocia al desarrollo del fenómeno del “wearing off” en esta muestra.

Tabla 05: Asociación entre la edad y el desarrollo del fenómeno de “wearing off” en pacientes con enfermedad de Parkinson, en el hospital Essalud III-Chimbote, 2024.

Fenómeno del “wearing off”				
Edad (años)	No	Media		75.53
		Intervalo de confianza al 95% para la media	Límite inferior	73.16
			Límite superior	77.91
		Mediana		76
		Moda		76
		Desviación estándar		9.51
		Mínimo		49
		Máximo		95
	Si	Media		75.20
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	73.02
			Límite superior	77.38
		Mediana		76
		Moda		76
		Desviación estándar		8.72
		Mínimo		48
		Máximo		89
Prueba “U” de Mann-Whitney para muestras independientes				Valor p
2061.00				0.951

En la **tabla 05** se visualiza la distribución de la muestra en función de la edad y el fenómeno del “wearing off”, permitiendo evaluar la asociación entre ambas variables. Dentro del grupo que los **controles** la edad fue **75.53 años** (DE=9.51) con un intervalo de confianza al 95% que oscila entre **73.16 y 77.91**. La mediana y la moda fueron de 76 años, con un rango de valores entre 49 y 95 años.

En contraste, con el grupo de los **casos** cuyo tiempo medio de uso fue **75.20 años** (DE=8.72) con un intervalo de confianza al 95% que se encuentra entre **73.02 y 77.38**. La mediana fue y la moda fueron de 76 años.

La **tabla 05** también presenta a su vez los resultados de la prueba no paramétrica “U” de Mann-Whitney. La cual **no evidencia una diferencia estadísticamente significativa** entre ambos grupos (**U = 2061.00, p = 0.951**). Lo cual indica que la edad no se asocia al desarrollo del fenómeno del “wearing off” en esta muestra.

Tabla 06: Asociación entre el sexo y el desarrollo del fenómeno de “wearing off” en pacientes con enfermedad de Parkinson, en el hospital Essalud III-Chimbote, 2024.

		Fenómeno del “wearing off”					
		No		Si		Total	
		N	%	N	%	N	%
Sexo	F	24	37.5%	20	31.3%	44	34.4%
	M	40	62.5%	44	68.8%	84	65.6%
Total		64	100.0%	64	100.0%	128	100.0%
		X² de Pearson		Grado de libertad (gl)		Valor p	
		0.554		1		0.457	

En la **tabla 05** se visualiza la distribución de la muestra en función del sexo y el fenómeno del “wearing off”. De los 44 participantes de sexo femenino, el 45.5 % (n=20) presentaron “wearing off” y el 54.5 % (n=24) no lo presentaron. Entre los 84 participantes de sexo masculino, el 52.4 % (n=44) reportaron “wearing off” y el 47.6 % (n=40) no lo hicieron.

En contraste, con el grupo de los **casos** cuyo tiempo medio de uso fue **75.20 años** (DE=8.72) con un intervalo de confianza al 95% que se encuentra entre **73.02 y 77.38**. La mediana fue y la moda fueron de 76 años.

La **tabla 05** también presenta a su vez los resultados de la prueba no paramétrica Chi-cuadrado de Pearson. Se encontró que, aunque se hubo una mayor frecuencia absoluta del fenómeno de “wearing off” en hombres, la diferencia **no fue estadísticamente significativa**, según la prueba de Chi-cuadrado ($\chi^2 = 0.554$, $gl = 1$, $p = 0.457$). Por ende, no se halló evidencia suficiente para afirmar que el desarrollo del fenómeno de “wearing off” esté asociada al sexo en esta muestra.

4.2. DISCUSIÓN

En la presente investigación se identificó una asociación significativa entre la dosis diaria de levodopa y el desarrollo del fenómeno de “wearing off” en pacientes con enfermedad de Parkinson en un hospital de Chimbote. Los hallazgos refuerzan la importancia de una dosificación adecuada y muy cuidadosa de la levodopa como para disminuir y/o retrasar el desarrollo de esta fluctuación motora.

En la **tabla 01** se muestran las características clínicas y terapéuticas de la muestra, a través de las medidas de tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas y las frecuencias absolutas de las variables cualitativas. Se puede observar que, la **edad media** de la muestra **75.37 años**, con un rango amplio entre los **48 y 95 años**, indicando una población geriátrica predominante, pero con inclusión de algunos pacientes de mediana edad. La mediana y moda (**76 años**) refuerzan la idea que la mayoría de pacientes se encuentran en la séptima década de vida. Con respecto a la **edad de inicio de la enfermedad**, la media fue de 71.57 años, pero abarcando inicio tan temprano como **38 años**, sugiriendo algunos casos de enfermedad de Parkinson de inicio temprano. Sin embargo, la mediana (**72 años**) y la moda (**71 años**) indican un inicio más tardío de la enfermedad, consistente con la epidemiología de la enfermedad de Parkinson idiopática. En cuanto con el **tiempo de uso de levodopa**, se encontró que fue relativamente corto, con una media de **3.8 años** y una mediana de **3 años**. Sugiriendo que la mayoría de los pacientes

fueron diagnosticados y/o comenzaron tratamiento en los últimos años, posiblemente indicando una terapéutica conservadora o un diagnóstico tardío. En relación a la **dosis diaria de levodopa**, ésta muestra una gran diseminación, con un rango de **125 mg a 1250 mg** y una desviación estándar relativamente alta (**180.20 mg**), indicando diferencias importantes en las necesidades terapéuticas individuales de cada paciente. Esta volubilidad podría deberse a factores como la duración de la enfermedad, tolerancia individual o presencia de complicaciones motoras. Finalmente, en lo que respecta al sexo, se evidenció una **mayor proporción del sexo masculino (65.6%)**, en comparación con el femenino (34.4%). Esta distribución es congruente con lo reportado en la literatura internacional. Se ha planteado que esta diferencia podría estar relacionada con factores hormonales, genéticos o estilos de vida.

Así mismo, en la **tabla 02** nuestros resultados muestran que, en la muestra analizada los pacientes que **no presentaron el fenómeno de “wearing off”** recibían una **dosis media diaria** de levodopa de **272.38 mg**, con una mediana de 250 mg. El rango de dosis osciló entre 125 mg y 500 mg, y la desviación estándar fue de **106.51 mg**, indicando una variabilidad moderada. En contraste, los pacientes que **sí presentaron “wearing off”** recibían una **dosis media significativamente mayor** de **418.53 mg**, con una mediana de 375 mg y una moda de 500 mg. En este grupo, la dispersión fue más amplia (**DE = 207.99 mg**), con un rango entre 125 mg y 1250 mg.

La diferencia entre ambos grupos fue **estadísticamente significativa** ($p < 0.001$), según la prueba “U” de Mann-Whitney, lo que indica que existe una relación fuerte entre la dosis diaria de levodopa y la presencia del fenómeno del “wearing off”. El análisis del **intervalo de confianza al 95%** de ambas medias refuerza esta diferencia: mientras que en el grupo sin “wearing off” el intervalo se encontró entre **245.77 y 298.98 mg**, en el grupo con “wearing off” el rango osciló entre **366.57 y 470.49 mg**, sin superposición entre ambos, lo que proporciona una mayor fortaleza estadística y clínica a este hallazgo.

Este hallazgo es coherente con Raja et al. (2020), quienes documentaron que el uso de altas dosis de levodopa es un factor muy importante en el desarrollo del fenómeno de “wearing off”. Este estudio encontró que la dosis media diaria de levodopa (mg/día) en el grupo de los casos fue mayor frente a la del grupo control (**560 ± 273 vs. 320 ± 118**). Además, Olanow et al. (2013) tuvieron hallazgos congruentes, donde el riesgo de desarrollar el fenómeno de “wearing off” estuvo estrechamente relacionado con la dosis de levodopa especialmente las dosis más altas (**>600 mg/día**). Esta fue al mismo tiempo, un predictor

independiente de dicha complicación motora. Asimismo, Cilia et al. (2014) evidenciaron que la dosis diaria de levodopa (mg/kg) se asociaron con complicaciones motoras. Este estudio encontró que la dosis media de la levodopa del grupo de los casos fue **365 mg/día** y en el grupo de los controles fue **426 mg/día**. A su vez, Hauser et al. (2006) obtuvo resultados comparables donde **las dosis acumuladas más altas** de levodopa se asociaron con la aparición más temprana de complicaciones motoras. Por último, Fahn et al. (2004) y la Asociación Americana de Medicina (2000) tuvieron resultados similares, donde la dosis diaria de levodopa se asoció al desarrollo del fenómeno de “wearing off” y otras complicaciones motoras.

Respecto al tiempo de uso de la levodopa, en la **tabla 03** los resultados indican que los pacientes que **no presentaron el fenómeno del “wearing off”** llevaban un **tiempo medio de tratamiento de 3.5 años**, con una mediana de 3 años y una moda de 2 años. En contraparte, aquellos que **sí presentaron “wearing off”** llevaban en promedio **4.09 años** de tratamiento con levodopa, con una mediana de 4 años y una moda de 3 años.

A pesar que la diferencia numérica entre los grupos es aparentemente discreta, fue **estadísticamente significativa** ($p = 0.002$), según el resultado de la prueba “U” de Mann-Whitney. Además, los **intervalos de confianza al 95%** para ambas medias no se superponen completamente: de 2.86 a 4.14 años en el grupo **sin “wearing off”**, y de 3.61 a 4.58 años en el grupo **con “wearing off”**, lo que sugiere una tendencia consistente y confiable de mayor duración del tratamiento en quienes presentan esta complicación.

Este hallazgo es consistente con lo reportado por Raja et al. (2020) en los hallazgos de su estudio. Donde encontró más riesgo de “wearing off” en aquellos con mayor duración del tratamiento con levodopa (**$6,9 \pm 4,9$ vs. $3,1 \pm 2,8$**). Además, Cilia et al. (2014) tuvieron resultados contrastables ya que encontró que, las fluctuaciones motoras no están asociadas con la duración de la terapia con levodopa, sino más bien con una mayor duración de la enfermedad y una dosis diaria de levodopa más alta.

Con respecto a la edad al inicio de la enfermedad, en la **tabla 4** los resultados indican que, la **edad media de inicio** en los pacientes que **no presentaron “wearing off”** fue de **72.03 años** (IC 95%: 69.61–74.46), mientras que en los pacientes que **sí lo presentaron**, la edad media de inicio fue **ligeramente menor, 71.11 años** (IC 95%: 68.76–73.46). A pesar de esta diferencia numérica, el análisis estadístico mediante la prueba “U” de Mann-Whitney arrojó un **valor p de 0.907**, lo que indica que **no existe una diferencia estadísticamente significativa** entre ambos grupos en cuanto a la edad de inicio de la enfermedad.

Estos hallazgos sugieren que, en esta muestra, la edad de inicio **no se asocia significativamente** con la aparición del “wearing off”. Este resultado contrasta con Raja et al. (2020) donde obtuvo que el fenómeno “wearing off” fue significativamente mayor en aquellos que habían tenido un inicio más temprano de Parkinson (59 ± 10 vs. 65 ± 8). Además, también se contrasta con los hallazgos de Cilia et al. (2014) evidenciando que las fluctuaciones motoras están asociadas con una mayor duración de la enfermedad o en otras palabras una edad de inicio de la enfermedad más precoz. La posible explicación para la ausencia de diferencia significativa en este estudio podría ser la **homogeneidad de la muestra** en cuanto a la edad de inicio, con valores centrales similares (mediana de 72 años en el grupo de controles y 73 años en el grupo de casos). Además de **desviaciones estándar relativamente similares** (alrededor de 9.5 años), sugiriendo una distribución comparable. Asimismo, el amplio rango (38 a 93 años) también podría diluir cualquier efecto etario específico.

En cuanto a la edad de los pacientes, en la **tabla 5** los resultados indican que, la **edad media** de los pacientes que **no presentaron “wearing off”** fue de **75.53 años**, con un intervalo de confianza del 95% entre 73.16 y 77.91 años. En contraste, los pacientes que **sí presentaron “wearing off”** tuvieron una edad media muy similar: **75.20 años**, con un intervalo de confianza también muy cercano (73.02–77.38). Ambos grupos compartieron la misma mediana y moda (**76 años**), con desviaciones estándar similares (9.51 vs. 8.72).

La prueba “U” de Mann-Whitney mostró un valor $p = 0.951$, lo que indica que **no hay una diferencia estadísticamente significativa** entre ambos grupos en cuanto a la edad actual. Este hallazgo sugiere que, dentro de esta muestra, **la edad por sí sola no influye en el desarrollo del fenómeno de “wearing off”**.

Este resultado es consistente con Raja et al. (2020) y Cilia et al. (2014), los cuales concluyeron que el fenómeno de “wearing off” está más estrechamente vinculado a factores como **el tiempo de uso y la dosis acumulada de levodopa**, más que a la edad actual del paciente.

Finalmente, en relación con el sexo de los pacientes, la **tabla 6** muestra que el **65.6% de la muestra total** correspondió a pacientes de **sexo masculino** ($n = 84$) y el **34.4%** a pacientes de **sexo femenino** ($n = 44$). Entre los pacientes que **no presentaron “wearing off”**, el 62.5% eran hombres y el 37.5% mujeres. En el grupo que **sí presentó “wearing off”**, el 68.8% eran hombres y el 31.3% mujeres. Si bien hubo una **mayor proporción de hombres** en ambos grupos, la diferencia entre los sexos **no fue estadísticamente**

significativa, como lo indica el resultado de la **prueba de Chi-cuadrado de Pearson** ($\chi^2 = 0.554$; gl = 1; p = 0.457).

Este hallazgo sugiere que, **en esta muestra**, el sexo **no tiene una relación significativa con la presencia del fenómeno del “wearing off”**. Esto contrasta con Olanow et al. (2013), quienes encontraron que el sexo femenino era un predictor del desarrollo del fenómeno de “wearing off”.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

El presente estudio permitió identificar diferencias en la dosis diaria de levodopa entre los pacientes con enfermedad de Parkinson que presentaron o no el fenómeno de “wearing off” concluyendo lo siguiente:

1. La caracterización de la población con enfermedad de Parkinson en este estudio revela un perfil clínico dominado por pacientes de edad avanzada, con predominio masculino y un inicio tardío de la enfermedad. El uso de levodopa fue relativamente reciente y conservador en la mayoría, reflejando una estrategia terapéutica cautelosa. La gran variabilidad en las dosis administradas muestra un enfoque personalizado en el tratamiento, ajustado a las condiciones y evolución clínica individuales.
2. Los resultados evidencian una relación significativa entre el fenómeno del “wearing off” y el aumento en la dosis diaria de levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson. Los pacientes que presentaron “wearing off” requirieron dosis significativamente mayores en comparación con aquellos que no lo experimentaron. Por lo que se rechaza la hipótesis nula y se respalda la hipótesis de investigación: La dosis de levodopa es un factor de riesgo significativo para el desarrollo del fenómeno “wearing off” en los pacientes con enfermedad de Parkinson del hospital EsSalud III-Chimbote.
3. El presente estudio demuestra que el tiempo de uso de levodopa está significativamente asociado con la aparición del fenómeno del “wearing off” en pacientes con enfermedad de Parkinson. Los pacientes que lo presentaron llevaban, en promedio, más tiempo de tratamiento con levodopa que aquellos que no. Aunque la diferencia de tiempo entre ambos grupos es aparentemente modesta, su significancia estadística es importante ($p = 0.002$) mostrando que incluso pequeños cambios en la duración del tratamiento pueden influir en la aparición de esta complicación motora.
4. Los resultados obtenidos en este estudio muestran que no existe una asociación estadísticamente significativa entre la edad de inicio de la enfermedad de Parkinson y el fenómeno del “wearing off” ($p = 0.907$). A pesar de una ligera diferencia en las medias entre los grupos con y sin “wearing off”, no alcanza relevancia estadística. Esto indica que, en esta muestra, la edad de inicio de la enfermedad no constituye un factor predictor relevante para la aparición de esta complicación motora.

5. Los resultados de este análisis indican que la edad de los pacientes no se asocia de forma significativa con la aparición del fenómeno del “wearing off”. Ambos grupos presentaron promedios, medianas y modas muy similares, sin diferencias estadísticas. Sugiriendo que el “wearing off” no depende directamente de la edad.
6. En este estudio, no se encontró una asociación significativa entre el sexo y la aparición del fenómeno del “wearing off” ($p = 0.457$). A pesar de que los hombres fueron mayoría en ambos grupos, la diferencia proporcional entre sexos no fue estadísticamente relevante. Por lo tanto, el sexo, considerado de manera aislada, no parece ser un factor determinante para el desarrollo de “wearing off”.

5.2 RECOMENDACIONES

En base a los resultados obtenidos en el presente estudio se recomienda lo siguiente:

1. Dado que el fenómeno del “wearing off” representa una complicación frecuente y limitante en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se recomienda que investigaciones futuras exploren otros factores predictivos, adicionales, tales como las comorbilidades, tipo de presentación clínica (clásica vs. rígido-acinética) y el uso combinado de otros fármacos antiparkinsonianos.
2. Para comprender mejor los mecanismos detrás del “wearing off”, se recomienda que investigaciones futuras incluyan estudios longitudinales que sigan a pacientes desde el inicio del tratamiento con levodopa. Con el objetivo de identificar con mayor precisión el punto de inflexión en el que comienzan a aparecer las fluctuaciones motoras y la relación de la evolución de la dosis de levodopa en el tiempo con el desarrollo del fenómeno de “wearing off”.
3. Se resalta la importancia de un abordaje terapéutico individualizado y ajustado a la evolución clínica de cada paciente, con el fin de optimizar el control sintomático y prevenir complicaciones motoras asociadas al tratamiento. Además, se sugiere evaluar la efectividad comparativa de estrategias terapéuticas alternativas y/o diseño de intervenciones terapéuticas tempranas, como el uso de agonistas dopaminérgicos o inhibidores de COMT, para intentar disminuir la dosis diaria de levodopa en la prevención del “wearing off” y la mejora de la calidad de vida del paciente.
4. Por último, se recomienda fortalecer la orientación educacional dirigida a los pacientes con enfermedad de Parkinson y sus cuidadores sobre el uso adecuado de la levodopa. Abordando aspectos esenciales como la adherencia al esquema terapéutico prescrito,

el cumplimiento estricto de los horarios de toma, los posibles efectos adversos y las interacciones con alimentos o medicamentos. Asimismo, es esencial advertir sobre los riesgos de la sobremedicación, que algunos pacientes realizan para aliviar sus síntomas oscilantes, pero que pueden apresurar la aparición de complicaciones motoras como el fenómeno de “wearing off”. El médico debe fomentar una comunicación constante con los pacientes y establecer un entorno de confianza que permita resolver dudas y ajustar el tratamiento de forma segura y supervisada. Este enfoque educativo contribuye a una mayor adherencia, mejor control sintomático y mayor calidad de vida.

CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Asociación Americana de Medicina (2000). Pramipexol vs levodopa como tratamiento inicial para la enfermedad de Parkinson. *Journal of American Medical Association*, 284(15), 1931-1938. <https://doi.org/10.1001/jama.284.15.1931>
- Ahlskog, J. E., y Muentner, M. D. (2001). Frecuencia de discinesias y fluctuaciones motoras relacionadas con la levodopa estimada a partir de la literatura acumulada. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 16(3), 448–458. <https://doi.org/10.1002/mds.1090>
- Armstrong, M. J. y Okun, M. S. (2020). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson: una revisión. *Journal of American Medical Association*, 323(6), 548–560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- Bhidayasiri, R., Hattori, N., Jeon, B., Chen, R. S., Lee, M. K., Bajwa, J. A., Mok, V. C., Zhang, B., Syamsudin, T., Tan, L. C., Jamora, R. D., Pisarnpong, A., & Poewe, W. (2015). Perspectivas asiáticas del reconocimiento del fenómeno “wearing off” de la levodopa en la enfermedad de Parkinson. *Expert review of neurotherapeutics*; 15(11), 1285–1297. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1088783>
- Bullón, L. (2002). La estadística en la investigación epidemiológica: El estudio de casos y controles. *Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Anales de la Facultad de Medicina*; 63 (2): 46-56. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=37963207>
- Cilia, R., Akpalu, A., Sarfo, F. S., Cham, M., Amboni, M., Cereda, E., Fabbri, M., Adjei, P., Akassi, J., Bonetti, A., y Pezzoli, G. (2014). La era moderna de la enfermedad de Parkinson anterior a la levodopa: perspectivas sobre las complicaciones motoras en el África subsahariana. *Brain: a journal of neurology*, 137(Pt 10), 2731–2742. <https://doi.org/10.1093/brain/awu195>
- Destée, A., Rérat, K. y Bourdeix, I. (2009). ¿Existe alguna diferencia entre Levodopa/ inhibidor de dopa-descarboxilasa/ entacapona y levodopa/inhibidor de dopa-descarboxilasa?: Estrategias de fraccionamiento de dosis en pacientes con enfermedad de Parkinson que experimentan síntomas de reaparición debido al “wearing off”. *European Neurology*; 61:69–75. <https://doi.org/10.1159/000177938>
- Fahn, S., Oakes, D., Shoulson, I., Kieburtz, K., Rudolph, A., Lang, A., Olanow, C. W., Tanner, C., Marek, K., y Parkinson Study Group (2004). Levodopa y progresión de la enfermedad de Parkinson. *The New England journal of medicine*, 351(24), 2498–2508. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033447>

- Fox, S. H. y Lang, A. E. (2008). Complicaciones motoras relacionadas a levodopa: Fenomenología. *Movement Disorders*, 23(3):509–514. <https://doi.org/10.1002/mds.22021>
- Freitas, M. E., Hess, C. W., y Fox, S. H. (2017). Complicaciones motoras de los medicamentos dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson. *Seminars in neurology*, 37(2), 147–157. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602423>
- Haaxma, C. A., Bloem, B. R., Borm, G. F., Oyen, W. J., Leenders, K. L., Eshuis, S., Booij, J., Dluzen, D. E., y Horstink, M. W. (2007). Diferencias de género en la enfermedad de Parkinson. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78(8), 819–824. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.103788>
- Hauser, R. A., McDermott, M. P., y Messing, S. (2006). Factores asociados al desarrollo de fluctuaciones motoras y discinesias en la enfermedad de Parkinson. *Archives of neurology*, 63(12), 1756–1760. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.12.1756>
- Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. (2016). Guía de Práctica Clínica de la Enfermedad de Parkinson. Departamento de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Enfermedades Neurodegenerativas. Unidad de Movimientos Involuntarios. Perú. <https://www.incn.gob.pe/wp-content/uploads/2020/09/RD.-432-2016-Aprobar-Guia-de-practica-clinica.pdf>
- LeWitt, P. A. (2015). Terapia con levodopa para la enfermedad de Parkinson: farmacocinética y farmacodinamia. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 30(1): 64–72. <https://doi.org/10.1002/mds.26082>
- Marín, D.S, Carmona, H., Ibarra, M. y Gámez, M. (2018). Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, 50 (1): 79-92. <https://doi.org/10.18273/revsal.v50n1-2018008>
- Micheli, F. E. (2006). Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados. 2º Edición. édica Panamericana. Argentina. <https://www.medicapanamericana.com/international/libros/enfermedad-de-parkinson-y-trastornos-relacionados-2a-edicion>
- Costa, H. N., Esteves, A. R., Empadinhas, N., & Cardoso, S. M. (2023). Enfermedad de Parkinson: Un desorden multisistémico. *Neuroscience bulletin*, 39(1), 113–124. <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00934-6>
- Núñez, C.A. (2014). Perfil clínico de la enfermedad de Parkinson en el servicio de neurología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo Enero-Diciembre del año 2013 [Tesis para optar el título de médico cirujano, Universidad Ricardo Palma].

- Olanow, C. W., Kieburtz, K., Rascol, O., Poewe, W., Schapira, A. H., Emre, M., Nissinen, H., Leinonen, M., Stocchi, F., y Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation in Parkinson's Disease (STRIDE-PD) Investigators (2013). Factores predictivos para el desarrollo de discinesias inducidas por levodopa y el fenómeno de “wearing-off” en la enfermedad de Parkinson. *Movement disorders*, 28(8), 1064–1071. <https://doi.org/10.1002/mds.25364>
- Raja, K., Ramrakhia, S., Dev, K., Shahid, W., Sohail, H, Memon, M.K. y Memon, S. (2020). Los factores de riesgo para el fenómeno de “wearing off” en la enfermedad de Parkinson. *Cureus*, 12(9): e10729. <https://doi.org/10.7759/cureus.10729>
- Real Academia Española. (2014). *Diccionario de la lengua española* (23a ed.).
- Romaní, Y.B.L. (2020). Deterioro cognitivo relacionado a las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con Enfermedad de Parkinson del Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2019. [Tesis para optar el título de médico cirujano, Universidad Privada de Tacna]. Repositorio Institucional de la Universidad Privada de Tacna. <https://repositorio.upr.edu.pe/handle/20.500.12969/1376>
- Saavedra Moreno, J.S., Millán, P.A. y Buriticá Henao, O.F. (2019). Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. *Acta Neurológica Colombiana*, 35(3): 2-10. <https://doi.org/10.22379/24224022244>
- Sociedad Española de Neurología. (2019). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Editorial SEN. España. <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>
- Tambasco, N., Romoli, M., & Calabresi, P. (2018). Levodopa en la enfermedad de Parkinson: estado actual y evolución futura. *Current neuropharmacology*, 16(8), 1239–1252. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170510143821>
- Tysnes, O. y Storstein, A. (2017). Epidemiología de la Enfermedad de Parkinson. *Journal of Neural Transmission*, 124: 901–905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
- Zarranz, J.J. (2018). *Neurología*. 6ª Edición. Elsevier. España.



CAPÍTULO VII: ANEXOS



ANEXO N° 01: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Levodopa como factor de riesgo para el desarrollo del fenómeno de wearing off en pacientes con Enfermedad de Parkinson del hospital EsSalud III-Chimbote durante el periodo de enero a diciembre del 2024”

FECHA:

N° DNI:

N° HC:

1. FILIACIÓN

- Apellidos y nombres: _____
- Edad (años): _____
- Sexo: ☐ Masculino ☐ Femenino

2. ENFERMEDAD DE PARKINSON Y USO DE LA LEVODOPA

- Edad al inicio de la enfermedad(años): _____
- Tiempo de consumo de levodopa (años): _____
- Dosis diaria de levodopa (mg): _____
- Complicaciones motoras durante el consumo de levodopa: _____

Fenómeno de “wearing off”	
Registro en la historia clínica digital de los todos siguientes ítems al menos una hora antes de la siguiente dosis de levodopa.	
☐	Aumento muy intenso del temblor
☐	Empeoramiento muy intenso de la bradicinesia y/o acinesia
☐	Agravamiento muy intenso de la rigidez

ANEXO N°02: CÁLCULO DE TAMAÑO MUESTRAL

Se calculó el tamaño de la muestra utilizando el programa “R-Studio” para obtener un tamaño de muestra en la que se estime las diferencias entre las medias de los dos grupos independientes (pacientes con “wearing off” que tengan una dosis diaria de levodopa mayor a 250 mg y pacientes sin “wearing off” que tengan una dosis diaria de levodopa mayor a 250 mg). Con una diferencia mínima que se espera detectar de 1, una desviación estándar de 2, un nivel de significancia de 0.05, una potencia de 0.80 y para una prueba bilateral.

Se obtuvo un resultado de 64 de tamaño muestral por cada grupo.

```
1 library(stats)
2 power.t.test(n=NULL, delta = 1, sd = 2, sig.level = 0.05, power = 0.80, type = "two.sample", alternative = "two.sided")
3 print(paste("Tamaño muestral por grupo (casos y controles):", ceiling(63.76576)))

> power.t.test(n=NULL, delta = 1, sd = 2, sig.level = 0.05, power = 0.80, type = "two.sample", alternative = "two.sided")

Two-sample t test power calculation

      n = 63.76576
  delta = 1
    sd = 2
sig.level = 0.05
  power = 0.8
alternative = two.sided

NOTE: n is number in *each* group

> print(paste("Tamaño muestral por grupo (casos y controles):", ceiling(63.76576)))
[1] "Tamaño muestral por grupo (casos y controles): 64"
```