



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DE
CARBIDOPA/LEVODOPA POR INFUSIÓN SUBCUTÁNEA EN PACIENTES
CON PARKINSON: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

EFFICACY AND SAFETY OF SUBCUTANEOUS INFUSION TREATMENT
WITH CARBIDOPA/LEVODOPA IN PATIENTS WITH PARKINSON'S
DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO

AUTORES

LAURA MILAGROS NIETO BUSTAMANTE

CLAUDIA VALERIA RIVERA CAZAÑO

ASESOR

CARLOS ANTONIO VICENTE SALAZAR ORDOÑEZ

LIMA - PERÚ

2026

JURADO

Presidente: MÉDICO CIRUJANO CON ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA/

CESAR ANTONIO LOZA MUNARRIZ

Vocal: MÉDICO CIRUJANO CON ESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA/

HUGO FELIX UMERES CACERES

Secretario: MÉDICO CIRUJANO CON ESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA/

MARTIN ARTURO TIPISMANA BARBARAN

Fecha de Sustentación: 23 de febrero del 2026

Calificación: Aprobado

ASESOR DE TESIS

ASESOR

MÉDICO CIRUJANO CON ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA/

CARLOS ANTONIO VICENTE SALAZAR ORDOÑEZ

Departamento Académico de Ciencias Médicas UPCH

ORCID: 0000-0001-9959-8097

DEDICATORIA

A nuestros padres, por el cariño que no pide explicación y por enseñarnos que la constancia no es un talento, sino una decisión diaria. A nuestros amigos y compañeros, por la compañía genuina, las palabras oportunas y las conversaciones que hicieron más ligero el trayecto cuando todo parecía interminable.

AGRADECIMIENTOS

Expresamos un agradecimiento especial a nuestros docentes y, de manera particular, a nuestro asesor Carlos Salazar médico admirable y ser humano excepcional, por su guía clara, su paciencia y su exigencia justa y necesaria.

Gracias a su apoyo aprendimos el valor de investigar con rigor, actuar con transparencia y entender que una tesis no se sostiene solo en resultados, sino en juicio crítico y en la disposición de replantear lo que dábamos por cierto.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	NIETO BUSTAMANTE LAURA MILAGROS
2.	RIVERA CAZAÑO CLAUDIA VALERIA

Pertencientes al programa de la **CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA**, autores del trabajo titulado: **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO DE CARBIDOPA/LEVODOPA POR INFUSIÓN SUBCUTÁNEA EN PACIENTES CON PARKINSON: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS** el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO** bajo la modalidad de **TESIS**.

En calidad de docente asesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	SALAZAR ORDOÑEZ CARLOS ANTONIO VICENTE	MEDICINA	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **11 %**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **trn:oid:::1:3492013969**; fecha de entrega: **26-02-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 26 de febrero del 2026.**

Firma del asesor
N° DNI: 09337280
ORCID: 0000-0001-9959-8097



TABLA DE CONTENIDOS

Resumen

Abstract

I. Introducción	1
II. Objetivos	8
III. Materiales y Métodos	9
IV. Resultados	23
V. Discusión	44
VII. Referencias Bibliográficas	54
VIII. Tabla, gráficos y figuras	66
Anexos	

Resumen

Antecedentes: ND0612 mantiene niveles de levodopa estables mediante infusión subcutánea mínimamente invasiva, una nueva alternativa para pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). **Objetivos:** Evaluar la eficacia y la seguridad de carbidopa/levodopa subcutánea (ND0612) en comparación con la formulación oral en pacientes con EP. **Métodos:** Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados según Cochrane y PRISMA 2020. Metaanálisis con Mantel-Haenszel (dicotómicos) y varianza inversa (continuos). Riesgo de sesgo con RoB 2 y certeza con GRADE. **Resultados:** En eficacia, ND0612 mostró efecto trivial o nulo en actividad motora (MDS-UPDRS III) (MD = -2.41; IC 95% -2.66 a -2.16), con certeza moderada. El tiempo OFF disminuyó en pequeña cantidad (MD = -1.33 h; IC 95% -1.9 a -0.75), con certeza baja. El tiempo ON sin discinesia problemática disminuyó en pequeña cantidad (MD = -0.48 h; IC 95% -0.94 a -0.02), con certeza moderada. La calidad de vida (PDQ-39) mejoró de forma trivial (MD = -2.83; IC 95% -4.91 a -0.75), con certeza baja. En seguridad, la evidencia fue muy incierta: eventos adversos serios (RD = 17 más por 1,000 de 17 menos a 114 más), eventos adversos relacionados al tratamiento (RD = 143 más por 1,000 de 30 más a 291 más) e infecciones en el sitio de infusión (RD = 79 más por 1,000 de 7 más a 325 más). **Conclusiones:** ND0612 ofrece beneficios pequeños en tiempo OFF/ON y efectos triviales en actividad motora y calidad de vida; el posible daño en seguridad sigue siendo incierto.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, ND0612, Levodopa, Levodopa/carbidopa

Abstract

Background: ND0612 maintains stable levodopa levels through minimally invasive subcutaneous infusion, representing a novel alternative for patients with Parkinson's disease (PD). **Objectives:** To evaluate the efficacy and safety of subcutaneous carbidopa/levodopa (ND0612) compared with oral formulations in patients with PD. **Methods:** Systematic review of randomized controlled trials following Cochrane methods and PRISMA 2020. Meta-analysis using Mantel–Haenszel methods for dichotomous outcomes and inverse-variance models for continuous outcomes. Risk of bias was assessed with RoB 2, and certainty of evidence with GRADE. **Results:** Regarding efficacy, ND0612 showed a trivial or no effect on motor function (MDS-UPDRS III) (MD = -2.41; 95% CI -2.66 to -2.16), with moderate certainty. OFF time decreased by a small amount (MD = -1.33 h; 95% CI -1.90 to -0.75), with low certainty. ON time without troublesome dyskinesia decreased slightly (MD = -0.48 h; 95% CI -0.94 to -0.02), with moderate certainty. Quality of life (PDQ-39) improved trivially (MD = -2.83; 95% CI -4.91 to -0.75), with low certainty. For safety, the evidence was very uncertain: serious adverse events (RD = 17 more per 1,000; 95% CI 17 fewer to 114 more), treatment-related adverse events (RD = 143 more per 1,000; 95% CI 30 more to 291 more), and infusion-site infections (RD = 79 more per 1,000; 95% CI 7 more to 325 more). **Conclusions:** ND0612 provides small benefits in OFF/ON time and trivial effects on motor function and quality of life; potential safety harms remain uncertain.

Keywords: Parkinson Disease, ND0612, levodopa, carbidopa, levodopa drug combination

I. Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa y se encuentra junto con el Alzheimer como una de las comunes (1). La terapia actual con levodopa oral se enfoca en aliviar los síntomas, pues las terapias modificadoras de la enfermedad, como por ejemplo el secretoma de células madre, se encuentran aún en desarrollo (2,3).

La levodopa, desde que fue descubierta, ha demostrado ser la mejor terapia para disminuir síntomas motores, lo que contribuye a una mejora de la calidad de vida del paciente con EP (4). Sin embargo, tiene deficiencias como el tiempo de inactividad y los eventos adversos. Por esta razón, se han seguido investigando nuevos tratamientos. Uno de ellos es la levodopa en gel, este provee una estimulación dopaminérgica, pero por sus eventos adversos solo se recomienda en pacientes que no responden al tratamiento habitual (5,6).

Para dar solución al problema de los eventos adversos, surge la infusión continua de fármacos dopaminérgicos. Entre estos, el más optimista es la infusión subcutánea de apomorfina (CSAI) de la cual se han realizado ensayos clínicos desde 2019 y que ahora está en camino de ser comercializada. Asimismo, también se propone la infusión subcutánea de levodopa/carbidopa, el ND0612, encontrándose en las fases 2 y 3 en ensayos clínicos (7). Su importancia radica en que se ha demostrado en estudios anteriores que puede mantener los niveles de levodopa estables con el beneficio de ser mínimamente invasivo (8).

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, el objetivo de nuestra revisión es evaluar la eficacia y la seguridad de la administración subcutánea del tratamiento carbidopa/levodopa (ND0612) en comparación con la presentación oral de levodopa-carbidopa (tratamiento estándar).

Marco Teórico

Descripción de la condición

La EP es un desorden neurodegenerativo de significancia clínica al ser el segundo más prevalente después de la enfermedad de Alzheimer, y de acuerdo con la revisión ejecutada por Hayes et al., la presentación clínica suele comenzar con temores unilaterales, comienza en una extremidad no necesariamente completa, ya que puede abarcar solo un dedo, los temores típicos no cuentan con una amplia frecuencia (9). Se ha evaluado, además que este tipo de afectación puede ser originada por alguna degeneración en el mesencéfalo (10).

La fisiopatología de la presente enfermedad neurodegenerativa parte de la despigmentación de la “*pars compacta*” de la sustancia nigra, así como de núcleos basales de las células de Meynert y del nervio vago (9). Nuevas investigaciones continúan en búsqueda de las bases genéticas que puedan generar las alteraciones en la respuesta sináptica, se ha visto que las enzimas y proteínas encargadas del proceso de endocitosis y autofagia de vesículas sinápticas pueden ser propensas al desarrollo de la enfermedad del Parkinson (11).

El tratamiento de la EP es principalmente sintomático, para los síntomas motores la terapia más eficaz es con levodopa, cuyo mecanismo es aumentar la dopamina (5,6). La mejora de impresiones clínicas globales (“PGI”) y la Escala Unificada de Calificación de la EP (“UPDRS”) comprueban su eficacia en la mejora de síntomas motores (12). Sin embargo, la corta semivida conlleva en el tiempo complicaciones motoras como discinesias y no motoras como deterioro cognitivo (13,14).

Con la progresión de la enfermedad y tras varios años de tratamiento dopaminérgico, puede aparecer un patrón de respuesta más variable y de menor duración por dosis, dando lugar a las fluctuaciones motoras. Estas se definen como cambios en el estado motor a lo largo del día relacionados con el efecto de la medicación, típicamente alternando periodos de respuesta clínica efectiva con mejoría motora suficiente para ser funcional (ON) y respuesta insuficiente en el que los síntomas parkinsonianos reaparecen reduciendo la funcionalidad (OFF). Durante el tratamiento el tiempo en ON es el objetivo y lo problemático es acumular mucho tiempo OFF o tiempo en ON con discinesia problemática. Se entiende por discinesia a los movimientos involuntarios, hipercinéticos y no rítmicos inducidos por la terapia dopaminérgica, que suelen presentarse durante el estado ON, se considera problemática cuando su intensidad o interferencia funcional afecta las actividades de la vida diaria (15,16).

Según una revisión de la literatura acumulada (74 publicaciones), las fluctuaciones motoras suelen aparecer entre los 4 a 6 años de tratamiento con levodopa y las discinesias mostraron una frecuencia similar, <40% a los 4–6 años (17). Estos hallazgos concuerdan con datos poblacionales, donde el riesgo acumulado de discinesia fue 30% a 5 años y 59% a 10 años de tratamiento con levodopa (18). Las fluctuaciones suelen aparecer luego del comienzo del tratamiento con levodopa y tienden a aparecer primero, antes que las discinesias, con un intervalo mediano de 27.2 meses desde fluctuaciones hasta discinesias, según el análisis del ensayo CALM-PD de 4 años de seguimiento en 301 pacientes con EP que no habían iniciado terapia de reemplazo dopaminérgico. Sin embargo, es importante tener en cuenta los factores asociados a las fluctuaciones motoras y a las discinesias, pues hay mayor riesgo de fluctuaciones motoras en pacientes con dosis acumuladas de levodopa, dosis equivalentes acumuladas, presencia previa de discinesias y el uso de selegilina; y menor riesgo en pacientes con edad de inicio ≥ 65 años, tratamiento inicial con pramipexol y un tiempo desde el diagnóstico ≥ 2 años(19).

Para la medición de las fluctuaciones motoras, el estándar en investigación utiliza diarios domiciliarios por intervalos de 30 minutos que clasifican el estado predominante como OFF, ON sin discinesia, ON con discinesia no problemática u ON con discinesia problemática, lo que permite estimar horas diarias de OFF, ON total y good ON; esto se complementa con escalas como la Parte IV del MDS-UPDRS, que integra información del paciente con el juicio del evaluador para graduar duración, impacto funcional y complejidad de fluctuaciones y discinesias(20)

Descripción de la intervención

Levodopa/carbidopa por infusión subcutánea es una nueva formulación líquida de levodopa que se administra por vía subcutánea, la formulación seleccionada para el programa clínico es levodopa 60 mg/mL + carbidopa 7.5 mg/mL (relación 8:1) (21), no fosforilado. Al no ser fosforilado es posible que el ND0612 sea menos práctico, pues la levodopa directa tiene límites de solubilidad y concentración, y es por esto que el ND0612 suele requerir dos jeringas y dos sitios de infusión, además de tener limitaciones de dosis diaria y más reacciones locales. En contraste, los profármacos fosforilados (foslevodopa/foscarbidopa) tienen la ventaja de tener una alta solubilidad acuosa y buena estabilidad cerca de pH fisiológico, lo que facilita una infusión subcutánea continua con menores volúmenes (22,23). El ND0612 es un sistema autoadministrado con una bomba portátil (figura 1)(24), se coloca conectando el set de infusión a dos sitios subcutáneos, que habitualmente se sitúan y se rotan en abdomen, muslos y región lumbar(25). Tras la infusión del ND0612, este se absorbe de manera sostenida hacia la circulación sistémica, ya en sangre, la carbidopa (inhibidor periférico de la DOPA descarboxilasa que no cruza la barrera hematoencefálica (BHE)) disminuye la conversión periférica de levodopa a dopamina, aumentando la fracción de levodopa disponible para llegar al sistema nervioso (26). Luego, la levodopa cruza la BHE y es descarboxilada por DOPA descarboxilasa a dopamina (27).

En cuanto a su farmacocinética, logra concentraciones plasmáticas de levodopa estables y sostenidas, evitando los “valles” asociados a periodos OFF; en los estudios de desarrollo se describe que los regímenes “altos” se mantuvieron

consistentemente por encima de un umbral terapéutico estimado de 1000 ng/mL y la formulación final es apta para administración continua 24 h (28). En voluntarios sanos, el ND0612 produjo una exposición total de levodopa 30% mayor y concentraciones mucho más estables (6 veces menos fluctuación) que la levodopa oral de liberación inmediata, lo que sugiere menor variabilidad de niveles a lo largo del día (29).

Por qué la intervención podría funcionar

La intervención con la terapia de ND0612 podría funcionar, ya que intenta corregir las limitaciones de la levodopa oral en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzado, sobre todo la variabilidad de las concentraciones plasmáticas del tratamiento causada por el vaciamiento gástrico y la variabilidad de absorción intestinal lo que se traduce en periodos en OFF y ON variable con discinesias(30). Entre los mecanismos que permiten que la entrega de levodopa sea más constante tenemos: En primer lugar, se administra de forma subcutánea llegando más rápido a la circulación sistémica y evitando la variabilidad del tracto gastrointestinal (28). En segundo lugar, se administra junto con carbidopa, que inhibe su descarboxilación periférica antes de llegar al sistema nervioso central para ejercer su efecto. Finalmente, al ser una infusión continua disminuye la absorción pulsátil asociada a fluctuaciones y complicaciones motoras (31).

Por qué es importante ejecutar esta revisión

A pesar de que las terapias para síntomas motores no curen la enfermedad, estas son de vital importancia, debido a que mejoran la calidad de vida del paciente. La

ND0612 es una terapia en desarrollo de la cual se tiene poca información, ya que se encuentra en las fases I, II, III de los ensayos clínicos. La presente revisión evaluará la eficacia y la seguridad de la ND 0612 en comparación con la levodopa oral, gold standard de síntomas motores. Pues, actualmente se requieren terapias más eficaces y seguras para los síntomas motores de la enfermedad del Parkinson. También será de vital importancia conocer qué tipos de pacientes se verán más beneficiados con la terapia con ND 0612 y si hay mayor mejoría dependiendo del grado de progresión de la enfermedad en comparación con la terapia oral.

Actualmente el tratamiento de la sintomatología motora es la levodopa, sin embargo, la administración puede ser de diversas formas, de acuerdo al grado de severidad de la enfermedad, así como la disponibilidad en el mercado de las presentaciones de esta. Para llegar a ello es necesario determinar la seguridad, la eficacia y la buena sobrevida de las mencionadas presentaciones de levodopa. La presente investigación será de relevancia clínica puesto que apoyará a determinar la administración de la terapia farmacológica beneficiosa para los pacientes con enfermedad de Parkinson, además de fortalecer la evidencia actual a través de una síntesis de la terapia con ND0612 en comparación a las terapias actuales.

II. Objetivos

Objetivo General

Evaluar la eficacia y la seguridad de la administración subcutánea del tratamiento carbidopa/levodopa (ND0612) en comparación a la presentación oral en pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Objetivos Específicos

1. Determinar el efecto del ND0612 en los síntomas motores
2. Determinar el efecto del ND0612 en el tiempo en OFF
3. Determinar el efecto del ND0612 en el tiempo en ON sin discinesia problemática
4. Determinar el efecto del ND0612 en la calidad de vida
5. Determinar los eventos adversos serios del ND0612
6. Determinar los eventos adversos asociado a la medicación del ND0612
7. Determinar la frecuencia de infección en el sitio de infusión luego de la administración del ND0612

III. Materiales y Métodos

Diseño de Investigación:

Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados de acuerdo a los lineamientos de Cochrane y PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas.

Pregunta de investigación

¿Es la Carbidopa/Levodopa por infusión subcutánea más eficaz y segura que la levodopa/carbidopa vía oral para reducir los síntomas motores en pacientes con Parkinson?

Búsqueda

Se realizó la búsqueda bibliográfica de acuerdo a los criterios inclusión y exclusión y la pregunta PICO, de acuerdo a:

Criterios de inclusión

- Tipos de estudio: Ensayos clínicos aleatorizados fase II y III
- Estudios que incluyan población con diagnóstico de enfermedad de Parkinson y mayores de 30 años
- Población con enfermedad de Parkinson de moderado a severo con fluctuaciones motoras

Criterios de exclusión

- Otro tipo de diseño: no aleatorizados y observacionales

- Estudios que incluyan pacientes con deterioro cognitivo importante (score <25 del Mini-Mental State Examination) que puede impedirles la utilización adecuada de las bombas de infusión y una reacción eficaz ante los signos de alarma

Condición a estudiar

La condición a estudiar es la enfermedad de Parkinson en pacientes adultos que presentan fluctuaciones motoras persistentes. Se considera para esta revisión como marcadores de severidad el tiempo de enfermedad y el tiempo que presentas discinesias.

Intervención, exposición

Carbidopa/levodopa por infusión subcutánea, el ND0612 es una forma de administración de levodopa por infusión subcutánea continua en desarrollo, está conformada por un dispositivo y levodopa/carbidopa en forma líquida que se administra de manera continua a diferencia del gel por una bomba, la cuál a su vez se conecta con dos cánulas en la región subcutánea de la piel. Los lugares de infusión rotan por el abdomen, flancos y parte externa del muslo y son cambiados todos los días. Estudios recientes apoyan su eficacia (8,25), por lo cual debe ser considerado como una futura alternativa terapéutica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Tanto para la intervención y control se permitieron el uso de amantadina, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la MAO-B e inhibidores de la COMT, siempre y cuando se mantuvieran las mismas dosis

durante los estudios, formando parte de una politerapia contra las fluctuaciones motoras en el EP.

Control

Levodopa oral, el manejo estándar inicial de la EP que se basa en las preparaciones de levodopa, los agonistas de la dopamina y los inhibidores de la monoaminooxidasa-B (MAO-B) (2)

Desenlaces primarios y secundarios

Primarios

1. Síntomas motores
2. Tiempo en OFF
3. Tiempo en ON sin discinesia problemática
4. Calidad de vida
5. Evento adverso serio
6. Evento adverso asociado a la medicación
7. Infección en el sitio de la infusión

Secundarios

1. Experiencias motoras de la vida diaria
2. Calidad de Sueño
3. Evento adverso que lleva a la discontinuación
4. Reacción en el sitio de la infusión
5. Cualquier evento adverso

Definición de desenlaces (32,33)

- **Síntomas motores:** grado de severidad del compromiso motor (bradicinesia, rigidez, temblor, marcha, etc.), evaluado típicamente con MDS-UPDRS parte III.
- **Tiempo en OFF:** número de horas por día en las que el paciente está en estado OFF, donde hay pobre control motor, medido con diario domiciliario autocompletado.
- **Tiempo en ON sin discinesia problemática:** horas por día en estado ON, donde hay buen control motor sin discinesia problemática, definido como la suma de ON sin discinesia + ON con discinesia no problemática, medido con diario domiciliario (3 días previos a la visita).
- **Calidad de vida:** impacto de la enfermedad en la vida diaria del paciente, medido con el PDQ-39.
- **Evento adverso serio:** cualquier evento adverso que por su gravedad resulte en muerte, amenaza de vida o hospitalización.
- **Evento adverso asociado a la medicación:** evento adverso que el investigador considera relacionado causalmente con el tratamiento (ND0612)
- **Infección en el sitio de la infusión:** infección local en el área de infusión subcutánea (absceso, celulitis).
- **Experiencias motoras de la vida diaria:** repercusión de los síntomas motores en actividades cotidianas (vestirse, comer, escribir, etc.), evaluada con MDS-UPDRS parte II.

- **Calidad de sueño:** calidad o alteraciones del sueño y discapacidad nocturna, evaluada con PDSS-2 o PDSS.
- **Evento adverso que lleva a la discontinuación:** evento adverso que obliga a suspender el tratamiento del estudio sea interrupción definitiva de ND0612 o del comparador.
- **Reacción en el sitio de la infusión (infección, hematoma, dolor):** reacción local cutánea o subcutánea asociada al dispositivo (eritema, edema, dolor, hematomas, nódulos).
- **Cualquier evento adverso:** cualquier evento clínico desfavorable ocurrido durante el seguimiento, independientemente de si se considera o no relacionado con el tratamiento (incidencia total de AEs/TEAEs).

Recolección y extracción de data

Tras realizar la búsqueda bibliográfica, los registros se importaron en Rayyan, donde se efectuó la detección y resolución de duplicados, luego se condujo a evaluación por título y resumen (con la opción de modo ciego), donde se evaluaron los criterios de inclusión y exclusión, cada investigadora aplicaba etiquetas y razones de exclusión para documentar las decisiones. Asimismo, los conflictos se resolvieron por consenso cuando las decisiones entre revisoras no coincidían; finalmente, se realizó la etapa de evaluación por texto completo. Rayyan permitió automatizar/compilar el conteo necesario para elaborar el diagrama PRISMA, además permitió que cada artículo fuera revisado independientemente por las investigadoras para minimizar sesgos de selección (34).

Una vez obtenidos los artículos seleccionados para la revisión sistemática, para la extracción de datos se utilizó una hoja de cálculo en Google Sheets (Anexo 2), en la que las investigadoras registraron los datos de identificación del estudio, métodos, características de los participantes y desenlaces, a fin de asegurar consistencia y registro adecuado durante la síntesis de la evidencia.

Síntesis de data

Medidas de evento

- Los resultados dicotómicos de cada estudio se resumieron mediante el risk-ratio (RR). Para los resultados continuos se utilizaron las diferencias medias (MD).
- Se empleó el método de eventos fijos de Mantel-Haenszel para agrupar los resultados dicotómicos y la varianza inversa genérica a los resultados continuos.
- Se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios individuales de acuerdo a la herramienta RoB 2 (revised tool for Risk of Bias in randomized trials).
- Se utilizó Rayann para realizar el eliminar duplicados y el screening inicial.
- Google Sheets para extracción de datos
- Se utilizó Revman v. 05 como software para ejecutar la revisión.
- Se utilizó GRADEpro para valorar la certeza de la evidencia y elaborar la tabla resumen de hallazgos.
- Se utilizó Zotero como software para manejar referencias bibliográficas.

Búsqueda Electrónica

Las investigadoras realizaron de manera independiente la búsqueda electrónica. Se realizaron búsquedas de ensayos relevantes en las siguientes bases de datos para ensayos controlados aleatorios: (Véase el Anexo 1 para los detalles de la estrategia de búsqueda utilizada para buscar en CENTRAL).

El Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL; 2025, número 10), (CRSO, octubre 2025)

Se modelaron las estrategias de búsqueda para las bases de datos enumeradas a partir de la estrategia de búsqueda diseñada para CENTRAL. Cuando fue apropiado, se combinaron con adaptaciones de la estrategia de búsqueda altamente sensible diseñada por Cochrane para identificar ensayos controlados aleatorizados y ensayos clínicos controlados (como se describe en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones Capítulo 6, Lefebvre 2022). Las estrategias de búsqueda para las principales bases de datos se proporcionan el Anexo 1.

1. MEDLINE (Ovid MEDLINE Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE Daily y Ovid MEDLINE) (1946 hasta el 28 de octubre de 2025);
2. Embase Ovid (de 1980 hasta el 28 de octubre de 2025)
3. ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov);
4. Plataforma del Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud (www.who.int/trialsearch).

Se revisaron las listas de referencias de los estudios identificados para identificar ECA relevantes adicionales.

Recopilación y análisis de datos

Nuestra primera intención es presentar a continuación el análisis primario los resultados de todos los pacientes con enfermedad de Parkinson que recibieron Levodopa-Carbidopa subcutánea, y todos los eventos informados (en el período de tratamiento y seguimiento).

Selección de estudios

Las investigadoras (CR y LN) evaluaron de forma independiente los títulos y resúmenes de los informes de los ensayos identificados mediante búsquedas electrónicas mediante el software Rayyan (35). Se removieron duplicados y luego se evaluó su elegibilidad. Se obtuvieron copias de los textos completos de los ensayos que cumplían los criterios de selección. Se tradujo el texto completo del artículo si el título y el resumen cumplían los criterios de inclusión. Las investigadoras (CR y LN) evaluaron de forma independiente la elegibilidad de todos los estudios basándose en criterios de inclusión y exclusión previamente especificados. No hubo sesgo con respecto a la revista, la institución o los resultados del estudio. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión y consenso. Los estudios excluidos en la fase de revisión del texto completo se enumeraron junto con las razones de la exclusión.

Extracción y gestión de datos

Las investigadoras extrajeron los datos de forma independiente mediante hojas de extracción de datos prediseñadas y verificaron los datos. Los formularios de extracción de datos se compararon entre sí para garantizar la coherencia. Se

registraron las características importantes de los participantes (criterios de inclusión y exclusión; criterios de diagnóstico clínico y de laboratorio; número de participantes; edad; sexo; duración del seguimiento; duración del estudio); intervenciones (Levodopa-Carbidopa subcutánea); y resultados. Se presenta en el Anexo 2 la tabla de extracción.

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Las investigadoras evaluaron de forma independiente la calidad metodológica de cada estudio incluido según el enfoque Cochrane de «Riesgo de sesgo 2» (RoB2), una herramienta de evaluación basada en cinco dominios descrita por Sterne 2019, (1) Riesgo de sesgo derivado del proceso de aleatorización (2) Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones asignadas; (3) Riesgo de sesgo debido a pérdidas en el seguimiento; (4) Riesgo de sesgo en la medición del resultado; (5) Riesgo de sesgo en la selección del resultado informado. Cada investigadora emitió un juicio de riesgo (bajo, alto o incierto) para cada ámbito. Si no era posible o era imprudente emitir una calificación de alto o bajo, se asignó una calificación de incierto. Los desacuerdos se resolvieron por consenso. La información necesaria para la evaluación individual de cada estudio se obtuvo del informe final, de los protocolos publicados o del contacto con los investigadores.

Para la valoración de (2) Riesgo de sesgo debido a desviaciones de las intervenciones asignadas; (3) Riesgo de sesgo debido a pérdidas en el seguimiento; se requirió revisar todos los estudios incluidos y, si de ser posible, se completaron todos los diagramas de flujo CONSORT. Si faltaban datos de resultados, se exploraron si las razones de la falta de datos de resultados estaban relacionadas con

los resultados estudiados (síntomas motores, tiempo en OFF, tiempo en ON sin discinesia problemática, calidad de vida, evento adverso serio, evento adverso asociado a la medicación, infección en el sitio de la infusión), si los datos faltantes estaban desequilibrados en número entre los grupos de intervención (el desequilibrio se definió con una diferencia del 5% o más entre la intervención y el control) y si había diferentes razones para la falta de datos entre los grupos. Se evidencia el RoB2 en el Anexo 7.

Certeza de la Evidencia (Tabla SOF)

La certeza de la evidencia evalúa qué tanta confianza tenemos en que el estimado del efecto en que se encuentre realmente sea el verdadero, se siguen los lineamientos GRADE para la valoración de la certeza. Se evaluará por cada desenlace mediante el efecto combinado absoluto (diferencia de riesgo- RD para desenlaces dicotómicos, diferencia de medias- MD para desenlaces continuos que empleen la misma escala y diferencia de medias estandarizada-SMD para aquellos desenlaces continuos cuyos estudios individuales empleen diferentes escalas de medición).

El enfoque moderno de GRADE contempla el análisis de la certeza mediante el número de umbrales de decisión en qué difieren los posibles resultados. Se respeta la norma de no castigar un umbral más de una vez. El número máximo de puntos de certeza que se pueden restar según la metodología GRADE es 3.

Respecto a la valoración de la precisión de las estimaciones, se evalúa en función a determinar en qué umbral de efecto ha caído el estimado puntual combinado absoluto de ese desenlace, el estimado puntual se refiere al valor central del rombo

del metaanálisis. Luego se procede a determinar el intervalo de confianza al 95% del estimado puntual combinado absoluto que serian los extremos del rombo del metaanálisis. Se disminuirá un punto en la certeza de la evidencia por cada umbral de decisión que cruce cualquiera de los extremos de ese intervalo de confianza.

Respecto a la valoración de la inconsistencia, se evaluará inicialmente si existe heterogeneidad mediante la prueba de I^2 . Si el I^2 es igual a 0, se asume que no hay heterogeneidad y no se restará puntos de certeza. En cambio, si el I^2 es mayor a 0 se calculará la diferencia de riesgo de cada estudio incluido para ese desenlace si es dicotómico o se verán las diferencias de media si es continuo. Si el estimado puntual absoluto de cada uno de los estudios para ese desenlace se encuentra en el mismo umbral de efecto que el estimado combinado absoluto, no se restará certeza. Se disminuirá un punto en la certeza de la evidencia por cada umbral de decisión que cruce cualquiera de los estimados puntuales absolutos de los estudios de ese desenlace.

La valoración del riesgo de sesgo se realizará para cada desenlace y por cada uno de los 5 dominios del RoB2, si alguno de los dominios presentará estudios con alto riesgo de sesgo, se realizaria un análisis de subgrupos incluyendo a estos estudios en uno de los subgrupos y se compararia con el subgrupo de estudios con riesgo bajo o incierto, si el estimado puntual combinado de cada subgrupo se encuentran en el mismo umbral de efecto no se restaría puntos de certeza, si se encontraran en diferentes umbrales de efecto se restaría un punto de certeza por cada umbral de efecto que los separe.

Para la valoración de la direccionalidad de la evidencia, se realizará análisis de subgrupos según si hay estudios con alto riesgo de sesgo para cada uno de los componentes de la pregunta PICO para cada desenlace y se valorará según lo descrito en el dominio de riesgo de sesgo.

En cuanto al riesgo de sesgo de publicación, se redujo la certeza de las pruebas si la inspección visual del gráfico en embudo revelaba asimetría y había asimetría estadísticamente significativa en el gráfico en embudo según la prueba de Peters para las dicotómicas y la prueba de Egger para los desenlaces continuos.

Con la certeza de la evidencia y el tamaño de la estimación absoluta del evento obtenido, los resultados de la revisión sistemática pudieron resumirse de acuerdo con los pronunciamientos informativos de GRADE (36). Estas afirmaciones se presentan en el resumen de resultados principales en la sección de discusión y en las secciones de conclusiones de las investigadoras.

Medidas del evento del tratamiento

El objetivo del estudio era realizar la síntesis de los resultados dicotómicos de cada estudio mediante el cociente de riesgos (OR). Para los resultados continuos, se planteó utilizar la diferencia de medias (DM). Se presentan los resultados combinados con intervalos de confianza (IC) del 95% que se habrían obtenido con el programa informático Excel.

De haberse obtenido la estimación de evento combinado para cada resultado dicotómico, se presentaría la diferencia de riesgo y su IC del 95% se habría obtenido en el programa informático GRADEpro.

De no encontrarse al menos dos estudios que evalúen el mismo desenlace, se presenta una síntesis cualitativa mediante una tabla comparativa de cada estudio incluido.

Cuestiones relativas a la unidad de análisis

Se analizaron los datos utilizando como unidad de análisis a los participantes con uno o más eventos. Para los resultados dicotómicos, cuando no se sabía si el número de eventos se aplicaba a toda la población o sólo a los que recibían la infusión subcutánea del estudio, se utilizó el número total aleatorizado por grupo como denominador. Se realizaron análisis de sensibilidad utilizando el número de participantes que utilizaron la infusión subcutánea del estudio al menos una vez como denominador para probar esta hipótesis.

Tratamiento de los datos que faltaban

En el protocolo se propuso contactar a los investigadores originales para solicitar los datos que faltaban. De los estudios incluidos no hubo datos faltantes.

Evaluación de la heterogeneidad

Se planteó utilizar el estadístico I^2 en lugar de la prueba Chi^2 para determinar la homogeneidad entre los estudios, ya que es más útil cuando hay pocos estudios y permite la comparación entre subgrupos. El estadístico I^2 se expresa como porcentaje y describe la proporción de variabilidad que se debe a la heterogeneidad y no al error de muestreo. Basándonos en Higgins 2003, definimos provisionalmente la heterogeneidad baja como valores de I^2 inferiores al 25%, la

heterogeneidad moderada como valores de I^2 entre el 25% y $< 50\%$, la heterogeneidad alta como valores de I^2 entre el 50% y el 75% y la heterogeneidad muy alta como valores de $I^2 > 75\%$.

IV. Resultados

Tras ejecutar la búsqueda bibliográfica, se encontraron un total de 544 artículos científicos, se removieron 241 duplicados antes de realizar el tamizaje por título y abstract, donde se excluyeron un total de 386 artículos. Se decidió entonces buscar por texto completo un total de 8 artículos, de los cuales 2 fueron incluidos para la revisión sistemática tras la evaluación por texto completo. Se evidencia dicho flujograma en el Anexo 3. Consulte la Tabla 2 “Características de los estudios incluidos” en el Anexo 4, y “Artículos excluidos” en el Anexo 5 para obtener información detallada.

Estudios Incluidos

Se incluyeron 2 ECA que incluyeron un total de 289 participantes asignados al azar (Giladi 2021, Espay 2024). El estudio más grande se realizó en 259 personas asignadas al azar (Espay 2024), y el estudio más pequeño se realizó en 30 personas (Giladi 2021). Ambos estudios incluidos tenían un diseño de grupos paralelos, además, fueron doble ciego para las comparaciones de interés para esta revisión (Giladi 2021; Espay 2024). Ambos estudios se realizaron en regiones de países desarrollados como América del Norte, Europa, Australia e Israel (Giladi 2021, Espay 2024). Los estudios incluidos se llevaron a cabo en países distribuidos de manera desigual en todo el mundo.

Ambos estudios incluyeron poblaciones mixtas en cuanto a género; el porcentaje promedio de varones fue del 31%. La mayoría de los participantes tenían entre 30 y 93 años. La edad media es de 64 años.

En ambos estudios, la intervención fue ND0612 en infusión subcutánea + placebo oral/medicamento de control estándar oral + complemento de ser necesario y se comparó con placebo subcutáneo + levodopa-carbidopa oral. (Giladi 2021, Espay 2024).

Respecto al instrumento diagnóstico, para la autoevaluación sobre el impacto de los síntomas en la vida diaria y los síntomas motores en general de los pacientes con EP se utilizaron las escalas UPDRS II y III en el estudio Espay 2024; en ambos estudios se empleó la escala PDQ-39 para evaluar el bienestar personal derivado de la satisfacción y cumplimiento de las actividades diarias importantes para la persona (Giladi 2021, Espay 2024); los dos estudios detallaron la variación del tiempo de OFF para evaluar el periodo en el cual se presentan síntomas motores y/o no motores de la EP que ocurren entre dosis de medicamento (Giladi 2021, Espay 2024); y también ambos detallaron el tiempo en ON sin discinesia problemática para describir el periodo en que el tratamiento controla bien los síntomas sin la presencia de movimientos involuntarios o con discinesias no problemáticas (Espay 2024). Ningún estudio reportó una administración inadecuada de la intervención ni de cointervenciones. Solamente uno de los estudios presentó un diagrama de flujo CONSORT (Espay 2024), a pesar de que ambos estudios se realizaron después de la declaración CONSORT (CONSORT 1996). En cuanto a los resultados de eficacia, ambos estudios informaron tasas de exclusión posteriores a la aleatorización inferiores al 10 % (Giladi 2021, Espay 2024).

La severidad de la enfermedad en ambos estudios fue similar, pues en Espay et al 2024, el tiempo desde el inicio de las fluctuaciones motoras de 4.9 ± 3.7 años para

la intervención y 4.1 ± 2.9 años para el placebo, y el tiempo con la EP de 9.9 ± 4.7 años para la intervención y 9.3 ± 3.8 años para el placebo. Mientras que para Giladi et al 2021, si bien eligieron población calificada dentro de la escala “Hoehn and Yahr” del Estadio 1 al 4, donde solo una persona de las 30 estudiadas se encontraba en el Estadio 1, además refieren convivir con la EP por 8.6 ± 4.5 años para la intervención y 8.7 ± 3.8 años para el placebo, además de presentar fluctuaciones motores desde hace 5.7 ± 4.2 para la intervención y 5.5 ± 2.9 para el placebo.

Cabe mencionar que cada grupo, ya sea intervención y control, contaron con medicación complementaria para el manejo de la EP, el estudio Giladi et al 2021 contó con la siguiente medicación en sus grupos, “Amantadina, Apomorfina, Pramipexol, Ropinirol, Rasagilina, Selegilina, Trihexyfenidilo, Biperideno, Entacapona” mientras que el estudio Espay et al 2024 describió la medicación concomitante de la siguiente manera “Agonista dopaminérgico, Inhibidor de la monoaminoxidasa tipo B (IMAO-B), Inhibidores de la COMT, Otros fármacos antiparkinsonianos”. Se describe a más detalle cada estudio incluido en el Anexo 4. Ver además el Anexo 6 para descripción de desenlaces por estudio.

Riesgo de Sesgo

De acuerdo a los estudios incluidos en el presente estudio, se requirió el uso de la herramienta “Riesgo de Sesgo 2 (RoB 2) (37) para estudios paralelos” para los dos artículos, los resultados del análisis se muestran a continuación. El estudio Giladi 2021 es de diseño cruzado, sin embargo, el periodo relevante para el siguiente análisis es antes del cruce de grupos. El resumen gráfico del riesgo de sesgo en la

Figura 2 y los análisis de sensibilidad correspondientes se evidencian en el Anexo 7.

Dominio 1 (Sesgo del proceso de aleatorización)

Ambos estudios contaron con un secuenciamiento aleatorio; en Espay 2024 se menciona que se enmascaró la secuencia de asignación hasta que los pacientes fueran inscritos y asignados en las intervenciones. El estudio Giladi 2021 fue definido como doble ciego con diferencia basal adecuada, por lo tanto, ambos estudios Giladi 2021 y Espay 2024 presentaron bajo riesgo de sesgo para este dominio.

Dominio 2 (Sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas)

Los ensayos clínicos Espay 2024 y Giladi 2021, ambos contaron con un doble ciego, el estudio Espay 2024 tuvo abandonos asociados a la medicación, 7 en el grupo de intervención y 4 en el control. Uno de los aspectos que se considera en este dominio es la variación del ciego en el grupo de intervención, pues era esperable que se presentaran más eventos adversos en el sitio de la infusión y asociados al medicamento en comparación al control, al ser doble ciego podría tanto el médico tratante como el paciente intuir los resultados, y en el caso de los pacientes podría haber causado mayor abandono de parte de los participantes en este grupo, por lo tanto decidimos realizar un análisis de sensibilidad, incluyendo a los pacientes quienes discontinuaron el tratamiento en Espay 2024. Al realizar el análisis de sensibilidad, no hubo variaciones significativas para ninguno de los desenlaces. (Desarrollo en Anexo 7).

Sin embargo, en una encuesta realizada por el mismo estudio Espay 2024 donde muchos participantes adivinaron su grupo (65% oral; 49% ND0612), los pacientes reportaron que los abandonos se produjeron más por variaciones en la eficacia más que por los eventos adversos y los autores admitieron que el cegamiento “podría haberse visto afectado” y esto podría afectar más a los desenlaces que se basan en el autoreporte como los desenlaces ON, OFF y calidad de vida. Por este motivo, las investigadoras de la presente revisión consideramos que este dominio presenta algunas preocupaciones.

Dominio 3 (Sesgo por datos faltantes del desenlace)

En el estudio Espay 2024, los datos de todos los participantes para todos los desenlaces estuvieron disponibles, por lo que se consideró de bajo riesgo. En el estudio Giladi 2021 se aleatorizaron 30 pacientes y culminaron todos la primera fase del tratamiento, por lo que se considera de bajo riesgo también.

Dominio 4 (Sesgo en la medición del desenlace)

En ambos estudios, emplearon la misma escala internacionalmente validada para medir los desenlaces de eficacia y la medición de desenlace no difirió entre los grupos de intervención en ambos estudios (Espay 2024, Giladi 2021).

En el estudio Giladi 2021, los métodos de medición fueron adecuados, sin embargo, es probable que se haya comprometido la determinación de resultados dado que resultados clave como el tiempo en OFF, eran subjetivos, que son más susceptibles a este sesgo, por lo que la conciencia de intervención puede haber influido en cómo se informan los resultados y esto podría resultar en una calificación de alto riesgo

de sesgo (Giladi 2021). De manera similar en el estudio Espay 2024, se vieron comprometidas la determinación de los resultados, pues la evaluación de la eficacia era subjetiva y los participantes probablemente conocían la intervención, por lo que podría resultar en una calificación de alto riesgo de sesgo.

Se realizó por ello el estudio de sensibilidad de los 3 desenlaces susceptibles a este sesgo por ser principalmente de autorreporte: ON TIME, OFF TIME y calidad de vida, retirando a los abandonos reportados en cada grupo del estudio Espay 2024 (No hubo pérdidas reportadas en el estudio Giladi 2021). En Espay 2024 quedaron 121 pacientes en el grupo experimental, luego de retirar los 7 abandonos y 127 pacientes en el grupo placebo, luego de retirar los 4 abandonos. En el caso de ON time, OFF time y calidad de vida no se observaron diferencias significativas en el análisis de sensibilidad con los análisis originales respectivamente, por lo que se concluye como bajo riesgo de sesgo (Desarrollo en Anexo 7).

Dominio 5

Ambos estudios contaron con protocolo registrado en “clinicaltrials.gov” y se ejecutaron de acuerdo a lo establecido (Espay 2024, Giladi 2021), por lo que fueron considerados de bajo riesgo.

AI Statement

Habiendo completado el análisis del RoB2 de manera individual y luego consensuado entre las dos autoras, cada autora procedió a consultar de manera independiente con una herramienta de inteligencia artificial (IA) llamada “Notebook LM”, en dicha plataforma, se subieron los artículos incluidos y la guía

oficial de Rob 2, con la finalidad de asistir en el análisis de cada dominio del cuestionario. La IA explicó criterios que sustentaban cada opción y presentó los datos relevantes de cada estudio, mientras que el revisor seleccionaba, según su juicio crítico, la respuesta más apropiada para cada pregunta. Luego de manera conjunta se revisaron los criterios propuestos por la IA y se decidieron cuáles modificar de la valoración inicial, el aporte de la IA tuvo impacto en el dominio 2.

Otras fuentes potenciales de sesgo

Ambos estudios mostrados informaron los conflictos de intereses con la industria y no se informó con claridad de un plan de gestión que explicara los procedimientos o las medidas adicionales que se tomarían para minimizar el riesgo de sesgo y garantizar la integridad de la investigación, como desinversiones o revisión independiente de los datos.

Ninguno de los estudios presentan, los siguientes sesgos, administración de una intervención antes de la aleatorización, que podría potenciar o disminuir el evento de una intervención posterior, aleatorizada; participantes adicionales reclutados después de la aleatorización; Sesgo de Contaminación; Estudios interrumpidos prematuramente por beneficios; Administración inapropiada de una intervención; Administración inapropiada de una cointervención; Instrumento sensible para medir los resultados que puede llevar a subestimar los eventos beneficiosos y no se han encontrado estudios con sospecha de fraude.

Sobre eficacia

Ambos estudios se centraron en describir hallazgos relacionados a la eficacia según cinco desenlaces primarios, los cuales fueron el desenlace de actividad motora que se midió con la escala MDS UPDRS-III, los desenlaces “OFF time” y “ON time” medidos en H/día, la calidad de vida medida con la escala PDQ-39, tal como se describe en la Tabla 1.1. El desenlace secundario “Experiencias motoras de la vida diaria” fue medido con la escala MDS UPDRS-II, mientras que el desenlace de “Calidad de sueño” fue medido con la escala “Parkinson’s Disease Sleep Scale-2 (PDSS-2)” y “Parkinson’s Disease Sleep Scale” que se detalla en la Tabla 1.2.

Sobre Seguridad

Tal como se describe en la Tabla 2.1, la seguridad se evaluó en ambos ensayos mediante desenlaces primarios y secundarios. Los desenlaces primarios incluyeron: eventos adversos serios (EAS), reportados como el número y porcentaje de pacientes con ≥ 1 EAS; eventos adversos relacionados con la medicación, definidos como el número y porcentaje de participantes con TEAE considerados relacionados a la medicación; e infección en el sitio de infusión, medida como el número (y porcentaje) de participantes con celulitis o absceso en el área de la cánula. Los desenlaces secundarios incluyeron: EA que condujeron a la discontinuación, medidos como el número y porcentaje de participantes que suspendieron permanentemente el tratamiento o se retiraron del estudio debido a un TEAE; reacciones en el sitio de infusión, reportadas como el número y porcentaje con cualquier reacción local, posteriormente estratificadas por intensidad, dolor y carga según la escala del estudio; y cualquier EA, definido como el número y porcentaje

de participantes que presentaron ≥ 1 evento adverso durante el periodo de seguimiento (32,33).

El análisis de los resultados combinados primarios presentados en las Tablas 2.1 y 2.2 será resumido en la Tabla 3 (Tabla de resumen de hallazgos). Los desenlaces secundarios no se incluyen en dicha tabla.

Análisis del efecto absoluto de los desenlaces primarios

Actividad Motora

Para el desenlace continuo de actividad motora, el estimado puntual absoluto del efecto se obtiene de un ensayo clínico y presenta una diferencia de medias de -2.41, con un intervalo de confianza al 95% de -2.66 a -2.16 (Tabla 1.1.1). Se consideraron como diferencia mínima importante (DCMI) para beneficio una diferencia de medias de -3.25 puntos, y una DCMI para daño de +4.63 puntos (38).

Estos valores van a marcar el umbral de decisión de efecto trivial a beneficio pequeño y de efecto trivial a daño pequeño. Para determinar el resto de umbrales, se empleó la propuesta GRADE basada en el planteamiento de Cohen (39). Para la determinación del umbral de beneficio pequeño a moderado se calculó según $DCMI \times 2.5 = -3.25 \times 2.5 = -8.12$ y de moderado a grande según $DCMI \times 4 = -3.25 \times 4 = -13$; mientras que para la determinación del umbral de daño pequeño a moderado según $DCMI \times 2.5 = 4.63 \times 2.5 = 11.57$ y de moderado a grande según $DCMI \times 4 = 4.63 \times 4 = 18.52$. Se observa que el estimado puntual absoluto (DM= -3.25 puntos) se encuentra en el umbral de efecto trivial.

Para la valoración de la certeza de la evidencia fue necesario estimar la precisión y se observó que el intervalo de confianza al 95% del estimado del efecto no cruza el umbral de precisión definido por la diferencia mínima importante. Además, el total de participantes fue mayor que el tamaño óptimo de la información, 78 (OIS, Anexo 8); por lo que se consideró una estimación precisa y no se restaron puntos de certeza. No se restaron puntos por presentar riesgo de sesgo bajo. No se pudo evaluar la inconsistencia por ser solamente un estudio. No hubo preocupación por evidencia indirecta. Sin embargo, la certeza de la evidencia fue moderada, por sospecha de sesgo de publicación ya que se trata de un solo estudio. En conclusión, se consideró una moderada certeza de la evidencia.

El ND0612 subcutáneo resulta en una pequeña o no diferencia sobre la actividad motora: MD=-2.41 IC 95% (-2.66 a -2.16). Efecto trivial. Certeza de evidencia Moderada. 1 estudio. 259 participantes (Ver Tabla 1.1.1, Tabla 3).

Tiempo en Off

Para el desenlace continuo de actividad motora, el estimado puntual absoluto del efecto combinado se obtiene de dos ensayos clínicos y presenta una diferencia de medias de -1.33, con un intervalo de confianza al 95% de -1.9 a -0.75 (Tabla 1.1.2). Se consideraron como diferencia clínica mínimamente importante (DCMI) para beneficio una diferencia de medias de -1 hora/día, y una DCMI para daño de +1 hora/día (40).

Estos valores van a marcar el umbral de decisión de efecto trivial a beneficio pequeño y de efecto trivial a daño pequeño. Para determinar el resto de umbrales,

se empleó la propuesta GRADE basada en el planteamiento de Cohen (39). Para la determinación del umbral de beneficio pequeño a moderado se calculó según $DCMI \times 2.5 = -1 \times 2.5 = -2.5$ y de moderado a grande según $DCMI \times 4 = -1 \times 4 = -4$; mientras que para la determinación del umbral de daño pequeño a moderado según $DCMI \times 2.5 = 1 \times 2.5 = 2.5$ y de moderado a grande según $DCMI \times 4 = 1 \times 4 = 4$. Se observa que el estimado puntual absoluto ($DM = -1.33$ puntos) se encuentra en el umbral de beneficio pequeño.

Para la valoración de la certeza de la evidencia fue necesario estimar la precisión y se observó que el intervalo de confianza al 95% del estimado del efecto cruza el umbral de precisión definido por la diferencia mínima importante, por lo que se disminuyó la certeza de la evidencia en un punto. A pesar de que el total de participantes fue mayor que el tamaño óptimo de la información, 194 (OIS, Anexo 8), por lo que se consideró una estimación imprecisa. Por sospecha de sesgo de publicación se restó un punto. No se restaron puntos por presentar riesgo de sesgo bajo. No se catalogó como inconsistente por baja heterogeneidad entre estudios. No hubo preocupación por evidencia indirecta. En conclusión, se consideró una baja certeza de la evidencia.

El ND0612 subcutáneo puede reducir el tiempo en Off discretamente: $MD = -1.33$
IC 95% (-1.9 a -0.75) Beneficio pequeño. Certeza de evidencia Baja. 2 estudios.
289 participantes (Ver Tabla 1.1.2, Tabla 3).

Tiempo en ON sin discinesia problemática

Para el desenlace continuo de tiempo en ON sin discinesia problemática, el estimado puntual absoluto del efecto se obtuvo de un ensayo clínico y presenta una diferencia de medias de 1.72, con un intervalo de confianza al 95% de 1.66 a -1.78 (Tabla 1.1.3). Se consideraron como diferencia clínica mínimamente importante (DCMI) para beneficio una diferencia de medias de +1 hora/día, y una DCMI para daño de -1 hora/día (41).

Estos valores van a marcar el umbral de decisión de efecto trivial a beneficio pequeño y de efecto trivial a daño pequeño. Para determinar el resto de umbrales, se empleó la propuesta GRADE basada en el planteamiento de Cohen (39). Para la determinación del umbral de beneficio pequeño a moderado se calculó según $DCMI \times 2.5 = -1 \times 2.5 = -2.5$ y de moderado a grande según $DCMI \times 4 = -1 \times 4 = -4$; mientras que para la determinación del umbral de daño pequeño a moderado según $DCMI \times 2.5 = 1 \times 2.5 = 2.5$ y de moderado a grande según $DCMI \times 4 = 1 \times 4 = 4$. Se observa que el estimado puntual absoluto (DM= -1.33 puntos) se encuentra en el umbral de beneficio pequeño.

Para la valoración de la certeza de la evidencia fue necesario estimar la precisión y se observó que el intervalo de confianza al 95% del estimado del efecto, no cruza el umbral de precisión definido por la diferencia mínima importante. Además, el total de participantes fue mayor que el tamaño óptimo de la información, 216 (OIS, Anexo 8); por lo que se consideró una estimación precisa y no se restaron puntos de certeza. No se restaron puntos por presentar riesgo de sesgo bajo. No se pudo evaluar la inconsistencia por ser solamente un estudio. No hubo preocupación por evidencia indirecta. Por sospecha de sesgo de publicación, ya que se trata de un solo

estudio, se restó un punto. En conclusión, se consideró una moderada certeza de la evidencia.

El ND0612 subcutáneo probablemente incrementa el tiempo en ON sin discinesia problemática discretamente: MD=1.72 IC 95% (1.66 a 1.78) Beneficio pequeño. Certeza de evidencia moderada. 1 estudio. 259 participantes (Ver Tabla 1.1.3, Tabla 3).

Calidad de vida

Para el desenlace continuo de calidad de vida, el estimado puntual absoluto del efecto combinado se obtiene de dos ensayos clínicos y presenta una diferencia de medias de -2.83, con un intervalo de confianza al 95% de -4.91 a -0.75 (Tabla 1.1.4). Se consideraron como diferencia clínica mínimamente importante (DCMI) para beneficio una diferencia de medias de -4.72 puntos, y una DCMI para daño de +4.22 puntos (42).

Estos valores van a marcar el umbral de decisión de efecto trivial a beneficio pequeño y de efecto trivial a daño pequeño. Para determinar el resto de umbrales, se empleó la propuesta GRADE basada en el planteamiento de Cohen (39). Para la determinación del umbral de beneficio pequeño a moderado se calculó según $DCMI \times 2.5 = -4.72 \times 2.5 = -11.8$ y de moderado a grande según $DCMI \times 4 = -4.72 \times 4 = -18.88$; mientras que para la determinación del umbral de daño pequeño a moderado según $DCMI \times 2.5 = 4.22 \times 2.5 = 10.55$ y de moderado a grande según $DCMI \times 4 =$

$4.22 * 4.0 = 16.88$. Se observa que el estimado puntual absoluto (DM= -2.83 puntos) se encuentra en el umbral de efecto trivial.

Para la valoración de la certeza de la evidencia fue necesario estimar la precisión y se observó que el intervalo de confianza al 95% del estimado del efecto, cruza el umbral de precisión definido por la diferencia mínima importante; pese a que el total de participantes fue mayor que el tamaño óptimo de la información (OIS =116, Anexo 8); se consideró una estimación imprecisa por lo que se restó un punto a la certeza. No presentó inconsistencia por la no heterogeneidad entre estudios, No hubo preocupación por evidencia indirecta. Pero por sospecha de sesgo de publicación la certeza se restó un punto porque la certeza de la evidencia fue baja.

El ND0612 subcutáneo resulta en una pequeña o no diferencia sobre la calidad de vida: MD=-2.83 IC 95% (-4.91 a -0.75) Efecto trivial. Certeza de evidencia Baja. 2 estudios. 289 participantes (Ver Tabla 1.1.4, Tabla 3).

Calidad de Sueño

Para el desenlace de calidad de sueño fue evaluado por dos estudios empleando escalas diferentes, por lo que el efecto absoluto combinado fue elaborado con la diferencia de medias estandarizada, dado que la direccionalidad de la escala PDSS es diferente a la de la escala PDSS-2, se homogeneizó con la multiplicación del DS del PDSS por -1.

En el Forest Plot de la Tabla 1.2.2 se observa una gran heterogeneidad entre los estudios, siendo un i^2 del 75%; sin embargo, al seguir el enfoque GRADE para valorar la certeza de la evidencia, presentamos el gráfico de umbrales de efecto, en

donde se observa que los dos estudios se encuentran dentro del umbral de efecto trivial, por tal motivo no se le restó puntos por inconsistencia pues el diferente tamaño de los estudios no atravesaba ningún umbral de efecto, tampoco se le restó por precisión, solo se retiró un punto por sesgo de publicación, por lo que queda como moderada certeza de la evidencia con efecto trivial y se puede decir que la diferencia de efectos de ambas intervenciones no es significativa

Evento adverso serio (EAS)

Para el desenlace dicotómico de evento adverso serio, el estimado puntual de efecto combinado se obtiene de 2 ensayos clínicos y presenta un RR=1.47 con un intervalo de confianza al 95% de 0.51 a 4.23. (Tabla 2.1.1)

Para la evaluación del tamaño del efecto, como el desenlace fue dicotómico, utilizamos valores de utility para estimar los umbrales de decisión siguiendo los lineamientos de GRADE Guidance 42. Este enfoque permite clasificar la magnitud del beneficio o daño como trivial, pequeño, moderado y grande, pues permite definir umbrales de manera menos arbitraria y más coherente con la gravedad del desenlace. Se operacionaliza la severidad mediante la disutility ($1 - \text{utility}$), por lo que cuanto más grave sea desenlace, menor será la diferencia absoluta de riesgo necesaria para considerarse clínicamente relevante, lo que genera umbrales más reproducibles y mejor justificados(43).

Considerando que los eventos adversos serios son celulitis en el sitio de infusión, absceso, úlcera en el sitio de infusión, parestesia y neuropatía sensorimotora

periférica, síncope y muerte. Se decidió utilizar el valor de disutility de muerte 1 y posteriormente, se aplicaron las fórmulas del GRADE THRESHOLD para estimar los umbrales de beneficio o daño como trivial, pequeño, moderado y grande (Anexo 9)(43).

Se obtuvieron los siguientes umbrales: para efecto trivial (≤ 12 por 1000 pacientes), de trivial a pequeño (12 a 34 por 1000 pacientes), de pequeño a moderado (34 a 67 por 1000 pacientes) y grande (≥ 67 por 1000 pacientes) para ambos extremos de beneficio y daño.

Luego procedimos a transformar el riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza al 95% a riesgos absolutos, ver apéndice 9, pues el RR resume la magnitud del efecto en términos proporcionales y no indica cuántos eventos ocurren realmente en los pacientes, al restar el riesgo de la intervención con el riesgo del control obtenemos el cambio absoluto atribuible a la intervención, es decir, cuántos eventos adicionales o evitados ocurren por cada cierto número de pacientes tratados(44). Finalmente, el estimado puntual combinado absoluto resulta en RD=17 pacientes más x 1000 pacientes, es decir el ND0612 causaría 17 EAS más por cada 1000 pacientes comparado con control, y se encuentra en el umbral de daño pequeño (Tabla 2.1.1). Con un IC (17 pacientes menos a 114 pacientes más x 1000 pacientes), es decir el ND0612 causa 17 EAS menos por 1000 pacientes hasta 114 EAS más por 1000 pacientes.

Para la valoración de la certeza de la evidencia fue necesario estimar la precisión y se observó que el intervalo de confianza (IC) al 95% de la diferencia de riesgo (17 pacientes menos a 114 pacientes más x 1000 pacientes) cruzaba más de 3 umbrales de decisión (Tabla 2.1.1), por lo que se vio necesario restar 3 puntos por imprecisión. Además, el total de participantes no alcanzó el tamaño óptimo de la información (OIS = 15,421, Anexo 8). En cuanto a los otros dominios de la certeza de la evidencia, no se redujo la certeza por riesgo de sesgo, dado que los estudios presentaron bajo riesgo según RoB 2 para este desenlace. Asimismo, no se restó puntaje por evidencia indirecta pues la pregunta PICO de ambos estudios permite comparaciones directas para este desenlace. Tampoco se restó por la inconsistencia puesto que la heterogeneidad era 0, adicionalmente se consideró sospecha de sesgo de publicación, lo que disminuye en mayor medida la confianza en el efecto. En conclusión, se consideró una muy baja certeza de la evidencia.

El ND0612 puede tener un pequeño o no efecto en el desenlace evento adverso serio pero la evidencia es muy incierta: RR=1.47 IC 95% (0.51 a 4.23) Diferencia de riesgo: 17 más por 1,000 pacientes IC 95% (de 17 menos a 114 más). Daño pequeño. Certeza de evidencia muy baja. 2 estudios. 289 participantes (Tabla 2.1.1, Tabla 3)

Evento adverso relacionado a la medicación

Para el desenlace dicotómico de evento adverso relacionado a la medicación, el estimado puntual de efecto combinado se obtiene de 2 ensayos clínicos y presenta un RR=1.29 con un intervalo de confianza al 95% de 1.06 a 1.59, luego utilizamos

GRADE PRO en donde realizamos la conversión de medidas de efecto relativo (RR) a medidas absolutas (Tabla 2.1.2, Tabla 3)

Para la evaluación del tamaño del efecto, de la misma manera que el desenlace anterior, utilizamos valores de utility para estimar el umbral de importancia clínica siguiendo los lineamientos de la guía GRADE Guidance 42(43). Considerando que los eventos adversos relacionados a la medicación son parestesias, neuropatía periférica leve y síncope, de esos 3 se buscó literatura en Google scholar relacionada a utility con los términos "utility and disutility of paresthesia", "utility and disutility of non-severe peripheral neuropathy", "syncope hypotension or vasovagal EQ 5D VAS". Se encontraron los siguientes valores : parestesia con utility 0.988 y disutility 0.012; neuropatía periférica con utility de 0.937 y disutility de 0.0630 y síncope con utility 0.48 y disutility 0.52 (45–47). Luego, por consenso entre las investigadoras, se decidió utilizar el valor de disutility más cercano al de la muerte; en este caso, el desenlace seleccionado fue síncope. Posteriormente, se aplicaron las fórmulas del GRADE THRESHOLD para estimar los umbrales de beneficio o daño como trivial, pequeño, moderado y grande (Anexo 9).

Se obtuvieron los siguientes umbrales : para efecto trivial (≤ 41 por 1000), de trivial a pequeño (41 a 104 por 1000), de pequeño a moderado (105 a 197 por 1000) y grande (≥ 197 por 1000) para ambos extremos de beneficio y daño. Se observa que el estimado puntual combinado absoluto (RD = 143 pacientes más x 1000 pacientes), es decir el ND0612 causaría 143 eventos adversos relacionados a la

medicación más por cada 1000 pacientes comparado con control y se encuentra en el umbral de daño moderado (Tabla 2.1.2).

Para la valoración de la certeza de la evidencia fue necesario estimar la precisión y se observó que el intervalo de confianza (IC) al 95% de la diferencia de riesgo (30 pacientes más a 291 pacientes más x 1000 pacientes) cruzaba 3 umbrales de decisión (Tabla 2.1.2), por lo que se vio necesario restar 3 puntos por imprecisión. Asimismo, el tamaño de la población es menor que el tamaño óptimo de información (OIS=4618, Anexo 8). En cuanto a los otros dominios de la certeza de la evidencia se consideró el riesgo de sesgo serio al ser evaluado con la herramienta Rob 2 y se sospechó de sesgo de publicación, lo que disminuye en mayor medida la confianza de la estimación. No hubo heterogeneidad entre los estudios $I^2=0$, por lo que no se restó puntaje por inconsistencia. Además, no se restó puntaje por evidencia indirecta pues la pregunta pico de ambos estudios permite comparaciones directas para este desenlace. En conclusión, se consideró una muy baja certeza de la evidencia.

El ND0612 puede tener un pequeño o no efecto en el desenlace evento adverso relacionado a la medicación, pero la evidencia es muy incierta: RR=1.29 IC 95% (1.06 a 1.59) Diferencia de medias: 143 más por 1,000 pacientes IC 95% (30 más a 291 más). Daño moderado. Certeza de evidencia muy baja. 2 estudios. 289 participantes (Tabla 2.1.2, Tabla 3).

Infección en el sitio de infusión

Para el desenlace dicotómico de evento infección en el sitio de infusión, el estimado puntual del efecto se obtiene de 1 ensayo y presenta un RR=4.43 con un intervalo de confianza al 95% de 1.29 a 15.2, luego utilizamos GRADE PRO en donde realizamos la conversión de medidas de efecto relativo (RR) a medidas absolutas (Tabla 2.1.3, Tabla 3).

Para la evaluación del tamaño del efecto, de la misma manera que el desenlace anterior, utilizamos valores de utility para estimar el umbral de importancia clínica siguiendo los lineamientos de la guía GRADE Guidance 42 (43). Para hallar el utility y disutility, primero se consideran los eventos de infección en el sitio de infusión, los cuales son celulitis, úlcera y absceso. De esos 3, se buscó literatura en Google Scholar con los términos "cellulitis QALY EQ-5D", "EQ-5D in skin conditions", "infusion site infection EQ-5D utility", se hallaron los siguientes valores: celulitis con utility 0.436 y disutility 0.564; úlcera con utility 0.57 y disutility 0.43 y absceso con utility 0.3 y disutility 0.7 (48–50). Finalmente, por consenso entre las investigadoras para la aplicación de las fórmulas de los umbrales de decisión se decidió usar el disutility más cercano a la muerte, el cual fue absceso (Anexo 9).

Se obtuvieron los siguientes umbrales: para efecto trivial (≤ 30 por 1000), de trivial a pequeño (30 a 78 por 1000), de pequeño a moderado (79 a 148 por 1000) y grande (≥ 148 por 1000) para ambos extremos de beneficio y daño. Se observa que el estimado puntual combinado absoluto (RD=79 más x 1000 pacientes), es decir el ND0612 causaría 79 infecciones en el sitio de infusión más por cada 1000 pacientes comparado con control y se encuentra en el umbral de daño moderado (Tabla 2.1.3).

Para la valoración de la certeza de la evidencia fue necesario estimar la precisión y se observó que el intervalo de confianza (IC) al 95% de la diferencia de riesgo (de 7 pacientes más a 325 pacientes más x 1000 pacientes) cruzaba 3 umbrales de decisión (Tabla 2.1.3), por lo que se vio necesario restar 3 puntos por imprecisión. Además, el tamaño de la población es menor que el tamaño óptimo de información (OIS=1270, Anexo 8). Cabe resaltar que existe sospecha de sesgo de publicación, ya que se trata de un solo estudio. No se pudo valorar la inconsistencia al tratarse de un solo estudio. No hubo mayor preocupación respecto al riesgo en este desenlace luego de que el estudio fue evaluado mediante la herramienta Rob 2. Asimismo, no se restó puntaje por evidencia indirecta pues la pregunta pico de este estudio permite comparaciones directas para este desenlace. En conclusión, se consideró una muy baja certeza de la evidencia.

El ND0612 puede tener un pequeño o no efecto en el desenlace de infección en el sitio de infusión, pero la evidencia es muy incierta: RR=4.43 IC 95% (1.29 a 15.2) Diferencia de medias: 79 más por 1,000 pacientes IC 95% (7 más a 325 más). Daño moderado. Certeza de evidencia muy baja. 1 estudio. 259 participantes (Tabla 2.1.3, Tabla 3).

V. Discusión

Mecanismo de Acción y Desarrollo: Química y Desarrollo Clínico

La fisiopatología de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson se explica principalmente por la disminución de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra de la pars compacta, que provoca un agotamiento de la dopamina en la vía nigroestriada. Esta pérdida de dopamina disminuye la activación de la vía directa y aumenta la vía indirecta de los ganglios basales, produciendo una mayor inhibición del tálamo sobre la corteza motora y como consecuencia los síntomas motores característicos (51).

El estándar de oro para la EP sigue siendo la levodopa oral, sin embargo, al ser un tratamiento con un tiempo de acción corto, durante sus periodos en OFF se producen las llamadas "discinesias", movimientos involuntarios, que en casos serios disminuyen la calidad de vida del paciente (52). Es por esta razón que los estudios más recientes se han enfocado en tratamientos con periodos de duración más larga y que produzcan menos discinesias. Entre estos, tenemos a los medicamentos como levodopa de acción prolongada, terapia de infusión continua con apomorfina, gel intestinal de levodopa/carbidopa y recientemente, la ND0612, levodopa/carbidopa por infusión subcutánea (52).

El ND0612 es una infusión continua de levodopa/carbidopa subcutánea, diseñada para mantener niveles estables de levodopa séricos, lo que contribuye a la estimulación continua de las vías dopaminérgicas (21). Al estar disponible la dopamina, en consecuencia se disminuyen los periodos en OFF, donde en la mayoría de los casos se producen los síntomas motores.

A diferencia de los otros tratamientos de infusión continua, el ND0612 y la apomorfina son menos invasivos que el gel intestinal (53).

Eficacia

El manejo de Carbidopa/Levodopa por infusión subcutánea ha sido uno de los mejores avances en el manejo de la progresión de la EP. En la práctica clínica se tiene el estándar de brindar un manejo oral, la presente revisión sistemática incluyó a pacientes con estadios de moderado a severo de la enfermedad, donde la mayoría era moderado, con el fin de brindar un aporte diferente a la terapéutica establecida en tales casos. Además, se considera que las fluctuaciones motoras suelen aparecer entre los 4 a 6 años de tratamiento con levodopa y las discinesias de manera similar un 40% a los 4–6 años, por lo que el tratamiento con ND0612 está enfocado en pacientes con EP avanzado que no responden al tratamiento habitual(17,54).

El ND0612 produce un beneficio pequeño en la reducción del tiempo en Off, aumento del tiempo en ON sin discinesia problemática, comparado con el manejo estándar oral; sin embargo, el tiempo en Off presenta una baja certeza de la evidencia mientras que el tiempo en On presenta una moderada certeza de la evidencia, que sustenta estos efectos. No se observa, en cambio, efecto respecto a la actividad motora y calidad de vida; sin embargo, la certeza de la evidencia para ambos desenlaces es moderada y baja respectivamente.

Para estos cuatro desenlaces de eficacia, la escasa cantidad de estudios (menos de 10), impide una valoración adecuada si realmente existen estudios no publicados que no hayamos logrado encontrar. Esta escasa cantidad de estudios incrementa el

intervalo de confianza del estimado puntual combinado, como puede apreciarse en la tabla de resumen de hallazgos en la Tabla 8.

Cuando se evalúa literatura previa de LCIG intraduodenal, se concluye que su capacidad de reducción del tiempo en OFF es de 4 a 5 horas (55), que en comparación con los resultados descritos en nuestra revisión, el ND0612 presenta menor reducción del tiempo en OFF; sin embargo, presenta menor invasividad al no requerir la colocación de gastrostomía para administración yeyunal y tampoco de los cuidados continuos del dispositivo. En cambio, al realizar la comparación con apomorfina SC, en un ensayo se evidencia que la infusión de apomorfina durante horas de vigilia redujo significativamente el “OFF time” diario frente a placebo con un cambio medio de -2.47 h/día (56). Debe resaltarse que los ensayos incluidos tienen como criterios de inclusión valores de OFF diario $\geq 2-2.5$ h, de pacientes con la EP en clasificación Hoehn-Yahr ≤ 3 y régimen oral optimizado; lo cual nos indica un mínimo significativo más no estadios avanzados de la enfermedad o que posean comorbilidades severas.

Adicionalmente mencionar que dentro de nuestros desenlaces secundarios se encuentra Calidad de sueño, el cual fue medido con dos escalas diferentes “Parkinson’s Disease Sleep Scale” y “Parkinson’s Disease Sleep Scale-2”, en ambos estudios mencionan mejoría en la calidad del sueño a favor de la intervención; sin embargo se deben tener en cuenta que al ser dos escalas diferentes la heterogeneidad fue mayor que al compararla con otros de nuestros desenlaces; más ensayos clínicos deben ser ejecutados, considerando la administración de la infusión reducida, como en Olanow 2021 que consideraron la aplicación por 14h, para evitar complicaciones mecánicas durante la noche.

Seguridad

ND0612 es una de las nuevas formulaciones de levodopa/carbidopa que además se administra por infusión subcutánea continua, lo cual constituye una ventaja al mantener concentraciones plasmáticas más estables durante 24 horas en comparación con los tratamientos estándar. Sin embargo, como sucede con la mayoría de terapias por infusión subcutánea, el evento adverso más común son las reacciones locales en el sitio de aplicación, reportándose con frecuencia eritema, dolor, prurito, edema y hematomas (57). Hallazgos concordantes con los observados en los estudios incluidos. La incidencia y severidad de estas reacciones pueden variar según características del fármaco y del sistema de infusión, incluyendo pH, volumen administrado, osmolaridad y tipo de dispositivo (58).

Además, el uso de ND0612 exige condiciones específicas de tratamiento: bomba de infusión portátil con recambio de medicamento cada 24 horas y rotación del sitio de infusión cada 1–3 días. Estos requerimientos, junto con molestias locales y la persistencia de fluctuaciones motoras (periodos ON/OFF), pueden afectar la aceptabilidad y favorecer la discontinuación. En el ensayo de Espay 2024, durante la fase doble ciego, la discontinuación se atribuyó principalmente a reacciones en el sitio de infusión (3 pacientes), seguidas de fenómenos ON/OFF (2 pacientes) y caídas (2 pacientes) (33).

El ND0612 produce un daño pequeño al aumentar los eventos adversos serios, un daño moderado al aumentar los eventos adversos relacionados al medicamento y un daño moderado al aumentar la infección en el sitio de infusión comparado con el estándar oral; sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja en estos 3

desenlaces. Pues, en estos tres desenlaces de seguridad, hay una escasa cantidad de estudios y un tamaño muestral pequeño, lo que ensancha los intervalos de confianza del estimador combinado y, en consecuencia, aumenta la imprecisión de manera considerable. Asimismo, la sospecha de sesgo de publicación es muy alta, como puede apreciarse en la tabla de resumen de hallazgos en la Tabla 8.

Limitaciones

Sobre las limitaciones de la evidencia incluida en esta revisión, se contó solo con dos estudios incluidos, lo que conlleva tamaños muestrales pequeños que llevaron a baja certeza de la evidencia en varios de los desenlaces estudiados.

La población seleccionada fue relativamente autónoma con la capacidad de manejar el procedimiento de colocación de la bomba o con apoyo (cuidadores), para ambos estudios, por lo que no se incluyó pacientes con deterioro cognitivo severo o cuadros severos de discapacidad debido a la EP, además no se realizaron estudios por subgrupos, lo que puede limitar los resultados obtenidos a solamente cuadros moderado a severo sin discapacidad avanzada (silla de ruedas/ H&Y 5).

Para el proceso de revisión, existe la posibilidad de sesgo de publicación anteriormente descrita; además, cabe mencionar la ausencia de ejecución de metaanálisis debido a contar solamente con un estudio en varios de los desenlaces primarios.

Diferencia con otros estudios

Cabe destacar que en la revisión sistemática de Abunamoos et al. 2025 (59) que evalúa una pregunta PICO similar a la del presente trabajo, sin embargo, esta

pregunta es menos precisa, pues sus criterios de intervención y comparación son más amplios. Por ello, incluyen 3 estudios más (21,25,60), los cuales fueron excluidos en nuestra revisión por no utilizar un grupo control que reciba levodopa oral para comparar los resultados de manera simultánea, estos 3 estudios son abiertos y de diseños heterogéneos (1 es cruzado, el otro paralelo) y al contrastarlo con nuestra metodología, fuimos más estrictos con los criterios de inclusión para disminuir la heterogeneidad y minimizar el sesgo.

Ambas revisiones emplearon el RoB 2, sin embargo, esta revisión Abunamoos et al. 2025 empleó el ROBINS I (herramienta empleada principalmente para estudios no aleatorizados) para la valoración de los estudios Poewe y Lewit, donde en ambos estudios se evidencian algunas preocupaciones por los procesos de aleatorización. Además, hubo discrepancia en la valoración del riesgo de sesgo del dominio 2 (que evalúa el sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas) del estudio Espay 2024, pues Abunamoos et al. 2025 lo califica como bajo riesgo y nosotros lo consideramos con algunas preocupaciones, ya que un 84% de los pacientes en el grupo de ND0612 y un 58% del grupo de levodopa oral del estudio Espay 2024 adivinaron su tratamiento basándose en la mejoría de sus síntomas motores, pues la exposición previa al fármaco en la fase de etiqueta abierta pudo haber influido en estas impresiones subjetivas durante la fase de doble ciego pudiendo haber inducido desviaciones de la intervención.

Además, el grupo de intervención de ese estudio tuvo más abandonos por eventos adversos, 7 participantes, comparados con el grupo control, 4 participantes (sin embargo, ambos grupos tuvieron la misma cantidad de pacientes que

descontinuaron, 8 pacientes). Los 7 abandonos en el grupo de la intervención ocurrieron antes que los del control, por lo que pudo haber menos tiempo de observación promedio, y entonces podría subestimarse la frecuencia de eventos adversos. Por lo que, la revisión de Abunamoos et al. 2025, podría subestimar la frecuencia del evento adverso asociado a la medicación (59).

Para la valoración de certeza de evidencia, Abunamoos et al. 2025 no valoran los umbrales de decisión, aspecto metodológico en el que GRADE fundamenta su valoración de certeza de evidencia en los últimos años.

Además, evaluaron la seguridad de forma descriptiva, tomaron lo reportado en cada estudio (n y %) y lo resumieron en una tabla. No se calculó una medida de efecto comparable entre estudios para sintetizarla. Por lo que los resultados no permiten estimar una incidencia general, tampoco comparar seguridad entre regímenes de forma robusta. En cambio, en nuestra revisión calculamos medidas de efecto para desenlaces dicotómicos de seguridad utilizando el riesgo relativo (RR) con sus intervalos de confianza al 95% para evaluar el riesgo de la intervención comparada con el control con levodopa oral.

El estudio Olanow del 2021 evalúa dos regímenes de infusión del ND0612 24h vs 14h presentando una tasa de eventos adversos serios de 10.5% que resulta ser mayor a la encontrada en nuestro estudio, pues nuestra tasa fue de 5.4% de eventos adversos serios (25).

Asimismo, los estudios Olanow 2021, Poewe 2021 y BeyoND 2025 reportaron tasas de eventos adversos relacionados con la medicación de 65.8%, 66.8% y 21.9%, respectivamente. Al compararlos con nuestra estimación 61.2% de eventos adversos relacionados a medicación, se observa que Olanow y Poewe 2021 presentan tasas similares, mientras que BeyoND 2025 muestra una proporción marcadamente menor (25,60,61).

En cuanto a infección del sitio de infusión, Poewe 2021 informó una tasa de 12.1%, mientras que BeyoND 2025 reportó 18.4%, 9.6% y 11.6% durante el primer, segundo y tercer año, respectivamente. En comparación con nuestra tasa 10.15%, estos valores fueron en general ligeramente mayores, con la excepción del segundo año en BeyoND 2025 9.6%, que resultó ligeramente inferior (60,61).

Perspectivas Futuras

Estudios recientes están explorando la sostenibilidad a largo plazo del evento terapéutico del ND0612. El ensayo Ellenbogen et al 2025, un estudio de extensión a 3 años, destaca la mejoría sostenida del tiempo en ON sin discinesia problemática +2.8h durante los 3 años de seguimiento. Además, los eventos adversos más frecuentes fueron de intensidad leve a moderada, siendo la mayoría de estas reacciones en el lugar de infusión. Finalmente, los autores concluyen que el ND0612 presenta un perfil riesgo-beneficio favorable a largo plazo para el manejo de fluctuaciones motoras en la EP (61).

Por otra parte, en la mayoría de ensayos clínicos, el ND0612 ha sido evaluado habitualmente sobre un tratamiento dopaminérgico concomitante estable, más que como una monoterapia. En los estudios de pivotal BouNDLESs 2024 (33),

BEYOND 2021 (60), BEYOND 2025 (61) se permitió el uso de amantadina, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la MAO-B e inhibidores de la COMT, siempre y cuando se mantuvieran las mismas dosis durante los estudios, formando parte de una politerapia contra las fluctuaciones motoras en el EP.

A pesar de los resultados favorables, el ND0612 enfrenta limitaciones. Los estudios actuales destacan las reacciones locales en el sitio de infusión como evento adverso más frecuente que puede comprometer la adherencia al tratamiento. Este aspecto representa un desafío y requiere de estrategias para prevenir, reducir o manejar dichas reacciones cutáneas. Los retos logísticos y económicos son también un potencial reto, pues el dispositivo de infusión continua necesita mantenimiento diario.

A pesar de los resultados clínicos de BeyoND 2025 (NCT02726386) y Espay 2024 (NCT04006210), el ND0612 aún no ha sido aprobado en EE. UU.; en la primera "Complete Response Letter" (CRL) en junio de 2024 la FDA indicó que la solicitud no podía aprobarse en esas condiciones; posteriormente, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation resometió el expediente en mayo de 2025, enfatizando información adicional sobre la seguridad de uno de los componentes, junto con datos de calidad del producto, del dispositivo y de inspecciones del sitio de manufactura. Tras esa reevaluación, el 23 de octubre de 2025 se emitió una segunda CRL, con observaciones pendientes relacionadas con información adicional sobre seguridad de carbidopa y en aspectos de calidad-dispositivo-manufactura.(62,63). Dado que no se dispone de información pública completa sobre los motivos específicos de las CRL emitidas por la FDA, no es posible determinar si dichas observaciones

coinciden con nuestros hallazgos. No obstante, desde la perspectiva de la evidencia clínica disponible, nuestra revisión sugiere que ND0612 podría tener un beneficio pequeño en comparación con la terapia oral en la reducción del tiempo en OFF y aumento del tiempo en ON con certeza baja y moderada, respectivamente, sin embargo, la seguridad es muy incierta.

Conclusiones

- El ND0612 resulta en una pequeña o no diferencia sobre la calidad de vida.
- El ND0612 probablemente incrementa el tiempo en ON sin discinesia problemática discretamente.
- El ND0612 puede reducir el tiempo en Off discretamente.
- El ND0612 resulta en una pequeña o no diferencia sobre la actividad motora.
- El ND0612 puede incrementar los eventos adversos serios, sin embargo, la evidencia es muy incierta.
- El ND0612 puede incrementar la infección en el sitio de infusión, sin embargo, la evidencia es muy incierta.
- El ND0612 puede incrementar los eventos adversos relacionados a la medicación, sin embargo, la evidencia es muy incierta.

VII. Referencias Bibliográficas

1. Lau LM de, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 1 de junio de 2006;5(6):525-35. doi:10.1016/S1474-4422(06)70471-9 PubMed PMID: 16713924.
2. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA.* 11 de febrero de 2020;323(6):548-60. doi:10.1001/jama.2019.22360
3. Silva RC, Domingues HS, Salgado AJ, Teixeira FG. From regenerative strategies to pharmacological approaches: can we fine-tune treatment for Parkinson's disease? *Neural Regen Res.* 17 de septiembre de 2021;17(5):933-6. doi:10.4103/1673-5374.324827 PubMed PMID: 34558504; PubMed Central PMCID: PMC8552835.
4. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists - Oertel - 2016 - *Journal of Neurochemistry* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 21 de abril de 2023]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.13750>
5. Kakkar AK, Dahiya N. Management of Parkinson's disease: Current and future pharmacotherapy. *Eur J Pharmacol.* 5 de marzo de 2015;750:74-81. doi:10.1016/j.ejphar.2015.01.030
6. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov*

Disord Off J Mov Disord Soc. octubre de 2011;26 Suppl 3(0 3):S42-80.
doi:10.1002/mds.23884 PubMed PMID: 22021174; PubMed Central PMCID:
PMC4020145.

7. Larson D, Simuni T. New dopaminergic therapies for PD motor complications. *Neuropharmacology*. 15 de febrero de 2022;204:108869.
doi:10.1016/j.neuropharm.2021.108869

8. ND0612 (levodopa/carbidopa for subcutaneous infusion) achieves stable levodopa plasma levels when administered in low and high doses in patients with PD. *MDS Abstracts* [Internet]. [citado 14 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/nd0612-levodopacarbidopa-for-subcutaneous-infusion-achieves-stable-levodopa-plasma-levels-when-administered-in-low-and-high-doses-in-patients-with-pd/>

9. Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am J Med*. julio de 2019;132(7):802-7. doi:10.1016/j.amjmed.2019.03.001

10. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 de abril de 2008;79(4):368-76.
doi:10.1136/jnnp.2007.131045

11. Ye H, Robak LA, Yu M, Cykowski M, Shulman JM. Genetics and Pathogenesis of Parkinson's Syndrome. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2023;18(1):95-121. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034145
PubMed PMID: 36100231.

12. Poewe W, Antonini A, Zijlmans JC, Burkhard PR, Vingerhoets F. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin Interv Aging*. 2010;5:229-38. PubMed PMID: 20852670; PubMed Central PMCID: PMC2938030.

13. Long term motor complications of levodopa: clinical features, mechanisms, and management strategies | *Postgraduate Medical Journal* [Internet]. [citado 17 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://pmj.bmj.com/content/80/946/452.short>

14. Antonini A, Ray Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Odin P. Oral and Infusion Levodopa-Based Strategies for Managing Motor Complications in Patients with Parkinson's Disease. *CNS Drugs*. 1 de febrero de 2010;24(2):119-29. doi:10.2165/11310940-000000000-00000

15. Freitas ME, Hess CW, Fox SH. Motor Complications of Dopaminergic Medications in Parkinson's Disease. *Semin Neurol*. abril de 2017;37(2):147-57. doi:10.1055/s-0037-1602423 PubMed PMID: 28511255; PubMed Central PMCID: PMC5990008.

16. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hauser RA. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: epidemiology, etiology, and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. julio de 2007;7(4):302-10. doi:10.1007/s11910-007-0046-y PubMed PMID: 17618536.

17. Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001;16(3):448-58. doi:10.1002/mds.1090
18. Van Gerpen JA, Kumar N, Bower JH, Weigand S, Ahlskog JE. Levodopa-Associated Dyskinesia Risk Among Parkinson Disease Patients in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. *Arch Neurol.* 1 de febrero de 2006;63(2):205-9. doi:10.1001/archneur.63.2.205
19. Hauser RA, McDermott MP, Messing S, for the Parkinson Study Group. Factors Associated With the Development of Motor Fluctuations and Dyskinesias in Parkinson Disease. *Arch Neurol.* 1 de diciembre de 2006;63(12):1756-60. doi:10.1001/archneur.63.12.1756
20. Löhle M, Bremer A, Gandor F, Timpka J, Odin P, Ebersbach G, et al. Validation of the PD home diary for assessment of motor fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Npj Park Dis.* 2 de junio de 2022;8(1):69. doi:10.1038/s41531-022-00331-w
21. LeWitt P.A., Stocchi F., Arkadir D., Caraco Y., Adar L., Perlstein I., et al. The pharmacokinetics of continuous subcutaneous levodopa/carbidopa infusion: Findings from the ND0612 clinical development program. *Front Neurol.* 2022;13:1036068. Located at: rayyan-1045222567. doi:10.3389/fneur.2022.1036068
22. Poplawska-Domaszewicz K, Batzu L, Falup-Pecurariu C, Chaudhuri KR. Subcutaneous Levodopa: A New Engine for the Vintage Molecule. *Neurol*

Ther. 14 de junio de 2024;13(4):1055-68. doi:10.1007/s40120-024-00635-4
PubMed PMID: 38874708; PubMed Central PMCID: PMC11263521.

23. Rosebraugh M, Voight EA, Moussa EM, Jameel F, Lou X, Zhang GGZ, et al. Foslevodopa/Foscarbidopa: A New Subcutaneous Treatment for Parkinson's Disease. *Ann Neurol.* julio de 2021;90(1):52-61. doi:10.1002/ana.26073 PubMed PMID: 33772855; PubMed Central PMCID: PMC8251848.

24. Antonini A, D'Onofrio V, Guerra A. New Levodopa Infusion Systems for Advanced Parkinson's Disease.

25. Olanow CW, Espay AJ, Stocchi F, Ellenbogen AL, Leinonen M, Adar L, et al. Continuous Subcutaneous Levodopa Delivery for Parkinson's Disease: A Randomized Study. *J Park Dis.* 2021;11(1):177-86. doi:10.3233/JPD-202285 PubMed PMID: 33164945; PubMed Central PMCID: PMC7990424.

26. Durso R, Evans JE, Josephs E, Szabo G, Evans B, Fernandez HH, et al. Variable absorption of carbidopa affects both peripheral and central levodopa metabolism. *J Clin Pharmacol.* agosto de 2000;40(8):854-60. doi:10.1177/00912700022009585 PubMed PMID: 10934669.

27. Rusch C, Flanagan R, Suh H, Subramanian I. To restrict or not to restrict? Practical considerations for optimizing dietary protein interactions on levodopa absorption in Parkinson's disease. *Npj Park Dis.* 24 de junio de 2023;9(1):98. doi:10.1038/s41531-023-00541-w

28. LeWitt PA, Stocchi F, Arkadir D, Caraco Y, Adar L, Perlstein I, et al. The pharmacokinetics of continuous subcutaneous levodopa/carbidopa infusion: Findings from the ND0612 clinical development program. *Front Neurol*. 10 de noviembre de 2022;13:1036068. doi:10.3389/fneur.2022.1036068 PubMed PMID: 36438968; PubMed Central PMCID: PMC9686322.

29. Abstract Details [Internet]. [citado 11 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.aan.com/MSA/Public/Events/AbstractDetails/54831>

30. Continuous dopaminergic stimulation: Is it the answer to the motor complications of Levodopa? - Nutt - 2007 - *Movement Disorders* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 12 de febrero de 2026]. Disponible en: https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.21060?utm_source=chatgpt.com

31. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications - *The Lancet Neurology* [Internet]. [citado 12 de febrero de 2026]. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422%2806%2970521-X/abstract?utm_source=chatgpt.com

32. Giladi N, Gurevich T, Djaldetti R, Adar L, Case R, Leibman-Barak S, et al. ND0612 (levodopa/carbidopa for subcutaneous infusion) in patients with Parkinson's disease and motor response fluctuations: A randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Parkinsonism Relat Disord*. 1 de octubre de 2021;91:139-45. doi:10.1016/j.parkreldis.2021.09.024

33. Espay AJ, Stocchi F, Pahwa R, Albanese A, Ellenbogen A, Ferreira JJ, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous levodopa–carbidopa infusion (ND0612) for Parkinson’s disease with motor fluctuations (BouNDless): a phase 3, randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 1 de mayo de 2024;23(5):465-76. doi:10.1016/S1474-4422(24)00052-8 PubMed PMID: 38499015.

34. Rayyan Help Center [Internet]. 2025 [citado 12 de febrero de 2026]. Detecting duplicate references/articles in a review. Disponible en: <https://help.rayyan.ai/hc/en-us/articles/17755680264337-Detecting-duplicate-references-articles-in-a-review>

35. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 5 de diciembre de 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4

36. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol.* 1 de marzo de 2020;119:126-35. doi:10.1016/j.jclinepi.2019.10.014 PubMed PMID: 31711912.

37. Risk of bias tools - RoB 2 tool [Internet]. [citado 1 de diciembre de 2025]. Disponible en: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool>

38. Horváth K, Aschermann Z, Ács P, Deli G, Janszky J, Komoly S, et al. Minimal clinically important difference on the Motor Examination part of MDS-UPDRS. *Parkinsonism Relat Disord.* diciembre de 2015;21(12):1421-6. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.10.006
39. Schünemann HJ, Neumann I, Hultcrantz M, Brignardello-Petersen R, Zeng L, Murad MH, et al. GRADE guidance 35: update on rating imprecision for assessing contextualized certainty of evidence and making decisions. *J Clin Epidemiol.* octubre de 2022;150:225-42. doi:10.1016/j.jclinepi.2022.07.015
40. Hauser RA, Gordon MF, Mizuno Y, Poewe W, Barone P, Schapira AH, et al. Minimal Clinically Important Difference in Parkinson's Disease as Assessed in Pivotal Trials of Pramipexole Extended Release. *Park Dis.* 2014;2014:1-8. doi:10.1155/2014/467131
41. De Bie RMA, Katzenschlager R, Swinnen BEKS, Peball M, Lim S, Mestre TA, et al. Update on Treatments for Parkinson's Disease Motor Fluctuations – An International Parkinson and Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review. *Mov Disord.* mayo de 2025;40(5):776-94. doi:10.1002/mds.30162
42. Horváth K, Aschermann Z, Kovács M, Makkos A, Harmat M, Janszky J, et al. Changes in Quality of Life in Parkinson's Disease: How Large Must They Be to Be Relevant? *Neuroepidemiology.* 2017;48(1-2):1-8. doi:10.1159/000455863

43. Wiercioch W, Morgano GP, Piggott T, Nieuwlaat R, Neumann I, Sousa-Pinto B, et al. GRADE Guidance: Using Thresholds for Judgments on Health Benefits and Harms in Decision Making (GRADE Guidance 42). *Ann Intern Med.* 18 de noviembre de 2025;178(11):1644-52. doi:10.7326/ANNALS-24-02013

44. Chapter 6: Choosing effect measures and computing estimates of effect | Cochrane [Internet]. [citado 29 de diciembre de 2025]. Disponible en: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-06#section-6-5-1>

45. Matza LS, Deger KA, Vo P, Maniyar F, Goadsby PJ. Health state utilities associated with attributes of migraine preventive treatments based on patient and general population preferences. *Qual Life Res.* septiembre de 2019;28(9):2359-72. doi:10.1007/s11136-019-02163-3

46. Tan MHP, Ong SC, Tahir NAM, Ali AM, Mustafa N. Health state utility values ranges across varying stages and severity of type 2 diabetes-related complications: A systematic review. Dardari D, editor. *PLOS ONE.* 4 de abril de 2024;19(4):e0297589. doi:10.1371/journal.pone.0297589

47. Atici A. The Relationship Between Clinical Characteristics and Psychological Status and Quality of Life in Patients with Vasovagal Syncope. *North Clin Istanbul.* 2020. doi:10.14744/nci.2020.93753

48. Mason JM, Thomas KS, Crook AM, Foster KA, Chalmers JR, Nunn AJ, et al. Prophylactic Antibiotics to Prevent Cellulitis of the Leg: Economic

Analysis of the PATCH I & II Trials. Dowdy DW, editor. PLoS ONE. 14 de febrero de 2014;9(2):e82694. doi:10.1371/journal.pone.0082694

49. Yang Y, Brazier J, Longworth L. EQ-5D in skin conditions: an assessment of validity and responsiveness. *Eur J Health Econ.* diciembre de 2015;16(9):927-39. doi:10.1007/s10198-014-0638-9

50. McFarland AM, Manoukian S, Mason H, Reilly JS. Impact of surgical-site infection on health utility values: a meta-analysis. *Br J Surg.* 17 de julio de 2023;110(8):942-9. doi:10.1093/bjs/znad144

51. Galvan A, Wichmann T. Pathophysiology of Parkinsonism. *Clin Neurophysiol.* julio de 2008;119(7):1459-74. doi:10.1016/j.clinph.2008.03.017

52. Tambasco N, Romoli M, Calabresi P. Levodopa in Parkinson's Disease: Current Status and Future Developments. *Curr Neuropharmacol.* 21 de agosto de 2018;16(8):1239-52. doi:10.2174/1570159X15666170510143821

53. Katzenschlager R, Bergquist F. Continuous subcutaneous infusion therapies in Parkinson's disease: evidence of efficacy and safety. *Parkinsonism Relat Disord.* septiembre de 2025;139:107905. doi:10.1016/j.parkreldis.2025.107905

54. Mouchaileh N, Cameron J. Device-assisted therapies for Parkinson disease. *Aust Prescr.* 48(1):10-7. doi:10.18773/austprescr.003 PubMed PMID: 40040736; PubMed Central PMCID: PMC11875732.

55. Antonini A, Odin P, Pahwa R, Aldred J, Alobaidi A, Jalundhwala YJ, et al. The Long-Term Impact of Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel on 'Off'-time in

Patients with Advanced Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Adv Ther.* 1 de junio de 2021;38(6):2854-90. doi:10.1007/s12325-021-01747-1

56. Antonini A, Jenner P. Apomorphine infusion in advanced Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* diciembre de 2018;14(12):693-4. doi:10.1038/s41582-018-0083-y PubMed PMID: 30279608.

57. Kim PJ, Lansang RP, Vender R. A Systematic Review and Meta-Analysis of Injection Site Reactions in Randomized-Controlled Trials of Biologic Injections. *J Cutan Med Surg.* 2 de agosto de 2023;27(4):358-67. doi:10.1177/12034754231188444 PubMed PMID: 37533141; PubMed Central PMCID: PMC10486173.

58. Mitchell K, Pickard J, Herbert A, Lightfoot J, Roberts D. Incidence and causes for syringe driver site reactions in palliative care: A prospective hospice-based study. *Palliat Med.* diciembre de 2012;26(8):979-85. doi:10.1177/0269216311428096 PubMed PMID: 22084491.

59. Abunamoos A, Alghaniem MMA, Qtaishat FA, Aljazi Y, Al-Omari LO, Salomon I, et al. Efficacy and safety of continuous subcutaneous ND0612 Infusion compared to oral and alternative regimens in managing motor fluctuations in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 1 de septiembre de 2025;46(9):4137-53. doi:10.1007/s10072-025-08257-w

60. Poewe W, Stocchi F, Arkadir D, Ebersbach G, Ellenbogen AL, Giladi N, et al. Subcutaneous Levodopa Infusion for Parkinson's Disease: 1-Year Data

from the Open-Label BeyoND Study. *Mov Disord.* 2021;36(11):2687-92.
doi:10.1002/mds.28758

61. Ellenbogen AL, Poewe W, Espay AJ, Simuni T, Gurevich T, Yardeni T, et al. Long-term, continuous, subcutaneous levodopa/carbidopa infusion with ND0612 in Parkinson's disease: 3-year outcomes from the open-label BeyoND study. *Parkinsonism Relat Disord.* 1 de marzo de 2025;132.
doi:10.1016/j.parkreldis.2025.107293 PubMed PMID: 39884033.

62. Second FDA Response Letter Issued for ND0612 Therapy | Parkinson's Disease [Internet]. 2026 [citado 11 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.michaeljfox.org/news/second-fda-response-letter-issued-nd0612-therapy>

63. U.S. FDA Accepts Resubmission for ND0612, an Investigational Treatment for Motor Fluctuations in Parkinson's Disease.

64. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 8th edition. Boston: Cengage Learning; 2015. 286-287 p.

VIII. Tablas, gráficos y figuras

Fig. 1. Bomba de infusión subcutánea ND0612 (24)



Fig. 2. Calificación final del ROB 2

Unique ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
GILADI 2021	+	+	+	+	+	+	+ Low risk
ESPAY 2024	+	!	+	+	+	+	! Some concerns

Tabla 1. Eficacia de Levodopa/carbidopa por infusión subcutánea

1.1 Desenlaces primarios

1.1.1 Actividad motora (Escala: MDS-UPDRS III)

Estudio	Grupo	Estimador	Resultado	Tiempo	n	Método
Espay 2024	ND0612 +	LS-mean	0.98	12 sem	128	Ajustado
	Oral L	[EE] (IC95%)	[1.02] (-1.02 a 2.98)			
Espay 2024	Oral L-C	LS-mean	3.39	12 sem	131	Ajustado
		[EE] (IC95%)	[1.00] (1.43 a 5.36)			
Comparación		DM	-2.42	12 sem	-	-
		[EE] (IC95%)	[1.42] (-5.20 a 0.37)			

Riesgo de Sesgo (RoB2) para el desenlace de Actividad motora

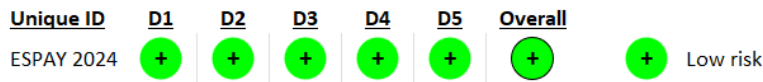
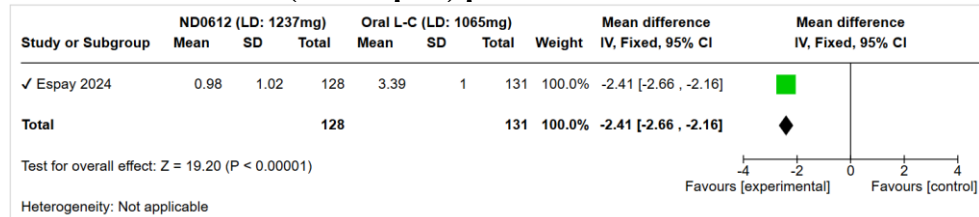
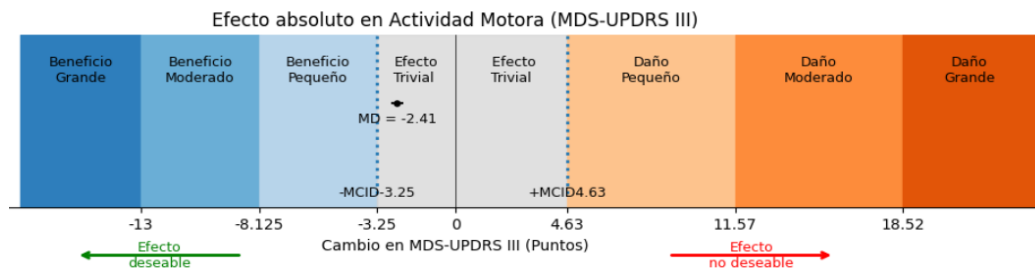


Gráfico de resumen (Forest plot) para el desenlace Actividad motora



Efecto Absoluto en Actividad Motora



“LS-mean”: Media de los Mínimos Cuadrados

DM: Diferencia de medias

EE: Error estandar

1.1.2 OFF TIME (Instrumento: Diario documentado con el paciente)

Estudio	Grupo		Estimador	Resultado	Tiempo	n	Método
Espay 2024	ND0612 Oral L	+	LS-mean ± DE* (IC95%)	0.50 (2.49) (0.07 a 0.92)	12 sem	128	Ajustado
Espay 2024	Oral L-C		LS-mean ± DE* (IC95%)	1.90 (2.52) (1.48 a 2.32)	12 sem	131	Ajustado
Giladi Fase 1 2021	ND0612 L-C Oral	+	Mean ± DE	-2.13 ± 2.240.5	2 sem	19	Diario en casa
Giladi Fase 1 2021	Placebo Oral L-C	+	Mean ± DE	-1.39 ± 2.33	2 sem	11	Diario en casa

Riesgo de sesgo (RoB2) para el desenlace OFF TIME

Unique ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
GILADI 2021	+	+	+	+	+	+	Low risk
ESPAY 2024	+	+	+	+	+	+	Low risk

Gráfico de resumen (Forest plot) para el desenlace OFF time

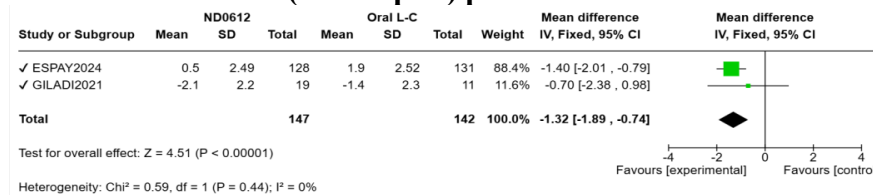
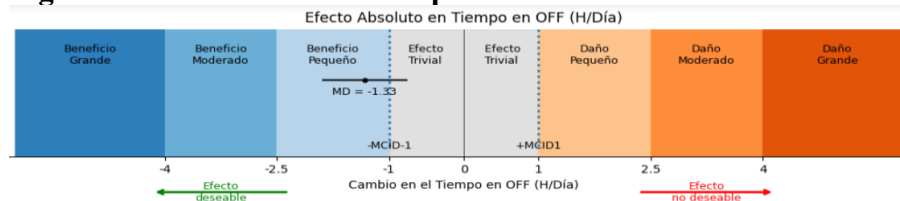


Fig 2. Efecto Absoluto en Tiempo en OFF



LS-mean: Media de los Mínimos Cuadrados (se realizó entre los puntajes de la escala medidos en la aleatorización y en la semana 12, mediante análisis de covarianza e imputando datos)

Mean: Media

DM: Diferencia de medias

DE: Desviación estándar

DE*: Desviación estándar, para el estudio Espay 2024 se obtuvo del Error Estándar mediante la fórmula $EE = DE / \sqrt{n}$)

1.1.3 ON TIME sin discinesia problemática (Instrumento: Diario documentado por el paciente)

Estudio	Grupo	Estimador	Resultado	Tiempo	n	Método
Espay 2024	ND0612 + Oral L	LS-mean [EE] (IC95%)	-0.48 [0.23] (-0.94 a -0.02)	12 sem	128	Ajustado
Espay 2024	Oral L-C	LS-mean [EE] (IC95%)	-2.20 [0.23] (-2.65 a -1.74)	12 sem	131	Ajustado
Comparador		DM [EE] (IC95%)	1.72 [0.33] 108 a 2.36)	12 sem	-	p < 0.0001

Riesgo de sesgo (RoB2) para el desenlace ON TIME

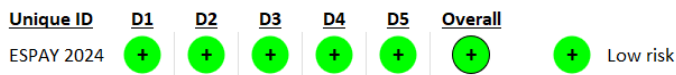
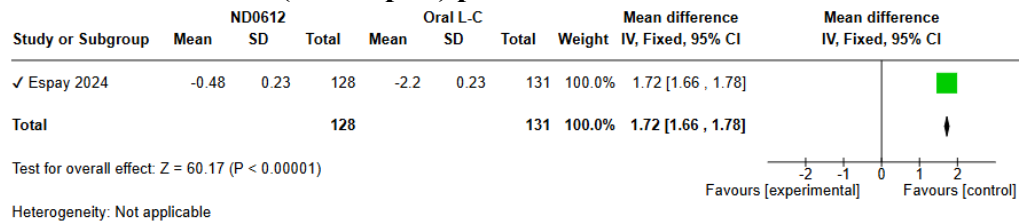
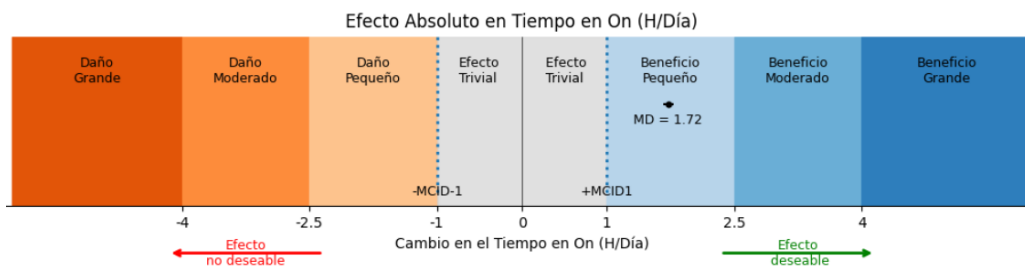


Gráfico de resumen (Forest plot) para el desenlace ON time



Efecto Absoluto en tiempo en ON sin discinesia problemática



“LS-mean”: Media de los Mínimos Cuadrados

DM: Diferencia de medias

EE: Error estandar

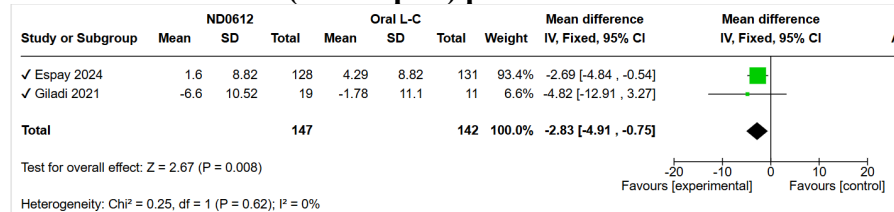
1.1.4 Calidad de Vida (Instrumento: Escala PDQ-39)

Estudio	Grupo	Estimador	Resultado	Tiempo	n	Método
Espay 2024	ND0612 + Oral L	LS-mean ± DE*	1.60 [8.82]	12 sem	128	Ajustado
Espay 2024	Oral L-C	LS-mean ± DE*	4.29 [8.82]	12 sem	131	Ajustado
Giladi Fase 1 2021	ND0612 + L-C Oral	Mean ± DE	-6.6 ± 10.52	2 sem	19	Crudo
Giladi Fase 1 2021	Placebo + Oral L-C	Mean ± DE	-1.78 ± 11.10	2 sem	11	Crudo

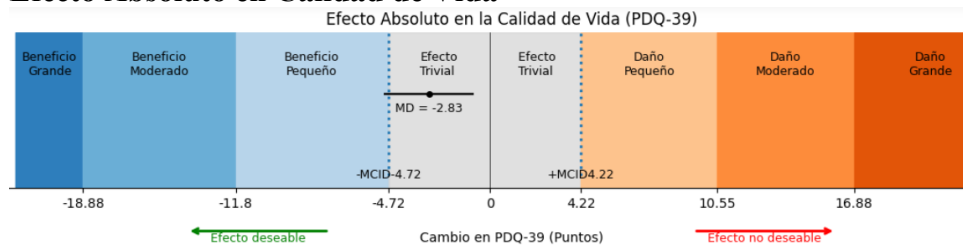
Riesgo de sesgo (RoB2) para el desenlace calidad de vida

Unique ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
GILADI 2021	+	+	+	+	+	+	Low risk
ESPAY 2024	+	+	+	+	+	+	Low risk

Gráfico de resumen (Forest plot) para el desenlace calidad de vida



Efecto Absoluto en Calidad de Vida



LS-mean: Media de los Mínimos Cuadrados (se realizó entre los puntajes de la escala medidos en la aleatorización y en la semana 12, mediante análisis de covarianza e imputando datos)

Mean: Media

DM: Diferencia de medias

DE: Desviación estándar

DE*: Desviación estándar, para el estudio Espay 2024 se obtuvo del Error Estándar mediante la fórmula $EE = DE / \sqrt{n}$)

1.2 Desenlaces Secundarios

1.2.1 Experiencias motoras de la vida diaria (Instrumento: Escala MDS-UPDRS II)

Estudio	Grupo		Estimador	Resultado	Tiempo	n	Método
Espay 2024	ND0612	+	LS-mean	-0.30	12 sem	128	Modelo ajustado
	Oral L		[EE] (IC95%)	[0.45] (-1.18 a 0.58)			
Espay 2024	Oral L-C		LS-mean	2.75	12 sem	131	Modelo ajustado
			[EE] (IC95%)	[0.45] (1.87 a 3.62)			
Comparación			DM	-3.05	12 sem	-	p < 0.0001
			[EE] (IC95%)	[0.63] (-4.28 a -1.81)			

Riesgo de sesgo (RoB2) para el desenlace Experiencias motoras de la vida diaria

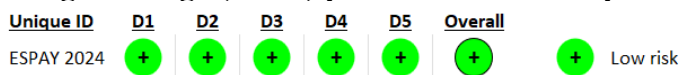
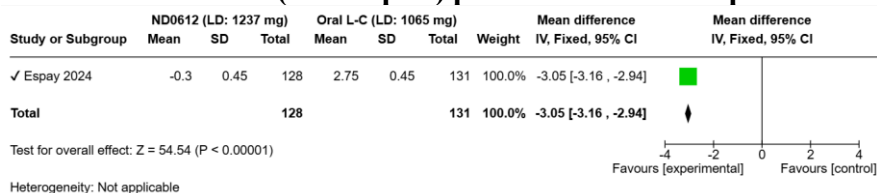


Gráfico de resumen (Forest plot) para el desenlace Experiencias motoras de la vida diaria



“LS-mean”: Media de los Mínimos Cuadrados

DM: Diferencia de medias

EE: Error estándar

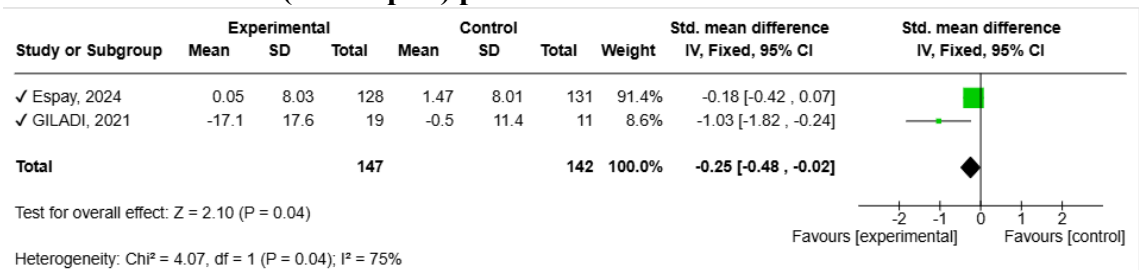
1.2.2 Calidad de Sueño (Instrumento: Escala PDSS-2 y PDSS)

Estudio	Grupo	Estimador	Resultado	Tiempo	n	Método
Espay 2024	ND0612 Oral L	+ LS-mean [EE] (IC95%)	0.05 [0.71] (-1.34 a 1.44)	12 sem	128	Modelo ajustado
Espay 2024	Oral L-C	LS-mean [EE] (IC95%)	1.47 [0.70] (0.10 a 2.84)	12 sem	131	Modelo ajustado
Comparación		DM [EE] (IC95%)	-1.42 [0.99] (3.35 a 0.52)	12 sem	-	-
Giladi 2021	ND0612 Oral L	+ Mean ± DE	-17.1	2 sem	19	
Giladi 2021	Oral L-C	Mean ± DE	17.6	2 sem	11	

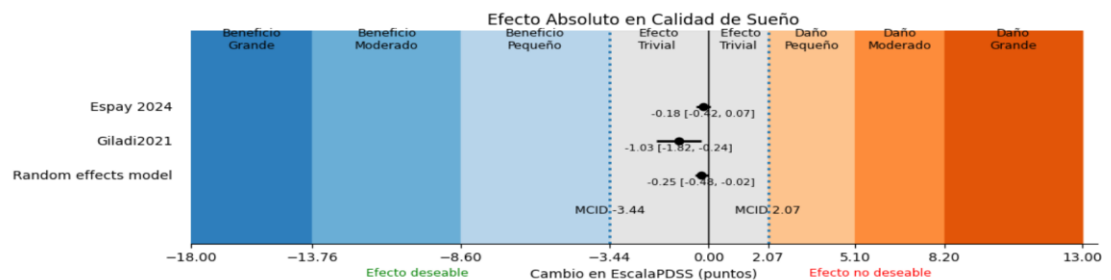
Riesgo de sesgo (RoB2) para el desenlace Calidad de Sueño

Unique ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
ESPAY 2024	+	+	+	+	+	+	Low risk

Gráfico de resumen (Forest plot) para el desenlace Calidad de Sueño



Efecto Absoluto en Calidad de Sueño



“LS-mean”: Media de los Mínimos Cuadrados

Mean: Media

DM: Diferencia de medias

DE: Desviación estándar

Tabla 2. Seguridad de Levodopa/carbidopa por infusión subcutánea

2.1 Desenlaces primarios

2.1.1 Evento adverso serio

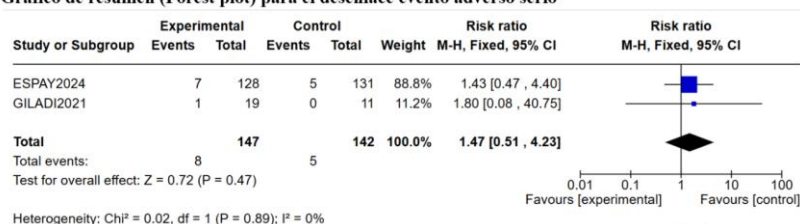
Estudio	Grupo	Estimador	Número de eventos	Tiempo	Número de pacientes aleatorizados
Espay 2024	ND0612 + Oral L	RR	7	12 sem	128
Espay 2024	Oral L-C	RR	5	12 sem	131
Giladi Fase 1 2021	ND0612 + L-C Oral	RR	1	2 sem	19
Giladi Fase 1 2021	Placebo + Oral L-C	RR	0	2 sem	11

Riesgo de sesgo (RoB2) para desenlace evento adverso serio

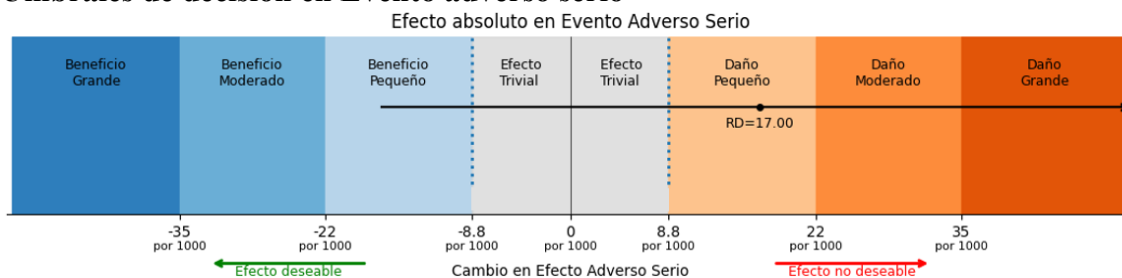
Unique ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
GILADI 2021	+	+	+	+	+	+	Low risk
ESPAY 2024	+	+	+	+	+	+	Low risk

Gráfico de resumen (Forest plot) para el desenlace evento adverso serio

Gráfico de resumen (Forest plot) para el desenlace evento adverso serio



Umbral de decisión en Evento adverso serio



RR: Riesgo relativo

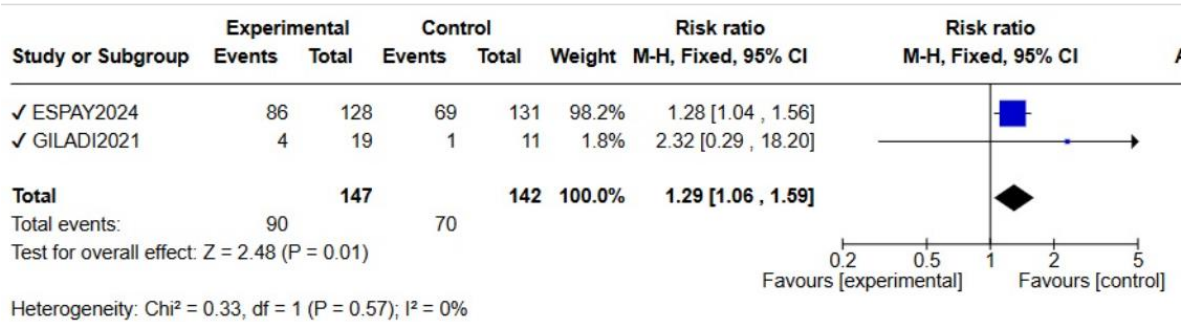
2.1.2 Evento adverso relacionado a la medicación

Estudio	Grupo	Estimador	Número de eventos	Tiempo	Número de pacientes aleatorizados
Espay 2024	ND0612 Oral L	+ RR	86	12 sem	128
Espay 2024	Oral L-C	RR	69	12 sem	131
Giladi Fase 1 2021	ND0612 + L-C Oral	RR	4	2 sem	19
Giladi Fase 1 2021	Placebo + Oral L-C	RR	1	2 sem	11

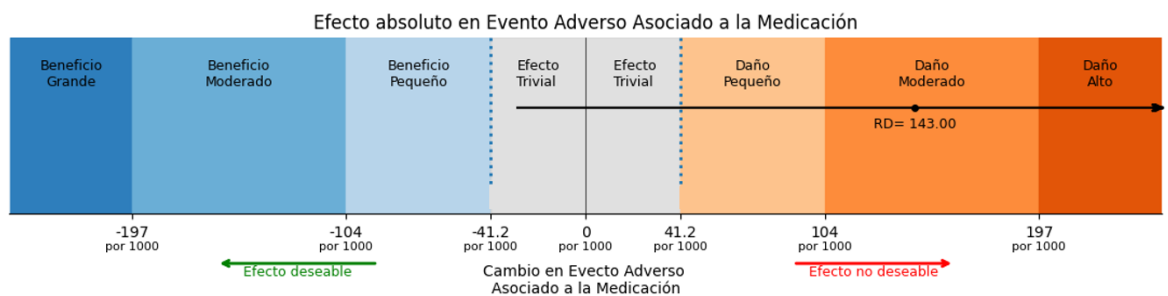
Riesgo de sesgo (RoB2) para desenlace evento adverso relacionado a la medicación

Unique ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
GILADI 2021	+	+	+	+	+	+	Low risk
ESPAY 2024	+	!	+	+	+	+	Some concerns

Gráfico de resumen (Forest plot) para el desenlace evento adverso relacionado a la medicación



Umbrales de decisión en Evento adverso asociado a la medicación



RR: Riesgo relativo

2.1.3 Infección en el sitio de la infusión

Estudio	Grupo	Estimador	Número de eventos	Tiempo	Número de pacientes aleatorizados
Espay 2024	ND0612 + Oral L	RR	13	12 sem	128
Espay 2024	Oral L-C	RR	3	12 sem	131

Riesgo de sesgo (RoB2) para desenlace evento adverso evento adverso en el sitio de la infusión

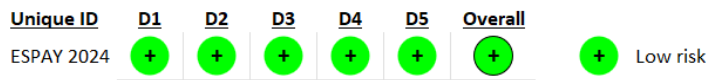
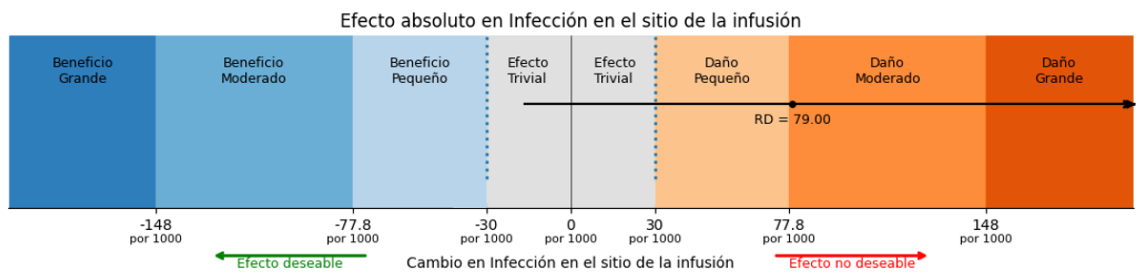


Gráfico de resumen (Forest plot) para el desenlace evento adverso en el sitio de la infusión



Umbrales de decisión en Infección en el sitio de la infusión



RR: Riesgo relativo

2.2 Desenlaces secundarios

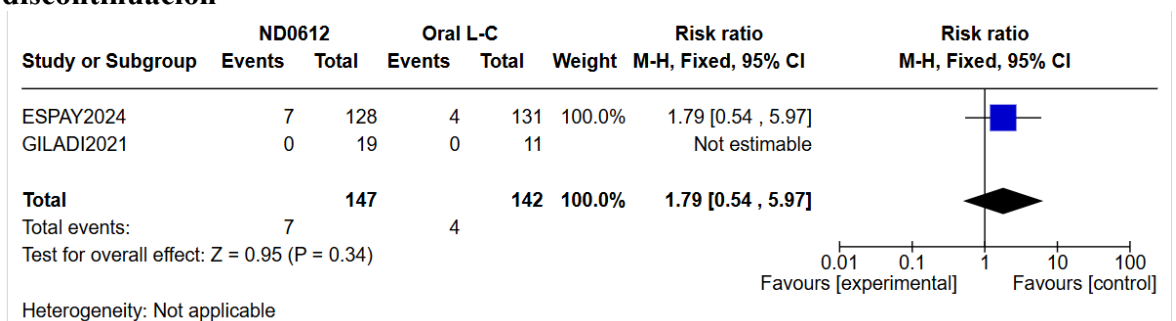
2.2.1 Evento adverso que llevó a la discontinuación:

Estudio	Grupo	Estimador	Número de eventos	Tiempo	Número de pacientes aleatorizados
Espay 2024	ND0612 + Oral L	OR	7	12 sem	128
Espay 2024	Oral L-C	OR	4	12 sem	131
Giladi Fase 1 2021	ND0612 + Oral	L-C OR	0	2 sem	19
Giladi Fase 1 2021	Placebo + Oral L-C	OR	0	2 sem	11

Riesgo de sesgo (RoB2) para desenlace evento adverso que llevó a la discontinuación

Unique ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
GILADI 2021	+	+	+	+	+	+	Low risk
ESPAY 2024	+	!	+	+	+	+	Some concerns

Gráfico de resumen (Forest plot) para el desenlace adverso que llevó a la discontinuación



OR: Odds ratio

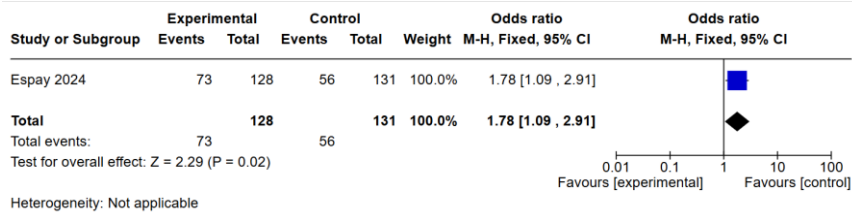
2.2.2 Reacción en el sitio de infusión

Estudio	Grupo	Estimador	Número de eventos	Tiempo	Número de pacientes aleatorizados
Espay 2024	ND0612 + Oral L	OR	73	12 sem	128
Espay 2024	Oral L-C	OR	56	12 sem	131

Riesgo de sesgo (RoB2) para desenlace evento adverso en el sitio de la infusión

Unique ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
ESPAY 2024	+	+	+	+	+	+	Low risk

Gráfico de resumen (Forest plot) para el desenlace evento adverso en el sitio de la infusión



OR: Odds ratio

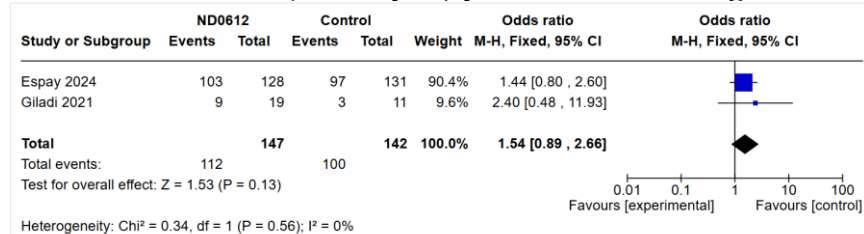
2.2.3 Algún evento adverso:

Estudio	Grupo	Estimador	Número de eventos	Tiempo	Número de pacientes aleatorizados
Espay 2024	ND0612 + Oral L	OR	103	12 sem	128
Espay 2024	Oral L-C	OR	97	12 sem	131
Giladi Fase 1 2021	ND0612 + L-C Oral	OR	9	2 sem	19
Giladi Fase 1 2021	Placebo + Oral L-C	OR	3	2 sem	11

Riesgo de sesgo (RoB2) para el desenlace algún evento adverso

Unique ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
GILADI 2021	+	+	+	+	+	+	Low risk
ESPAY 2024	+	+	+	+	+	+	Low risk

Gráfico de resumen (Forest plot) para el desenlace algún evento adverso



OR: Odds ratio

Tabla 3. Tabla de Resumen de Hallazgos (SoF Table)

Nº de estudios	Evaluación de certeza						Nº de pacientes	Cont rol	Efecto Relati vo (95% CI)	Efecto Absolut o (95% CI)	Certe za	Imp ortancia	
	Diseño de estudio	Ries go de sesgo	Incon sistencia	Evide ncia indirecta	Im pre cisi ón	Otras conside raciones							
ACTIVIDAD MOTORA (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con : MDS - UNIFIED SCALE OF PARKINSON'S DISEASE III ; Escala de: 0 a 108)													
1	ensayo aleatorios	no serio	es serio	no serio	es serio	no serio	se sospecha fuertem ente de sesgo de publica ción ^h	128	131	-	MD 2.41 menor a 2.16 menor)	⊕⊕ ⊕○ Modo ^h	IMP ORT ANT E
OFF TIME (seguimiento: mediana 12 semanas; evaluado con : HORAS; Escala de: 0 a 24)													
2	ensayo aleatorios	no serio	es serio	no serio	es serio	serio ^{b,j}	se sospecha fuertem ente de sesgo de publica ción ^h	146	142	-	MD 1.33 menor a 0.75 menor)	⊕⊕ ○○ Baja ^{b,h}	IMP ORT ANT E
ON TIME (seguimiento: mediana 12 semanas; evaluado con : HORAS; Escala de: 0 a 24)													
1	ensayo aleatorios	no serio	es serio	no serio	es serio	serio ^{c,k}	se sospecha fuertem ente de sesgo de publica ción ^h	128	131	-	MD 1.72 más a 1.78 más)	⊕⊕ ○○ Modo ^{c,h}	CRÍT ICO

CALIDAD DE VIDA (seguimiento: mediana 12 semanas; evaluado con : Parkinson's Disease Questionnaire - 39; Escala de: 0 a 100)

2	ensayo s aleatori os	no serio	es serio	no serio	es serio	serio o ^{d,1}	se sospech a fuertem ente de sesgo de publica ción ^h	147	142	-	MD 2.83 menor (4.91 menor a 0.75 menor)	⊕⊕ ○○ Baja ^{d,h}	CRÍT ICO
---	-------------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------	--	-----	-----	---	---	---------------------------------	-------------

Efecto adverso serio (seguimiento: media 12 semanas)

2	ensayo s aleatori os	no serio	es serio	no serio	es serio	muy serio o ^{e,m}	se sospech a fuertem ente de sesgo de publica ción ^h	8/147 (5.4%)	5/142 (3.5 %)	RR 1.47 (0.51 a 4.23)	17 más por 1,000 (de 17 menos a 114 más)	⊕○ ○○ Muy baja ^{e,h}	CRÍT ICO
---	-------------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	----------------------------------	--	-----------------	---------------------	--------------------------------	---	--	-------------

Efecto adverso relacionado a la medicación (seguimiento: media 12 semanas)

1	ensayo s aleatori os ^a	serio ^a	no serio	es serio	no serio	es serio o ^{f,n}	se sospech a fuertem ente de sesgo de publica ción ^h	90/147 (61.2%)	70/142 (49.3 %)	RR=1. 29 (1.06 a 1.59)	143 más por 1,000 (de 30 más a 291 más)	⊕○ ○○ Muy baja ^{a,f,h}	IMP ORT ANT E
---	--	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------------------------------	--	-------------------	-----------------------	---------------------------------	--	--	------------------------

Infección en el sitio de la infusión (seguimiento: mediana 12 semanas)

1	ensayo s aleatori os	no serio	es serio	no serio	es serio	muy serio o ^{g,o}	se sospech a fuertem ente de sesgo de publica ción ^h	13/128 (10.2%)	3/131 (2.3 %)	RR 4.43 (1.29 a 15.2)	79 más por 1,000 (de 7 más a 325 más)	⊕○ ○○ Muy baja ^{g,h}	CRÍT ICO
---	-------------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	----------------------------------	--	-------------------	---------------------	--------------------------------	--	--	-------------

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; OR: Razón de momios

Explicaciones

- a. Tras realizar análisis de sensibilidad, el dominio 4 presenta alto riesgo de sesgo
- b. El intervalo de confianza del estimado combinado del efecto cruza el umbral de la diferencia mínima importante (-1.33 a +1.33), el estimado puntual combinado no supera la diferencia mínima importante (-1.9), a pesar que el tamaño de la muestra es mayor al tamaño óptimo de información (100) .

- c. El intervalo de confianza del estimado del efecto cruza el umbral de la diferencia mínima importante (-0.48 a +0.48), el estimado puntual combinado no supera la diferencia mínima importante (-0.94), a pesar que el tamaño de la muestra es mayor al tamaño óptimo de información (74) .
- d. El intervalo de confianza del estimado del efecto cruza el umbral de la diferencia mínima importante, el estimado puntual combinado (-2.83 a +2.83) no supera la diferencia mínima importante (-4.91), a pesar que el tamaño de la muestra es mayor al tamaño óptimo de información (58).
- e. El efecto resumen combinado pasa por la unidad y además atraviesa ambos extremos del umbral de precisión, el tamaño de la población no supera al tamaño óptimo de información (552)
- f. El efecto resumen combinado pasa por la unidad y además atraviesa ambos extremos del umbral de precisión, el tamaño de la población no supera al tamaño óptimo de información (134)
- g. El efecto resumen combinado pasa por la unidad y además atraviesa ambos extremos del umbral de precisión, el tamaño de la población no supera al tamaño óptimo de información (670)
- h. Se resta puntuación de certeza por sesgo de publicación pues son solo uno o dos estudios y se requieren al menos 10 estudios para realizar un gráfico de embudo (funnel plot).
- i. OIS para desenlace Actividad Motora: 78
- j. OIS para desenlace Tiempo en Off: 194
- k. OIS para desenlace Tiempo en On : 216
- l. OIS para desenlace Calidad de vida: 116
- m. OIS para desenlace Evento adverso serio: 15,421
- n. OIS para desenlace Evento adverso asociado a la medicación: 4618
- o. OIS para desenlace Infección en el sitio de infección: 127

Anexos

Anexo 1: Estrategias de Búsqueda

Búsqueda en Central

Plataforma	CENTRAL via Cochrane		
Fecha de búsqueda	1/12/25		
Concepto			
Población	1	Parkinson disease	14211
Exposición	2	ND 0612	52
	3	subcutaneous infusion	4155
Comparador	4	levodopa	3886
	5	(#2 OR #3)AND #4	105
Población, exposición y resultado	6	#1 AND #5	104

Búsqueda en PubMed

Plataforma	PubMed		
Fecha de búsqueda	1/12/25		
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	
Población	1	((Parkinson Disease[MeSH Terms]) OR (Idiopathic Parkinson's Disease) OR (Lewy Body Parkinson's Disease) OR (Parkinson's Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease, Lewy Body) OR (Parkinson Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease) OR (Idiopathic Parkinson Disease) OR (Lewy Body Parkinson Disease) OR (Primary Parkinsonism) OR (Parkinsonism, Primary) OR (Paralysis Agitans))	154,580
Intervención	2	((levodopa[MeSH Terms]) OR (L-Dopa) OR (L Dopa) OR (3-Hydroxy-L-tyrosine) OR (3 Hydroxy L tyrosine) OR (L-3,4-Dihydroxyphenylalanine) OR (L 3,4 Dihydroxyphenylalanine) OR (Levopa) OR (Larodopa) OR (Dopaflex) OR (Dopa))	45,697
	3	((carbidopa, levodopa drug combination[MeSH Terms]) OR (carbidopa - levodopa) OR (Grifoparkin) OR (IPX066) OR (Nacom) OR (nacom) OR (rotary) OR (Sinemet) OR (Sinemet CR) OR (Sinemet CR4) OR (tidoped) OR (duodopar) OR (Numient) OR (Parcopa))	40,941
	4	((Infusions, Subcutaneous[MeSH Terms]) OR (Infusion, Subcutaneous) OR (Subcutaneous Infusion) OR (Subcutaneous Infusions))	13,051
	5	ND0612	12
	6	((#2 OR #3) AND (#4 OR #5))	266
Población y intervención	7	#1 AND #6	255

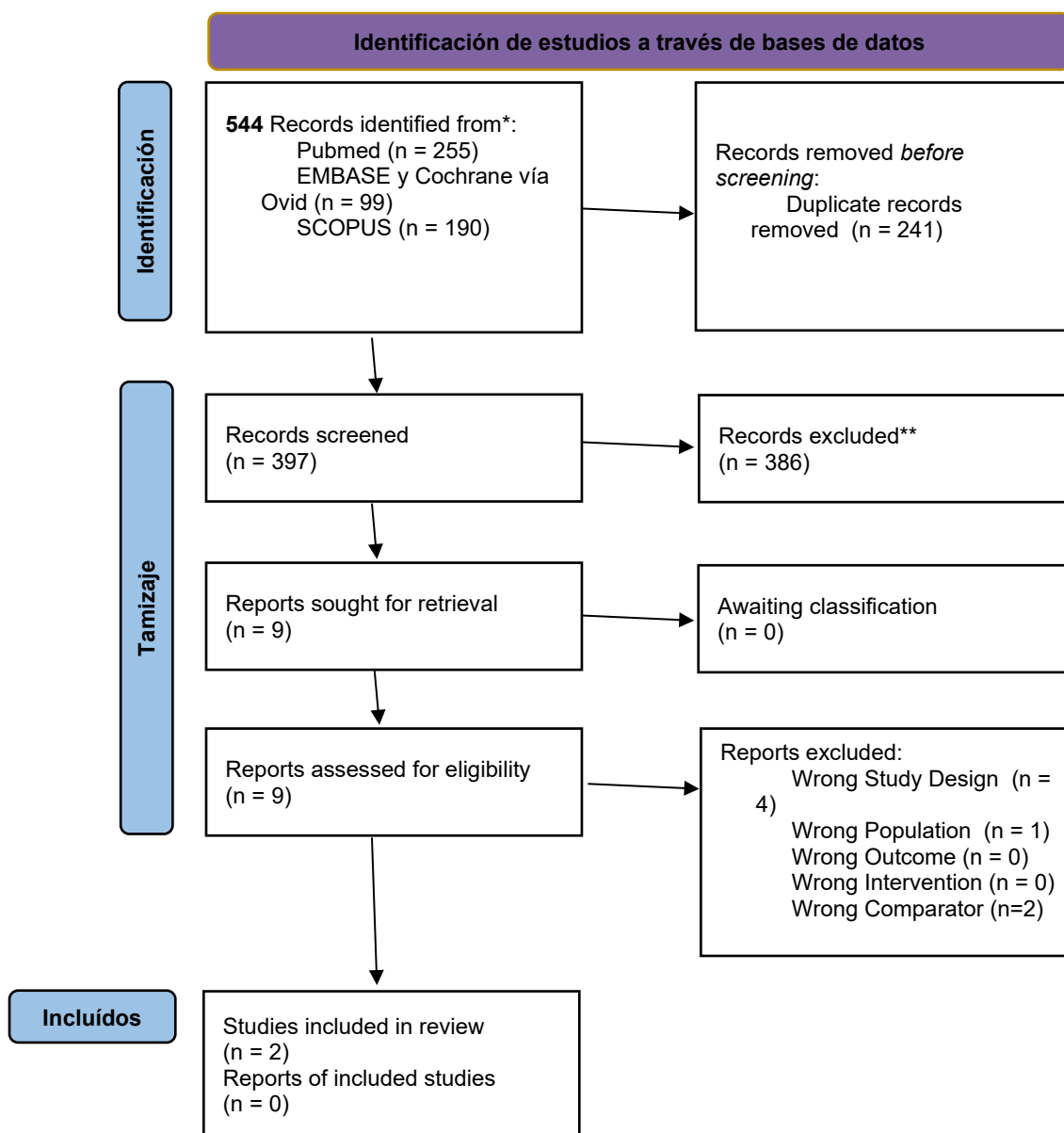
Búsqueda en Scopus

Plataforma	Scopus		
Fecha de búsqueda	1/12/25		
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	
	1	(TITLE-ABS-KEY ("Parkinson Disease" OR "Idiopathic Parkinson's Disease" OR "Lewy Body Parkinson's Disease" OR "Parkinson's Disease, Idiopathic" OR "Parkinson's Disease, Lewy Body" OR "Parkinson Disease, Idiopathic" OR "Parkinson's Disease" OR "Idiopathic Parkinson Disease" OR "Lewy Body Parkinson Disease" OR "Primary Parkinsonism" OR "Parkinsonism, Primary" OR "Paralysis Agitans")) AND (TITLE-ABS-KEY ("ND0612") OR TITLE-ABS-KEY ("Infusions, Subcutaneous" OR "Infusion, Subcutaneous" OR "Subcutaneous Infusion" OR "Subcutaneous Infusions"))	190

Búsqueda en EMBASE

Plataforma	EMBASE vía OVID		
Fecha de búsqueda	1/12/25		
Concepto	Nº	Estrategia de búsqueda	
Población	1	((Parkinson Disease) OR (Idiopathic Parkinson's Disease) OR (Lewy Body Parkinson's Disease) OR (Parkinson's Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease, Lewy Body) OR (Parkinson Disease, Idiopathic) OR (Parkinson's Disease) OR (Idiopathic Parkinson Disease) OR (Lewy Body Parkinson Disease) OR (Primary Parkinsonism) OR (Parkinsonism, Primary) OR (Paralysis Agitans))	237138
Intervención	2	((levodopa) OR (L-Dopa) OR (L Dopa) OR (3-Hydroxy-L-tyrosine) OR (3 Hydroxy L tyrosine) OR (L-3,4-Dihydroxyphenylalanine) OR (L 3,4 Dihydroxyphenylalanine) OR (Levopa) OR (Larodopa) OR (Dopaflex) OR (Dopa))	79294
	3	((carbidopa, levodopa drug combination) OR (carbidopa - levodopa) OR (Grifoparkin) OR (IPX066) OR (Nacom) OR (Nakom) OR (Rytary) OR (Sinemet) OR (Sinemet CR) OR (Sinemet CR4) OR (tidomed) OR (duodopa) OR (Numient) OR (Parcopa))	3798
	4	((Infusions, Subcutaneous) OR (Infusion, Subcutaneous) OR (Subcutaneous Infusion) OR (Subcutaneous Infusions))	2807
	5	ND0612	8289
	6	((#2 OR #3)AND #4)AND #5)	
Población y intervención		1 AND ((#2 OR #3)AND #4)OR #5	80

Anexo 3: Flujograma PRISMA



*Si es posible, considere informar la cantidad de registros identificados en cada base de datos o registro consultado (en lugar del total en todas las bases de datos/registros).

**Si se utilizaron herramientas de automatización, indique cuántos registros fueron excluidos por un usuario y cuántos por las herramientas de automatización.

Anexo 4: Características Basales de los Estudios incluidos

Características	Giladi et al. 2021	Espay et al. 2024
Población (ITT)	ND0612 (n=19) / Placebo (n=11)	ND0612 (n=128) / Oral L-C(n=131)
Edad (años)Media ± DE	63.8 ± 7.4 / 64.5 ± 6.9	63.5 (9.5) / 63.5 (8.5)
Sexo Femenino (n, %)	7 (37%) / 2 (18%)	43 (34%) / 51 (39%)
Duración de las Fluctuaciones (años)	5.7 ± 4.2 / 5.5 ± 2.9	4.1 (2.9) / 4.9 (3.7)
Tiempo OFF (horas/día, Media ± DE)	5.9 ± 2.8 / 5.7 ± 4.3,	6.1 (1.6) / 6.1 (1.9)
Criterio Mínimo de Tiempo OFF	≥ 2 h/día	≥ 2.5 h/día
Dosis Diaria promedio de Levodopa Oral (mg)(± Desviación estándar)	659.9 ± 428.2 / 743.2 ± 355.0	1079 ±487 / 981±450
Tiempo de seguimiento	2 semanas	12 semanas
Medicación concomitante	<ul style="list-style-type: none"> ● Amantadina ● Apomorfina ● Pramipexol ● Ropinirol ● Rasagilina ● Selegilina ● Trihexyfenidilo 	<ul style="list-style-type: none"> ● Agonista dopaminérgico ● Inhibidor de la monoaminoxidasa tipo B (MAO-B) ● Inhibidores de la COMT ● Entre otros fármacos antiparkinsonianos

	<ul style="list-style-type: none"> ● Biperideno ● Entacapona 	
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> ● Adultos 30–80 años con diagnóstico clínico de Parkinson. ● Hoehn & Yahr <5 en estado OFF. ● Fluctuaciones motoras con ≥ 2 horas de tiempo OFF en vigilia por día (incluyendo OFF matutino), confirmadas por diario domiciliario. ● En tratamiento con levodopa optimizada (≥ 3 dosis/día, intervalos ≥ 3 h, estable ≥ 14 días). ● Capacidad del paciente/cuidador para usar la bomba y completar diarios fiables. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Edad ≥ 30 años. ● Diagnóstico de Parkinson idiopático, Hoehn & Yahr ≤ 3 en estado ON. ● ≥ 4 dosis/día de levodopa-decarboxilasa (o ≥ 3 de cápsulas de liberación prolongada) con dosis total ≥ 400 mg/día. ● $\geq 2,5$ h/día de tiempo OFF (promedio de 3 días de diario domiciliario), pese a intentos de optimización de medicación oral. ● Capacidad para completar diarios y manejar la bomba (paciente o cuidador).
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> ● Uso de formulaciones de levodopa de liberación controlada o terapias asistidas por dispositivo (p. ej. infusión yeyunal previa). ● Cirugía previa para Parkinson. ● Discinesias severamente discapacitantes. ● Historia de melanoma o trastornos cutáneos significativos. ● Deterioro cognitivo importante (MMSE <25). ● Déficits auditivos, visuales o motores que impidieran manejar la bomba o responder a alarmas. ● Enfermedad médica, quirúrgica o psiquiátrica inestable que aumentara el riesgo. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Parkinson atípico o adquirido. ● Psicosis aguda o alucinaciones problemáticas en los últimos 6 meses. ● Cirugía previa para Parkinson (p.ej. DBS). ● Uso de apomorfina o levodopa inhalada. ● Discinesia severamente discapacitante. ● Cualquier condición médica/quirúrgica/psiquiátrica inestable o alteraciones de laboratorio que implicaran riesgo o impidieran la participación completa.

Anexo 5: Artículos excluidos

1	OLANOW 2021	Razón de exclusión: Olanow 2021 no responde la pregunta PICO, pues no utiliza un grupo control que reciba levodopa oral para comparar los resultados de manera simultánea, su objetivo principal es evaluar factibilidad y seguridad del ND0612 y comparar los dos regímenes de infusión (24h vs 14h)			
		MÉTODOS	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
		<ul style="list-style-type: none"> - Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosificación de ND0612 (infusiones subcutáneas de 24 horas y 14 horas) en pacientes con enfermedad de Parkinson. - Diseño: Estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico, de 28 días. - Cegamiento: Evaluador cegado. - Duración del estudio: 28 días. - Duración de la intervención: 28 días, con una infusión continua de 24 horas o una infusión de 14 horas "en día de vigilia". - Duración del seguimiento: 28 días. - Método de aleatorización: Secuencia generada por computadora con un tamaño de bloque de 4. - Método de ocultamiento de la asignación: No especificado. - Conjunto de análisis de 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico: enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras. - Ubicación de los participantes: 11 centros en tres países (Europa, Israel, EE. UU.). - Número de participantes asignados al azar: 38 pacientes (19 por grupo). - Edad (años; media y rango): media 63,5 años (rango no especificado). - Sexo (varón%): 68,4%. - Desequilibrios basales: no se informaron. - Criterios de inclusión: enfermedad de Parkinson con 	<ul style="list-style-type: none"> - Número de grupos de intervención: Dos (grupos de infusión de 24 horas y de 14 horas). - Intervenciones concomitantes: Medicamentos antiparkinsonianos adicionales mantenidos en dosis estables. - Intervenciones excluidas: No especificadas más allá de las restricciones de tratamiento anteriores. - Intervención: Infusión subcutánea de ND0612 	<ul style="list-style-type: none"> - Número de resultados: - Según protocolo: Reducción significativa del tiempo en OFF (períodos en los que la medicación no es efectiva). - Aumento del tiempo en ON sin disquinesia (movimientos involuntarios problemáticos). - Mejora en la calidad de vida de los pacientes. - Mejoras en otras medidas clínicas (Estado motor y la calidad del sueño). - Reportado: Reducción en el tiempo en OFF en promedio de 2 horas para toda la población. - Reducción de 2,8 horas en el grupo de infusión de 24 horas. - Reducción de 1,3 horas en el grupo de infusión de 14 horas.

	<p>eficacia primaria: Cambio en el tiempo OFF diario desde el inicio hasta el día 28, evaluado por un evaluador cegado.</p> <p>- Conjunto de análisis de seguridad primaria: Eventos adversos, especialmente reacciones en el lugar de la infusión.</p> <p>- Retiros: No informados en detalle.</p> <p>- Exclusiones: Parkinsonismo atípico, procedimiento neuroquirúrgico previo para EP, puntuación en el Mini-Mental State Examination ≤ 26 y otros.</p> <p>- Ensayo clínico: NCT02577523</p>	<p>al menos 2,5 horas diarias de tiempo OFF, estadio de Hoehn & Yahr ≤ 3 en el estado ON.</p> <p>- Criterios de exclusión: parkinsonismo atípico, tratamiento previo con LCIG o DBS, afecciones médicas/psiquiátricas significativas y otras.</p>	<p>(grupo de 24 horas: 720/90 mg diarios; grupo de 14 horas: 537,6/67,2 mg más una dosis oral matutina).</p> <p>- Hora de inicio: Varía, con infusión de 24 horas administrada de forma continua y la infusión de 14 horas comenzando por la mañana.</p> <p>- Duración: 24 horas o 14 horas según la asignación del grupo.</p> <p>- Grupo de control: Sin placebo o control sin intervención.</p> <p>- Hora de inicio: N/D.</p> <p>- Duración: N/D.</p>	<p>Aumento en el tiempo en ON sin disquinesia en promedio de 3.3 horas.</p> <p>Reducción en el tiempo en ON con disquinesia moderada o severa en 1.2 horas</p> <p>- RESULTADOS PARA ESTA REVISIÓN:</p> <p>1. Primario: Reducción del tiempo OFF en un promedio de 2,0 horas en total.</p> <p>2. Secundario: Aumento del tiempo ON sin/leve "discinesia a las 3,3 horas; impresiones globales del paciente y del médico sobre la mejoría.</p>
2	<p>PO</p> <p>EW</p> <p>E</p> <p>202</p> <p>1</p>	<p>Razón de exclusión: No permite responder la pregunta PICO, ya que carece de grupo control de levodopa oral, su objetivo principal es evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo (12 meses de tratamiento) de la infusión continua subcutánea de la solución ND0612 sin compararlo con el régimen oral se enfoca en evaluar y comparar dos regímenes 24h vs 16h</p>		
	<p>MÉTODOS</p>	<p>PARTICIPANTES</p>	<p>INTERVENCIÓN</p>	<p>RESULTADOS</p>
	<p>Objetivo: Evaluar la seguridad y tolerabilidad de la infusión subcutánea</p>	<p>Diagnóstico: enfermedad de Parkinson con</p>	<p>- Número de grupos de intervención:</p>	<p>- Número de resultados:</p> <p>- Según protocolo:</p>

	<p>de levodopa/carbidopa (ND0612) a 1 año en pacientes con enfermedad de Parkinson que experimentan fluctuaciones motoras.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diseño: Estudio de seguridad a largo plazo, multicéntrico, internacional y abierto. - Cegamiento: Ninguno (abierto). - Duración del estudio: 12 meses. - Duración de la intervención: 12 meses (1 año). - Duración del seguimiento: 12 meses. - Método de aleatorización: No aplicable, estudio abierto. - Método de ocultación de la asignación: No aplicable. - Conjunto de análisis de eficacia primaria: No aplicable; el foco está en la seguridad y la tolerabilidad. - Conjunto de análisis de seguridad primaria: Eventos adversos emergentes del tratamiento, con un enfoque en las reacciones en el lugar de la infusión (ISR). - Retiros: Alta tasa de discontinuación con razones principales como la retirada del consentimiento y los eventos adversos. - Exclusiones: Parkinsonismo atípico, 	<p>fluctuaciones motoras.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ubicación de los participantes: 8 países (46 sitios). - Número de participantes asignados al azar: 214 (90 en régimen de 24 horas, 124 en régimen de 16 horas). - Edad (años; media y rango): media 64 años; rango no especificado. - Sexo (varón%): 66,4%. - Desequilibrios basales: no se informó ninguno. - Criterios de inclusión: pacientes ≥ 30 años con puntuación de Hoehn-Yahr ≤ 3 en estado ON, tiempo OFF diario ≥ 2 horas y que reciben al menos cuatro dosis de levodopa oral o tres de liberación prolongada al día. - Criterios de 	<p>Dos (pautas de 24 horas y 16 horas). + EL COMPARAD OR (Carbidoppa oral + 16h subcutáneo)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intervenciones concomitantes: Se permitió continuar con medicamentos antiparkinsonianos estables. - Intervenciones excluidas: No se especificó. - Intervención: ND0612, infusión subcutánea de levodopa/carbidopa. - Hora de inicio: Varía según pauta de 24 horas o 16 horas. - Duración: 24 horas o 16 horas según asignación de grupo. - Grupo control: Ninguno. - Hora de inicio: No aplica. 	<p>Seguridad y tolerabilidad de la infusión subcutánea de levodopa/carbidopa. Evaluación de eventos adversos en el sitio de infusión.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reportado: Eventos adversos frecuentes en el sitio de infusión (nódulos, hematomas). - Aumento en el tiempo "ON" diario y reducción del tiempo "OFF". - Mejoras en la calificación de la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS). Evaluación general de mejoría en los pacientes. <p>RESULTADOS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Resultados de seguridad: Alta prevalencia de RSI, especialmente nódulos y hematomas, generalmente leves y que se resuelven espontáneamente. 2. Eficacia exploratoria: aumentos en el tiempo ON sin discinesia molesta, reducciones en el tiempo OFF y puntuaciones UPDRS estables
--	--	---	--	---

	<p>tiempo OFF predecible a primera hora de la mañana, dosis inestables concurrentes de anti-PD Medicamentos.</p> <p>- Ensayo clínico: NCT02726386</p>	<p>exclusión: parkinsonismo atípico, IMC bajo (<20), uso concomitante elevado de inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa.</p>	<p>- Duración: No aplica.</p>		
3	<p>BevoND study (Elinberg) 2025</p>	<p>Razón de exclusión: No permite responder la pregunta PICO, ya que carece de grupo control de levodopa oral, su objetivo principal es evaluar la sostenibilidad de los beneficios y la tolerabilidad cutánea de la infusión continua de ND0612 durante un periodo prolongado (régimen 24h- 16h)</p>			
		<p>MÉTODOS</p>	<p>PARTICIPANTES</p>	<p>INTERVENCIÓN</p>	<p>RESULTADOS</p>
		<p>-Objetivo: Describir los resultados de seguridad y eficacia a largo plazo (3 años) del régimen ND0612 en participantes con Parkinson que completaron los primeros 12 meses del periodo core del estudio</p> <p>- Diseño: Estudio de seguridad a largo plazo, multicéntrico, internacional y abierto.</p> <p>- Cegamiento: Ninguno (abierto)</p> <p>- Duración del estudio: Más de 4 años</p> <p>-Duración de la intervención: 4 años</p> <p>-Duración del seguimiento : 3 años</p> <p>- Método de aleatorización: los regímenes de dosificación (24h/16h) se utilizaron según el juicio del investigador y los participantes podían</p>	<p>Diagnóstico: Enfermedad de Parkinson (EP) que experimentan fluctuaciones motoras relacionadas con la levodopa</p> <p>- Ubicación de los participantes: Estudio internacional y multicéntrico con centros en Estados Unidos, Israel, Italia, Alemania, Austria, Francia, República Checa y Polonia</p> <p>- Número de participantes asignados al</p>	<p>- Número de grupos de intervención: dos regímenes de dosificación (uno de 24 horas y otro de 16 horas), aunque en la fase de extensión los datos se analizaron juntos porque los participantes podían cambiar entre ambos según el criterio del investigado</p> <p>Intervenciones concomitantes: levodopa/carb</p>	<p>Número de resultados:</p> <p>-Según protocolo: Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento (TEAEs), con un enfoque especial en las reacciones en el sitio de infusión (ISRs), tiempo en ON, tiempo en OFF</p> <p>-Reportado: Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento (TEAEs), Reacciones en el sitio de infusión (ISRs), no halló todos los desenlaces de eficacia de forma completa tiempo en ON, tiempo en OFF para todos los participantes debido a problemas de consistencia</p>

	<p>cambiar entre ellos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Método de ocultación de la asignación: No aplica(abierto) - Conjunto de análisis de eficacia primaria: tiempo en ON de calidad/OFF - Conjunto de análisis de seguridad primaria: eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) y reacciones locales en el sitio de infusión (ISRs) - Retiros: 14 pacientes (por razones logísticas o cambio a cirugía de estimulación cerebral profunda) - Exclusiones: Excluye a quienes no completaron el primer año del estudio inicial - Ensayo clínico: NCT02726386 	<p>azar: no hubo una asignación aleatoria en esta fase, se siguieron a 114 participantes por 3 años</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad (años; media y rango): adultos de ≥ 30 años - Sexo (varón%): No hay información - Desequilibrios basales: No hay información - Criterios de inclusión: puntuación de Hoehn y Yahr ≤ 3 periodos ON, tiempo OFF basal ≥ 2 h diarias, recibir dosis estables de levodopa oral (≥ 4 dosis diarias o ≥ 3 de liberación prolongada), uso de al menos otro tratamiento adicional para la EP (ej. agonistas dopaminérgicos), haber completado los 12 meses del del primer periodo - Criterios de exclusión: punt 	<p>idopa oral de liberación inmediata y otros medicamentos para el Parkinson (agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la MAO-B, inhibidores de la COMT y/o amantadina) según fuera necesario</p> <p>Intervenciones excluidas: los pacientes que optaron por la cirugía de estimulación cerebral profunda (DBS) fueron retirados del estudio</p> <p>Intervención: Infusión continua y subcutánea de la solución ND0612 (levodopa/carbidopa).</p> <p>Hora de inicio: Al despertar</p> <p>Duración: tasa diurna flexible y una nocturna fija</p>	<p>RESULTADOS:</p> <p>1. Resultados de seguridad: Los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) 92.1% de los pacientes en el año 1, disminuyendo al 76.8% en el año 3. El 93.5% de todos los eventos adversos fueron de severidad leve a moderada. Reacciones locales (ISRs) su incidencia bajó del 67.5% en el año 1 al 40% en el año 3. Los nódulos (16.8%) y hematomas (5.3%) fueron los más frecuentes al tercer año. Solo 5 pacientes (4.4%) abandonaron el estudio por estas reacciones durante la extensión. Infecciones en el sitio de infusión se redujo del 18.4% en el primer año al 11.6% en el tercer año, los eventos relacionados con la levodopa fueron poco frecuentes: náuseas (5.3%), alucinaciones (5.3%) y disquinesia (4.4%).</p> <p>2. Eficacia exploratoria: Reducción del tiempo OFF a los 3 años disminución media de 2.81 horas de tiempo OFF diario</p>
--	--	---	--	---

		<p>uación Hoehn y Yahr > 3 en fase "ON", tener menos de 2 horas de tiempo OFF al día, no contar con un régimen de medicación oral estable para el Parkinson.</p>	<p>Grupo control:No aplica</p> <p>Hora de inicio:No aplica</p> <p>Duración:No aplica</p>	<p>respecto al inicio del estudio.</p> <p>Aumento del tiempo ON incremento medio de 2.79 horas al finalizar los 3 años, los beneficios motores se consideraron estables y sostenidos en el tiempo, manteniendo una mejora de ≥ 2 horas desde el primer mes hasta el mes 36.</p>	
4	Le Witt 2022	Razón de exclusión: Énfasis en la Farmacocinética de los grupos y no los desenlaces incluidos en la revisión			
		MÉTODOS	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
		<p>Serie de seis estudios clínicos fase I y II destinados a caracterizar la farmacocinética de levodopa y carbidopa administradas por infusión subcutánea continua mediante ND0612. Incluye estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, cruzados y estudios abiertos, de corta duración (24 h hasta 14–21 días). No diseñados para evaluar eficacia clínica a largo plazo.</p>	<p>Voluntarios sanos (adultos de 18–65 años) y pacientes con enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras, Hoehn y Yahr <5 en fase OFF. Pacientes con régimen oral optimizado de levodopa y uso concomitante de otros fármacos antiparkinsonianos (agonistas dopaminérgicos, MAO-B, COMT). Tamaños muestrales</p>	<p>Infusión subcutánea continua de ND0612 (levodopa/carbidopa) a distintas tasas (0.08–0.64 mL/h) y concentraciones (levodopa 60 mg/mL con carbidopa 4–14 mg/mL), durante periodos de hasta 24 h o 14–21 días. En algunos estudios se permitió tratamiento oral complementario con</p>	<p>Farmacocinética: La infusión subcutánea de ND0612 produjo concentraciones plasmáticas estables y sostenidas de levodopa, con relación dosis-proporcional según la tasa de infusión. Se evitó la aparición de concentraciones valle asociadas a tiempo OFF. La concentración óptima de carbidopa fue 7.5 mg/mL (relación LD/CD 8:1). Seguridad: Los eventos adversos fueron principalmente leves a moderados, predominando reacciones locales en</p>

			pequeños por estudio (N=8 a 36).	levodopa/carbidopa ± entacapona.	el sitio de infusión (nódulos, hematomas, dolor), sin eventos graves relacionados ni discontinuaciones tempranas en estos estudios de corta duración.
--	--	--	----------------------------------	----------------------------------	---

Anexo 6. Resumen de estudios por desenlace

Resumen de los estudios encontrados por desenlaces principales

	Actividad motora (UPDRS III)	Tiempo en OFF	Tiempo en ON sin discinesia problemática	Calidad de vida (PDQ-39)	Evento adverso serio	Evento adverso asociado a medicación	Infección en el sitio de infusión
Giladi 2021		X		X	X	X	
Espay 2024	X	X	X	X	X	X	X

Resumen de los estudios encontrados por desenlaces secundarios

	Experiencias motoras de la vida diaria (UPDRS II)	Evento adverso que lleva a la discontinuación	Evento adverso en el sitio de la infusión (hematoma, dolor)	Cualquier evento adverso
Giladi 2021		X		X
Espay 2024	X	X	X	X

Anexo 7: Análisis de sensibilidad para los dominios 2 y 4 del RoB 2

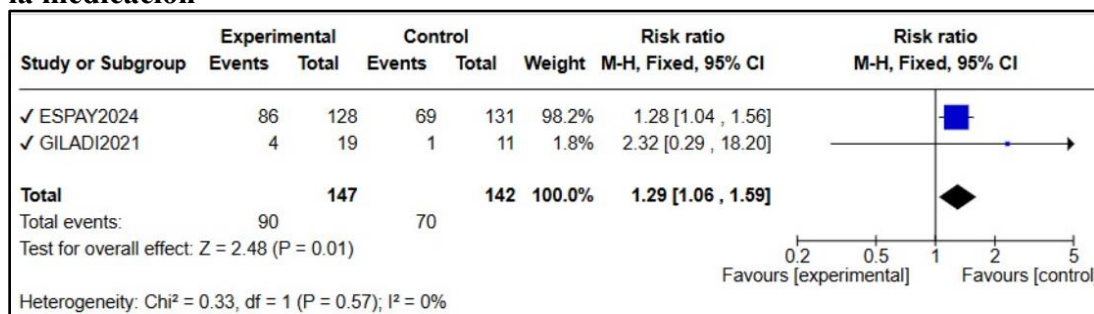
Dominio 2 (Sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas)

Dado que en el ensayo clínico Espay 2024 presentó “eventos adversos que llevaron a la discontinuación”, 7 del ensayo clínico ND0612 y 4 el control, se decide retirarlos de los desenlaces de seguridad descritos a continuación para evaluar si existe diferencia entre los desenlaces presentados en el ensayo clínico y presentar así el riesgo de sesgo. No se restaron eventos al estudio Giladi puesto que no hubo abandonos.

Desenlace: Evento adverso asociado a la medicación

Al retirar los 7 abandonos del grupo de intervención, quedan en total 121 de los 128 pacientes y quedaron 79 eventos de los 86 originales. En el grupo control se restaron 4 abandonos quedando 127 pacientes en el grupo control con 65 eventos. No se observa diferencia significativa entre ambos gráficos.

Gráfico de resumen (Forest plot) para el desenlace evento adverso asociado a la medicación



Análisis de Sensibilidad de evento adverso asociado a medicación

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk ratio		Risk ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI		
✓ ESPAY2024	79	121	65	127	98.0%	1.28 [1.03, 1.58]			
✓ GILADI2021	4	19	1	11	2.0%	2.32 [0.29, 18.20]			
Total		140		138	100.0%	1.30 [1.05, 1.61]			
Total events:	83		66						
Test for overall effect: Z = 2.36 (P = 0.02)									
Heterogeneity: Chi ² = 0.33, df = 1 (P = 0.57); I ² = 0%									

Al realizar este análisis de sensibilidad para el resto de desenlaces tampoco se observaron diferencias significativas.

Dominio 4 (Sesgo en la medición del desenlace)

Se realizó el análisis de sensibilidad de los desenlaces: ON TIME, OFF TIME y calidad de vida:

ON TIME

Gráfico de resumen (Forest plot) para el desenlace ON time

Study or Subgroup	ND0612			Oral L-C			Weight	Mean difference	
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
✓ Espay 2024	-0.48	0.23	128	-2.2	0.23	131	100.0%	1.72 [1.66, 1.78]	
Total			128			131	100.0%	1.72 [1.66, 1.78]	

Test for overall effect: Z = 60.17 (P < 0.00001)

Heterogeneity: Not applicable

Análisis de sensibilidad para el desenlace ON time

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Mean difference	
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
✓ ESPAY2024	-0.48	0.23	121	-2.2	0.23	127	100.0%	1.72 [1.66, 1.78]	
Total			121			127	100.0%	1.72 [1.66, 1.78]	

Test for overall effect: Z = 58.87 (P < 0.00001)

Heterogeneity: Not applicable

OFF TIME:

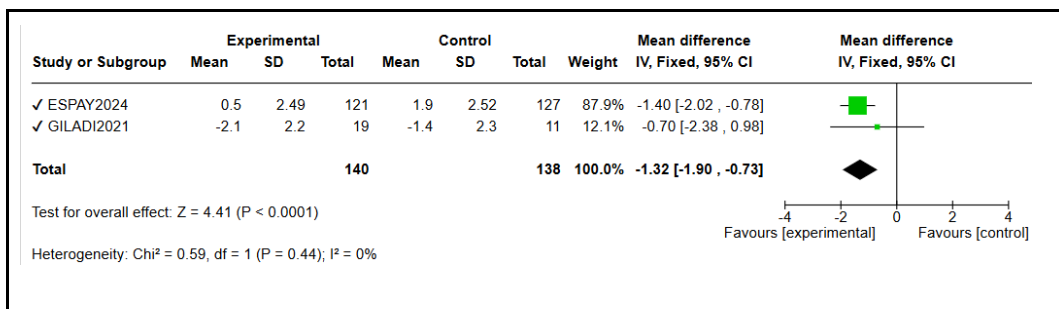
Gráfico de resumen (Forest plot) para el desenlace OFF time

Study or Subgroup	ND0612			Oral L-C			Weight	Mean difference	
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Fixed, 95% CI	IV, Fixed, 95% CI
✓ ESPAY2024	0.5	2.49	128	1.9	2.52	131	88.4%	-1.40 [-2.01, -0.79]	
✓ GILADI2021	-2.1	2.2	19	-1.4	2.3	11	11.6%	-0.70 [-2.38, 0.98]	
Total			147			142	100.0%	-1.32 [-1.89, -0.74]	

Test for overall effect: Z = 4.51 (P < 0.00001)

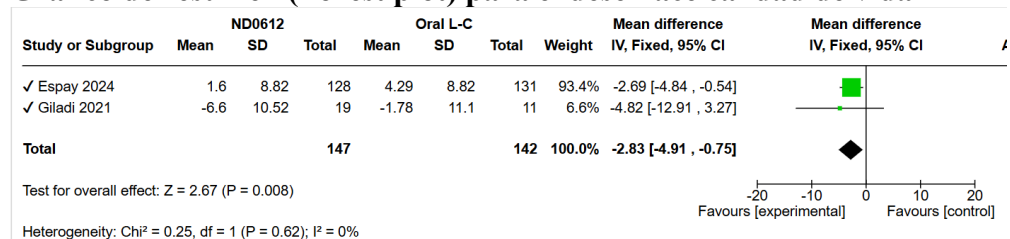
Heterogeneity: Chi² = 0.59, df = 1 (P = 0.44); I² = 0%

Análisis de sensibilidad para el desenlace OFF time

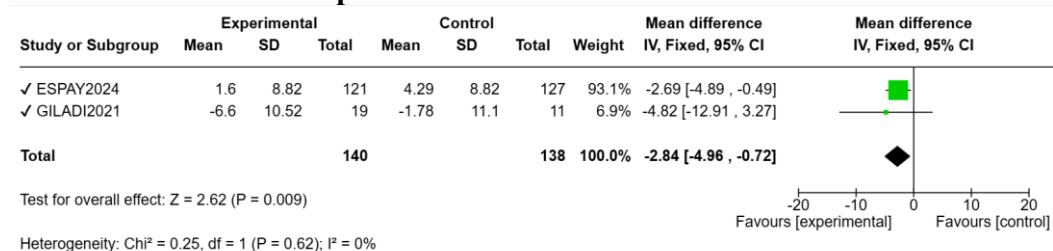


Calidad de Vida

Gráfico de resumen (Forest plot) para el desenlace calidad de vida



Análisis de sensibilidad para el desenlace Calidad de vida



No se observaron diferencias significativas para estos 3 desenlaces en el análisis de sensibilidad con los análisis originales respectivamente, por lo que se concluye como bajo riesgo de sesgo.

Anexo 8. Cálculo del tamaño óptimo de información (OIS)

1. Cálculo del tamaño óptimo de información (OIS)

1.1 Desenlaces continuos

Para desenlaces continuos para el cálculo de OIS se tomó en cuenta la fórmula estándar de para la comparación de dos medias independientes, asumiendo grupos balanceados, prueba bilateral, un nivel de significancia $\alpha = 0.05$ y una potencia estadística del 80% (64):

$$N_{total} = 2 \times \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \times SD^2}{\Delta^2}$$

Donde:

- N total : Tamaño total óptimo de información (suma de ambos grupos)
- $Z_{1-\alpha/2}$: Valor z para el error tipo I ($\alpha = 0.05 \rightarrow 1.96$)
- $Z_{1-\beta}$: Valor z para la potencia deseada ($\beta = 0.20 \rightarrow 0.84$ para 80 %)
- SD: Desviación estándar combinada (pooled SD) del desenlace
- Δ : Diferencia mínima clínicamente importante (MID) o efecto esperado

El OIS total corresponde a la suma de ambos grupos.

1.2 Desenlaces dicotómicos

Para los desenlaces dicotómicos, el tamaño muestral se estimó utilizando la fórmula estándar para la comparación de dos proporciones independientes(64):

$$n_{por\ grupo} = \frac{[Z_{\alpha/2}\sqrt{2p_c(1-p_c)} + Z_{\beta}\sqrt{p_c(1-p_c) + p_t(1-p_t)}]^2}{(p_c - p_t)^2}$$

Donde:

- p_{control} = proporción de eventos en el grupo control
- $p_{\text{tratamiento}}$ = proporción esperada en el grupo intervención
- $Z_{(\alpha/2)} = 1.96$
- $Z_{\beta} = 0.84$

El OIS total se definió como $2n$.

1.3 Supuestos y cálculos para desenlaces dicotómicos

- n por grupo: cuántos participantes se necesita en cada grupo
- OIS: $2n$
- p_1 : riesgo en el grupo control
- p_2 : riesgo esperado en el grupo de intervención, $p_2 = p_1 + \Delta$
- Δ : DCMI
- $p_2 - p_1$: diferencia absoluta entre ambos riesgos (DCMI en proporción)
- P : promedio de los riesgos
- $Z_{1-\alpha/2}$: 1.96
- $Z_{1-\beta}$: 0.84

2. Cálculo de desviaciones estándar combinadas

2.1 Método de pooling

Para el cálculo de desviación estándar combinada requerida para la estimación del tamaño óptimo de información hay diferentes enfoques; uno es emplear la SD más amplia de los estudios incluidos. Otro es utilizar la fórmula de la desviación estándar para hallar la desviación estándar combinada de ambos estudios partiendo de la combinación de las SD intervenciones de los estudios; en caso de

haber dos estudios para combinar, se combinan los dos primeros, el resultado se combina con el tercer estudio y así sucesivamente. Las investigadoras de esta revisión han decidido usar este segundo método (64):

$$SD_{pooled} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)SD_1^2 + (n_2 - 1)SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

2.2 Conversión de error estándar a la desviación estándar

Cuando los estudios reportaron sus resultados como error estándar (SE), este fue convertido a desviación estándar utilizando la relación:

$$SD \approx SE \times \sqrt{n}$$

3. Desarrollo de cálculos por desenlace continuo

3.1 Síntomas motores (MDS-UPDRS III)

La **Tabla 4.1 de la tesis** presenta los valores con **error estándar (SE)** para el desenlace *actividad motora*, los cuales fueron transformados a **desviación estándar (SD)**:

Conversión de SE a SD:

- Intervención: $SD \approx 0.45 \times \sqrt{128} = 5.09$
- Control: $SD \approx 0.45 \times \sqrt{131} = 5.15$

Cálculo secuencial de SD combinada:

- $n_{control} = 131$, $SD_{control} = 5.1505$
- $n_{intervención} = 128$, $SD_{intervención} = 5.0912$
- SD combinada calculada: 5.12

OIS es el valor de N total obtenido de la primera fórmula. Se asume un DCMI de 3.25 puntos en la escala MDS UPDRS III (38).

Para el OIS (tamaño óptimo de información) de un desenlace continuo (cambio en MDS-UPDRS III), usando como diferencia mínima importante $|DCMI| = 3.25$ (aunque sea negativa, se usa la magnitud) y $DS = 5.12$, con los supuestos habituales de GRADE ($\alpha = 0.05$ bilateral, potencia 80%):

Fórmula (diferencia de medias):

- $n \text{ por grupo} = [2 (Z(1-\alpha/2) + Z(1-\beta))^2 SD^2] / (DCMI^2)$
- con $Z(1-\alpha/2) = 1.96$ y $Z(1-\beta) = 0.84$.

Cálculo:

- $(1.96 + 0.84)^2 = 2.80^2 = 7.84$
- $SD^2 = 5.12^2 = 26.2144$
- Numerador: $2 \times 7.84 \times 26.2144 = 411.20$
- Denominador: $DCMI^2 = 3.25^2 = 10.5625$
- $n \text{ por grupo} = 411.20 / 10.5625 = 38.92 \Rightarrow 39$
- OIS estimado: 39 participantes por grupo (78 en total).

3.2 Tiempo en OFF (h/día)

Cálculo secuencial de SD combinada:

Intervenciones:

- SD1: desviación estándar de la intervención Espay
- n1: número de pacientes del grupo de intervención en Espay
- SD2: desviación estándar de la intervención Giladi
- n2: número de pacientes del grupo de intervención en Giladi

Datos:

$$SD1 = 2.49, n1 = 128$$

$$SD2 = 2.24, n2 = 19$$

$$SD_comb = \sqrt{(877.7295 / 145)}$$

$$SD_comb = 2.46$$

Control:

- SD1: desviación estándar del control Espay
- n1: número de pacientes del control Espay
- SD2: desviación estándar del control Giladi
- n2: número de pacientes del control Giladi

Datos:

$$SD1 = 2.52, n1 = 131$$

$$SD2 = 2.33, n2 = 11$$

$$SD_comb = \sqrt{(879.841 / 140)}$$

$$SD_comb = 2.51$$

SD total combinada:

- SD1: desviación estándar combinada de ambos grupos de intervención
- n1: suma del número pacientes sometidos a intervención en ambos estudios
- SD2: desviación estándar combinada de ambos grupos control
- n2: suma del número controles en ambos estudios

Datos:

$$SD1 = 2.46, n1 = 147$$

$$SD2 = 2.51, n2 = 142$$

$$SD_{\text{comb}} = \sqrt{6.173686} = 2.4847 \approx 2.48$$

Cálculo del OIS con la DS combinada de ambos ensayos utilizando el DCMI: -1
h (40).

OIS estimado:

Para OIS (tamaño óptimo de información) en un desenlace continuo (tiempo en OFF), usando los supuestos habituales ($\alpha = 0.05$ bilateral, potencia 80%), con DS = 2.48 y DCMI = 1:

- n por grupo = $[2 (Z(1-\alpha/2) + Z(1-\beta))^2 SD^2] / (DCMI^2)$
- $Z(1-\alpha/2) = 1.96$
 $Z(1-\beta) = 0.84$
 $\Rightarrow (1.96 + 0.84)^2 = 2.80^2 = 7.84$
- $SD^2 = 2.48^2 = 6.1504$
- Numerador: $2 \times 7.84 \times 6.1504 = 96.44$
- Denominador: $DCMI^2 = 1^2 = 1$
- n por grupo = $96.44 \Rightarrow 97$
- OIS total (2 grupos): $97 \times 2 = 194$ participantes.

3.3 Tiempo en ON sin discinesia problemática (h/día)

La **Tabla 4.3** presenta los valores con **error estándar (SE)** para el desenlace *tiempo en ON sin discinesia problemática*, los cuales fueron transformados a **desviación estándar (SD)**:

Conversión de SE a SD:

- Intervención: $SD \approx 0.23 \times \sqrt{128} = 2.60$
- Control: $SD \approx 0.23 \times \sqrt{131} = 2.63$

SD combinada:

Valores usados:

$$n_{\text{control}} = 131$$

$$n_{\text{intervención}} = 128$$

$$SD_{\text{control}} = 2.63$$

$$SD_{\text{intervención}} = 2.60$$

Resultado:

$$SD_{\text{pooled}} \approx 2.62 \text{ h}$$

Para el cálculo de OIS se asume un DCMI:1 h (41)

Cálculo:

Para OIS (tamaño óptimo de información) del desenlace continuo **tiempo en ON sin discinesia problemática (h)**, con **DS = 2.62** y **DCMI = 1**, usando **$\alpha = 0.05$**

bilateral y **potencia 80%**:

$$n \text{ por grupo} = [2 (Z(1-\alpha/2) + Z(1-\beta))^2 SD^2] / (DCMI^2)$$

$$(1.96 + 0.84)^2 = 2.80^2 = 7.84$$

$$SD^2 = 2.62^2 = 6.8644$$

$$\text{Numerador: } 2 \times 7.84 \times 6.8644 = 107.63$$

$$\text{Denominador: } DCMI^2 = 1^2 = 1$$

$$n \text{ por grupo} = 107.63 \Rightarrow 108$$

OIS total (2 grupos): $108 \times 2 = 216$ participantes.

3.4 Calidad de vida

Cálculo secuencial de SD combinada:

Intervenciones:

- SD1: desviación estándar de la intervención Espay

- n1: número de pacientes del grupo de intervención en Espay
- SD2: desviación estándar de la intervención Giladi
- n2: número de pacientes del grupo de intervención en Giladi

Datos:

$$SD1 = 8.82, n1 = 128$$

$$SD2 = 10.52, n2 = 19$$

$$SD_{comb} = \sqrt{81.8738} = 9.048 \approx \mathbf{9.05}$$

Controles:

- SD1: desviación estándar del control Espay
- n1: número de pacientes del grupo del control Espay
- SD2: desviación estándar del control Giladi
- n2: número de pacientes del control Giladi

Datos:

$$SD1 = 8.82, n1 = 131$$

$$SD2 = 11.1, n2 = 11$$

$$SD_{comb} = 9.00$$

SD total combinada:

- SD1: desviación estándar combinada de ambos grupos de intervención
- n1: suma del número pacientes sometidos a intervención en ambos estudios
- SD2: desviación estándar combinada de ambos grupos control
- n2: suma del número controles en ambos estudios

Datos:

$$SD1 = 9.05, n1 = 147$$

$$SD2 = 9.00, n2 = 142$$

$$SD_{\text{comb}} = \sqrt{81.4591} = 9.0255 \approx 9.03$$

Cálculo del OIS con la DS combinada de ambos ensayos utilizando el DCMI:

4.72 puntos (42).

OIS estimado:

Datos utilizados:

$$SD = 9.03$$

$$\Delta = 4.72$$

Sustitución y cálculo: Para el OIS del desenlace continuo PDQ-39, con DS =

9.03 y DCMI = 4.72 ($\alpha = 0.05$ bilateral, potencia 80%):

$$n \text{ por grupo} = [2 (1.96 + 0.84)^2 SD^2] / (DCMI^2)$$

$$(1.96 + 0.84)^2 = 2.80^2 = 7.84$$

- $SD^2 = 9.03^2 = 81.5409$
- Numerador: $2 \times 7.84 \times 81.5409 = 1278.5$
- Denominador: $DCMI^2 = 4.72^2 = 22.2784$

$$n \text{ por grupo} = 1278.56 / 22.2784 = 57.39 \Rightarrow 58$$

OIS total (2 grupos): $58 \times 2 = 116$ participantes.

OIS ≈ 58 participantes por grupo, que corresponde aproximadamente a 116 participantes en total.

4.1 Evento adverso serio

Supuestos:

$$p_{\text{control}} = 0.035$$

p2: 0.04

Control agrupado:

$$p_1 = (5 + 0) / (131 + 11) = 5 / 142 = 0.03521 (\approx 35.2/1000)$$

$$p_2 = p_1 + \Delta = 0.03521 + 0.0088 = 0.04401$$

Promedio \bar{p}

$$\bar{p} = (p_1 + p_2) / 2 = (0.03521 + 0.04401) / 2 = 0.03961$$

Errores y valores Z

$$\alpha = 0.05 \text{ (dos colas)} \rightarrow Z_{1-\alpha/2} = Z_{0.975} \approx 1.96$$

$$\beta = 0.20 \text{ (potencia 80\%)} \rightarrow Z_{1-\beta} = Z_{0.80} \approx 0.84$$

Las dos raíces de la fórmula (los "términos")

$$\sqrt{2\bar{p}(1 - \bar{p})} = \sqrt{2(0.03961)(0.96039)} = 0.27583$$

$$\sqrt{p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)} = \sqrt{0.03521(0.96479) + 0.04401(0.95599)} = 0.27576$$

Multiplicadas por sus Z:

$$1.96 \times 0.27583 = 0.54062$$

$$0.84 \times 0.27576 = 0.23209$$

Tamaño por grupo n y OIS total

$$n \text{ por grupo} = [0.54062 + 0.23209]^2 / (0.04401 - 0.03521)^2 \approx 7710.3$$

Resultado:

$$n \approx 7711 \text{ por grupo}$$

$$\text{OIS total} \approx 15,421 \text{ participantes}$$

4.2 Evento adverso asociado a la medicación

CER agrupado (p1):

$$p_1 = (69 + 1) / (131 + 11) = 70 / 142 = 0.49296 \approx 493 \text{ por } 1000$$

Tu DCMI en proporción (Δ)

$$\Delta = 41.2 / 1000 = 0.0412$$

Riesgo “objetivo” con el efecto mínimo importante (p_2), (asumiendo que te interesa detectar aumento mínimo importante):

$$p_2 = p_1 + \Delta = 0.49296 + 0.0412 = 0.53416$$

$$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$$

$$Z_{1-\beta} = 0.84$$

$$\bar{p} = (p_1 + p_2) / 2$$

Resultado (OIS), aplicando fórmula para desenlaces dicotómicos

n por grupo ≈ 2309

OIS total ≈ 4618 participantes

4.3 Infección en el sitio de la infusión

Riesgo basal

$$p_1 = 3 / 131 = 0.0229008$$

Efecto clínicamente importante (absoluto)

$$\Delta = 0.03$$

$$p_2 = p_1 + \Delta = 0.0229008 + 0.03 = 0.0529008$$

Promedio

$$p \text{ promedio} = (p_1 + p_2) / 2$$

$$p \text{ promedio} = (0.0229008 + 0.0529008) / 2 = 0.0379008$$

Términos del numerador

$$A = Z_{\alpha/2} \times \text{raíz cuadrada de } [2 \times p_1 \times (1 - p_1)]$$

$$A = 1.96 \times \text{raíz cuadrada de } [2 \times 0.0229008 \times (1 - 0.0229008)]$$

Aproximación numérica:

$$A \approx 1.96 \times \text{raíz de } 0.07295$$

$$A \approx 1.96 \times 0.27006$$

$$A \approx 0.52930$$

$$B = Z \text{ beta} \times \text{raíz cuadrada de } [p1 \times (1 - p1) + p2 \times (1 - p2)]$$

$$B = 0.84 \times \text{raíz cuadrada de } [0.0229008 \times 0.9770992 + 0.0529008 \times 0.9470992]$$

Aproximación numérica:

$$B \approx 0.84 \times \text{raíz de } 0.07240$$

$$B \approx 0.84 \times 0.26922$$

$$B \approx 0.22614$$

Numerador y denominador

$$(A + B)^2 = (0.52930 + 0.22614)^2$$

$$(A + B)^2 = (0.75544)^2 \approx 0.57070$$

$$(p2 - p1)^2 = (0.0529008 - 0.0229008)^2$$

$$(p2 - p1)^2 = (0.030)^2 = 0.0009$$

Resultado

$$n \text{ por grupo} = (A + B)^2 / (p2 - p1)^2$$

$$n \text{ por grupo} = 0.57070 / 0.0009 \approx 634.11$$

Redondeando hacia arriba:

$$n = 635 \text{ participantes por grupo}$$

Tamaño total de la muestra (OIS) ≈ 1270 participantes

Anexo 9. Cálculo de los umbrales de decisión de desenlaces dicotómicos

Los umbrales de decisión de desenlaces dicotómicos idealmente se obtienen a partir de los utility y de las fórmulas obtenidas a partir del estudio GRADE THRESHOLD.

Evento adverso serio

Calculo de diferencia de riesgo puntual

Riesgo del control(RC): $5/142 = 0.035211$

Riesgo de la intervencion(RI)= $RC \times RR$

$RI = 1.47 \times 0.035 = 0.051 = 0.051$

$RD = \text{Riesgo de la intervencion} - \text{Riesgo del control} = 0.051 - 0.035 = 0.0165 = 17$

pacientes más por 1000 pacientes

Calculo de la diferencia de riesgo del IC95%

Inferior: $0.01796 - 0.035 = -0.017 = 17$ pacientes menos por 1000 pacientes

Superior: $0.14894 - 0.035 = +0.113 =$ redondeando 114 pacientes más por 1000 pacientes

Calculo de umbrales de decisión

DT para trivial vs pequeño = $0.073 - (0.061 \times \text{Disutility})$

DT para trivial vs small = $0.073 - 0.061 \times 1$

DT para trivial vs pequeño = 0.012

$= 0.012 = 12 = 12 \times 1000$ pacientes

DT para pequeño vs moderado = $0.180 - 0.146 \times \text{Disutility}$

DT para pequeño vs moderado = $0.180 - 0.146 \times 1$

$= 0.034 = 34 \times 1000$ pacientes

DT para moderado vs grande = $0.338 - (0.271 \times \text{Disutility})$

DT para moderado vs grande = $0.338 - 0.271 \times 1$

= $0.067 = 67 \times 1000$ pacientes

Evento adverso relacionado a medicamento

DT para trivial vs pequeño = $0.073 - (0.061 \times \text{Disutility})$

DT para trivial vs small = $0.073 - 0.061 \times 0.52$

DT para trivial vs pequeño = $0.073 - 0.03172$

= $0.04128 = 41.2 = 41 \times 1000$ pacientes

DT para pequeño vs moderado = $0.180 - 0.146 \times \text{Disutility}$

DT para pequeño vs moderado = $0.180 - 0.7592$

= $0.104 = 104 \times 1000$ pacientes

DT para moderado vs grande = $0.338 - (0.271 \times \text{disutility})$

DT para moderado vs grande = $0.338 - 0.14092$

= $0.197 = 197 \times 1000$ pacientes

Infección en el sitio de infusión

DT para trivial vs pequeño = $0.073 - (0.061 \times \text{disutility})$

DT para trivial vs small = $0.073 - 0.061 \times 0.7$

DT para trivial vs pequeño = $0.073 - 0.0427$

= $0.0303 = 30 \times 1000$ pacientes

DT para pequeño vs moderado = $0.180 - 0.146 \times \text{Disutility} = 0.180 - 0.146 \times 0.7$

DT para pequeño vs moderado = $0.180 - 0.1022$

= $0.0778 = 77.8 = 78 \times 1000$ pacientes

DT para moderado vs largo = $0.338 - (0.271 \times \text{disutility}) = 0.338 - (0.271 \times 0.7)$

DT para moderado vs largo = $0.338 - (0.1897)$

= $0.1483 = 148 \times 1000$