



Universidad de Oviedo

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina

Curso Académico 2024-2025

Impacto de la pandemia de COVID-19 en los trastornos del control de impulsos asociados a medicamentos agonistas dopaminérgicos: un análisis de desproporcionalidad utilizando EudraVigilance

Impact of the COVID-19 pandemic on impulse control disorders associated with dopamine agonist drugs: a disproportionality analysis using EudraVigilance

Eloy Suárez Menéndez, Mar Suárez Rodríguez, Saúl Teijeiro Suárez

Tutoras

Esther Salgueiro Vázquez, María Montserrat García García

Agradecimientos

A todos los que nos han servido de guía, modelo y ejemplo durante nuestros años de formación. Y a nuestra tutora Esther, por su sabiduría, cercanía y dedicación constante.

A nuestros amigos y compañeros, por hacer más ameno este duro camino.

Y, cómo no, a nuestras familias. Por ser siempre apoyo, cariño y cuidado.

Dedicado a nuestros güelos.

RESUMEN

Introducción: Los fármacos agonistas dopaminérgicos (AD) se han asociado con el desarrollo de trastornos del control de impulsos (TCI), que incluyen compra compulsiva, hiperfagia, juego patológico e hipersexualidad, entre otros. La pandemia de COVID-19, y especialmente el confinamiento domiciliario, introdujo cambios sociales, conductuales y sanitarios que pudieron influir tanto en la aparición como en la notificación de estos efectos. **Objetivo:** Evaluar la posible influencia de la pandemia de COVID-19 en la asociación entre AD y TCI. **Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo a partir de datos de notificación espontánea recogidos en la base de datos de farmacovigilancia europea (EudraVigilance). Se llevó a cabo un análisis de desproporcionalidad (Reporting Odds Ratio, ROR), comparando además dos periodos: inmediatamente antes y durante la pandemia. **Resultados y discusión:** Se analizaron 365 notificaciones de sospecha de TCI asociados a AD. El análisis conjunto de todos los AD mostró un incremento generalizado de los ROR en la mayoría de los TCI tras el inicio de la pandemia, aunque este incremento fue mayor para el pramipexol y el ropinirol (quizás en relación con su afinidad por el receptor D₃ y/o su vía de administración). **Conclusiones:** Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto la importancia de una vigilancia médica estrecha de los pacientes a tratamiento con AD, y de informar al paciente y a su círculo social más cercano de estos posibles efectos adversos, especialmente en situaciones estresantes (que pueden favorecer conductas impulsivas) como lo fue la pandemia de COVID-19.

PALABRAS CLAVES

Agonistas dopaminérgicos, COVID-19, EudraVigilance, farmacovigilancia, trastornos del control de impulsos.

ABSTRACT

Introduction: Dopamine agonists (DA) drugs have been associated with the development of impulse control disorders (ICD), such as compulsive shopping, hyperphagia, gambling disorder and hypersexuality, among others. COVID-19 pandemic, and particularly house confinement, introduced social, behavioural and medical changes which could have influenced in both the appearance and the notification of these effects. **Aim:** To evaluate the possible influence of COVID-19 pandemic in the association between DA and ICD. **Material and methods:** Retrospective observational study based on spontaneous reporting data from the European pharmacovigilance database (EudraVigilance). A disproportionality analysis (Reporting Odds Ratio, ROR) was performed comparing two periods: immediately before and during the pandemic. **Results and discussion:** 365 reports of suspected ICD caused by DA were analysed. Joint analysis of all DA showed a general ROR increase in most of ICD after the beginning of the pandemic period, although this increase was even greater in pramipexole and ropinirole (maybe, in relation with their D₃ receptor binding affinity and/or their route of administration). **Conclusions:** The outcomes of our study highlight the importance of medical close monitoring of patients treated with DA, as well as the importance of informing the patient and his/her social closest circle of these possible adverse effects, especially in stressful situations (and which may contribute to impulsive behaviours), just as it was COVID-19 pandemic.

KEY WORDS

Dopamine agonists, COVID-19, EudraVigilance, pharmacovigilance, impulse control disorders.

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	i
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Trastornos del control de impulsos	1
1.2. Fármacos agonistas dopaminérgicos y su asociación con los trastornos del control de impulsos	1
1.3. Influencia de la pandemia de COVID-19 en el estilo de vida y la conducta de las personas....	3
1.4. Farmacovigilancia en la Unión Europea: EudraVigilance.....	4
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	5
2.1. Objetivo principal	5
2.2. Objetivos secundarios	5
3. MATERIAL Y MÉTODOS	5
3.1. Diseño del estudio	5
3.2. Criterios de inclusión y exclusión	6
3.3. Obtención y preparación de los datos.....	6
3.4. Variables a estudio	7
3.5. Análisis estadístico.....	7
3.6. Consideraciones éticas y legales	9
4. RESULTADOS	10
4.1. Estudio descriptivo	10
4.2. Asociación entre los trastornos del control de impulsos y los agonistas dopaminérgicos en los periodos del estudio	17
5. DISCUSIÓN.....	19
5.1. Características generales de las notificaciones	19
5.2. Asociación entre los trastornos del control de impulsos y los agonistas dopaminérgicos en los periodos del estudio	22
5.3. Limitaciones del estudio	24
6. CONCLUSIONES	25
7. BIBLIOGRAFÍA.....	26
8. ANEXOS	30

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AD	Agonistas dopaminérgicos
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ATC	Clasificación de principios activos anatómica, terapéutica y química (<i>Anatomical Therapeutic Chemical classification</i>)
ATV	Área tegmental ventral
COVID-19	Enfermedad por coronavirus de 2019 (<i>Coronavirus Disease 2019</i>)
DDD	Dosis Diaria Definida (<i>Defined Daily Dose</i>)
DHD	DDD por 1000 habitantes y por día
EEE	Espacio Económico Europeo
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (<i>European Medicines Agency</i>)
EP	Enfermedad de Parkinson o parkinsonismo
ESM	Error estándar de la media
EV	Estriado ventral
FEDRA	Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas (base de datos del SEFV-H)
FV	Farmacovigilancia
HLGT	Términos agrupados de alto nivel (<i>High Level Group Term</i>) del Diccionario MedDRA
HLT	Términos de alto nivel (<i>High Level Term</i>) del Diccionario MedDRA
Hz	Hercios
IC	Intervalo de confianza
IH	Ingreso hospitalario
IMC	Índice de Masa Corporal
IT	Indicación terapéutica
LLT	Términos del nivel inferior (<i>Lowest Level Term</i>) del Diccionario MedDRA
OMS	Organización Mundial de la Salud
MedDRA	Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
PL	Prolactinomas
PT	Términos preferentes (<i>Preferred Term</i>) del Diccionario MedDRA
P1	Primer periodo de tiempo del estudio (del 11 de marzo de 2018 al 10 de marzo del 2020)
P2	Segundo periodo de tiempo del estudio (del 11 de marzo de 2020 al 10 de marzo de 2022)
Q ₁ -Q ₃	1 ^{er} y 3 ^{er} cuartil
RAM	Reacciones adversas inducidas por medicamentos
ROR	Odds ratio de notificación (<i>Reporting Odds Ratio</i>)
SEFV-H	Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano
SOC	Clasificación por órganos y sistemas (<i>System Organ Class</i>) del Diccionario MedDRA
SPI	Síndrome de piernas inquietas
TAC	Titular de autorización de comercialización
TCI	Trastornos del control de impulsos
TH/HP	Tumor hipofisario y/o hiperprolactinemia
UE	Unión Europea

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Trastornos del control de impulsos

Los trastornos del control de impulsos (TCI) se definen como conductas que se realizan de forma repetitiva, excesiva y compulsiva, hasta el punto de causar un deterioro significativo en el funcionamiento vital¹⁻³. Se incluye en anexos una tabla con la definición específica de cada uno de los TCI¹⁻¹² (tabla 1a, anexos).

Los TCI pueden ser idiopáticos o iatrogénicos, pudiendo ocurrir estos últimos como reacciones adversas medicamentosas (RAM), a veces con consecuencias devastadoras para los pacientes y sus familiares¹³⁻¹⁶. Suelen asociarse al tratamiento con fármacos dopaminérgicos y, en especial, con agonistas dopaminérgicos (AD)¹³.

Respecto a la prevalencia de los TCI, las estimaciones varían entre diferentes estudios, lo que puede reflejar diferencias en los criterios diagnósticos, clínicos u otros¹⁷. Un estudio transversal multicéntrico de 3090 pacientes encontró una frecuencia de TCI del 14% en pacientes con medicación dopaminérgica, y del 17% en aquéllos con AD¹⁸. Aunque se han asociado múltiples factores de riesgo al desarrollo de TCI^{9,19-21}, aún no han sido claramente definidos y su estudio constituye un campo de investigación muy activo¹⁷.

1.2. Fármacos agonistas dopaminérgicos y su asociación con los trastornos del control de impulsos

Los fármacos AD comparten la capacidad de estimular directamente los receptores dopaminérgicos. La tabla 1 muestra las afinidades de cada AD por los distintos subtipos de receptores dopaminérgicos, el año de su primera autorización en España y sus indicaciones terapéuticas (IT). Estos fármacos no producen las complicaciones motoras asociadas con la levodopa; y, en cuanto a sus reacciones adversas, en el ámbito neuropsiquiátrico es bien conocida su asociación con los TCI, quizá consecuente a una mayor afinidad por los receptores dopaminérgicos D₃.

Tabla 1. AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS								
AD ^a	Receptores dopaminérgicos					Otros receptores	Año*	Indicación terapéutica ²²
	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅			
Apomorfina	+	++	++	+++	+	5-HT _{1a} , 5-HT _{2a} , 5-HT _{2b} , 5-HT _{2c}	2001	EP
Bromocriptina	+	+++	++	++	+	5-HT _{2a} , 5-HT _{2b}	1979	Supresión de la lactancia fisiológica; HP; PL; acromegalia; EP
Cabergolina	++	+++	+++	+++	+	5-HT _{2a} , 5-HT _{2b}	1996	Supresión de la lactancia fisiológica; HP; EP; PL; Síndrome de la silla turca vacía
Pramipexol	0	+++	++++	+++	0	5-HT _{1a} , 5-HT _{1b} , 5-HT _{1d}	1998	EP; SPI
Ropinirol	0	+++	+++	+++	0	5-HT _{1a} , 5-HT _{1d}	1997	EP; SPI
Rotigotina	++	++	++++	+++	+++	5-HT _{1a} , 5-HT _{1d}	2006	EP; SPI

AD: agonista dopaminérgico. **EP:** Enfermedad de Parkinson; **HP:** hiperprolactinemia; **PL:** prolactinomas; **SPI:** Síndrome de piernas inquietas; * Año de primera autorización de comercialización en España. ^a Afinidad de los fármacos por los diferentes receptores. (Adaptada de ref.²³).

En la compleja patogenia de los TCI despunta la vía dopaminérgica mesolímbica (o *sistema de recompensa*)⁹, cuyas estructuras más importantes son el área tegmental ventral (ATV) y el núcleo accumbens, situado en el estriado ventral (EV)²⁴.

En condiciones basales (figura 1), las proyecciones de las neuronas dopaminérgicas del ATV liberan dopamina en el EV con una frecuencia de disparo tónica de 2-10 Hz^{25,26}. Esto activa los receptores D₂ y D₃ que, al activar proteínas G inhibitorias, inhiben la vía indirecta y facilitan las conductas habituales o automáticas. En cambio, ante un estímulo que anticipa gratificación, las neuronas dopaminérgicas cambian su actividad tónica a una actividad fásica compuesta por ráfagas de disparos de alta frecuencia (hasta 80 Hz), lo que activa los receptores D₁ acoplados a proteínas G estimuladoras que, a través de una cascada de segundos mensajeros, favorecen la vía directa, promoviendo una respuesta dirigida hacia un objetivo: obtener recompensa. Así, con ambas vías el resultado final de la acción dopaminérgica es facilitar el movimiento y las conductas^{21,26}.

Los AD, que ayudan a restaurar los niveles de dopamina en el estriado dorsal denervado y alivian los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson (entre otras patologías), también aumentan los niveles de ésta en el EV sano, precipitando los

TCI²³. En concreto, se ha visto que los fármacos con más afinidad por los receptores D₃ y serotoninérgicos 5-HT_{1a} se asocian significativamente con una mayor notificación de TCI. Por otro lado, se piensa que los fármacos que antagonicen a los receptores D₁ y muscarínicos M₄ podrían tener un efecto protector frente a la aparición de TCI²¹.

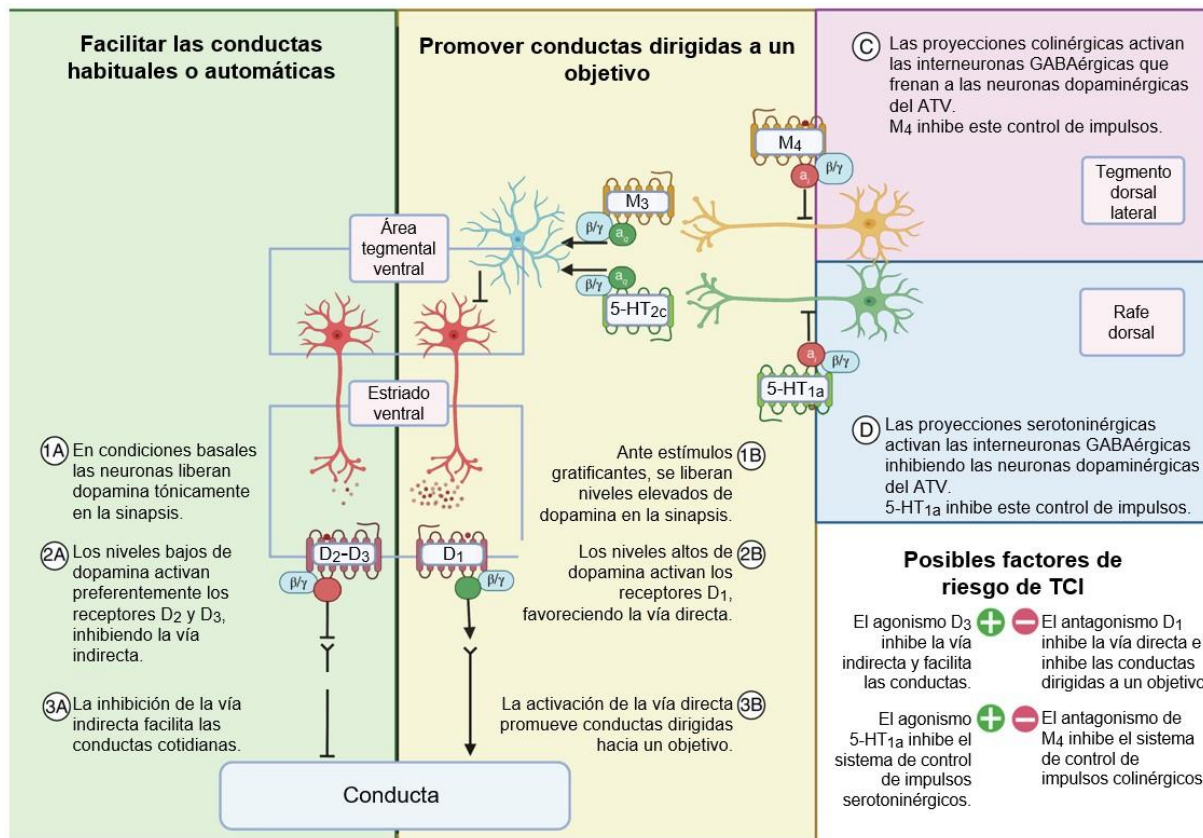


Figura 1. Posibles mecanismos subyacentes a los TCI de origen iatrogénico.

ATV: área tegmental ventral. (Adaptada de ref.²⁰).

1.3. Influencia de la pandemia de COVID-19 en el estilo de vida y la conducta de las personas

El aislamiento social al que obligó el confinamiento domiciliario durante el estado de alarma decretado en la pandemia de COVID-19 (enfermedad por coronavirus de 2019, causada por el virus SARS-CoV-2), condicionó cambios en el estilo de vida y conducta de las personas^{27,28}.

Las interacciones presenciales en los diversos ámbitos fueron sustituidas por interacciones virtuales, con un aumento en la utilización de medios digitales y un uso generalizado de Internet. El incremento de la exposición a Internet pudo aumentar el

riesgo de sufrir o empeorar TCI²⁹. Sin embargo, se desconocen los posibles cambios en los TCI sufridos por los pacientes a tratamiento con AD durante la pandemia.

1.4. Farmacovigilancia en la Unión Europea: EudraVigilance

La farmacovigilancia (FV) en la Unión Europea (UE) está reglada por las autoridades nacionales reguladoras de medicamentos en cada estado miembro, la Comisión Europea y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

La EMA coordina la red de FV europea y administra la base de datos EudraVigilance, en la que se registran los casos individuales de sospechas de reacciones adversas a medicamentos autorizados en el Espacio Económico Europeo (EEE). Las notificaciones de RAM son enviadas electrónicamente a EudraVigilance por las agencias nacionales de los estados miembros de la UE o los titulares de autorización de comercialización (TAC)^{30,31}. En la figura 2 se muestra el flujo de información en relación con la notificación de RAM.

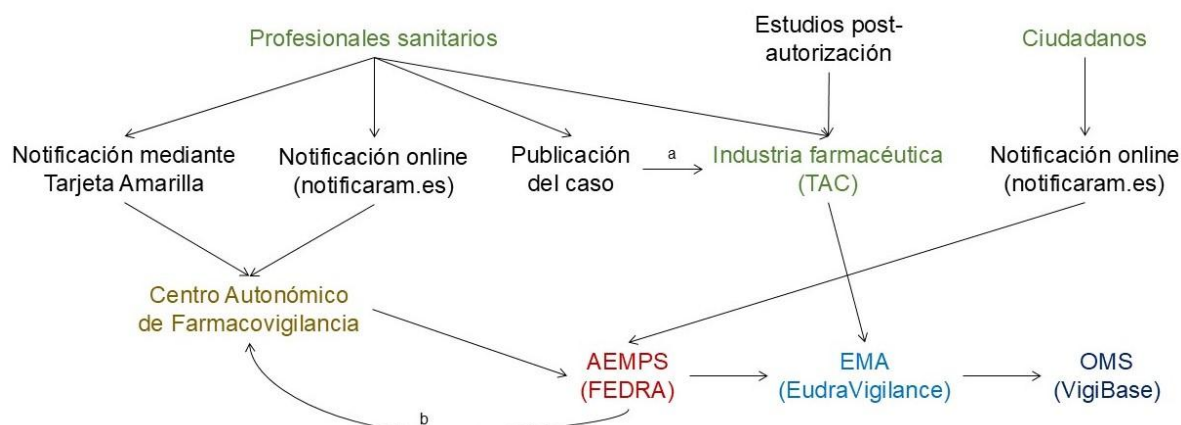


Figura 2. Flujo de información en relación con la notificación de reacciones adversas a medicamentos en el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H), integrado en las bases de datos europea (EudraVigilance) y mundial (VigiBase).

^a La industria farmacéutica tiene la obligación, no sólo de notificar los nuevos casos individuales de RAM, sino también los publicados en la literatura científica, sobre sus medicamentos.

^b La relación entre los centros autonómicos de farmacovigilancia y la AEMPS es bidireccional. Esta última emite alertas o modifica las condiciones de uso o autorización de los medicamentos en base a la evaluación de la información recogida en las bases de datos.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. **EMA:** European Medicines Agency. **FEDRA:** Farmacovigilancia Española datos de Reacciones Adversas (base de datos del SEFV-H). **OMS:** Organización Mundial de la Salud. **TAC:** Titular de autorización de comercialización del medicamento. (Elaboración propia).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Este estudio se planteó bajo la hipótesis de que la pandemia de COVID-19 puede contribuir a aumentar el riesgo de sufrir TCI en pacientes a tratamiento con AD.

2.1. Objetivo principal

Evaluar la posible influencia de la pandemia de COVID-19 en la asociación entre la exposición a medicamentos AD y el riesgo de TCI, utilizando el método caso/no caso en la base de datos europea de farmacovigilancia (EudraVigilance).

2.2. Objetivos secundarios

1. Analizar las características sociodemográficas de los pacientes del estudio (edad, sexo, país de origen).
2. Conocer la relación de los TCI sufridos por los pacientes del estudio.
3. Conocer la relación de los fármacos AD con los que estaban tratados los pacientes.
4. Comparar la asociación entre los fármacos AD y el riesgo de TCI antes y tras la proclamación del estado de alarma por la pandemia de COVID-19.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se llevó a cabo un análisis de desproporcionalidad de las notificaciones espontáneas de sospechas de TCI en pacientes a tratamiento con AD, además de un análisis descriptivo de las características generales de los casos. La fuente de los datos fue EudraVigilance.

Se establecieron dos periodos de tiempo del estudio, tomando como referencia el 11 de marzo de 2020 [fecha en que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia de COVID-19³²]: 1) del 11 de marzo de 2018 al 10 de marzo del 2020 (P1); 2) del 11 de marzo de 2020 al 10 de marzo de 2022 (P2), para comparar la asociación entre TCI y AD y las características de los casos entre ambos periodos.

3.2. Criterios de inclusión y exclusión

3.2.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron las notificaciones espontáneas de TCI sospechosos de estar asociados al tratamiento con los AD (apomorfina, bromocriptina, cabergolina, dihidroergocristina mesilato, pramipexol, ropinirol y rotigotina), pertenecientes al grupo N04BC01-09 del ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification)³³, registradas en EudraVigilance en ambos periodos del estudio (P1 y P2).

3.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron los casos sin información suficiente para el estudio y los duplicados. En la consulta a EudraVigilance no se consideraron los AD no comercializados en la actualidad (pergolida, piribedil). Los casos de litigio notificados por abogados no se incluyeron en el análisis de desproporcionalidad (puesto que pueden estar motivados por intereses económicos y, por ello, introducir sesgos³⁴).

3.3. Obtención y preparación de los datos

Para la selección de los casos se utilizó MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, versión 26.1), un diccionario de terminología médica internacional estandarizada, clínicamente validada³⁵ estructurada en 5 niveles jerárquicos (figura 1a de anexos): 1) la terminología de más alto nivel (SOC: System Organ Class), 2) los términos agrupados de alto nivel (HLGT: High Level Group Term), 3) los términos de alto nivel (HLT: High Level Term), 4) los términos preferentes (PT: Preferred Term) y 5) los términos del nivel inferior (LLT: Lowest Level Term).

La consulta a EudraVigilance para la obtención de los datos fue realizada por la Unidad de FV del País Vasco. A continuación, se prepararon los datos en una matriz de datos Excel (Microsoft Office 16). La fase inicial de depuración de los datos se hizo con Excel y se completó con un análisis preliminar de frecuencias en IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 27.0. Armonk, NY: IBM Corp (2020).

La definición de las variables del estudio y el análisis estadístico se hizo también con IBM SPSS Statistics, utilizándose la sintaxis incluida en anexos. Tras una valoración cuidadosa, los casos duplicados se confirmaron con las tutoras y las dudas se resolvieron por consenso con ellas.

3.4. Variables a estudio

Las principales variables analizadas en nuestro estudio (tabla 2a, anexos) fueron:

- *Datos de la notificación*: año de notificación, origen geográfico, tipo de notificador y número de casos publicados en la literatura científica.
- *Características sociodemográficas*: edad, sexo, IMC, zona geográfica y país de origen, comorbilidad (depresión, trastornos psicóticos).
- *Datos del TCI*: número de TCI/paciente, tipo de TCI, gravedad, desenlace.
- *Datos de la medicación*: número de medicamentos y de AD; tipo de AD, su dosis e IT [enfermedad de Párkinson o parkinsonismo (EP), tumor hipofisario y/o hiperprolactinemia (TH/HP), síndrome de piernas inquietas (SPI)].

3.5. Análisis estadístico

3.5.1. Análisis descriptivo

Se hizo un análisis descriptivo de las características generales de las notificaciones (evolución anual, zona geográfica con el país de origen y tipo de notificador), de las características sociodemográficas de los pacientes, de los TCI sufridos y de los fármacos AD sospechosos de inducirlos.

En este análisis, las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas (n, %) y las variables cuantitativas como medias $\pm$ ESM (error estándar de la media). La edad de los pacientes (años cumplidos) se expresó como media $\pm$ ESM, rango (edad mínima y máxima) y primer y tercer cuartil (Q_1 - Q_3). Como estándar de referencia con el que comparar las dosis medias de los AD tomadas por los pacientes, se utilizó la dosis diaria definida (DDD) de cada uno de ellos. Las DDD se obtuvieron del *ATC/DDD Index 2025*³³.

Para la comparación de proporciones entre grupos (ambos periodos del estudio) se utilizaron tablas de contingencia y el test de la Chi-cuadrado de Pearson. En aquellas variables cualitativas dicotómicas, cuando en el resultado de la Chi-cuadrado de Pearson la frecuencia esperada fue inferior a 5 en alguna casilla, se aplicó la prueba exacta de Fisher.

Se utilizaron test paramétricos ya que el elevado tamaño muestral permitió considerar la distribución normal de los datos. Así, para la comparación entre medias de las variables continuas y una cualitativa dicotómica, se utilizó el test de la t de Student. Si la variable cualitativa tenía tres o más categorías, se utilizó el test de ANOVA. Se estableció el nivel de significación estadística en $p < 0,05$.

3.5.2. Análisis de desproporcionalidad

Se llevó a cabo un estudio caso/no caso en el que se comparó la asociación de TCI, respecto al resto de RAM, entre los pacientes a tratamiento con AD y los tratados con todos los demás medicamentos incluidos en EudraVigilance.

Los casos se seleccionaron utilizando los PT de MedDRA correspondientes a los TCI definidos en la tabla 1a (anexos). Los *no casos* utilizados fueron todos los casos con el resto de RAM registrados en EudraVigilance durante los periodos P1 y P2. La *exposición* se definió como el consumo de fármacos AD entre casos y no casos.

El análisis caso/no caso calcula el *odds ratio de notificación* (ROR, *reporting odds ratio*), y sus intervalos de confianza (IC) del 95%, como una medida de desproporcionalidad entre un fármaco y una reacción adversa. El ROR se basa en una tabla de contingencia 2 x 2, y se calcula dividiendo el odds de exposición (expuestos dividido por no expuestos) en los casos por el odds de exposición en los no casos^{36,37} (figura 3).

	C	C'	
F	a	b	a + b
F'	c	d	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d

F: expuesto al fármaco; **F'**: no expuesto al fármaco; **C**: caso; **C'**: no caso

$ROR = \frac{a / b}{c / d}$	- a = casos expuestos - b = no caso, expuestos - c = casos no expuestos - d = no caso, no expuestos
-----------------------------	--

Figura 3. Tabla de contingencia 2 x 2 y cálculo del ROR.

En EudraVigilance una combinación de fármaco y RAM es una señal de seguridad si el límite inferior del IC 95% del ROR está por encima de 1 en una región geográfica de origen de las notificaciones (América del Norte, Europa, Japón, resto de Asia, resto del mundo) y el número de casos individuales es ≥ 3 en la misma región³⁴.

3.6. Consideraciones éticas y legales

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias (figura 2a, anexos). Tras su aprobación, se solicitó el acceso a los datos de EudraVigilance a la Unidad de FV del País Vasco.

Se respetaron las prescripciones de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica; la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y las siguientes ratificaciones sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos; y el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano. También se respetó el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

4. RESULTADOS

Se incluyeron 365 de las 369 notificaciones de sospecha de TCI asociadas al tratamiento con AD obtenidas en la consulta a EudraVigilance. Se excluyeron 4 casos duplicados (3 correspondientes a un caso publicado en la literatura médica, notificado por tres TAC; y el duplicado de otro caso notificado, ya registrado en la base de datos). No se encontró ningún caso asociado al fármaco dihidroegocristina mesilato en ninguno de los periodos del estudio.

A continuación, mediante tablas y figuras, se presentan los resultados del trabajo desarrollado. Dichos resultados se muestran estructurados en dos apartados principales de acuerdo con lo descrito en las secciones de objetivos y metodología.

4.1. Estudio descriptivo

4.1.1. Características generales de las notificaciones

Las figuras 4 y 3a (anexos) muestran el origen geográfico de las notificaciones. Los países con más casos en el P1 fueron: Francia (n = 50), Alemania (n = 38) y España (n = 28); en el P2: Francia (n = 19), Alemania (n = 16) y Dinamarca (n = 10).

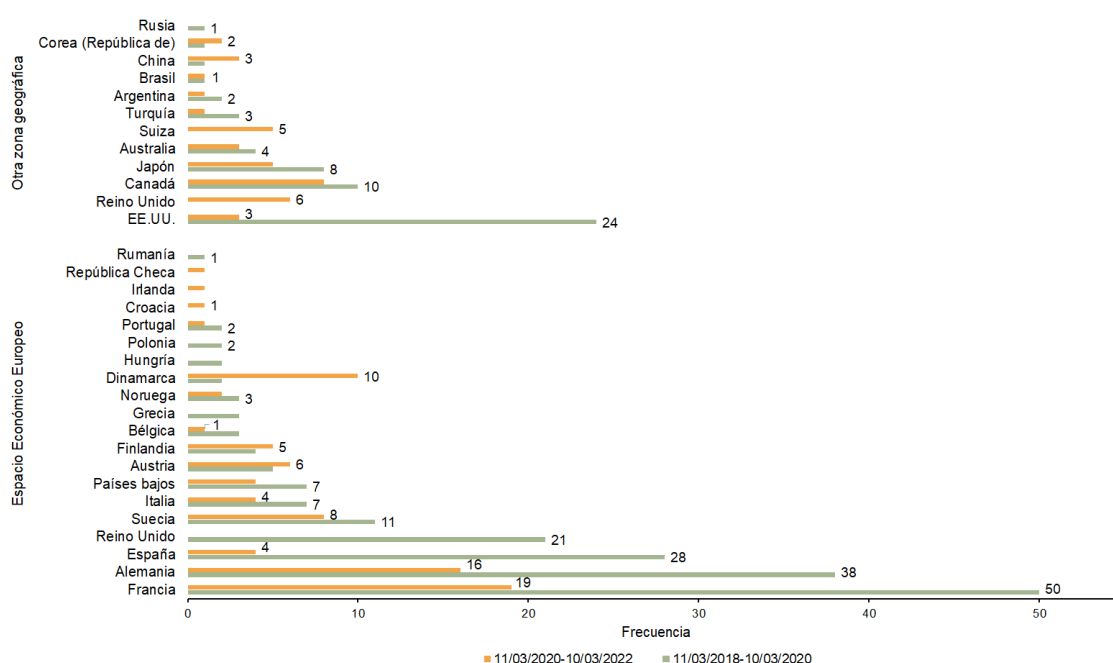


Figura 4. Comparación de la distribución de frecuencia en función de los países de origen de las notificaciones de trastornos del control de impulsos inducidos por medicamentos agonistas dopaminérgicos entre ambos periodos del estudio.

El número total de notificaciones (figura 5) descendió tras la declaración de la pandemia, pasando de 244 en el P1 (2018–2020) a 121 en el P2 (2020–2022). También disminuyó el número de casos procedentes de la literatura, siendo 69 en el P1 y 18 en el P2. En cuanto al tipo de notificador (figura 6), se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) entre ambos periodos, con predominio del profesional sanitario (63% y 69% en el P1 y el P2 respectivamente).

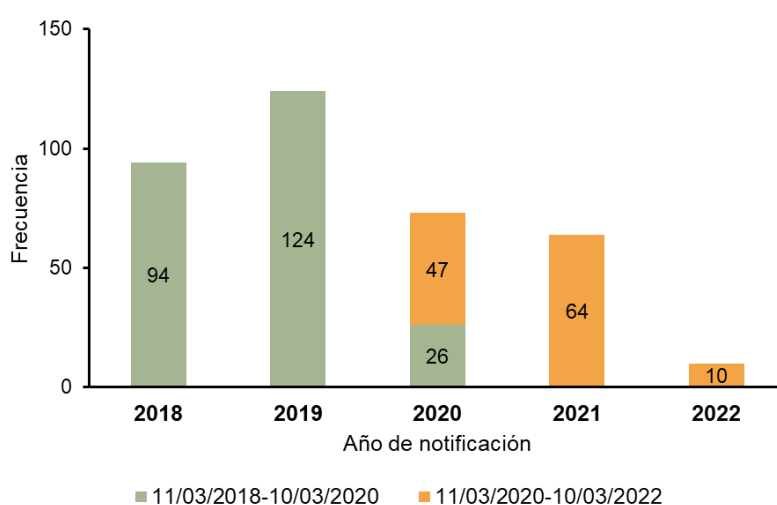


Figura 5. Evolución anual de las notificaciones de trastornos del control de impulsos inducidos por medicamentos agonistas dopaminérgicos en los periodos del estudio.

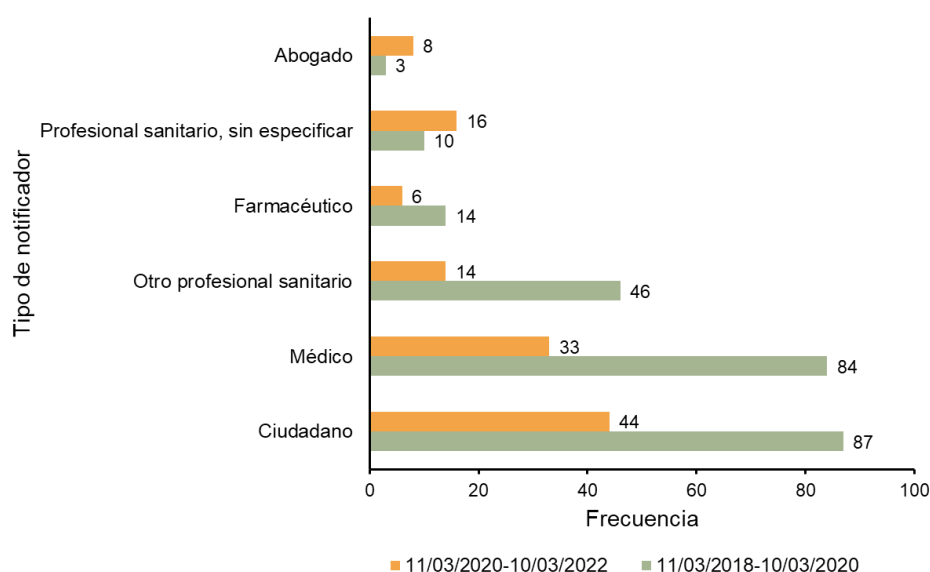


Figura 6. Distribución de frecuencia de las notificaciones de trastornos del control de impulsos inducidas por medicamentos agonistas dopaminérgicos en función del tipo de notificador en ambos periodos del estudio.

4.1.2. Características generales de los pacientes

En la tabla 2 se comparan las principales características de las notificaciones entre el P1 y el P2. No hubo diferencias estadísticamente significativas ni en la edad media de los pacientes (≈ 57 años en el P1 y el P2) ni en el sexo, aunque sí un ligero incremento en la proporción de varones en el P2 (59,4% y 65,3%, respectivamente). La comparación de diferentes grupos de edad en función del sexo entre ambos periodos del estudio se muestra en la figura 7 ($p = 0,045$). Entre los 31 y 70 años, el porcentaje de pacientes tanto varones como mujeres fue similar en ambos periodos [varones: 73,5% ($n = 86$) y 76,4% ($n = 52$); mujeres: 84,7% ($n = 67$) y 83,8% ($n = 26$); en el P1 y el P2, respectivamente]. Entre los mayores de 71 años, los varones pasaron del 23,9% ($n = 28$) en el P1 al 16,2% ($n = 11$) en el P2, y las mujeres del 10,6% ($n = 8$) en el P1 a también el 16,2% ($n = 5$) en el P2. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el IMC. Respecto a comorbilidades psiquiátricas, las notificaciones fueron escasas. El número medio de TCI por paciente aumentó significativamente tras la pandemia (1,3 vs. 1,5; $p = 0,03$). Más de la mitad de los casos fueron considerados graves en ambos periodos. Únicamente se notificó en el P2 un caso de muerte (por causa desconocida).

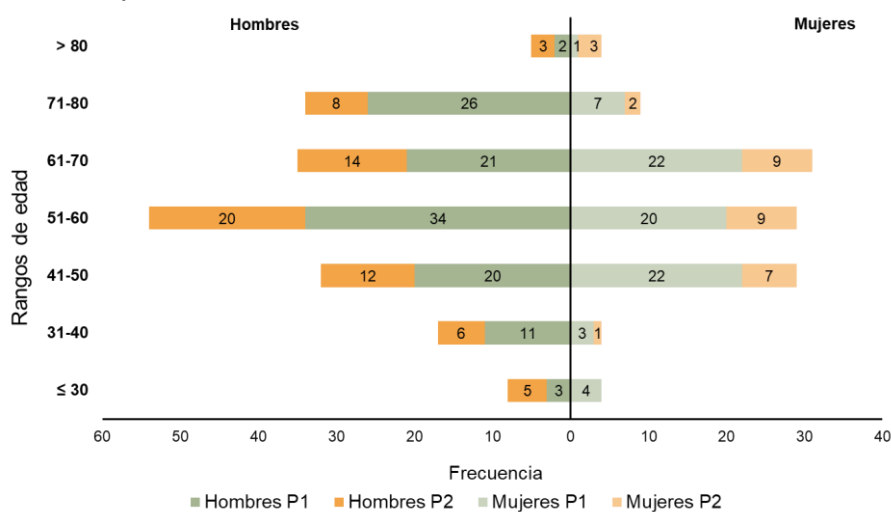


Figura 7. Pirámide de edad en función del sexo de los pacientes con trastornos del control de impulsos inducidos por medicamentos agonistas dopaminérgicos en ambos periodos del estudio (P1: 11/03/2018 a 10/03/2020; P2: 11/03/2020 a 10/03/2022).

Tabla 2. Comparación de las características de los pacientes con trastornos del control de impulsos asociados al tratamiento con medicamentos agonistas dopaminérgicos entre los periodos 1 (11/03/2018-10/03/2020) y 2 (11/03/2020-10/03/2022) del estudio.

	Periodo 1 (n= 244)	Periodo 2 (n= 121)	p
Pacientes			
Edad (años), media $\pm$ ESM (n)	56,9 $\pm$ 1,0 (197)	57,1 $\pm$ 1,5 (99)	>0,05
Rangos de edad (años), [Q ₁ - Q ₃]	19-92 [47-68,5]	26-91 [48-68]	
≤ 65	135 (68,5)	69 (69,7)	>0,05
>65	62 (31,5)	30 (30,3)	
Sexo , n (%)			>0,05
Masculino	145 (59,4)	79 (65,3)	
Femenino	91 (37,3)	40 (33)	
Desconocido	8 (3,3)	2 (1,7)	
IMC , media $\pm$ ESM (n)	26,6 $\pm$ 0,9 (53)	27,0 $\pm$ 1,0 (34)	>0,05
Clasificación según IMC , n (%)			0,06
Peso deficiente	5 (9,4)	-	
Normopeso	18 (34,0)	11 (32,4)	
Sobrepeso	13 (24,5)	16 (47)	
Obesidad	17 (32,1)	7 (20,6)	
Origen geográfico , n (%)			0,07
EEE	189 (77,5)	83 (68,6)	
Otras zonas (no EEE)	55 (22,5)	38 (31,4)	
Comorbilidad			
Depresión o síntomas depresivos, (n)	20	16	
Trastorno psicótico, (n)	6	1	
Trastornos del control de impulsos			
Número de PT/paciente , media $\pm$ ESM (n)	1,3 $\pm$ 0,04 (244)	1,5 $\pm$ 0,1 (121)	0,03
Gravedad [Si/ No o no consta], n (%)	136 (55,7)	64 (52,9)	>0,05
IH, (n)	28	17	
Amenaza la vida, (n)	14	7	
Intento de suicidio, (n)	7	6	
Otra causa (medicamente importante), (n)	106	56	
Muerte, (n)	-	1 (causa desconocida)	
Desenlace , n (%)			>0,05
Recuperado	70 (28,7)	26 (21,5)	
Recuperado con secuelas	6 (2,5)	1 (0,8)	
En recuperación	20 (8,2)	17 (14,0)	
No recuperado	48 (19,7)	29 (24,0)	
Desconocido	100 (41,0)	47 (38,8)	
Medicación			
Número de medicamentos , media $\pm$ ESM	3,3 $\pm$ 0,2	4,2 $\pm$ 0,4	0,04
Medicamentos sospechosos , media $\pm$ ESM	2,2 $\pm$ 0,1	2,7 $\pm$ 0,2	0,03
Agonistas Dopaminérgicos , media $\pm$ ESM	1,2 $\pm$ 0,03	1,1 $\pm$ 0,03	>0,05
Apomorfina, n (%)	21 (8,6)	8 (6,6)	>0,05
Dosisapomorfina (mg), media $\pm$ ESM (n)	140,0 $\pm$ 35,6 (7)	21,8 $\pm$ 15,4 (4)	0,04
Bromocriptina, n (%)	2 (0,8)	-	
Dosisbromocriptina (mg), media $\pm$ ESM (n)	40,0 $\pm$ 0,0 (2)	-	>0,05
Cabergolina, n (%)	17 (7,0)	6 (5,0)	>0,05
Dosiscabergolina (mg), media $\pm$ ESM (n)	4,1 $\pm$ 3,2 (6)	0,7 $\pm$ 0,2 (5)	>0,05
Pramipexol, n (%)	142 (58,2)	71 (58,7)	>0,05
Dosispramipexol (mg), media $\pm$ ESM (n)	1,4 $\pm$ 0,2 (65)	1,1 $\pm$ 0,1 (42)	>0,05
Ropinirol, n (%)	51 (20,9)	32 (26,4)	>0,05
Dosisropinirol (mg), media $\pm$ ESM (n)	8,1 $\pm$ 1,1 (30)	8,1 $\pm$ 1,5 (20)	>0,05
Rotigotina, n (%)	48 (19,7)	19 (15,7)	>0,05
Dosisrotigotina (mg), media $\pm$ ESM (n)	6,4 $\pm$ 1,0 (27)	6,5 $\pm$ 0,9 (10)	>0,05
Indicación terapéutica , n (%)			>0,05
EP o parkinsonismo	138 (65,1)	65 (61,3)	
Síndrome de piernas inquietas	58 (27,4)	36 (34,0)	
TH/HP	16 (7,5)	5 (4,7)	

EEE: países del espacio económico europeo. ESM: error estándar de la media. EP: Enfermedad de Párkinson. IH: ingreso hospitalario. PT: término preferente de los trastornos del control de impulsos a estudio. TH/HP: tumor hipofisario y/o hiperprolactinemia. Significación estadística $p < 0,05$.

4.1.3. Trastornos del control de impulsos y fármacos agonistas dopaminérgicos implicados

Entre un total de 1.439.554 y 3.215.260 de todas las RAM registradas en EudraVigilance en el P1 y el P2, 306 y 164 fueron TCI asociados a AD en cada uno de los periodos, respectivamente (cada caso puede contener más de una RAM).

Los TCI más frecuentes (tabla 3) fueron el “trastorno del control de impulsos” inespecífico, el “trastorno de juego”, la “compra compulsiva” y la “hipersexualidad”; que constituyeron más del 80 % del total de PT notificados. Comparando el P1 y el P2, se observó una reducción en el número de notificaciones, aunque con una distribución proporcionalmente similar entre los distintos TCI. Aun así, se registró un aumento relativo de notificaciones de TCI como “compra compulsiva” (de 13,5 a 19,8%), “comportamiento impulsivo” (de 4,1 a 7,4%) e “hipersexualidad” (de 11,5 a 15,7%).

Tabla 3. Notificaciones en función de los trastornos del control de impulsos asociados al tratamiento con medicamentos agonistas dopaminérgicos en los periodos a estudio.

Trastornos del control de impulsos (PT)	11/03/2018-10/03/2020 (n= 244)	11/03/2020-10/03/2022 (n= 121)
Trastorno del control de impulsos; n (%)	99 (40,6)	39 (32,2)
Trastorno del comportamiento; n (%)	9 (3,7)	11 (9,1)
Comportamiento impulsivo; n (%)	10 (4,1)	9 (7,4)
Trastorno de juego; n (%)	87 (35,7)	47 (38,8)
Juego patológico; n (%)	14 (5,7)	9 (7,4)
Compra compulsiva; n (%)	33 (13,5)	24 (19,8)
Atracones; n (%)	12 (4,9)	8 (6,6)
Hiperfagia; n (%)	12 (4,9)	2 (1,7)
Ansia por comer; n (%)	5 (2,0)	-
Hipersexualidad; n (%)	28 (11,5)	19 (15,7)
Comportamiento sexual compulsivo; n (%)	5 (2,0)	3 (2,5)
Conducta sexual inapropiada; n (%)	3 (1,2)	4 (3,3)
Masturbación excesiva; n (%)	-	3 (2,5)

PT: Término preferente (diccionario MedDRA).

En la tabla 4 se recoge el número de notificaciones de TCI asociadas a cada AD y sus combinaciones. Cabe mencionar que, además de consumir al menos 1 de los fármacos AD del estudio, en 125 casos los pacientes también recibían tratamiento con levodopa [75 (30,7 %) en el P1, 50 (41,3 %) en el P2].

Tabla 4. Notificaciones de trastornos del control de impulsos en función de los fármacos agonistas dopaminérgicos implicados.

Agonista dopaminérgico	P1	P2	Total
Apomorfina, n (%)			29 (7,9)
Sólo apomorfina	17	6	
+ pramipexol / + ropinirol / + rotigotina / + "ropinirol + rotigotina"	1 / 1 / 1 / 1	1 / - / 1 / -	
Bromocriptina, n (%)			2 (0,6)
Sólo bromocriptina	1	-	
+ cabergolina	1	-	
Cabergolina, n (%)			23 (6,3)
Sólo cabergolina	16	6	
Pramipexol, n (%)			213 (58,2)
Sólo pramipexol	122	61	
+ ropinirol / + rotigotina / + "ropinirol + rotigotina"	8 / 3 / 8	3 / 4 / 2	
Ropinirol, n (%)			83 (22,7)
Sólo ropinirol	29	25	
+ rotigotina	4	2	
Rotigotina, n (%)			67 (18,2)
Sólo rotigotina	31	10	

P1: 11/03/2018-10/03/2020; **P2:** 11/03/2020-10/03/2022.

Las figuras 8 y 9 comparan las dosis medias de los AD recibidas por los pacientes entre el P1 y el P2, y también con su DDD. Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de las dosis de apomorfina ($p = 0,04$), que disminuyó de $140,04 \pm 35,58$ mg en el P1 a $21,75 \pm 15,43$ mg en el P2 (siendo esta última similar a su DDD). La tabla 5 compara las características de los casos según las IT de los AD.

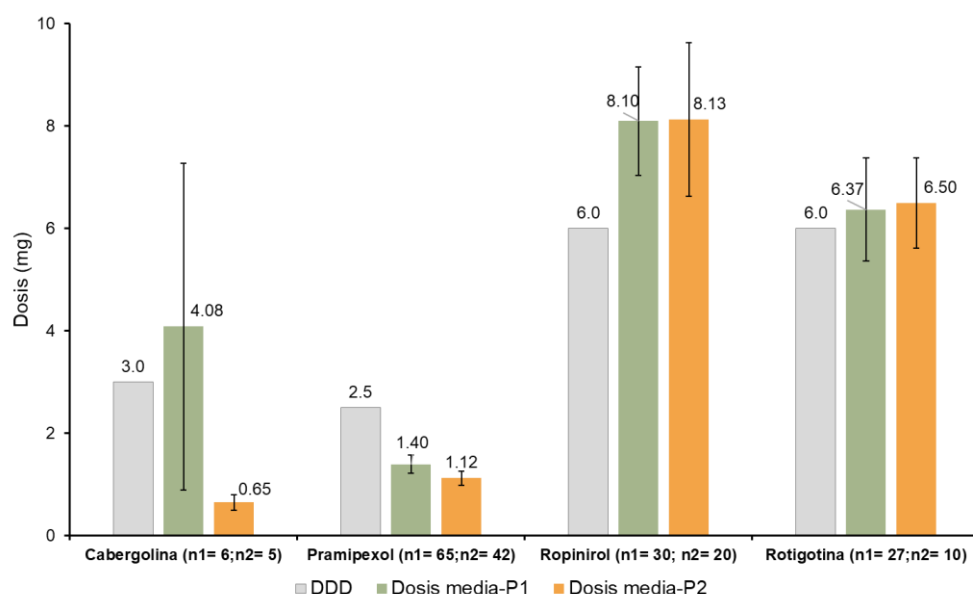


Figura 8. Comparación de la dosis diaria definida (DDD) y la dosis media de cabergolina, pramipexol, ropinirol y rotigotina recibida por los pacientes en los periodos del estudio (**P1:** 11/03/2018-10/03/2020; **P2:** 11/03/2020-10/03/2022).

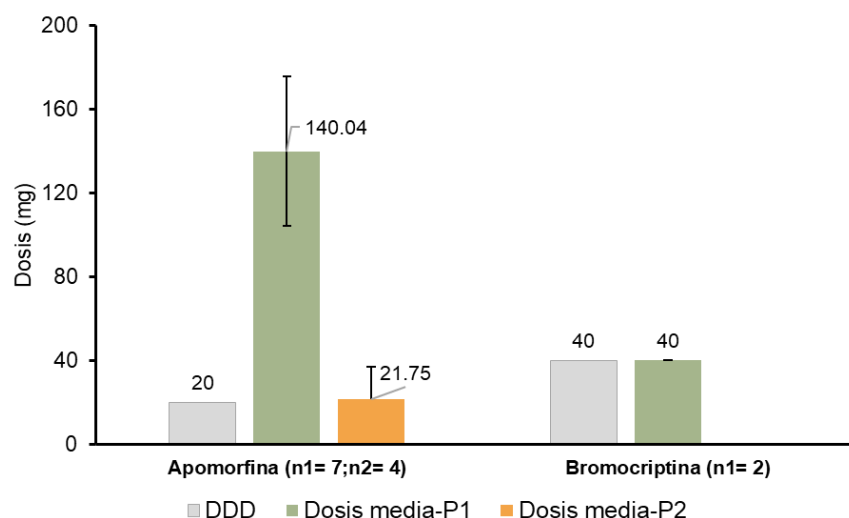


Figura 9. Comparación de la dosis diaria definida (DDD) y la dosis media de apomorfina y bromocriptina recibida por los pacientes en los periodos del estudio (P1: 11/03/2018-10/03/2020; P2:11/03/2020-10/03/2022).

Tabla 5. Comparación de características de los casos de trastornos del control de impulsos asociados al tratamiento con fármacos agonistas dopaminérgicos en función de su indicación terapéutica entre ambos periodos del estudio.

	EP		SPI		TH/HP	
	P1 (n= 138)	P2 (n= 65)	P1 (n= 58)	P2 (n= 36)	P1 (n= 16)	P2 (n= 5)
Sexo, % (n)	(134)	(63)	(58)	(36)	(16)	(5)
Masculino	73,9	82,5	34,5	38,9	37,5	100
Femenino	26,1	17,5	65,5	61,1	62,5	-
Edad, media±ESM	60,3±1,0	58,2±1,8	53,0±2,1	56,5±3,3	36,9±3,1	49,5±6,9
Rangos de edad, % (n)	(121)	(58)	(48)	(27)	(15)	(4)
≤30	-	5,2	2,1	7,4	40,0	-
30-60	52,9	50,0	66,7	55,6	60,0	75,0
60-80	46,3	39,7	27,1	25,9	-	25,0
>80	0,8	5,2	4,2	11,1	-	-
Gravedad, % (n)	(138)	(65)	(58)	(36)	(16)	(5)
Sí	52,2	58,5	69,0	52,8	68,8	100
Desenlace, % (n)	(138)	(65)	(58)	(36)	(16)	(5)
Recuperado	32,6	26,2	29,3	22,2	43,8	-
En recuperación	11,6	20,0	3,4	8,3	6,3	-
No recuperado	16,7	20,0	27,6	22,2	31,3	80,0
Secuelas	0,7	1,5	5,2	-	-	-
Desconocido	38,4	30,8	34,5	47,2	18,8	20,0
Nº de TCI, media±ESM	1,3±0,1	1,6±0,1	1,3±0,1	1,4±0,1	1,1±0,1	1,2±0,2
Nº medicamentos, media±ESM	3,3±0,2	5,0±0,6	3,0±0,5	3,9±0,8	2,2±0,5	1,2±0,2
Nº de AD, media±ESM	1,2±0,05	1,2±0,1	1,0±0,02	1,1±0,04	1,1±0,1	1,0±0,0
AD, % (n)	(138)	(65)	(58)	(36)	(16)	(5)
Apomorfina	10,1	6,2	-	-	-	-
Bromocriptina	-	-	-	-	12,5	-
Cabergolina	0,7	-	1,7	-	87,5	100
Pramipexol	59,4	52,3	74,1	80,6	6,3	-
Ropinirol	29,7	38,5	13,8	13,9	-	-
Rotigotina	23,9	21,5	13,8	11,1	-	-

AD: Agonistas dopaminérgicos. **EP:** Enfermedad de Parkinson o parkinsonismo. **ESM:** Error estándar de la media. **P1:** 11/03/2018-10/03/2020. **P2:** 11/03/2020-10/03/2022. **SPI:** Síndrome de piernas inquietas. **TCI:** Trastornos del control de impulsos. **TH/HP:** Tumor hipofisario y/o hiperprolactinemia.

4.2. Asociación entre los trastornos del control de impulsos y los agonistas dopaminérgicos en los periodos del estudio

En todos los casos, los ROR (IC 95%) fueron elevados, evidenciando la fuerte señal de asociación entre el uso de AD y los TCI (figura 10 y tabla 3a de anexos). Los fármacos que mostraron mayor desproporcionalidad entre ambos periodos fueron pramipexol y ropinirol. El ROR (IC 95%) para pramipexol en relación con los TCI aumentó de 130,78 (108,07-158,27) en el P1 a 168,89 (130,14-219,19) en el P2.

El análisis conjunto de todos los AD (figura 11 y tabla 4a de anexos) mostró un incremento generalizado de los ROR en la mayoría de los TCI tras la pandemia.

Las tablas 6, 7 y 5-7a (anexos) comparan el ROR de los TCI para cada AD entre el P1 y el P2, con aumentos notables en determinadas combinaciones. El ROR (IC 95%) del comportamiento sexual compulsivo por pramipexol (tabla 6) ascendió de 180,07 (41,7-777,2) a 671,56 (199,1-2264,96), y la compra compulsiva por ropinirol (tabla 7) de 222,16 (89,6-550,9) a 730,41 (291,50-1830,15). No hubo ningún caso asociado a bromocriptina en el P2.

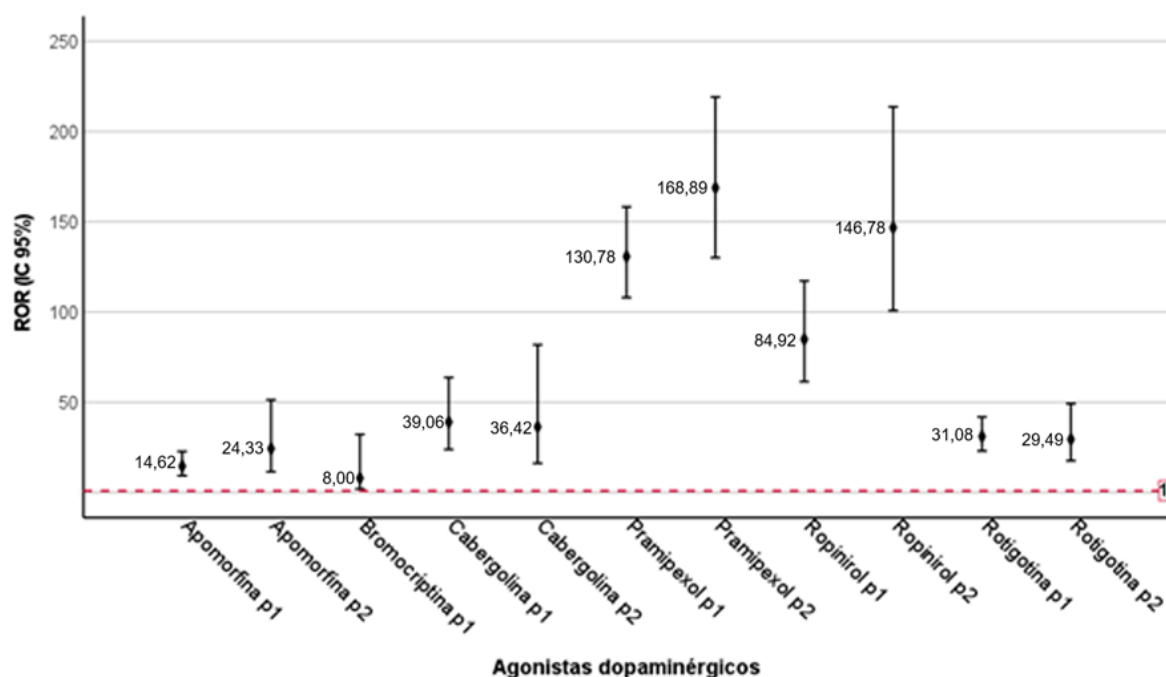


Figura 10. Comparación del ROR (IC 95%) correspondiente a todos los trastornos del control de impulsos asociados a cada uno de los agonistas dopaminérgicos en los dos periodos del estudio (p1: 11/03/2018 a 10/03/2020; p2: 11/03/2020 a 10/03/2022).

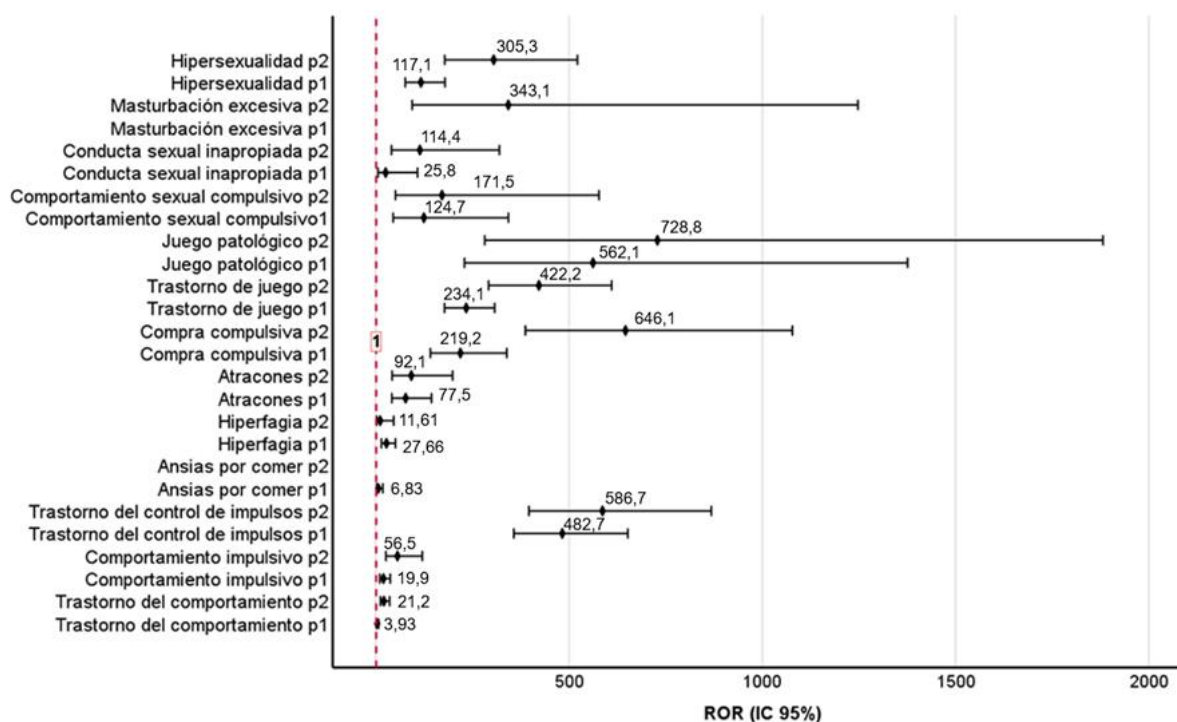


Figura 11. Análisis de desproporcionalidad [ROR (IC 95%)] de cada uno de los trastornos del control de impulsos asociados a todos los agonistas dopaminérgicos en los periodos del estudio (p1: 11/03/2018 a 10/03/2020; p2: 11/03/2020 a 10/03/2022).

Tabla 6. Comparación del ROR (IC 95%) de los trastornos del control de impulsos asociados al tratamiento con *pramipexol* en los dos periodos del estudio.

Tipo de trastorno del control de impulsos	ROR (IC 95 %)	
	11/03/2018 a 10/03/2020	11/03/2020 a 10/03/2022
Trastorno del control de impulsos	711,06 (509,48-992,39)	808,56 (480,22-1361,39)
Comportamiento impulsivo	50,87 (22,51-114,94)	60,83 (15,04-245,98)
Trastorno del comportamiento	5,70 (1,83-17,73)	35,21 (15,72-78,88)
Juego patológico	697,69 (267,50-1819,68)	558,85 (128,26-2435,00)
Trastorno de juego	600,30 (440,77-817,57)	1151,35 (761,54-1740,70)
Compra compulsiva	371,03 (214,83-640,81)	1046,27 (556,12-1968,43)
Atracones	125,08 (50,25-311,36)	48,01 (6,68-344,87)
Hiperfagia	20,51 (5,08-82,87)	22,55 (3,16-161,08)
Ansia por comer	14,66 (3,64-59,09)	-
Comportamiento sexual compulsivo	180,07 (41,72-777,21)	671,56 (199,12-2264,96)
Hipersexualidad	203,15 (113,73-362,85)	564,34 (281,13-1132,86)
Conducta sexual inapropiada	53,96 (7,35-396,12)	212,89 (51,44-881,15)
Masturbación excesiva	-	1343,12 (368,87-4890,51)

Tabla 7. Comparación del ROR (IC 95%) de los trastornos del control de impulsos asociados al tratamiento con *ropinirol* en los dos periodos del estudio.

Tipo de trastorno del control de impulsos	ROR (IC 95 %)	
	11/03/2018 a 10/03/2020	11/03/2020 a 10/03/2022
Trastorno del control de impulsos	741,78 (488,89-1125,48)	753,93 (378,68-1501,06)
Comportamiento impulsivo	18,31 (2,56-130,94)	299,26 (121,99-734,13)
Trastorno del comportamiento	8,45 (2,10-33,98)	90,96 (44,99-183,91)
Juego patológico	639,74 (186,74-2191,62)	1714,60 (494,33-5947,17)
Trastorno de juego	156,24 (79,60-306,66)	242,13 (89,18-657,43)
Compra compulsiva	222,16 (89,58-550,93)	730,41 (291,50-1830,15)
Atracones	52,27 (7,24-377,32)	91,69 (12,75-659,53)
Hiperfagia	93,18 (34,37-252,62)	43,07 (6,02-308,05)
Ansia por comer	32,72 (8,10-132,11)	-
Comportamiento sexual compulsivo	189,85 (25,35-1421,58)	-
Hipersexualidad	127,51 (46,82-347,27)	329,72 (103,61-1049,27)
Conducta sexual inapropiada	-	407,15 (98,20-1688,03)

5. DISCUSIÓN

El análisis llevado a cabo en este trabajo ha permitido valorar el impacto de la pandemia de COVID-19 en la asociación entre TCI y la exposición a AD, a partir de las notificaciones espontáneas de esas RAM registradas en EudraVigilance, además de comparar las características generales de los casos entre ambos periodos.

5.1. Características generales de las notificaciones

Como se ha mencionado previamente, se observó un descenso en el número de notificaciones de TCI asociadas a AD durante el P2. Este hallazgo es coherente con el contexto de colapso sanitario provocado por la pandemia de COVID-19, que redujo la capacidad asistencial y diagnóstica, y sobrecargó los sistemas de notificación con un enorme volumen de notificaciones relacionadas con las vacunas³⁸.

Es importante destacar que EudraVigilance recoge notificaciones de sospechas de RAM no sólo procedentes del EEE, sino también de terceros países. Esto se debe a que los TAC están legalmente obligados a notificar todas las sospechas de RAM graves que ocurran dentro y fuera del EEE³⁹ si el medicamento en cuestión está autorizado en algún estado miembro del EEE³⁴. Así, se identificó un aumento en la

proporción de notificaciones procedentes de países externos al EEE (del 22,5 al 31,4 %), que aún no se habían visto muy afectados por la primera ola de la pandemia, manteniendo una mayor capacidad para la notificación⁴⁰. Igualmente, en los países nórdicos, a diferencia del resto del EEE, se incrementaron las notificaciones; lo que podría atribuirse a la menor magnitud del impacto sufrido (en comparación con países como Italia, España o Francia)⁴⁰ y a su elevado PIB per cápita⁴¹ (factor directamente asociado a una mayor calidad de los sistemas de FV⁴²).

En línea con investigaciones previas basadas en EudraVigilance^{43,44}, los profesionales sanitarios constituyeron la principal fuente de notificación en el P1 y el P2. Además, destaca el ligero aumento de notificaciones realizadas por abogados, en contraste con el descenso del resto de fuentes en el P2.

El desarrollo de TCI se ha asociado a determinados factores de riesgo, si bien éstos aún no están claramente definidos¹⁴. Nuestro estudio encontró una mayor notificación de TCI en varones y en edades comprendidas entre los 41 y los 70 años, datos congruentes con estudios previos^{9,19-21}. Aunque algunos casos informaron síntomas depresivos o trastornos psicóticos, ni las comorbilidades psiquiátricas (especialmente depresión y ansiedad) ni otros factores de riesgo propuestos (tabaquismo o adicción a sustancias, estar soltero, ciertos rasgos de la personalidad, antecedentes familiares, y polimorfismos genéticos en DRD3, TPH2 y DAT)^{9,17,19,45-47} pudieron ser estudiados debido a la falta de información disponible al respecto.

La pandemia de COVID-19 produjo cambios en el perfil de TCI notificados. Destaca el aumento proporcional de las notificaciones de trastorno del juego y juego patológico, lo que podría explicarse por el paso, debido al confinamiento, de las apuestas presenciales al juego en línea (que supone un mayor riesgo por su accesibilidad, rapidez y anonimato^{48,49}). Del mismo modo, la disponibilidad de plataformas digitales

y la falta de otras actividades recreativas reforzaron las compras compulsivas^{29,50}. El inicio de la pandemia también se asoció a un mayor consumo de pornografía online⁵¹, lo que quizás explicase el incremento de los TCI relacionados con la sexualidad observado en nuestro estudio.

La asociación entre el consumo de fármacos AD y el desarrollo de TCI es muy conocida y mayor cuanto más afinidad presenten los primeros por el receptor D₃⁵². Entre los AD estudiados, los que mayor afinidad poseen por este receptor²² son el pramipexol y la rotigotina. Sin embargo, a pesar de su afinidad similar, el pramipexol presenta un número de notificaciones mucho mayor, lo cual podría explicarse por su distinta vía de administración: mientras que la rotigotina se administra en parches por vía transdérmica (permitiendo una liberación mantenida y unas concentraciones en el organismo más estables), el pramipexol se administra por vía oral, lo que condiciona picos de mayor concentración que podrían facilitar el desarrollo de TCI. Este razonamiento podría justificar que en nuestro estudio hallásemos que los AD con mayor asociación a TCI son el pramipexol y el ropinirol (que tiene menos afinidad por los receptores D₃ que la rotigotina, pero se administra vía oral). También habría que considerar las diferencias en el consumo de AD a la hora de explicar estos resultados. Aunque no disponemos del consumo europeo de estos fármacos, como una aproximación a ello elaboramos un gráfico con su consumo en España (figura 4a, anexos) a partir de los datos de DHD (dosis diaria definida por 1000 habitantes y día) disponibles en la web de la AEMPS⁵³. Pese al mayor consumo de rotigotina y su mayor afinidad por el receptor D₃^{22,23}, el menor número de notificaciones podría explicarse por lo discutido en relación con su administración transdérmica.

Además, es reseñable que en ambos periodos más del 30% de los pacientes consumían levodopa (concomitante a 1 o más de los AD estudiados). Su efecto dopaminérgico posiblemente favoreciese aún más el desarrollo de TCI.

En cuanto a las dosis de AD consumidas, al comparar la dosis media recibida con la DDD de cada fármaco en el P1 y el P2, sólo se halló significación estadística en el caso de la apomorfina; si bien es importante aclarar que el número de casos reportados que incluyesen la dosis fue muy pequeño, lo que no permite establecer unas conclusiones claras. En la literatura aún no hay evidencia suficiente para determinar si la relación entre AD y TCI es dependiente o no de la dosis^{17,19}.

El estudio de los casos en función de las tres principales IT de los AD reveló un perfil demográfico distinto al estudio conjunto de todas las notificaciones. Los varones predominaron en la EP y las mujeres en el SPI y los TH/HP (salvo en el P2). Los casos de TCI en edades extremas (≤ 30 y > 80 años) fueron poco frecuentes, salvo los de TH/HP, que mostraron una menor media de edad. Cabe reseñar que la frecuencia relativa de cada IT notificada (63,8% del total de casos para la EP; 29,6% para el SPI; y 6,6% para los TH/HP) fue similar a la referida en otros estudios²¹. No obstante, estos hallazgos deben interpretarse considerando: 1) el bajo número de casos para la IT de TH/HP, sobre todo en el P2; 2) la posible influencia de la epidemiología de cada IT en las características de los casos notificados; y 3) el aún controvertido, pero posible, papel de la propia fisiopatología de cada enfermedad en el desarrollo de TCI, independientemente del consumo de AD^{19,47,54}.

5.2. Asociación entre los trastornos del control de impulsos y los agonistas dopaminérgicos en los periodos del estudio

Que sepamos, es el primer estudio caso/no caso que analiza el impacto de la pandemia de COVID-19 en la asociación entre los TCI y el tratamiento con AD utilizando datos de notificación espontánea registrados en EudraVigilance. Sí

encontramos un estudio sobre esta asociación, mediante un análisis de desproporcionalidad que utiliza esta base de datos, pero es anterior a la pandemia⁵⁵; y otro realizado con datos de VigiBase, la base de datos de FV de la OMS, pero que no considera la influencia de la pandemia²⁰.

A pesar de la escasez de estudios al respecto, algunos estudios sugieren el aumento de conductas impulsivas en la población general durante el confinamiento^{48,50,56}. Otros autores valoran el efecto de la pandemia sobre TCI específicos, como las compras compulsivas²⁸ o el juego patológico, también en la población general⁴⁸.

En relación más estrecha con nuestro trabajo, cabe resaltar el estudio de Rábano-Suárez et al (2021) desarrollado en Madrid en el que valoran el papel del confinamiento por COVID-19 como factor ambiental desencadenante de TCI en pacientes con EP⁵⁷. A diferencia con nuestro estudio, estos autores hacen una revisión retrospectiva de las historias clínicas electrónicas, establecen dos periodos de estudio de tan sólo dos meses (uno de septiembre a noviembre de 2020 y otro en los mismos meses de 2019), y sólo consideran los pacientes con EP.

En el análisis de desproporcionalidad de nuestro estudio, que confirmó la fuerte asociación entre cada AD con el conjunto de todos los TCI en ambos periodos, se encontró que los fármacos con el mayor incremento del ROR en el P2 fueron el pramipexol y el ropinirol, como ya se comentó.

Por otro lado, el incremento de los ROR observado en nuestro estudio, en el análisis conjunto de todos los AD en la mayoría de los TCI tras declararse la pandemia, sugiere que ésta podría haber favorecido que se desencadenaran dichos trastornos.

A la vista de nuestros resultados y de acuerdo con otros autores, además de ajustar las dosis (u otros cambios en el tratamiento), pensamos que para minimizar este riesgo es fundamental informar de esta posible RAM, sin alarmar, al paciente y a sus

allegados más cercanos. Estos resultados justifican también una monitorización médica aún más estrecha ante situaciones ambientales estresantes (como fue la pandemia); así como la importancia de utilizar herramientas de apoyo [por ejemplo, las sesiones educativas valoradas por Putco B y Miyasaki JM (2023)¹⁵] para evitar las potenciales consecuencias devastadoras de estas RAM en los pacientes.

A pesar de los avances en el conocimiento de su patogénesis, son necesarios estudios adicionales con diferentes diseños (por ejemplo, de casos y controles) para mejorar su comprensión, también la de sus factores de riesgo (y, entre ellos, posibles factores ambientales estresantes), así como para valorar la efectividad de posibles herramientas de apoyo.

5.3. Limitaciones del estudio

Las limitaciones de este estudio, como cualquier estudio de FV basado en notificación espontánea, se refieren sobre todo a la incapacidad de establecer incidencias, por la falta evidente de un denominador objetivo (número de notificaciones / número de personas expuestas al fármaco).

Además, existe infranotificación, ya que se notifican sólo parte de las RAM que se producen. Tampoco debemos olvidar el posible sesgo de notoriedad (“efecto bola de nieve”) coincidiendo por ejemplo con la repercusión en los medios de alguna noticia en relación con una RAM en cuestión.

Otra limitación importante es el sesgo de información, al no disponer de la información original de los casos clínicos, lo que limita la valoración de algunos factores asociados a la RAM estudiada. El sesgo de información también puede ocurrir durante la obtención de los datos a analizar. Para minimizarlo, los tres autores de este trabajo realizamos y supervisamos cuidadosamente la extracción de esta información. Las dudas se resolvieron por consenso con las tutoras del trabajo.

6. CONCLUSIONES

1. El número de notificaciones espontáneas de TCI asociadas al tratamiento con fármacos AD registradas en EudraVigilance disminuyó prácticamente un 50% durante la pandemia de COVID-19 respecto al periodo anterior (P1).
2. No se obtuvieron diferencias significativas respecto al sexo y edad de los pacientes entre los periodos del estudio y, aunque predominaron los varones en los pacientes con EP y las mujeres en el SPI y TH/HP, tampoco hubo diferencias significativas en su comparación en función de la IT entre los periodos P1 y P2. Fue escasa la información respecto a otros factores de riesgo como la depresión.
3. Los TCI específicos notificados con mayor frecuencia en ambos periodos fueron, en este orden, los PT “trastorno del juego”, “compra compulsiva” e “hipersexualidad”.
4. Los AD implicados con mayor frecuencia en las notificaciones del estudio fueron pramipexol (en el 58% de los casos tanto en el P1 como en el P2) y ropinirol (en el 20,9% y 26,4% de los casos en el P1 y el P2, respectivamente).
5. En el análisis de desproporcionalidad realizado en nuestro estudio, los mayores incrementos tras el inicio de la pandemia en la asociación TCI/AD fueron, en este orden: para el pramipexol, la compra compulsiva, el trastorno de juego, el comportamiento sexual compulsivo y la hipersexualidad; y para el ropinirol, el juego patológico, la compra compulsiva, la conducta sexual inapropiada y la hipersexualidad. Respecto al TCI “atracones”, el mayor incremento correspondió a la asociación de este PT con la apomorfina.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Schreiber L, Odlaug BL, Grant JE. Impulse control disorders: updated review of clinical characteristics and pharmacological management. *Front Psychiatry*. 2011;2:1.
2. Weintraub D, David AS, Evans AH, Grant JE, Stacy M. Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2015;30:121-7.
3. World Health Organization. Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) [Internet]. 2025 [citado 14 de abril de 2025]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/es>
4. Philo SW, Richie MF, Kaas MJ. Inappropriate sexual behavior. *J Gerontol Nurs*. 1996;22:17-22.
5. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). 5ª Edic. Panamericana; 2014. 917 p.
6. Granero R. Adicciones conductuales: contribución del sexo, edad de inicio y evolución del trastorno. 2018; Disponible en: <https://n9.cl/c5oax>
7. Marín-Soto MD, Vargas-De León C, Pérez-Vielma NM, Castillo-Ramírez M, Miliar-García Á, Murillo-Tovar MM, et al. Intense craving for appetizing foods: validation and standardization of the Food Cravings Questionnaire-Trait in Mexico. *Gac Médica México*. 2020;156:27-33.
8. Ponseti J, Adictalia, Equipo. ¿Existe la adicción a la masturbación? [Internet]. 2021 [citado 14 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.adictalia.es/noticias/adiccion-a-la-masturbacion/>
9. Zhang JF, Wang XX, Feng Y, Fekete R, Jankovic J, Wu YC. Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Front Psychiatry*. 2021;12:635494.
10. Mayo Clinic. Conducta sexual compulsiva [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/compulsive-sexual-behavior/symptoms-causes/syc-20360434>
11. Díez A, Canga C. Trastornos del comportamiento [Internet]. 2022 [citado 30 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2022-03/trastornos-del-comportamiento-2022/>
12. Clínica Universidad de Navarra. Juego patológico. Diccionario Médico [Internet]. 2025. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/juego-patologico>
13. Jones HB, George S. «You never told me I would turn into a gambler»: a first person account of dopamine agonist--induced gambling addiction in a patient with restless legs syndrome. *BMJ Case Rep*. 2011;2011:bcr0720114459.
14. Weintraub D. Impulse control disorders in Parkinson's disease: A 20-year odyssey. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2019;34:447-52.
15. Putko BN, Miyasaki JM. Improving Documentation of Impulse Control Disorders at a Movement Disorder Program During the COVID-19 Pandemic. *Neurol Clin Pract*. 2023;13:e200205.

16. Carbone F, Djamshidian A. Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: An Overview of Risk Factors, Pathogenesis and Pharmacological Management. *CNS Drugs*. 2024;38:443-57.
17. Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Donnio Y, Leboucher J, Rousselet M, Thiabaud E, et al. Dopamine Agonists and Impulse Control Disorders: A Complex Association. *Drug Saf*. 2018;41:19-75.
18. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010;67:589-95.
19. Voon V, Napier TC, Frank MJ, Sgambato-Faure V, Grace AA, Rodriguez-Oroz M, et al. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol*. 2017;16:238-50.
20. De Wit LE, Wilting I, Souverein PC, van der Pol P, Egberts TCG. Impulse control disorders associated with dopaminergic drugs: A disproportionality analysis using vigibase. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2022;58:30-8.
21. Fusaroli M, Giunchi V, Battini V, Gringeri M, Rimondini R, Menchetti M, et al. Exploring the underlying mechanisms of drug-induced impulse control disorders: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;77:160-7.
22. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (CIMA). Fichas técnicas de los medicamentos [Internet]. 2025 [citado 23 de abril de 2025]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>
23. Sierra S, Lanciego L. Fármacos en la enfermedad de Parkinson. En: Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasain I, Moro A, Portolés A, Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica*. 19ª edición. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2017. p. 259-70.
24. Mantero Suárez G. Sistema de recompensa del cerebro y neuronas del placer (TFG). Universidad de Sevilla, Sevilla. 2018;1-39.
25. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principios de neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas. 5ª edición. Barcelona. 2001.
26. Ospina-García N, Pérez-Lohman Ch, Vargas-Jaramillo JD, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Ganglios basales y conducta. *Rev Mex Neuroci*. 2017;18:74-86.
27. Luo M, Guo L, Yu M, Jiang W, Wang H. The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public - A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020;291:113190.
28. Wang S, Liu Y, Du Y, Wang X. Effect of the COVID-19 Pandemic on Consumers' Impulse Buying: The Moderating Role of Moderate Thinking. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:11116.
29. Gjoneska B, Potenza MN, Jones J, Corazza O, Hall N, Sales CMD, et al. Problematic use of the internet during the COVID-19 pandemic: Good practices and mental health recommendations. *Compr Psychiatry*. 2022;112:152279.
30. Maciá MA. La dimensión europea de la farmacovigilancia. En: Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, de Abajo FJ. *El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano*. 1ª edición. Oviedo: Ed. Universidad de Oviedo; 2010. p. 171-80.

31. European Medicines Agency (EMA). Pharmacovigilance: Overview [Internet]. 2024 [citado 14 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/pharmacovigilance-overview>
32. Organización Mundial de la Salud. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 3 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
33. WHO. ATCDDD - ATC/DDD Index [Internet]. 2025 [citado 30 de abril de 2025]. Disponible en: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=N04BC&showdescription=yes
34. European Medicines Agency (EMA). Screening for adverse reactions in EudraVigilance [Internet]. 2016 p. Report No.: EMA/849944/2016. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/screening-adverse-reactions-eudravigilance_en.pdf
35. Bousquet C, Lagier G, Lillo-Le Louët A, Le Beller C, Venot A, Jaulent MC. Appraisal of the MedDRA conceptual structure for describing and grouping adverse drug reactions. *Drug Saf.* 2005;28:19-34.
36. Sanchez-Matienzo D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports. *Clin Ther.* 2006;28:1123-32.
37. Carvajal A, Macias D, Gutiérrez A, Ortega S, Sáinz M, Martín Arias LH, et al. Gynaecomastia associated with proton pump inhibitors: a case series from the Spanish Pharmacovigilance System. *Drug Saf.* 2007;30:527-31.
38. Montes-Grajales D, Garcia-Serna R, Mestres J. Impact of the COVID-19 pandemic on the spontaneous reporting and signal detection of adverse drug events. *Sci Rep.* 2023;13:18817.
39. Banovac M, Candore G, Slattery J, Houyez F, Haerry D, Genov G, et al. Patient Reporting in the EU: Analysis of EudraVigilance Data. *Drug Saf.* 2017;40:629-45.
40. Tragaki A, Richard JL. First wave of SARS-COV2 in Europe: Study and typology of the 15 worst affected European countries. *Popul Space Place.* 2022;28:e2534.
41. Eurostat. Indicadores Económicos PIB per cápita. Traducido por INE. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. 2025 [citado 1 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ine.es/infografias/tendencias/desktop/index.html?lang=es>
42. Khan MAA, Hamid S, Babar ZUD. Pharmacovigilance in High-Income Countries: Current Developments and a Review of Literature. *Pharm Basel Switz.* 2023;11:10.
43. Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo MG, Gaio M, Zinzi A, Scavone C, et al. Cardiac Events Potentially Associated to Remdesivir: An Analysis from the European Spontaneous Adverse Event Reporting System. *Pharm Basel Switz.* 2021;14:611.
44. Fraenza F, Cagnotta C, Gaio M, Sportiello L, Scavone C, Capuano A, et al. Disproportionality analysis of European safety reports on autoimmune and rheumatic diseases following COVID-19 vaccination. *Sci Rep.* 2025;15:14740.
45. Cilia R, Benfante R, Asselta R, Marabini L, Cereda E, Siri C, et al. Tryptophan hydroxylase type 2 variants modulate severity and outcome of addictive behaviors in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;29:96-103.

46. Krishnamoorthy S, Rajan R, Banerjee M, Kumar H, Sarma G, Krishnan S, et al. Dopamine D3 receptor Ser9Gly variant is associated with impulse control disorders in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;30:13-7.
47. Garcia-Ruiz PJ. Impulse Control Disorders and Dopamine-Related Creativity: Pathogenesis and Mechanism, Short Review, and Hypothesis. *Front Neurol*. 2018;9:1041.
48. Brodeur M, Audette-Chapdelaine S, Savard AC, Kairouz S. Gambling and the COVID-19 pandemic: A scoping review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;111:110389.
49. Lelonek-Kuleta B, Bartczuk RP. Self-reported changes in engagement in offline and online gambling during temporary COVID-19 restrictions on access to land-based gambling venues in Poland and their relation to the gambling disorder. *Psychiatr Pol*. 2024;58:95-119.
50. Anas M, Khan M, Rahman O. Why consumers behaved impulsively during COVID-19 pandemic? *South Asian J Mark*. 2022;3:7-20.
51. Coronavirus Insights. Pornhub Insights [Internet]. 2020 [citado 1 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.pornhub.com/insights/corona-virus>
52. Heidbreder CA, Newman AH. Current perspectives on selective dopamine D(3) receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1187:4-34.
53. AEMPS. Observatorio de uso de medicamentos [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019 [citado 1 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/>
54. Wolfschlag M, Håkansson A. Drug-Induced Gambling Disorder: Epidemiology, Neurobiology, and Management. *Pharm Med*. 2023;37:37-52.
55. Aguirre C, García M, Lertxundi U. Impulsive control disorders associated with dopamine agonists: analysis of cases reported in the european pharmacovigilance database (EudraVigilance). En: *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2016. p. 40.
56. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, Soldati L, Attinà A, Cinelli G, et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *J Transl Med*. 2020;18:229.
57. Rábano-Suárez P, Martínez-Fernández R, Natera-Villalba E, Pareés I, Martínez-Castrillo JC, Alonso-Canovas A. Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: Has COVID-19 Related Lockdown Been a Trigger? *Mov Disord Clin Pract*. 2021;8:940-3.

8. ANEXOS

Tabla 1a. Definición de los trastornos del control de impulsos incluidos en el estudio.

TRASTORNOS DEL CONTROL DE IMPULSOS		
Término preferente (PT)	Código MedDRA	Definición
Comportamiento adictivo / Adicción conductual	10081939	Condiciones clínicas caracterizadas por un intenso deseo y una necesidad irresistible de realizar determinadas actividades, acompañado por la incapacidad de los sujetos para autocontrolarse. No implican el uso de sustancias que producen dependencia ^{3,6} .
Trastorno del comportamiento	10004207	Patrón de comportamientos problemáticos que alteran la vida académica, social, familiar, etc. Incluye el trastorno negativista-desafiante, el trastorno de conducta, etc. ¹¹ .
Atracones	10004716	Consumo incontrolable de grandes cantidades de comida, que resulta en una ganancia perjudicial de peso ⁹ .
Ansias por comer	10056465	Deseo intenso, muy difícil de resistir, por ingerir alimentos específicos, particularmente con alto contenido calórico ⁷ .
Hiperfagia	10020710	Consumo excesivo de alimentos en relación con las necesidades calóricas y nutricionales ³ .
Compra compulsiva	10067948	Compras excesivas e irresistibles que pueden llevar a consecuencias psicológicas y deudas financieras ⁹ .
Comportamiento impulsivo	10021567	Falta de deliberación y reflexión acerca de los peligros y posibles consecuencias antes de actuar. Puede reflejar un deseo de satisfacción inmediata o una falta de capacidad para posponer el placer ³ .
Trastorno del control de impulsos	10061215	Fracaso repetido de resistir el impulso o la necesidad de realizar un acto que es gratificante para la persona, al menos en el corto plazo, pese a tener consecuencias dañinas a largo plazo para el individuo o para otros, y causar un deterioro significativo a nivel personal, familiar, social, educativo, ocupacional o en otras áreas importantes del funcionamiento ³ .
Juego patológico	10017655	Incapacidad de controlar los impulsos relacionados con las actividades de juego (particularmente, juegos de azar o apuestas), a pesar de las consecuencias negativas para el individuo ^{5,12} .
Trastorno del juego	10078070	Comportamiento problemático de juego, persistente y recurrente, que se manifiesta con cantidades crecientes de dinero, agitación o irritabilidad al intentar dejar la actividad, incapacidad para controlar la conducta, preocupación por el juego, mentiras hacia los demás, etc. ⁹ .
Comportamiento sexual compulsivo	10067947	Patrón persistente de incapacidad para controlar los impulsos sexuales intensos y repetitivos, que llevan a un comportamiento sexual repetitivo que se convierte en un punto central de la vida de la persona hasta el punto de descuidar la salud y el cuidado personal u otros intereses, actividades y responsabilidades ³ .
Masturbación excesiva	10015605	Conducta compulsiva en relación con la masturbación, incapaz de ser controlada y que interfiere con la actividad social, laboral, etc. ⁸ .
Fantasías sexuales excesivas	10052542	Fantasías de contenido sexual que resultan incontrolables e interfieren en diferentes áreas del funcionamiento ¹⁰ .
Hipersexualidad	10066364	Preocupación creciente por pensamientos sexuales, necesidades sexuales excesivas, aumento del uso de pornografía y conductas autoestimulantes, búsqueda de prostitutas, exhibicionismo y parafilia ⁹ .
Conducta sexual inapropiada	10070240	Término que abarca una variedad de comportamientos, incluyendo gestos obscenos, tocamientos o abrazos a otras personas, exhibición del cuerpo, desvestirse o masturbarse en público ⁴ .

Tabla 2a. Definición de las variables analizadas.

INFORMACIÓN	VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	VALORES
NOTIFICACIÓN	Año	Cualitativa, politómica	
	Periodo del estudio	Cualitativa, dicotómica	1) 11/03/2018-10/03/20 2) 11/03/2020-10/03/22
	País	Cualitativa, politómica	
	Zona geográfica	Cualitativa, dicotómica	1) EEE; 0) otra zona
	Notificador	Cualitativa politómica	
	Publicación	Cualitativa dicotómica	Si (caso publicado); No
PACIENTE	Edad (años cumplidos)	Cuantitativa discreta	
	Rangos de edad	Cualitativa, politómica	
	Sexo	Cualitativa, dicotómica	1) F; 0) M
	IMC (Kg/m ²)	Cuantitativa continua	
	Clasificación según IMC	Cualitativa, politómica	Peso deficiente; normopeso; sobrepeso; obesidad
	Comorbilidad	Cualitativa, dicotómica	Depresión o síntomas depresivos; trastorno psicótico
TCI	Número PT/paciente	Cuantitativa discreta	
	Gravedad	Cualitativa, dicotómica	1) Si; 0) No
	Ingreso hospitalario	Cualitativa, dicotómica	1) Si; 0) No
	Amenaza la vida	Cualitativa, dicotómica	1) Si; 0) No
	Intento de suicidio	Cualitativa, dicotómica	1) Si; 0) No
	Otra causa (medicamento importante)	Cualitativa, dicotómica	1) Si; 0) No
	Muerte	Cualitativa, dicotómica	1) Si; 0) No
	Desenlace	Cualitativa, politómica	Recuperado; recuperado con secuelas; en recuperación; no recuperado
	Cada TCI	Cualitativa, dicotómica	1) Si; 0) No
Medicación	Nº de medicamentos	Cuantitativa, discreta	
	Nº de medicamentos sospechosos	Cuantitativa, discreta	
	Nº de AD	Cuantitativa, discreta	
	Fármacos AD		
	Cada AD	Cualitativa, dicotómica	1) Si; 0) No
	IT	Cualitativa, politómica	EP; SPI; TH/HP; otra
	Dosis AD (mg)	Cuantitativa continua	
	Levodopa	Cualitativa, dicotómica	1) Si; 0) No

AD: agonista dopaminérgico. **EP:** Enfermedad de Parkinson o parkinsonismo. **F:** femenino. **IMC:** índice de masa corporal [variable calculada: peso (Kg) / altura (m²)]. **IT:** indicación terapéutica. **M:** masculino. **SPI:** síndrome de piernas inquietas. **TH/HP:** tumor hipofisario y/o hiperprolactinemia.

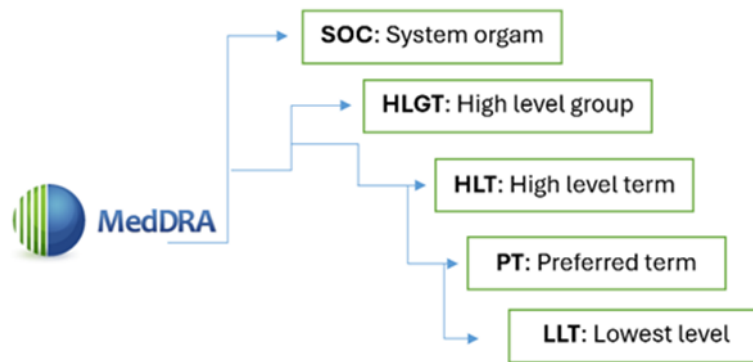


Figura 1a. Estructura jerárquica de MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Sintaxis utilizada en la definición de las variables analizadas:

DATASET ACTIVATE	'Japan	'	* Definir propiedades	EXECUTE.
ConjuntoDatos1.	'Japón	'	de variables.	* Definir propiedades
* Definir propiedades	'Korea (Republic of	'	*PrimarySourceQualifi	de variables.
de variables.	'Corea (República	'	cation.	*Bromocriptina.
*Año_Not.	de)'	'	VARIABLE LABELS	VARIABLE LABELS
VARIABLE LEVEL	'Netherlands	'	PrimarySourceQualific	Bromocriptina
Año_Not(NOMINAL).	'Países Bajos'	'	ation 'Notificador'.	'Bromocriptina'.
VARIABLE LABELS	'Norway	'	EXECUTE.	VALUE LABELS
Año_Not	'Noruega'	'	* Definir propiedades	Bromocriptina
'Año	'Poland	'	de variables.	0 'No'
notificación'.	'Polonia'	'	*Serious.	1 'Sí'.
EXECUTE.	'Portugal	'	VARIABLE LABELS	*Dihidroergocristina.
* Definir propiedades	'Portugal'	'	Serious 'Gravedad'.	VARIABLE LABELS
de variables.	'Romania	'	VALUE LABELS	Dihidroergocristina
*Country.	'Rumanía'	'	Serious	'Dihidroergocristina'.
VARIABLE LABELS	'Russian Federation	'	'0' 'No'	VALUE LABELS
Country 'País'.	'Rusia'	'	'1' 'Sí'.	Dihidroergocristina
VALUE LABELS	'Spain	'	EXECUTE.	0 'No'
Country	'España'	'	* Definir propiedades	1 'Sí'.
'Argentina	'Sweden	'	de variables.	*Ropinirol.
'Argentina'	'Suecia'	'	*Publicacion.	VARIABLE LABELS
'Australia	'Switzerland	'	VARIABLE LABELS	Ropinirol 'Ropinirol'.
'Australia'	'Suiza'	'	Publicacion	VALUE LABELS
'Austria	'Turkey	'	'Publicación'.	Ropinirol
'Belgium	'Turquía'	'	VALUE LABELS	0 'No'
'Bélgica'	'United Kingdom	'	Publicacion	1 'Sí'.
'Brazil	'Reino Unido'	'	0 'No'	*Pramipexol.
'Brasil'	'United States of	'	1 'Sí'.	VARIABLE LABELS
'Canada	America 'EEUU'.	'	EXECUTE.	Pramipexol
'Canadá'	EXECUTE.	'	* Definir propiedades	'Pramipexol'.
'China	* Definir propiedades	'	de variables.	VALUE LABELS
'China'	de variables.	'	*Num_drug.	Pramipexol
'Croatia	*Age.	'	VARIABLE LEVEL	0 'No'
'Croacia'	VARIABLE LEVEL	'	Num_drug(SCALE).	1 'Sí'.
'Czech Republic	Age(SCALE).	'	VARIABLE LABELS	*Cabergolina.
'República Checa'	VARIABLE LABELS	'	Num_drug	VARIABLE LABELS
'Denmark	Age 'Edad'.	'	'Num_drug'.	Cabergolina
'Dinamarca'	FORMATS	'	*NumberOfSuspectInt	'Cabergolina'.
'Finland	Age(F2.0).	'	eractingDrugs.	VALUE LABELS
'Finlandia'	EXECUTE.	'	VARIABLE LEVEL	Cabergolina
'France	* Definir propiedades	'	NumberOfSuspectInte	0 'No'
'Francia'	de variables.	'	ractingDrugs(SCALE).	1 'Sí'.
'Germany	*Sex.	'	*Num_agonistas_dop	*Apomorfina.
'Alemania'	VARIABLE LABELS	'	aminérgicos.	VARIABLE LABELS
'Greece	Sex 'Sexo'.	'	VARIABLE LEVEL	Apomorfina
'Grecia'	VALUE LABELS Sex	'	Num_agonistas_dopa	'Apomorfina'.
'Hungary	1 'Femenino'	'	minérgicos(SCALE).	VALUE LABELS
'Hungría'	0 'Masculino'.	'	VARIABLE LABELS	Apomorfina
'Ireland	MISSING VALUES	'	Num_agonistas_dopa	0 'No'
'Irlanda'	Sex (' ').	'	minérgicos	1 'Sí'.
'Italy	EXECUTE.	'	'Num_Ag_dopaminérg	*Rotigotina.
'Italia'		'	icos'.	

VARIABLE LABELS
Rotigotina 'Rotigotina'.
VALUE LABELS
Rotigotina
0 'No'
1 'Si'.
EXECUTE.
* Definir propiedades
de variables.
*RAM_1.
VARIABLE LABELS
RAM_1 'Conducta
adictiva'.
VALUE LABELS
RAM_1
0 'No'
1 'Si'.
EXECUTE.
* Definir propiedades
de variables.
*RAM_2.
VARIABLE LABELS
RAM_2 'Trastorno del
comportamiento'.
VALUE LABELS
RAM_2
0 'No'
1 'Si'.
*RAM_3.
VARIABLE LABELS
RAM_3 'Atracones'.
VALUE LABELS
RAM_3
0 'No'
1 'Si'.
*RAM_4.
VARIABLE LABELS
RAM_4 'Ansias por
comer'.
VALUE LABELS
RAM_4
0 'No'
1 'Si'.
*RAM_5.
VARIABLE LABELS
RAM_5 'Hiperfagia'.
VALUE LABELS
RAM_5
0 'No'
1 'Si'.
*RAM_6.
VARIABLE LABELS
RAM_6 'Compra
compulsiva'.
VALUE LABELS
RAM_6
0 'No'
1 'Si'.
*RAM_7.
VARIABLE LABELS
RAM_7
'Comportamiento
impulsivo'.
VALUE LABELS
RAM_7
0 'No'
1 'Si'.
*RAM_8.
VARIABLE LABELS
RAM_8 'Trastorno del
control de impulsos'.
VALUE LABELS
RAM_8
0 'No'
1 'Si'.
*RAM_9.

VARIABLE LABELS
RAM_9 'Juego
patológico'.
VALUE LABELS
RAM_9
0 'No'
1 'Si'.
*RAM_10.
VARIABLE LABELS
RAM_10 'Trastorno de
juego'.
VALUE LABELS
RAM_10
0 'No'
1 'Si'.
*RAM_11.
VARIABLE LABELS
RAM_11
'Comportamiento
sexual compulsivo'.
VALUE LABELS
RAM_11
0 'No'
1 'Si'.
*RAM_12.
VARIABLE LABELS
RAM_12
'Masturbación
excesiva'.
VALUE LABELS
RAM_12
0 'No'
1 'Si'.
*RAM_13.
VARIABLE LABELS
RAM_13 'Fantasías
sexuales excesivas'.
VALUE LABELS
RAM_13
0 'No'
1 'Si'.
*RAM_14.
VARIABLE LABELS
RAM_14
'Hipersexualidad'.
VALUE LABELS
RAM_14
0 'No'
1 'Si'.
*RAM_15.
VARIABLE LABELS
RAM_15
'Comportamiento
sexual inapropiado'.
VALUE LABELS
RAM_15
0 'No'
1 'Si'.
EXECUTE.
* Definir propiedades
de variables.
*Periodo_estudio.
VARIABLE LABELS
Periodo_estudio
'Periodos del estudio'.
VALUE LABELS
Periodo_estudio
1 '11/03/2018-
10/03/2020'
2 '11/03/2020-
10/03/2022'.
EXECUTE.
* Definir propiedades
de variables.
*dosisApomorfina.

VARIABLE LEVEL
dosisApomorfina(SCA
LE).
VARIABLE LABELS
dosisApomorfina
'Dosis apomorfina
(mg)'.
*dosisRotigotina.
VARIABLE LEVEL
dosisRotigotina(SCAL
E).
VARIABLE LABELS
dosisRotigotina 'Dosis
rotigotina'.
*ITdelosfármacosae
studio.
VARIABLE LABELS
ITdelosfármacosae
studio 'IT AD'.
VALUE LABELS
ITdelosfármacosae
studio
'AH 'Adenoma
hipofisario'
'DCL, EP '
'Enfermedad de
Parkinson, demencia
con cuerpos de Lewy'
'DE 'Depresión'
'DM 'Disfunción
motora'
'EMNS '
'Enfermedad de la
motoneurona superior'
'EMus '
'Espasmos
musculares'
'EP '
'Enfermedad de
Parkinson'
'EP, SPI '
'Enfermedad de
Parkinson, Síndrome
de piernas inquietas'
'HiperPRL '
'Hiperprolactinemia'
'PA 'Prolactina
sanguínea anormal'
'Park '
'Parkinsonismo'
'SPI 'Síndrome
de piernas inquietas'
'TE 'Trastorno
extrapiramidal'
'THPP 'Tumor
hipofisario productor
de prolactina'
'TMPE '
'Trastorno de
movimiento periódico
de las piernas'.
*IT2.
VALUE LABELS IT2
'AH 'Adenoma
hipofisario'
'EMNS '
'Enfermedad de la
motoneurona superior'
'EMus 'Espasmos
musculares'
'EP 'Enfermedad
de Parkinson'
'HiperPRL '
'Hiperprolactinemia'
'Park '
'Parkinsonismo'

'SPI 'Síndrome de
piernas inquietas'
'TE 'Trastorno
extrapiramidal'.
*numPT_TCI.
VARIABLE LEVEL
numPT_TCI(SCALE).
VARIABLE LABELS
numPT_TCI 'Número
de TCI (PT)'.
*PT_TCI.
VARIABLE LABELS
PT_TCI 'TCI (PT,
término preferente)'.
VALUE LABELS
PT_TCI
'10 'Trastorno
de juego'
'10,14 '
'Trastorno de juego,
hipersexualidad,'
'11 '
'Comportamiento
sexual compulsivo'
'11,12,14 '
'Comportamiento
sexual compulsivo,
masturbación
excesiva,
hipersexualidad,'
'14 '
'Hipersexualidad'
'15 '
'Comportamiento
sexual inapropiado'
'2 'Trastorno
del comportamiento'
'2,10 '
'Trastorno del
comportamiento,
trastorno de juego'
'2,6,8,10 '
'Trastorno del
comportamiento,
compulsiva,
trastorno del control
de '+
'impulsos, trastorno
de juego'
'2,8 'Trastorno
del comportamiento,
trastorno del control
de impulsos'
'3 'Atracones'
'3,10 '
'Atracones, trastorno
de juego,'
'3,6,8 '
'Atracones, trastorno
de juego, trastorno del
control de impulsos'
'3,6,8,10 '
'Atracones, compra
compulsiva, trastorno
del control de
impulsos, '+
'trastorno de juego'
'3,6,8,14 '
'Atracones, compra
compulsiva, trastorno
del control de
impulsos, '+
'hipersexualidad'
'3,8 '
'Atracones, trastorno
del control de
impulsos'

'3,8,10' 'Trastorno del control de impulsos, trastorno del juego'

'3,8,14' 'Atracones, trastorno del control de impulsos, hipersexualidad'

'4' 'Ansias por comer'

'4,10' 'Ansias por comer, trastorno del control de impulsos'

'4,5,6' 'Ansias por comer, hiperfagia, compra compulsiva'

'4,8,10' 'Ansias por comer, trastorno del control de impulsos, trastorno de juego'

'5' 'Hiperfagia'

'5,14' 'Hiperfagia, hipersexualidad'

'5,6' 'Hiperfagia, compra compulsiva'

'5,6,10' 'Hiperfagia, compra compulsiva, trastorno de juego'

'5,6,9,14' 'Hiperfagia, compra compulsiva, juego patológico, hipersexualidad'

'5,8' 'Hiperfagia, trastorno del control de impulsos'

'5,8,10' 'Hiperfagia, trastorno del control de impulsos, trastorno de juego'

'6' 'Compra compulsiva'

'6,10' 'Compra compulsiva, trastorno de juego'

'6,10,11' 'Compra compulsiva, trastorno de juego, comportamiento sexual compulsivo'

'6,11' 'Compra compulsiva, comportamiento sexual compulsivo'

'6,15' 'Compra compulsiva, comportamiento sexual inapropiado'

'6,7' 'Compra compulsiva, comportamiento impulsivo'

'6,7,9' 'Compra compulsiva, comportamiento impulsivo, juego patológico'

'6,8' 'Compra compulsiva, trastorno del control de impulsos'

'6,8,10' 'Compra compulsiva, trastorno del control de impulsos, trastorno de juego'

'6,8,11' 'Compra compulsiva, trastorno del control de impulsos, comportamiento '+ 'sexual compulsivo'

'6,8,14' 'Compra compulsiva, trastorno del control de impulsos, hipersexualidad'

'6,8,9,10,11,12,14' 'Compra compulsiva, TCI, juego patológico '+ 'trastorno de juego, comportamiento sexual compulsivo'

'6,9' 'Compra compulsiva, juego patológico'

'7' 'Comportamiento impulsivo'

'7,10' 'Comportamiento impulsivo, trastorno de juego'

'7,10,14' 'Comportamiento impulsivo, trastorno de juego, hipersexualidad'

'7,14' 'Comportamiento impulsivo, hipersexualidad'

'8' 'Trastorno del control de impulsos'

'8,10' 'Trastorno del control de impulsos, trastorno de juego'

'8,11' 'Trastorno del control de impulsos, comportamiento sexual compulsivo'

'8,12' 'Trastorno del control de impulsos, masturbación excesiva'

'8,14' 'Trastorno del control de impulsos, hipersexualidad'

'8,9' 'Trastorno del control de impulsos, juego patológico'

'8,9,10' 'Trastorno del control de impulsos, juego patológico, trastorno de juego'

'9' 'Juego patológico'

'9,14' 'Juego patológico, hipersexualidad'. EXECUTE.

DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.

RECODE Age (Lowest thru 30=1) (31 thru 40=2) (41 thru 50=3) (51 thru 60=4) (61 thru 70=5) (71 thru 80=6) (81 thru Highest=7) INTO Edad_rangos.

VARIABLE LABELS Edad_rangos 'Rangos de edad'.

EXECUTE.

* Definir propiedades de variables.

*Edad_rangos.

FORMATS Edad_rangos(F8.0).

VALUE LABELS Edad_rangos

1 '<= 30'

2 '31-40'

3 '41-50'

4 '51-60'

5 '61-70'

6 '71-80'

7 '> 80'.

EXECUTE.

DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.

* Definir propiedades de variables.

*IT3.

VARIABLE LABELS IT3 'Indicación Terapéutica recodificada'.

VALUE LABELS IT3

1 'Enfermedad de Parkinson o parkinsonismo'

2 'Tumor hipofisario y/o hiperprolactinemia'

3 'Síndrome de piernas inquietas'

4 'Otra'.

EXECUTE.

RECODE Age (Lowest thru 30=1) (31 thru 60=2) (61 thru 80=3) (81 thru Highest=4) (ELSE=SYSMIS) INTO Rangos2_edad.

VARIABLE LABELS Rangos2_edad 'Rangos 2 de edad'.

EXECUTE.

* Definir propiedades de variables.

*Rangos2_edad.

FORMATS Rangos2_edad(F8.0).

VALUE LABELS Rangos2_edad

1 '<=30'

2 '>30-60'

3 '>60-80'

4 '>80'.

EXECUTE.

DATASET ACTIVATE ConjuntoDatos1.

RECODE Age (Lowest thru 65=1) (66 thru Highest=2) (ELSE=SYSMIS) INTO Rangos1_edad.

VARIABLE LABELS Rangos1_edad 'Rangos 1 edad'.

EXECUTE.

* Definir propiedades de variables.

*Rangos1_edad.

FORMATS Rangos1_edad(F8.0).

VALUE LABELS Rangos1_edad

1 '<= 65'

2 '> 65'.

EXECUTE.

* Definir propiedades de variables.

*IMC.

VARIABLE LABELS IMC 'IMC'.

FORMATS IMC(F18.1).

EXECUTE.

RECODE IMC (Lowest thru 18.5=1) (18.6 thru 24.9=2) (25 thru 26.6=3) (27 thru 29.9=4) (30 thru 34.9=5) (35 thru 39.9=6) (40 thru 49.9=7) (ELSE=SYSMIS) INTO IMC_recod.

VARIABLE LABELS IMC_recod 'IMC, categorías'.

EXECUTE.

RECODE IMC (Lowest thru 18.5=1) (18.6 thru 24.9=2) (25 thru 29.9=3) (30 thru Highest=4) (ELSE=SYSMIS) INTO IMC_recod2.

VARIABLE LABELS IMC_recod2 'IMC 2, categorías'.

EXECUTE.

* Definir propiedades de variables.

*IMC_recod.

FORMATS IMC_recod(F8.0).

VALUE LABELS IMC_recod

1 'Peso insuficiente'

2 'Normopeso'

3 'Sobrepeso Grado I'

4 'Sobrepeso Grado II'

5 'Obesidad de tipo I'

6 'Obesidad de tipo II'

7 'Obesidad de tipo III (mórbida)'

8 'Obesidad de tipo IV (extrema)'.

EXECUTE.

* Definir propiedades de variables.

```

*IMC_recod2.
VALUE LABELS
IMC_recod2
1 'Peso insuficiente'
2 'Normopeso'
3 'Sobrepeso'
4 'Obesidad'.
FORMATS
IMC_recod2(F8.0).
EXECUTE.
DATASET ACTIVATE
ConjuntoDatos1.
* Definir propiedades
de variables.
*IMC_recod.
VARIABLE LEVEL
IMC_recod(ORDINAL
).
*IMC_recod2.
VARIABLE LEVEL
IMC_recod2(ORDINAL
).
EXECUTE.
DATASET ACTIVATE
ConjuntoDatos1.
* Definir propiedades
de variables.
*SeriousnessDeath.
VARIABLE LABELS
SeriousnessDeath
'Muerte'.
VALUE LABELS
SeriousnessDeath
0 'No'
1 'Si (muerte por
otras causas)'.
*SeriousnessLifethrea
tening.
VARIABLE LABELS
SeriousnessLifethreat
ening 'Amenaza la
vida'.
VALUE LABELS
SeriousnessLifethreat
ening
0 'No o no consta'
1 'Si'.
*Intentosuicidio.
VARIABLE LABELS
Intentosuicidio 'Intento
de suicidio'.
VALUE LABELS
Intentosuicidio
0 'No o noconsta'
1 'Si'.

```

```

*SeriousnessHospitali
sation.
VALUE LABELS
SeriousnessHospitali
sation
0 'No o no consta'
1 'Si'.
*SeriousnessOther.
VARIABLE LABELS
SeriousnessOther
'Otras causas de
gravedad'.
VALUE LABELS
SeriousnessOther
0 'No o no consta'
1 'Si'.
EXECUTE.
* Definir propiedades
de variables.
*Notificador.
VARIABLE LABELS
Notificador
'Notificador, tipo'.
VALUE LABELS
Notificador
1 'Ciudadano'
2 'Médico'
3 'Otro profesional
sanitario (ni médico ni
farmacéutico)'
4 'Farmacéutico'
5 'Abogado'
6 'Profesional
sanitario sin
especificar'.
EXECUTE.
DATASET ACTIVATE
ConjuntoDatos1.
* Definir propiedades
de variables.
*origen_geográfico.
VARIABLE LABELS
origen_geográfico
'Origen geográfico'.
VALUE LABELS
origen_geográfico
1 'EEE'
2 'Canadá'
3 'EE.UU.'
4 'Asia'
5 'América del Sur'
6 'Australia'
7 'Rusia'
8 'Suiza'
9 'Reino Unido'
10 'Turquía'.

```

```

EXECUTE.
DATASET ACTIVATE
ConjuntoDatos1.
* Definir propiedades
de variables.
*IMC_recod2.
FORMATS
IMC_recod2(F8.0).
EXECUTE.
* Definir propiedades
de variables.
*Origen2_geográfico.
VARIABLE LABELS
Origen2_geográfico
'Zona geográfica de
origen'.
VALUE LABELS
Origen2_geográfico
0 'no EEE'
1 'EEE'.
EXECUTE.
* Definir propiedades
de variables.
*desenlace.
VARIABLE LABELS
desenlace
'Desenlace'.
*desenlace_num.
VARIABLE LABELS
desenlace_num
'Desenlace'.
VALUE LABELS
desenlace_num
0 'Desconocido'
1 'Recuperado'
2 'En recuperación'
3 'No recuperado'
4 'Recuperado con
secuelas'
5 'Muerte (otra
causa)'.
EXECUTE.
* Definir propiedades
de variables.
*Tabaco.
VARIABLE LABELS
Tabaco 'Tabaco'.
VALUE LABELS
Tabaco
1 'Fumador'
2 'Exfumador'
3 'No fumador'.
EXECUTE.
* Definir propiedades
de variables.
*trastpsiqtcopsictco.

```

```

VARIABLE LABELS
trastpsiqtcopsictco
'Trast. psiquiátricos'.
VALUE LABELS
trastpsiqtcopsictco
1 'Depresión o
síntomas depresivos'
2 'Trastorno
psicótico'.
EXECUTE.
*levodopa.
VARIABLE LABELS
levodopa 'Levodopa'.
VALUE LABELS
levodopa
0 'No'
1 'Si'.
EXECUTE.
DATASET ACTIVATE
ConjuntoDatos1.
* Definir propiedades
de variables.
*AgDopam.
VARIABLE LABELS
AgDopam 'Agonistas
dopaminérgicos'.
VALUE LABELS
AgDopam
'1 ' 'Apomorfina'
'1,4 ' 'Apomorfina,
pramipexol'
'1,5 ' 'Apomorfina,
ropinirol'
'1,5,6' 'Apomorfina,
ropinirol, rotigotina'
'1,6 ' 'Apomorfina,
rotigotina'
'2 ' 'Bromocriptina'
'2, 3 ' 'Bromocriptina,
cabergolina'
'3 ' 'Cabergolina'
'4 ' 'Pramipexol'
'4,5 ' 'Pramipexol,
ropinirol'
'4,5,6' 'Pramipexol,
ropinirol, rotigotina'
'4,6 ' 'Pramipexol,
rotigotina'
'5 ' 'Ropinirol'
'5,6 ' 'Ropinirol,
rotigotina'
'6 ' 'Rotigotina'.
EXECUTE

```

Oviedo, 29 de julio de 2024

El Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias, ha revisado el Proyecto de Investigación (Trabajo Fin de Grado) T.F.G. –cód CEImPA 2024.336, titulado "Impacto de la pandemia de COVID 19 en los trastornos del control de impulsos asociados a medicamentos agonistas dopaminérgicos: un análisis de desproporcionalidad utilizando EudraVigilance." Investigador Principal Esther Salgueiro Vázquez, Universidad de Oviedo.
Alumnos: Mar Suárez Rodríguez, Eloy Suárez y Saúl Teijeiro.

El Comité ha tomado el acuerdo de considerar que el citado proyecto reúne las condiciones éticas necesarias para poder realizarse y en consecuencia emite su autorización.

Los Consentimientos informados deberán firmarse por duplicado (para dejar constancia de ello) y una copia deberá ser archivada con la documentación del estudio.

Le recuerdo que deberá guardarse la máxima confidencialidad de los datos utilizados en este proyecto.





CONSEJERÍA
DE SANIDAD

COMITÉ DE ÉTICA
DE LA INVESTIGACIÓN
CON MEDICAMENTOS
PRINCIPADO DE ASTURIAS

Fdo: PABLO ISIDRO MARRÓN
Secretario del Comité de Ética de la Investigación
del Principado de Asturias

Figura 2a. Autorización del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Principado de Asturias.

Tabla 3a. Análisis de desproporcionalidad de los trastornos del control de impulsos asociados a cada fármaco agonistas dopaminérgico en los dos periodos del estudio: 11/03/2018-10/03/2020 y 11/03/2020-10/03/2022.

Agonista dopaminérgico	11/03/2018 a 10/03/2020			11/03/2020 a 10/03/2022		
	n ₁ /n ₂	n ₃ /n ₄	ROR (IC 95 %)	n ₁ /n ₂	n ₃ /n ₄	ROR (IC 95 %)
Apomorfina	20/982	2007/1440246	14,62 (9,37-22,80)	7/484	1910/3212859	24,33 (11,52-51,37)
Bromocriptina	2/178	2025/1441050	8,00 (1,98-32,24)	-	-	-
Cabergolina	17/312	2010/1441916	39,06 (23,93-63,77)	6/277	1911/3213066	36,42 16,20-81,879
Pramipexol	131/761	1896/1440467	130,78 (108,07-158,27)	64/657	1853/3212686	168,89 (130,14-219,19)
Ropinirol	42/359	1985/1440869	84,92 (61,50-117,26)	30/348	1887/3212995	146,78 (100,82-213,71)
Rotigotina	46/1076	1981/1440152	31,08 (23,06-41,88)	15/859	1902/3212484	29,49 17,67-49,24)

n₁: número de casos con trastornos de control de impulso (TCI) asociado a cada agonista dopaminérgico (AD). n₂: número de otras reacciones adversas (no TCI) asociadas a cada AD. n₃: número de casos con TCI asociado a otros medicamentos "no AD". n₄: número de casos con otras reacciones adversas "no TCI" asociados a otros medicamentos.

Tabla 4a. Análisis de desproporcionalidad de los trastornos del control de impulsos asociados a todos los agonistas dopaminérgicos en los dos periodos del estudio: 11/03/2018 a 10/03/2020 vs. 11/03/2020 a 10/03/2022.

Tipo de trastorno del control de impulsos	11/03/2018 a 10/03/2020			11/03/2020 a 10/03/2022		
	AD n ₁ /n ₂	Otros* n ₃ /n ₄	AD vs. otros* ROR (IC 95 %)	AD n ₁ /n ₂	Otros* n ₃ /n ₄	AD vs. otros* ROR (IC 95 %)
Trastorno del control de impulsos	97/3756	77/1439325	482,74 (357,31-652,20)	38/2774	75/3212373	586,73 (596,44-868,37)
Comportamiento impulsivo	10/3843	188/1439214	19,92 (10,54-37,66)	7/2805	142/3212306	56,45 (26,41-120,68)
Trastorno del comportamiento	9/3844	848/1438554	3,97 (2,06-7,67)	14/2798	758/3211690	21,20 (12,48-36,02)
Juego patológico	12/3841	8/1439394	562,12 (229,65-1375,93)	7/2805	11/3212437	728,80 (282,32-1881,39)
Trastorno de juego	84/3769	137/1439265	234,14 (307,79-3769)	39/2773	107/3212341	422,23 (292,09-610,37)
Compra compulsiva	32/3821	55/1439347	219,17 (141,59-339,26)	23/2789	41/3212407	646,14 (387,24-1078,12)
Atracones	12/3841	58/1439344	77,53 (41,61-144,77)	7/2805	87/3212361	92,14 (42,62-199,20)
Hiperfagia	11/3842	149/1439253	27,66 (14,98-51,06)	2/2810	197/3212251	11,61 (2,88-46,76)
Ansia por comer	4/3849	219/1439183	6,83 (2,54-18,37)	-	-	-
Comportamiento sexual compulsivo	5/3848	15/1439387	124,69 (45,29-343,24)	3/2809	20/3212428	171,54 (50,95-577,62)
Hipersexualidad	28/3825	90/1439312	117,07 (76,51-179,12)	17/2795	64/3212384	305,29 (178,61-521,83)
Conducta sexual inapropiada	2/3851	29/1439373	25,78 (6,15-108,07)	4/2808	40/3212306	114,40 (40,90-319,97)
Masturbación excesiva	-	-	-	3/2809	10/3212438	343,09 (94,37-1247,31)

AD: agonistas dopaminérgicos a estudio. ***** Otros medicamentos diferentes a los AD estudiados. **n₁:** número del trastorno de control de impulso (TCI) asociado a AD. **n₂:** número de otras reacciones adversas (no TCI) asociadas a AD. **n₃:** número del TCI asociado a otros medicamentos “no AD”. **n₄:** número de otras reacciones adversas “no TCI” asociadas a otros medicamentos “no AD”.

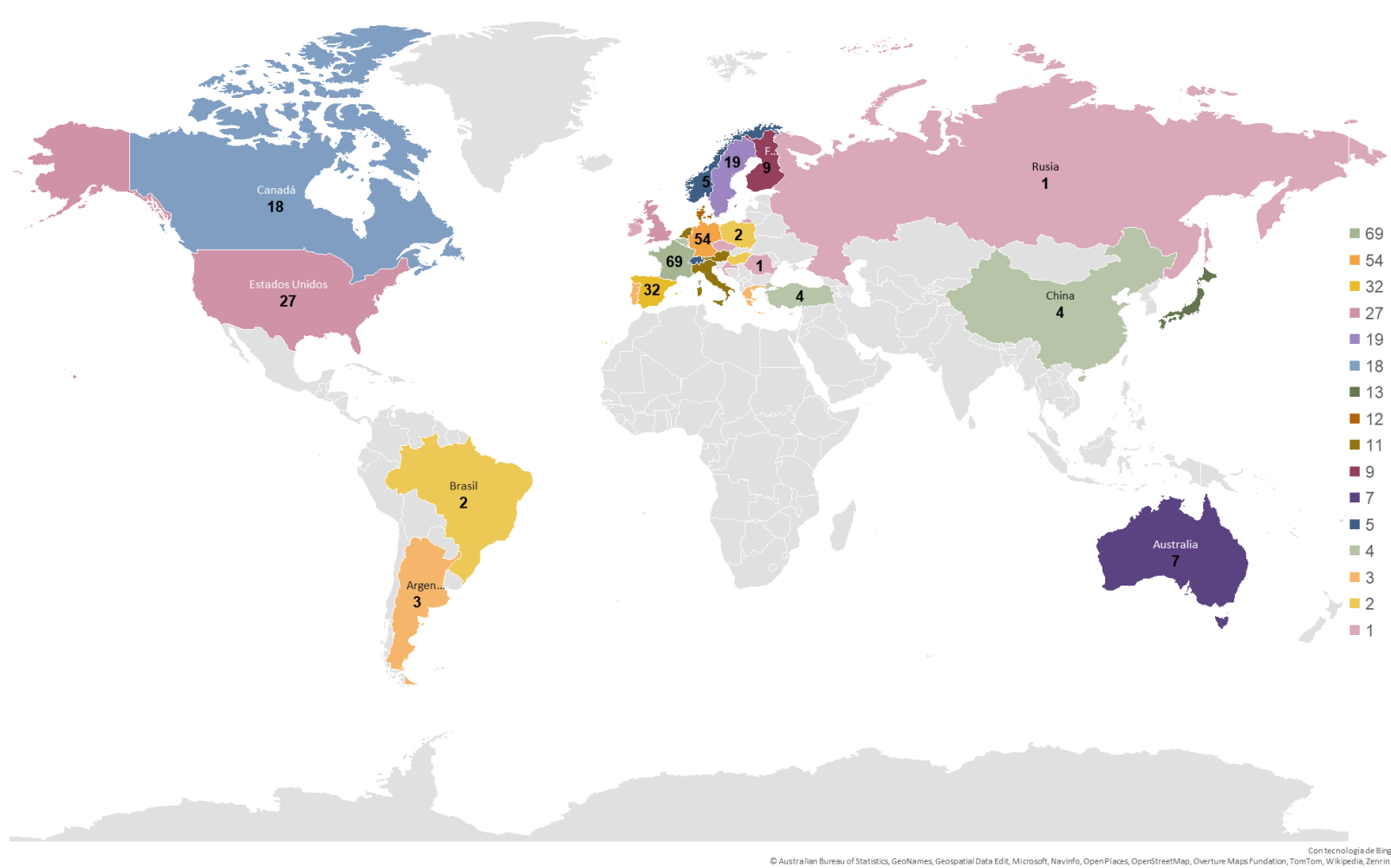


Figura 3a. Origen geográfico de las notificaciones totales de trastornos del control de impulsos inducidos por medicamentos agonistas dopaminérgicos en ambos periodos del estudio.

Tabla 5a. Comparación del ROR (IC 95%) de los trastornos del control de impulsos asociados al tratamiento con **apomorfina** en los dos periodos del estudio.

Tipo de trastorno del control de impulsos	ROR (IC 95 %)	
	11/03/2018 a 10/03/2020	11/03/2020 a 10/03/2022
Trastorno del control de impulsos	127,72 (73,70-221,32)	306,23 (124,38-753,95)
Trastorno del comportamiento	1,68 (0,24-11,97)	-
Trastorno de juego	19,86 (6,35-62,18)	91,30 (22,55-369,64)
Compra compulsiva	69,64 (25,49-190,30)	323,98 (101,31-1036,04)
Atracones	64,64 (20,30-205,85)	371,60 (150,30-918,77)
Hiperfagia	9,06 (1,27-64,79)	-
Comportamiento sexual compulsivo	75,83 (10,14-567,01)	-
Hipersexualidad	64,00 (26,08-157,09)	166,43 (40,79-679,08)

Tabla 6a. Comparación del ROR (IC 95%) de los trastornos del control de impulsos asociados al tratamiento con **cabergolina** en los dos periodos del estudio.

Tipo de trastorno del control de impulsos	ROR (IC 95 %)	
	11/03/2018 a 10/03/2020	11/03/2020 a 10/03/2022
Comportamiento impulsivo	22,33 (3,12-159,78)	313,14 (98,86-991,82)
Trastorno del comportamiento	10,32 (2,56-41,49)	-
Juego patológico	231,53 (30,90-1734,62)	670,62 (88,94-5056,37)
Trastorno de juego	168,80 (82,64-344,62)	158,90 (39,17-644,63)
Compra compulsiva	103,82 (25,44-423,68)	-
Hiperfagia	55,85 (13,79-226,23)	-
Hipersexualidad	115,46 (36,51-365,14)	289,64 (70,84-1184,26)

Tabla 7a. Comparación del ROR (IC 95%) de los trastornos del control de impulsos asociados al tratamiento con **rotigotina** en los dos periodos del estudio.

Tipo de trastorno del control de impulsos	ROR (IC 95 %)	
	11/03/2018 a 10/03/2020	11/03/2020 a 10/03/2022
Trastorno del control de impulsos	160,25 (99,16-259,00)	361,19 (188,06-693,68)
Comportamiento impulsivo	13,14 (3,26-52,97)	-
Trastorno del comportamiento	4,52 (1,45-14,08)	-
Juego patológico	67,71 (9,06-506,22)	216,59 (28,79-1629,30)
Trastorno de juego	61,45 (32,50-116,20)	51,20 (12,66-207,01)
Compra compulsiva	95,72 (41,68-219,80)	246,31 (89,32-679,19)
Atracones	57,70 (18,12-183,73)	39,59 (5,51-284,35)
Hiperfagia	24,62 (7,84-77,29)	-
Ansia por comer	5,79 (0,81-41,35)	-
Comportamiento sexual compulsivo	67,71 (9,06-506,22)	-
Hipersexualidad	33,62 (10,67-105,93)	93,32 (22,90-380,30)
Conducta sexual inapropiada	42,88 (5,84-314,72)	-

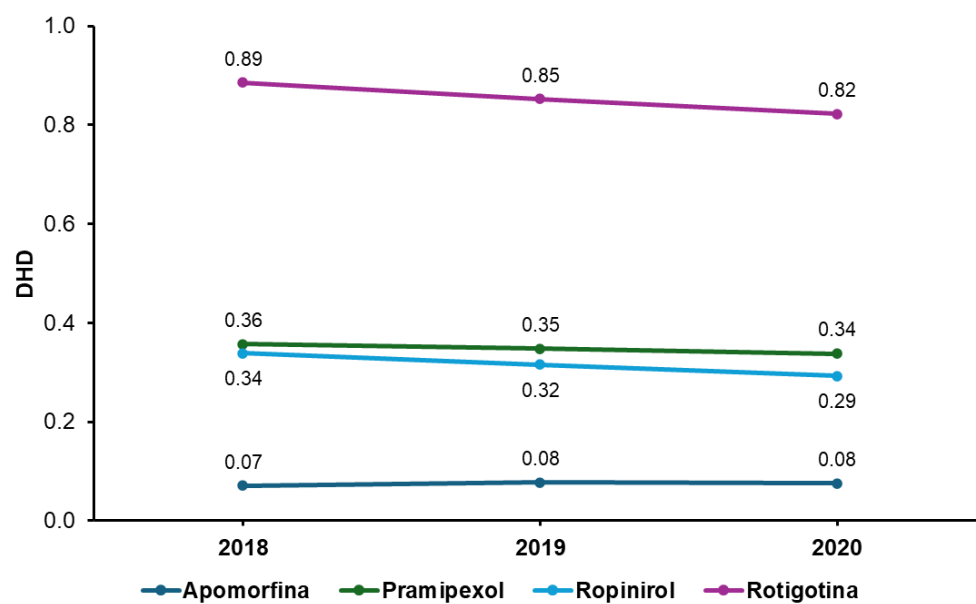


Figura 4a. Evolución del consumo (DHD) de los fármacos agonistas dopaminérgicos “no ergóticos” en España, entre los años 2018 y 2020.