
COMPARACION ENTRE LA LEVODOPA Y LOS AGONISTAS DOPAMINERGICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Maria Eugenia Balbuena Aguirre, María Cecilia Berecoechea,
Carlos Fernando Brest, Oscar Andrés Ramírez Candia
Dr. Pedro Raúl Alcaraz.

Resumen:

La presente revisión tiene como objetivo analizar las evidencias disponibles acerca de la eficacia de los agonistas dopaminérgicos como monoterapia, también como tratamiento adyuvante de la levodopa y en comparación con la levodopa monoterapia en la terapéutica de la enfermedad de Parkinson en cualquier fase de su evolución.

Creemos que hacen falta estudios con diseños más rigurosos para responder satisfactoriamente a todos los interrogantes planteados al principio de esta revisión. Teniendo en cuenta la gravedad de esta patología por la alta tasa de incapacidad que produce, será necesario un gran compromiso y acuerdo entre los diferentes grupos de investigación para poder obtener conclusiones válidas para la práctica clínica.

Summary:

The aim of this review was to analyze the available evidence dealing with the effectiveness of the dopamine agonists as monotherapy, as well as its adjuvant treatment we for the levodopa and in comparison to the levodopa monotherapy applied like Parkinson's disease treatment in any stage of its evolution.

We believe that more rigorously designed test are needed to provide a satisfactory answer to all the questions pared at the beginning of this review. Considering this pathology's seriousness due to the high rate of inability it causes, a great commitment and agreement between the different research groups will be necessary to be able to get valid conclusions for the clinical practice.

Introducción

Conocida desde la antigüedad fue descrita por primera vez de manera precisa por James Parkinson en 1817, quien la describió como una enfermedad caracterizada por movimientos trémulos involuntarios, con fuerza muscular disminuida, propensión a inclinar el cuerpo hacia delante, y a pasar desde un ritmo de marcha a uno de carrera, sin que se encuentren dañados los sentidos ni el intelecto (1).

Es una entidad clínica caracterizada además por rigidez muscular, bradicinesia y alteración de la marcha y los reflejos posturales, los síntomas aparecen en forma insidiosa y el curso es progresivo. En los ganglios basales de pacientes afectados de esta enfermedad se observa una degeneración de las vías nigroestriadas y existe un déficit del neurotransmisor dopamina. Tanto estas alteraciones neuroquímicas como las manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden aliviarse, a veces de modo espectacular, con la administración de L-dopa (levodopa), el aminoácido precursor de la dopamina (2) y (3).

Actualmente existe otro grupo de drogas que ha tomado importancia en estos últimos años, los agonistas dopaminérgicos (AD), que actuando sobre los receptores de la dopamina han conseguido cambiar la evolución de la enfermedad de Parkinson (EP) y además aplacar los efectos colaterales secundarios al tratamiento con levodopa (4).

Objetivos:

La presente revisión tiene como objetivo analizar las evidencias disponibles acerca de la eficacia de los AD como monoterapia, también como tratamiento adyuvante de la levodopa y en comparación con la levodopa monoterapia en la terapéutica de la EP en cualquier fase de su evolución.

Fuente y selección de los datos:

Se utilizó The Cochrane Library como fuente de datos. También recurrimos a Medline (2003-2004), LILACS, Revista de Neurología y The New England Journal (versiones electrónicas) y literatura de Neurología y Medicina Interna de referencia.

Las palabras claves utilizadas fueron Parkinson's disease, levodopa, Parkinson's treatment.

Desarrollo y discusión del tema:

La EP es un desorden neurodegenerativo que comúnmente se inicia a partir de los 60 años de edad.(5)

Aunque no se cuenta con un tratamiento específico que pueda detener o corregir la degeneración neuronal posiblemente subyacente a la EP, se dispone en la actualidad de métodos que permiten el alivio considerable de los síntomas. El tratamiento puede ser farmacológico o quirúrgico, aunque se confía principal-

mente en fármacos, particularmente, la levodopa(1).

El tratamiento farmacológico de la EP puede ser dividido en el tratamiento inicial y el tratamiento de las complicaciones que estos pacientes experimentan en el largo plazo (fluctuaciones motoras, trastornos psiquiátricos, fenómeno de fin de dosis y discinecias).

La decisión de comenzar el tratamiento farmacológico en un paciente parkinsoniano se debe tomar en forma personalizada, ya que no existen recetas que se adapten a todos los pacientes. El concepto que debe regir la decisión es el de tratar de diferir en lo posible el comienzo del tratamiento pero no negarlo cuando este demuestre ser necesario(3).

Si bien se ha informado que el retraso de la iniciación del tratamiento con levodopa disminuye las complicaciones, varios autores coincidieron en que la iniciación temprana no solo no predispone al desarrollo de complicaciones sino que además los pacientes que recibían tratamiento tempranamente sobrevivían más tiempo que los que los recibían tardíamente(1).

Existe cierta controversia sobre cual es el fármaco de elección para el comienzo de la terapia, pues aunque la levodopa es decididamente más potente, se especula que podría ser una de las causas de las complicaciones en el largo plazo y por esta razón algunos investigadores proponen el comienzo con agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, pramipexol, pergolida, ropinirol, lisurida, cabergolina, apomorfina, piribedilo). Estos fármacos vienen ocupando un lugar destacado en el tratamiento de la EP en sus diversas fases evolutivas(3), (4).

Los pacientes con EP responden en forma sostenida y consistente a la levodoterapia durante los primeros años de tratamiento por lo que esta etapa se conoce como luna de miel de la levodopa. Luego de este periodo, que por lo general dura entre 2 y 5 años, una gran proporción de pacientes experimenta fluctuaciones en el rendimiento motor que se acentúa con el paso del tiempo. La respuesta al tratamiento se manifiesta entonces por un marcado beneficio en un determinado momento luego del cual aquella se desvanece, dando lugar en toda su dimensión al cuadro parkinsoniano.

Los periodos de movilidad normal se denominan "periodos on", mientras que los de inmovilidad reciben el nombre de "periodos off".

En su gran mayoría estos periodos son previsibles y se correlacionan con los niveles de levodopa en plasma, sin embargo, pueden aparecer periodos semejantes aunque por lo general de instalación mucho más brusca, que se presentan en forma impredecible y constituyen el denominado "fenómeno on-off" y son in-

dependientes de los niveles de levodopa en plasma(3).

La progresión de la EP y el tratamiento de esta con levodopa que origina complicaciones motoras y psiquiátricas, limitan considerablemente el manejo de la enfermedad en fases avanzadas, se cree que los principales factores de riesgo de estas serían; la edad de comienzo precoz, la gravedad de la EP, la duración y la dosis máxima de levodopa.

Los datos fisiopatológicos incluyen; la denervación de la sustancia negra compacta y mecanismos farmacodinámicos postsinápticos, con una menor contribución de factores farmacocinéticos.

Las principales medidas terapéuticas para las fluctuaciones motoras y psiquiátricas incluyen; cambios en la forma de la administración de la levodopa, utilización de inhibidores del catabolismo y de agonistas dopaminérgicos. Aparte de las medidas farmacológicas, la cirugía es otra opción para tratar las fluctuaciones motoras(6), (7), (8).

Los recientes avances en el conocimiento de la fisiopatología y en el tratamiento médico y quirúrgico permiten un mejor control de las complicaciones motoras del tratamiento crónico con levodopa(9).

Bromocriptina, pergolida y lisurida son derivados sintéticos del cornezuelo de centeno cuya acción en la EP se explica por su efecto estimulante sobre los receptores de dopamina (D2) localizados en las neuronas corticoestriadas.

La dosis inicial de bromocriptina es de 7,5 a 10 mg al día repartida en tres o cuatro tomas y se irá incrementando con lentitud hasta un nivel óptimo de 40 a 60 mg al día, debe reducirse concomitantemente la combinación levodopa-carbidopa en un 50%. Su acción es de duración más prolongada que la de levodopa y produce náuseas y vómitos con menos frecuencia, pero por lo demás, son similares la acción y los efectos adversos de ambos fármacos. Utilizado como agente terapéutico inicial, ciertos autores la encuentran menos eficaz que la combinación levodopa-carbidopa(1).

Aunque la levodopa es la droga de elección en el tratamiento de la EP, los efectos a largo plazo han conducido al ensayo de nuevas combinaciones terapéuticas, entre estas la asociación con bromocriptina.

Un trabajo comparó los resultados del uso prolongado de tres esquemas terapéuticos distintos en tres grupos de pacientes, el primer grupo recibió solo bromocriptina; el segundo, levodopa-carbidopa; y el tercero, bromocriptina + levodopa-carbidopa, todos los pacientes eran vírgenes de tratamiento, fueron evaluados por un periodo de 31 meses de acuerdo a la escala de Hoehn y Yahr y de Webster, el compromiso

clínico e incapacidad pretratamiento eran semejantes entre los grupos. Todos los pacientes presentaron mejoría, pero el grupo tratado con bromocriptina solamente, presentó a lo largo del ensayo, disminución del efecto terapéutico inicial en el 50% de los casos, lo cual obligó al agregado de levodopa conformando un subgrupo. Al final del ensayo no se comprobaron diferencias significativas entre los grupos y subgrupos, siendo la mejoría observada con los distintos tratamientos de alrededor del 50 %, los efectos colaterales fueron también semejantes, pero menos frecuentes en el grupo tratado con bromocriptina sola. Estos resultados indican que la bromocriptina sola tiene una efectividad semejante a los otros esquemas terapéuticos y que su efecto es sostenido al menos en el 50% de los casos, con menor frecuencia de efectos colaterales. Se sugiere la conveniencia de comenzar el tratamiento anti-parkinsoniano con bromocriptina para definir la dosis óptima o ausencia de respuesta y agregar posteriormente levodopa-carbidopa, a fin de minimizar los efectos del tratamiento a largo plazo(10).

A diferencia de los estudios anteriores, otro quiso demostrar si la combinación de bromocriptina con levodopa impedía o demoraba la iniciación de las complicaciones motoras comparando con el uso de levodopa sola; lo cierto es que no encontraron evidencias de diferencias entre la levodopa monoterapia y la combinación de esta con bromocriptina en lo que concierne a la ocurrencia y severidad de las complicaciones motoras(11).

También se hizo un estudio que comparaba la monoterapia con bromocriptina y la monoterapia con levodopa en el tratamiento de la EP temprana y se concluyó que la bromocriptina por sí sola mejora las discinecias y distonías pudiendo postergar las apariciones de estas en pacientes que toleran el fármaco.

Si bien la levodopa es actualmente el mejor tratamiento para la EP, la bromocriptina es la alternativa para prevenir y mejorar las fluctuaciones motoras(12).

Algunos autores opinan que existe una gran diversidad de escalas para evaluar las complicaciones motoras(ocurrencia y/o severidad) y que la heterogeneidad de las fuentes metodológicas de estudio obstaculizan no solamente la comparabilidad de los ensayos sino que también imposibilitan una conclusión válida de la eficacia de la bromocriptina en el tratamiento adyuvante de la levodopa en la EP(13).

Con respecto a la utilización de lisurida como terapia adyuvante a la levodopa en pacientes con EP y complicaciones motoras ya establecidas, hacen falta más ensayos que demuestren su eficacia para que su uso pueda ser apoyado con toda seguridad(14).

La utilidad del mesilato de pergolida en el tratamiento de las complicaciones que aparecen a largo plazo con el uso de levodopa quedó demostrada en un estudio hecho a 15 pacientes con EP de más de 5 años de evolución, a los cuales se les agregó una dosis promedio de 3 mg en 24 hs de pergolida, se hicieron evaluaciones cada 2 semanas, y excepto por 5 pacientes que abandonaron la terapia por presentar efectos colaterales, el resto mostró una mejoría de los síntomas(15).

El piribedil es un agonista dopaminérgico(D2- D3), eficaz en el control de síntomas parkinsonianos, particularmente el temblor, existe un trabajo en el que se hizo evaluar la eficacia y tolerancia del piribedil como terapia adjunta a la levodopa, se realizó un seguimiento de 9 meses en pacientes que estaban tratados con levodopa y con deterioro funcional.

La eficacia se valoró con las partes II y III de la escala unificada para la valoración de la EP(UPDRS) y la tolerancia con un cuestionario para detectar efectos adversos. Los pacientes que tomaron piribedil mostraron mejoría progresiva y sostenible en la parte II y III del UPDRS durante 9 meses al agregarse 150 mg por día como terapia adjunta a la levodopa y los efectos adversos fueron similares a los comunicados por otros agonistas dopaminérgicos. También mostraron mejoría del temblor de reposo así como del resto de los síntomas cardinales del Parkinson(16).

La apomorfina es un agonista dopaminérgico probablemente infrautilizado pese a su eficacia en situaciones en las que han fracasado otras medicaciones o no existe indicación para la cirugía estereotáxica. Su rapidez de acción (7 a 10 minutos) y su potencia semejante a la levodopa, le permite reducir fluctuaciones graves, distonías en off, discinecias bifásicas o síntomas como la disfagia o dificultades miccionales. A diferencia de otros agonistas, su capacidad para inducir complicaciones neuropsiquiátricas es modesta, pero sus mayores inconvenientes en la práctica son su breve duración (menos de 60 minutos) y la necesidad de que se use por vía subcutánea(17).

La carbegolina utilizada para las complicaciones inducidas por la levodopa demostró que permite reducir la necesidad de terapia con levodopa más que los otros agonistas con los que se reducen los efectos adversos y además mejora o mantiene las complicaciones motoras produciendo un mínimo de efectos colaterales más que los otros agonistas, pero de todos modos aceptables(18).

Sin embargo en el Reino Unido se hizo una comparación entre cabergolina(agonista dopaminérgico recientemente usado) y la bromocriptina, y se vio que en la reducción de la dosis de levodopa no hubo ninguna diferencia en-

tre un agonista y otro, así como tampoco en los efectos colaterales que estos producen y en la mayoría de los trastornos motores en los 3 primeros meses de tratamiento. Luego de este periodo se observó una pequeña diferencia a favor de la cabergolina en la reducción del periodo off pero una mayor incidencia de discinesia en comparación con los que tomaban bromocriptina.

Los fármacos agonistas dopaminérgicos actúan igual que la levodopa en el cerebro, pero no causan estas complicaciones a largo plazo cuando son utilizadas como tratamiento inicial(19).

En un seguimiento de 5 años que se realizó sobre 268 pacientes con EP temprana en los que se pretendió establecer si el tratamiento inicial más adecuado debía ser levodopa o ropinirol y lo que se evaluaba era la ocurrencia de discinesias, se estableció que la EP temprana se puede manejar con éxito por hasta 5 años y con un bajo riesgo de discinesias iniciando el tratamiento con ropinirol solo supliéndolo con levodopa en caso de necesidad(20).

No obstante, algunos opinan que el riesgo de discinesias es una base débil para recomendar un tratamiento con tales implicaciones clínicas, y que el uso de los agonistas dopaminérgicos como tratamiento inicial quizás tenga sentido en pacientes con EP que se inicia a temprana edad pero para pacientes de 60, 70 y 80 años carbidopa-levodopa sigue siendo el mejor tratamiento(21).

Para la disminución de las complicaciones que aparecen por la levodopa, así como para la disminución de la dosis de esta y del periodo off, dosis bajas de ropinirol (3,3 a 3,5 mg día) 2 veces al día, permitió disminuir la dosis de levodopa pero a expensas de una mayor incidencia de discinesias, aunque no todos coinciden con esto, en lo que están de acuerdo es que no hubiere diferencias significativas entre ropinirol y bromocriptina para la disminución del periodo off y mejoramiento de los trastornos motores, salvo la menor ocurrencias de náuseas con el uso de ropinirol (22), (23).

El pramipexol es otro agonista dopaminérgico cuya eficacia y seguridad en el manejo de pacientes con EP tratados con levodopa y con efectos adversos secundarios a su utilización (a largo plazo); no demostró tampoco diferencias importantes con respecto al uso de bromocriptina; los efectos fueron similares tanto para las complicaciones motoras como para la reducción de la dosis y respecto a los efectos adversos dopaminérgicos. Lo que no se pudo aclarar del todo es si en aquellos pacientes que recibían dosis altas de agonistas dopaminérgicos(pergolida, bromocriptina, ropinirol) y con un control no óptimo con levodopa, la sus-

titución durante la noche por pramipexol a dosis bajas mejoraban el manejo de los trastornos motores por el reemplazo de los agonistas o por la reducción de la dosis de los mismos (9), (24).

Investigadores chilenos describieron una reacción adversa grave de la medicación anti-parkinsoniana más específicamente con el pramipexol y ropinirol. Se describieron pacientes que al conducir vehículos presentaron episodios de sueño de aparición súbita, incontrolable y sin aviso previo(ataque de sueño al conducir). Posteriormente se descubrió que este efecto adverso es, aunque no siempre, dosis dependiente, puede aparecer con una latencia de al menos 10 meses de uso de las drogas y es reversible al reducir la dosis o cambiar de fármaco o sea suspenderlo.

En el año 2000 Ferreyra y colaboradores describieron esta reacción adversa con prácticamente toda la terapia dopaminérgica, incluyendo la levodopa, sin embargo existe cierto consenso en la literatura de que este problema es más frecuente con los nuevos fármacos pramipexol y ropinirol (25).

Muy a pesar de todo, el tratamiento a largo plazo con levodopa o agonistas de los receptores de la dopamina no ha impedido el progreso lento de la enfermedad. Con la pérdida progresiva de las células nigrales es creciente la incapacidad para almacenar L-dopa y los periodos de eficacia del fármaco se vuelven más breves.

Por todo lo que se ha dicho, queda claro que variarán de un paciente a otro la combinación de fármacos y la posología de estos. Algunos casos de EP son notablemente benignos pero, en general, la enfermedad es progresiva y, por ultimo, incapacitante. Cerca de dos terceras partes de los pacientes quedan inválidos dentro de los 5 primeros años, y un 80% después de los 10 primeros años(1).

Conclusión:

Creemos que hacen falta estudios con diseños más rigurosos para responder satisfactoriamente a todos los interrogantes planteados al principio de esta revisión. Teniendo en cuenta la gravedad de esta patología por la alta tasa de incapacidad que produce, será necesario un gran compromiso y acuerdo entre los diferentes grupos de investigación para poder obtener conclusiones válidas para la práctica clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principios de Neurología. Santiago Acahualtepec, México: Mc Graw-Hill-Interamericana, Edición sexta 1998,39:929-931.
2. Farreras V., Rozman C. Medicina Interna. Madrid, España: Mosby/Doyma Libros. Edición decimotercera 1995:vol2:1490-1491.

3. Micheli F. Neurología. Buenos Aires, Argentina: Panamericana, 2001,8:169-180.
4. Engelhardt E, Bastos I CC, Vasconcellos LFR, Cavalcanti J L. Pharmacological treatment of Parkinson's disease: direct dopaminergic agonists. Rev. Bras. Neurol. 2001,37:5-22.
5. Scorza FA, Henríquez L D, Albuquerque M. Parkinson's disease: drug treatment and its effect on the patient rehabilitation. Mundo Saude2001;25(supl 4):365-370.
6. Molina Arjona JA, Jiménez Jiménez FJ, Orti Pareja M. Complicaciones motoras y psíquicas en el tratamiento prolongado con levodopa en la enfermedad de Parkinson complicada. Rev. Neurología 1999, 28:980-982.
7. Jiménez Jiménez FJ, Molina Arjona JA, Orti Pareja M. Mecanismos farmacológicos del tratamiento de las discinecias en la enfermedad de Parkinson. Rev. Neurología 1999, 28:889-898.
8. García Escrig M, Bermejo Pareja F. Complicaciones motoras con el tratamiento con levodopa en la enfermedad de Parkinson. Rev. Neurología1999,28:799-809.
9. Clarke C.E, Speller J.M, Clarke J.A. Pramipexole versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews. [en línea] Abril 24, 2000. Issue 2[fecha de acceso 15 enero 2005] URL disponible en: <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB002259.htm>
10. Herskovits E, Yorio A, Leston J. Long term bromocriptine treatment in de novo parkinsonian patients. Medicina (Buenos Aires)1998,48:345-350.
11. Ramaker C.; Hiltén J. Bromocriptine/levodopa combined versus levodopa alone for early Parkinson's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews. [en línea] April 24 2000. Issue 2 [fecha acceso 15 enero 2005] URL disponible en: <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB002259.htm>
12. Ramaker C.; Hiltén J. Bromocriptine versus levodopa in early Parkinson's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews. [en línea] April 24 2000, Issue 2[fecha de acceso 15 enero 2005] URL disponible en: <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB002259.htm>
13. Hiltenvan J.J.; Ramaker C.;Beekvan W.J.T; Finken M.J.J. Bromocriptine for levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease. The cochrane Database of Systematic Reviews. [en línea] 27 July 1998, Issue 3[fecha de acceso 15 enero 2005] URL disponible en: <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB002250.htm>
14. Clarke C.E, Speller J.M. Lisuride for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. The Cochrane Reviews [en línea] 25 January 1999, Issue 1[fecha de acceso 15 enero 2005] URL disponible en: <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB002259.htm>
15. Otero S, Ortiz Nesme E, Corona FT. Utility of Pergolide mesylate in Parkinson's disease. Arch. Inst. Nac. Neurology- Neurocir 1994,9:5-12.
16. Salazar Tortolero G, Ramos RW, Salazar Aladren P, Jiménez Seon GC. Eficacia y tolerancia del piribedil como terapia adjunta a la levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson: seguimiento de nueve meses. Rev. Neurología 2004,38:715-719.
17. Jiménez Roldan S, García Muñoz S. Uso de apomorfina en la enfermedad de Parkinson. Rev. Neurología 2002,35:668-674.
18. Clarke C. E.; Deane K.H. Cabergoline for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews [en línea] 22 January 2001, Issue 1 [fecha acceso 20 enero 2005] URL disponible en: <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB002259.htm>
19. Clarke C.E; Deane K.D. Cabergoline versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews [en línea] 22 January 2001, Issue 1[fecha acceso 20 enero 2005] URL disponible en : <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB002259.htm>
20. Oliver Rascol MD, Arroyos DJ, Korczyn AD, De Deyn P, Clarke CE, Lang AE. A study of five years of the incidence of the discinecia in the patients with the disease of early Parkinson's that they were treated with ropirinele or levodopa. The New England J M 2000, 342:1484-1491.
21. Hiner BC, Mahala Earnhat RN. Propirinele as compared with levodopa in Parkinson's disease. The New England JM 2000, 343:884-885.
22. Clarke CE, Deane K.H. Propirinele versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews [en línea] 22 January 2001, Issue1[fecha acceso 20 enero 2005] URL disponible en: <http://www.cochrane.org/cochrane/ravabstr/AB002259.htm>
23. Clarke C.E; Deane K.H. Propirinele for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews [en línea] 22 January 2001, Issue 1[fecha acceso 20 enero 2005] URL disponible en: <http://www.cochrane.org/cochrane/ravabstr/AB002259.htm>
24. Linazasoro G. Conversion from dopamine agonists to pramipexole. An open-label trial in 227 patients with advanced Parkinson's disease. J Neurol. 2000, 251 (3): 335-339.
25. Miranda CM, Díaz PV, Venegas FP, Villagra CR. Sleep attacks induced by anti-parkinson disease drugs. Red. Med. Chile2001,129:585-586.