



Avances en tratamiento medico de la enfermedad de Parkinson [Advances in the medical treatment of Parkinson's disease]

Pedro Chaná^{a,b,*}

^aNeurología, Centro de trastornos del Movimiento (CETRAM), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile (USACH); ^bUnidad de Movimientos Anormales, Departamento de Neurología, Clínica Alemana de Santiago, Chile

ARTICLE INFO

Keywords:

Parkinson disease
Treatment
Levodopa
Dopamine agonists
Monoamine oxidase inhibitor
Early Parkinson disease

SUMMARY

Parkinson's disease (PD) is a common progressive neurodegenerative disorder. Dopamine replacement therapy considerably reduces motor handicap. Although levodopa continues as the gold standard for efficacy, its chronic use is associated with potentially disabling motor complications. Strategies to treat levodopa-related motor complications are only partially effective. Best results are currently achieved with invasive strategies via subcutaneous (s.c.) or intraduodenal delivery of apomorphine or levodopa, or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. This presentation will develop the current treatment principles for PD: (1) L-dopa does not accelerate disease progression, (2) no treatment modality exerts neuroprotective effects, (3) L-dopa is more effective than dopamine agonists in alleviating motor symptoms and improving the activities of daily living (ADL) score, in parkinsonian patients, (4) Treatment with dopamine agonist is associated with fewer motor complications than L-dopa. (5) Dopamine agonist therapy is associated with more frequent adverse events than L-dopa therapy, such as hallucinations and somnolence. There is no evidence of a long-term benefit with initial dopamine agonist therapy.

© 2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introducción

En esta revisión presentaremos las diferentes alternativas farmacológicas disponibles para el tratamiento médico inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática (EP). Debemos precisar que la intervención farmacológica es sólo una de las herramientas con que contamos para mejorar la calidad de vida de las personas con EP, cuya situación de salud es más compleja que abordar sólo los aspectos biomédicos de ella. Un enfoque biopsicosocial es necesario para impactar sobre su bienestar, esta forma de comprender la salud implica un camino con múltiples dimensiones, siendo necesario un abordaje inter o transdisciplinario [1].

El hito más importante en la terapéutica de la EP fue el descubrimiento de la levodopa, precursor natural de la dopamina. Su transformación en dopamina tiene lugar en el sistema nervioso central por medio del enzima dopa-decarboxilasa. La asociación de la levodopa a un inhibidor de la dopa-decarboxilasa periférica (carbidopa o benserazida), aumenta la biodisponibilidad de dopamina cerebral y mejora sustancialmente la tolerancia de los pacientes al tratamiento con levodopa. Esta combinación es actualmente la terapia más potente y usada en el manejo de la EP. La mayoría de los pacientes con EP experimentan una mejoría de los síntomas motores, la cual se mantiene estable a lo largo del día

durante los primeros meses o años de tratamiento con levodopa. Desafortunadamente, el éxito terapéutico inicialmente alcanzado es desdibujado a los pocos años del tratamiento por el desarrollo de complicaciones motoras y mentales, que son una expresión del avance de la enfermedad [2,3].

El uso de esquemas terapéuticos que retarden la evolución de la enfermedad y en consecuencia la aparición de las complicaciones evolutivas de la enfermedad es deseable y ha marcado la investigación y la terapéutica moderna [4].

1.1. ¿Cuáles son las alternativas para iniciar la terapia?

El tratamiento sintomático no detiene la progresión de la enfermedad. ¿Podemos actualmente retardar la progresión de la muerte neuronal en la enfermedad de Parkinson, es decir, contamos con un tratamiento neuroprotector? Mencionaremos algunos fármacos o estrategias terapéuticas que han sido considerados por su potencial efecto neuroprotector.

2. Selegilina

La selegilina es un inhibidor de la enzima monoaminooxidasa B (MAO-B), y se planteó que podría tener propiedades neuroprotectoras. La evidencia existente resulta controvertida ya que posee un débil pero claro efecto sintomático que puede ser confundido con un retardo de la evolución de la enfermedad en los estudios clínicos. Algunos estudios han sugerido una disminución de la muerte

* Corresponding author. Dr Pedro Chaná. Belisario Prats 1597B, Independencia, Santiago de Chile, Chile.
E-mail address: chanapedro@gmail.com (P. Chaná).

neuronal en los pacientes tratados con este medicamento. En la práctica, no hay claro sustento para su uso como una alternativa terapéutica, aunque puede tener una indicación al inicio de la enfermedad cuando los síntomas son menos evidentes [5–7].

3. Rasagilina

La rasagilina es un nuevo inhibidor de la MAO-B, potente e irreversible y con propiedades neuroprotectoras. La eficacia ha sido estudiada en varios estudios. En uno de los más emblemáticos, llamado TEMPO (Early Monotherapy for Parkinson Disease Outpatients), se administraron 1 mg o 2 mg diarios de rasagilina o placebo durante 26 semanas. Luego, los pacientes que recibían placebo comenzaron el tratamiento con 2 mg/día de rasagilina, mientras que los demás siguieron con el mismo esquema. A las 26 semanas, los pacientes tratados con cualquiera de las dosis de rasagilina presentaron mejorías significativas en comparación con los pacientes que recibieron placebo. A las 52 semanas de tratamiento los pacientes que recibieron rasagilina desde el comienzo del estudio presentaron un deterioro funcional menor en comparación con los que iniciaron el tratamiento más tarde. En general, la administración de rasagilina es bien tolerada. La mayoría de los efectos adversos del tratamiento fueron leves y poco frecuentes [8–10].

4. Anticolinérgicos

El uso de fármacos con efecto anticolinérgico provee un claro efecto beneficioso sobre la función motora. Tienen un efecto de preferencia sobre el temblor pero no hay evidencia de que sea mayor que el de los medicamentos con efecto dopaminérgico. Presenta claros eventos adversos, como el aumento del deterioro cognitivo y altera la farmacocinética de la levodopa. Se desaconseja especialmente en paciente mayores o con deterioro cognitivo [4,11].

5. Amantadina

Este antiviral tiene propiedades antiparkinsonianas. En monoterapia ha demostrado ser beneficiosa en el 60 a 70% de los pacientes por al menos 6 meses. Después, si se realiza una suspensión transitoria por al menos un mes se recupera su efectividad. Su acción es sinérgica con la levodopa. No existe una cabal comprensión de sus mecanismos de acción, postulándose que su eficacia estaría relacionada con su capacidad de incrementar la síntesis y liberación de dopamina, además de inhibir la recaptación de dopamina. Tiene efectos anticolinérgicos, produciendo sequedad de boca, retención urinaria y constipación. La amantadina parece tener también un efecto antidiscinético, tal y como ha sido demostrado en un elegante estudio recientemente publicado. Dicho efecto parece estar relacionado con su acción antagonista sobre los receptores N-metil-D-Aspartato, por lo que se le ha atribuido un potencial efecto neuroprotector. Existen dos formas comerciales disponibles que varían en cuanto a su tolerancia gástrica, siendo mejor tolerada la forma sulfato [12,13].

6. Agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos son fármacos que tienen la capacidad de estimular directamente los receptores dopaminérgicos. Todos los síntomas del cuadro parkinsoniano responden a los agonistas dopaminérgicos en su uso crónico. Además, ya sea en monoterapia o en asociación con levodopa, los agonistas reducen la incidencia de discinesias.

El uso de agonistas dopaminérgicos como monoterapia es una estrategia terapéutica que reúne evidencia experimental, clínica y, recientemente, evidencia derivada de estudios de neuroimagen

funcional mediante marcadores dopaminérgicos que tienen una fuerte relación con el número de neuronas dopaminérgicas. Estos estudios sugieren que los agonistas dopaminérgicos podrían disminuir la muerte neuronal en pacientes con EP. Sin embargo, la monoterapia con agonistas dopaminérgicos presenta algunas limitaciones, ya que provee una menor calidad de vida que la terapia con levodopa y, a los 3 años de tratamiento, más del 70% de los pacientes requieren el uso de levodopa. El uso de agonistas dopaminérgicos es una buena alternativa para el inicio de la terapia en pacientes jóvenes, con el fin de retrasar el uso de levodopa [14–19].

En la actualidad se disponen de una amplia variedad de agonistas dopaminérgicos:

Derivados del ergot

- Bromocriptina
- Pergolida [Retirado del mercado por sus efectos sobre válvulas cardiacas.]

No ergóticos

- Pramipexol
- Ropinirol
- Rotigotina

Los agonistas dopaminérgicos en general tienen una mala tolerancia inicial, por lo que se recomienda un incremento gradual de la dosis para evitar la presencia de efectos secundarios que son más frecuentes con los derivados del ergot. El tiempo de titulación de la dosis puede demorar entre uno y dos meses para llegar al rango terapéutico. Si, a pesar de esta estrategia, persisten los efectos secundarios se puede agregar domperidona 10 mg 3 o 4 veces al día para mejorar la tolerancia.

Existe evidencia que los agonistas derivados del ergot tienen el potencial de inducir fibrosis en las válvulas cardiacas por lo que su uso se ha restringido. Por el contrario, los derivados no ergotamínicos no se asocian a esta complicación [19].

En cuanto a su efectividad terapéutica, los agonistas dopaminérgicos son menos efectivos que la levodopa en monoterapia, pero tienen una acción sinérgica al ser dados en asociación con ella.

Todos los agonistas dopaminérgicos pueden inducir náuseas, malestar gástrico y un exceso de estimulación dopaminérgica con alucinaciones, discinesias u otro efecto por hiperestimulación dopaminérgica y otros efectos neuropsiquiátricos.

Pramipexol: Se puede esperar una respuesta terapéutica en general en dosis no menores a 0.75 mg día. Si no se alcanza una respuesta terapéutica adecuada dentro de 6 a 8 semanas, se puede seguir aumentando la dosis a razón de 0.25 mg/día cada semana. Cuando se alcanza una dosis unitaria de 0.5 mg (dos comprimidos de 0.25 mg) se puede utilizar presentación de 1 mg por comprimido, administrando $1/2$ comprimido por toma.

Ropinirol: Se puede esperar una respuesta terapéutica en general en dosis no menores a 3 mg día. Si no se alcanza una respuesta terapéutica adecuada dentro de 6 a 8 semanas, se puede seguir aumentando la dosis a razón de 3 mg cada semana si es necesario.

Rotigotina: La rotigotina es un agonista del receptor de dopamina de aplicación transdérmica, lo que permite la liberación continua del fármaco durante las 24 horas del día. La utilidad de rotigotina se estudió en 4 amplios estudios, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos, que abarcaron más de 200 enfermos con EP. En todos los trabajos, la rotigotina se administró una vez por día en forma de parches. Los enfermos tenían EP en estadio Hoehn y Yahr de 3 o menos, y se demostró una mejoría significativa de los síntomas motores en los pacientes tratados con rotigotina en comparación con el grupo tratado con placebo. La tolerancia del fármaco fue buena y, por lo general, las manifestaciones adversas fueron transitorias, leves o moderadas. Sólo el 5% o menos de los enfermos debieron interrumpir la terapia a consecuencia de efectos adversos. Las recomendaciones posológicas se basan en las dosis nominales. La administración debe

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/1922027>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/1922027>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)