



# Baliarda en NEUROLOGÍA

Año 7 • Vol. 7, Nº 3 • Octubre 2017



## Eficacia de Diferentes Formulaciones de Pramipexol en Pacientes con Enfermedad de Parkinson

Drug Design, Development and Therapy 23(11):83–89, Dic 2016. Pág. 3

## Disminución del Congelamiento de la Marcha Asociado con la Enfermedad de Parkinson con Rasagilina

Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky 160(4):549–552, Dic 2016. Pág. 7

## Seguridad del Pramipexol de Liberación Prolongada

Turkish Journal of Neurology 22:114–116, 2016. Pág. 9

## La Rasagilina en Pacientes con Enfermedad de Parkinson de Inicio Reciente

International Journal of Neuroscience 126(10):942–946, Oct 2016. Pág. 12

## Beneficios del Tratamiento Complementario con Rasagilina en Pacientes con Enfermedad de Parkinson

Movement Disorders 29(8):1028–1034, Jul 2014. Pág. 15

**Fuente:** Drug Design, Development and Therapy 23(11):83-89, Dic 2016  
**Autores:** Wang Y, Sun S, Chen S y colaboradores  
**Institución:** Ruijin Hospital Affiliated to the Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, China, y otros centros participantes  
**Título:** Analysis of Pramipexole Dose-Response Relationships in Parkinson's Disease

# Eficacia de Diferentes Formulaciones de Pramipexol en Pacientes con Enfermedad de Parkinson

El pramipexol es un agonista no ergotamínico de los receptores dopaminérgicos, empleado para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson, que resulta eficaz al ser administrado en diferentes formulaciones.

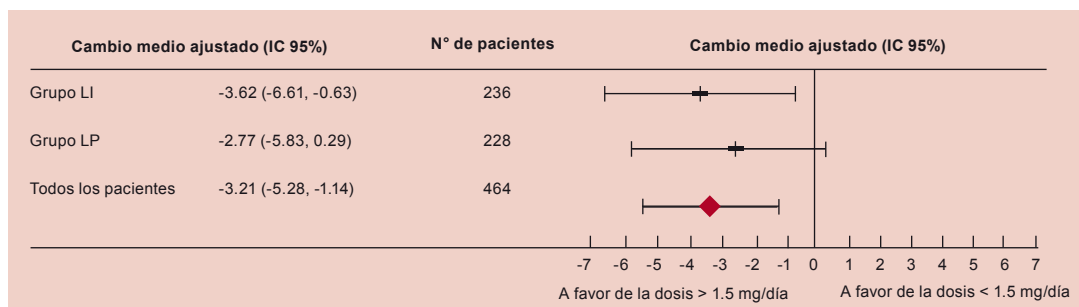
## Introducción y objetivos

Entre las drogas empleadas para la monoterapia inicial de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) se incluye el pramipexol, un agonista no ergotamínico de los receptores dopaminérgicos. Además, el fármaco puede utilizarse para el tratamiento complementario de los pacientes con EP avanzada. De acuerdo con los estudios disponibles, el pramipexol tiene acción neuroprotectora, especialmente al inicio de la enfermedad. Su empleo retrasa las complicaciones motoras inducidas por la levodopa. Además, se propuso que los agonistas dopaminérgicos de vida media más prolongada que la levodopa permiten lograr una activación continua de los receptores dopaminérgicos presinápticos, de las quinasas intracelulares o de ambos, que resulta en la disminución del recambio de dopamina y de la apoptosis, con la reducción consiguiente de las complicaciones motoras. Según lo hallado en estudios de comparación frente a la levodopa, el tratamiento inicial con pramipexol disminuye el riesgo de complicaciones motoras y la pérdida de neuronas dopaminérgicas. Otra ventaja del tratamiento con pramipexol, observada en pacientes con EP, es la mejoría de los síntomas depresivos.

En la actualidad se cuenta con formulaciones de pramipexol de liberación inmediata (LI) y prolongada (LP). El primero se administra por vía oral, en 3 tomas diarias, y la formulación de LP tiene un perfil farmacocinético y de tolerabilidad similar frente a la de LI. De acuerdo con lo observado en pacientes con

EP de inicio reciente o avanzada, el perfil de eficacia y seguridad del pramipexol de LP se asemeja al de la formulación de LI. Además, el reemplazo de una formulación de pramipexol de LI o seudoprolongada por una formulación de LP se asoció con índices de eficacia del 86.2% y 83.8%, respectivamente. De hecho, el cambio de formulación se relacionó con la mejoría del nivel de adhesión terapéutica y de los síntomas motores en ausencia de efectos adversos graves. Esta ventaja parece deberse a la mejoría del cumplimiento del tratamiento con la formulación de LP ante la ausencia de necesidad de administrar tres dosis por día.

La titulación inicial de la dosis de pramipexol debe ser gradual. La dosis inicial recomendada es de 0.375 mg/día y el aumento debe efectuarse cada 5 a 7 días hasta alcanzar un efecto terapéutico máximo, de acuerdo con el nivel de tolerabilidad que presenten los pacientes. La dosis máxima a administrar puede ser de 4.5 mg/día. Los pacientes que ya reciben tratamiento con pramipexol de LI pueden reemplazarla por la de LP mediante la administración de la misma dosis diaria en horario nocturno. De acuerdo con los resultados de diferentes estudios efectuados en pacientes con cuadros de inicio reciente o avanzados de EP, la eficacia del tratamiento se aprecia al alcanzar la dosis de 1.5 mg diarios. No obstante, el esquema de aumento de la dosis es importante hasta lograr las dosis máximas, con buen nivel de tolerabilidad. Hasta el momento, no se cuenta con información suficiente sobre la



**Figura 1.** Diferencias de eficacia entre las dosis de pramipexol administradas mediante las formulaciones de liberación inmediata y liberación prolongada.

**Nota:** Diagrama correspondiente a las diferencias medias ajustadas entre los subgrupos tratados con dosis de pramipexol > 1.5 y < 1.5 mg/día ante el uso de las formulaciones de liberación inmediata (LI) y de liberación prolongada (LP) y para el conjunto total de pacientes.

IC 95%, intervalo de confianza.

asociación entre las diferencias de las dosis toleradas y aquellas de los índices de riesgo y el beneficio o de perfil de riesgo en pacientes con EP.

El presente estudio retrospectivo evaluó la información obtenida en un estudio clínico y aleatorizado, efectuado en pacientes chinos con EP de inicio reciente o avanzada. Los participantes fueron tratados con dosis de mantenimiento de pramipexol de 0.375, 0.75, 1.5, 2.25, 3, 3.75 o 4.5 mg/día. El objetivo fue evaluar si existen diferencias de eficacia y tolerabilidad dependientes de la dosis de pramipexol.

### Pacientes y métodos

Los autores realizaron un análisis retrospectivo de la información correspondiente a todos los pacientes que participaron del estudio. Los participantes habían recibido el diagnóstico de EP idiopática en los 2 años anteriores al inicio del estudio. Se incluyeron pacientes con enfermedad de inicio reciente o avanzada, en presencia o ausencia de fluctuaciones motoras. También se permitió la participación de pacientes que habían recibido dosis estables de drogas anti-parkinsonianas durante las cuatro semanas anteriores al inicio del estudio.

Una vez seleccionados, los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir tratamiento con pramipexol de LI o LP durante 18 semanas. No se permitió la modificación de la dosis del resto de las drogas. La titulación del pramipexol se efectuó durante las primeras siete semanas de estudio; luego, se mantuvo la misma dosis durante las 11 semanas siguientes. La interrupción del tratamiento fue gradual, a partir de la finalización de las 18 semanas de seguimiento. Las dosis de ambas formulaciones de pramipexol variaron entre 0.375 mg y 4.5 mg diarios.

Mediante la aplicación de la versión modificada de la *Hoehn and Yahr Scale* se evaluó la respuesta al tratamiento. El análisis de los síntomas y de la respuesta al tratamiento se llevó a cabo con la utilización de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)*, partes II y III. La respuesta al tratamiento se definió en presencia de una disminución mayor o igual al 20% del puntaje de la escala. Otros parámetros de evaluación utilizados incluyeron la *Mini-Mental State Examination*, la *Epworth Sleepiness Scale* y las escalas *Clinical Global Impressions of Improvement* y *Patient Global Impression of Improvement*. La tolerabilidad del tratamiento se evaluó de acuerdo con la aparición de eventos adversos, su frecuencia y gravedad. Luego, los eventos adversos se clasificaron en leves, moderados o graves teniendo en cuenta el nivel de tolerabilidad y de afectación del funcionamiento asociado con su presencia.

El grupo completo de análisis incluyó a todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis de medicación y fueron evaluados al inicio del estudio y en una oportunidad posterior mediante los parámetros principales de evaluación. La eficacia del tratamiento se evaluó en este grupo, en tanto que, ante la ausencia de información, se aplicó un análisis de la última observación llevada a cabo. Las formulaciones de pramipexol de LI y LP generaron una mejoría sintomática similar; además, no difirieron en términos de tolerabilidad y su efecto no estuvo influenciado por el estadio de la EP. Los pacientes fueron clasificados según la dosis recibida de mantenimiento, el estadio de la enfermedad, la dosis de levodopa empleada al inicio del estudio y el nivel de temblor de acuerdo con la aplicación de las secciones correspondientes a las actividades cotidianas y la evaluación motora de la UPDRS. Estas va-

riables también se consideraron al momento de valorar la eficacia del tratamiento. Se realizó un análisis de covarianza con el fin de valorar la mejoría del puntaje de las secciones II y III de la UPDRS. Al efectuar el análisis se tuvo en cuenta la formulación de pramipexol administrada y el centro donde los pacientes recibieron atención.

## Resultados

Los pacientes fueron agrupados de acuerdo con las características observadas al inicio del estudio. La distribución fue equitativa en cuanto al estadio temprano o avanzado de la enfermedad y el tratamiento con dosis de levodopa mayores o menores de 400 mg diarios. Cerca del 25% de los pacientes presentó un nivel de temblor que se correspondió con una proporción mayor o igual al 20% del puntaje inicial de las partes II y III de la UPDRS. Alrededor de dos tercios de los participantes llegaron a recibir dosis de pramipexol de 1.5 mg diarios o más.

De acuerdo con lo observado una vez transcurridas 18 semanas de tratamiento con pramipexol, el uso de dosis mayores o iguales a 1.5 mg diarios se asoció con una disminución de mayor magnitud del puntaje de las partes II y III de la UPDRS en comparación con lo observado en el grupo que recibió una dosis menor que la mencionada. La diferencia entre los grupos tratados con ambas dosis fue 3.21 ( $p = 0.0025$ ). Las diferencias de eficacia según la dosis fueron similares entre los pacientes tratados con la formulación de pramipexol de LI o LP. Las diferencias se consideraron significativas desde el punto de vista clínico.

La gravedad de los síntomas, observada al inicio del tratamiento, influyó sobre el nivel de mejoría observado a las 18 semanas de seguimiento; concretamente, ante mayor gravedad inicial, la mejoría asociada con el uso de pramipexol fue superior. Además, los pacientes tratados con una dosis de pramipexol mayor o igual a 1.5 mg diarios mejoraron en mayor medida en comparación con los sujetos asignados a una dosis de pramipexol menor de 1.5 mg diarios. Este hallazgo tuvo lugar en presencia de diferentes puntajes iniciales ante la aplicación de las partes II y III de la UPDRS.

El tratamiento con pramipexol generó mejorías más acentuadas en los pacientes con un nivel de temblor que representó una proporción mayor o igual al 20% del puntaje de la UPDRS, aun al tener en cuenta el puntaje

inicial de dicha escala. La respuesta al pramipexol fue similar en presencia de diferentes niveles de evolución de la EP. Lo mismo se observó al considerar el tratamiento complementario inicial con dosis de levodopa de hasta 400 mg diarios o mayores.

Los autores analizaron la disminución del puntaje de la UPDRS correspondiente a la bradicinesia, la rigidez, la inestabilidad postural y de la marcha, y los temblores. De acuerdo con los resultados obtenidos, la disminución mayor o igual al 20% del puntaje fue superior en el subgrupo tratado con dosis de pramipexol mayores o iguales a 1.5 mg diarios en comparación con lo observado ante el uso de dosis menores. Las diferencias verificadas en el nivel de evolución de la EP o la dosis de levodopa administrada en forma concomitante con el pramipexol no fueron significativas desde el punto de vista clínico. La presencia de un nivel considerable de temblor se asoció con una disminución mayor del puntaje de la UPDRS en comparación con lo observado en pacientes con un nivel inferior de temblor. En cambio, la bradicinesia, la rigidez y la inestabilidad postural o los trastornos de la marcha no influyeron en este resultado.

Los pacientes tratados con una dosis de pramipexol mayor o igual a 1.5 mg/día presentaron menor incidencia de eventos adversos en comparación con aquellos que recibieron dosis menores de la droga. Las incidencias fueron del 68.6% y 75.4%, respectivamente. Los eventos adversos detectados con mayor frecuencia fueron la somnolencia, los mareos y las náuseas. Además, el tratamiento con dosis mayores o iguales a 1.5 mg/día de pramipexol se asoció con mayor frecuencia de discontinuación del tratamiento relacionada con la aparición de eventos adversos y de presencia de eventos adversos vinculados con la droga administrada, según el criterio del investigador.

## Discusión y conclusión

Es sabido que para definir la dosis óptima de pramipexol a administrar en pacientes con EP debe tenerse en cuenta tanto la eficacia como la tolerabilidad del tratamiento, de manera tal que el paciente cuente con un equilibrio adecuado. Hasta el momento, no se cuenta con estudios clínicos que indiquen que el aumento de la dosis de pramipexol se asocia con beneficio en términos de eficacia y tolerabilidad. No obstante, según los resultados obtenidos en un estudio anterior, exis-

te una relación proporcional entre el incremento gradual de la dosis de pramipexol y el aumento de su concentración plasmática. Los resultados obtenidos en otros estudios indicaron que las formulaciones de LI o LP de la droga en estudio se asocian con perfiles similares de eficacia y seguridad.

En el presente análisis retrospectivo, los autores estudiaron la dosis de 1.5 mg diarios de pramipexol en pacientes con EP, evaluados durante 18 semanas. Concretamente, la administración de dosis mayores o iguales a 1.5 mg diarios se asoció con una mejoría superior del puntaje de las partes II y III de la UPDRS en comparación con el empleo de dosis inferiores de la droga. Además, la utilización de dosis mayores o iguales a 1.5 mg/día de pramipexol se correlacionó con un nivel más favorable de tolerabilidad y con mejoría más acentuada de la función motora. En este último caso, se destacan los beneficios motores sobre la bradicinesia, la rigidez, los trastornos posturales y de la marcha y los temblores. No se observaron diferencias de eficacia entre ambas formulaciones de pramipexol al evaluar la disminución del puntaje de la UPDRS a medida que aumentó la dosis. Los investigadores indican que el tratamiento con dosis de pramipexol, mayores o iguales a 1.5 mg diarios, tuvo eficacia superior en comparación con el empleo de dosis inferiores tanto en el grupo tratado con la formulación de LI como en los sujetos que recibieron la formulación de LP.

En gran medida, la disminución del puntaje de la UPDRS se debió a la mejoría del temblor. En coincidencia, en otros estudios se informó un perfil favorable de eficacia ante la administración de pramipexol al evaluar el control de los temblores asociado con la EP. Además, los autores hallaron una mejoría de los síntomas motores principales observados en pacientes con esta enfermedad. La mejoría fue más acentuada a medida que aumentó la dosis de pramipexol y en presencia de un nivel mayor de temblores. Otros autores también habían informado previamente los beneficios del pramipexol en pacientes con temblores.

Según los autores, es necesario contar con estudios adicionales que permitan evaluar la asociación entre el perfil de eventos adversos del pramipexol según la dosis administrada. Si bien en el presente estudio se observó un nivel inferior de eventos adversos ante el em-

pleo de dosis mayores o iguales a 1.5 mg diarios, no es posible obtener conclusiones definitivas al respecto. Los expertos señalan que los pacientes tratados con dosis menores de pramipexol pueden haber presentado un nivel desfavorable de tolerabilidad y, en consecuencia, mayor incidencia de eventos adversos en comparación con los participantes asignados a dosis mayores o iguales a 1.5 mg diarios de la droga. Así, los sujetos que presentaron un nivel más adecuado de tolerabilidad también lograron una mejoría superior de los síntomas motores en ausencia de efectos adversos graves.

Entre las limitaciones del presente análisis, los autores destacaron su naturaleza retrospectiva y exploratoria. En segundo lugar, las comparaciones efectuadas no tuvieron lugar en una muestra aleatorizada de pacientes. Más allá de las limitaciones mencionadas, los expertos indican que el tratamiento con pramipexol durante 18 semanas puede mejorar el funcionamiento motor y cotidiano de los pacientes con EP. La mejoría tuvo lugar ante el uso de diferentes dosis, tanto al considerar el funcionamiento cotidiano como los síntomas motores. No obstante, el empleo de dosis de pramipexol menores de 1.5 mg/día resultó inferior en comparación con el uso de dosis más elevadas al considerar la obtención de beneficios clínicamente significativos. Los resultados no difirieron según el empleo de las formulaciones de LI o LP de pramipexol. La presencia de un nivel significativo de temblores se asoció con una mejoría superior ante el uso de pramipexol. Por último, concluyen los autores, la administración de pramipexol puede mejorar los síntomas en pacientes con EP que reciben diferentes dosis de levodopa o cursan distintas etapas de la enfermedad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en [siicsalud](http://siicsalud.com)



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.

[www.siicsalud.com/dato/resic.php/155874](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/155874)

**Fuente:** Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky' 160(4):549-552, Dic 2016

**Autores:** Cibulcik F, Benetin J, Valkovic P y colaboradores

**Institución:** University Hospital Bratislava; Comenius University in Bratislava, Bratislava, Eslovaquia

**Título:** Effects of Rasagiline on Freezing of Gait in Parkinson's Disease - an Open-Label, Multicenter Study

# Disminución del Congelamiento de la Marcha Asociado con la Enfermedad de Parkinson con Rasagilina

El uso de rasagilina tiene efectos beneficiosos en pacientes con enfermedad de Parkinson que presentan congelamiento de la marcha. Esta droga se emplea sola o como complemento de otros esquemas farmacológicos.

## Introducción y objetivos

Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) pueden presentar un trastorno denominado "congelamiento de la marcha" (CM). Este cuadro es episódico y se caracteriza por la imposibilidad de dar pasos en forma apropiada.

El CM posee una fisiopatología compleja y, en muchos casos, se considera un síntoma cardinal de la EP; no obstante, algunos autores sugieren que se asocia con el tratamiento con dosis elevadas de levodopa, con el uso de agonistas dopaminérgicos o con la duración de la enfermedad. El tratamiento de los pacientes que presentan CM constituye un desafío para el profesional, ya que no existe una estrategia terapéutica consensuada. Entre las opciones eficaces se incluyen los estímulos sensoriales y las percepciones sonoras rítmicas; también se informó la utilidad de la estimulación cerebral profunda en la región correspondiente a los núcleos subtalámico y pedunculopontino.

La rasagilina es un inhibidor de la monoaminoxidasa B, empleado solo o como complemento de otros esquemas farmacológicos en sujetos con EP.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar de manera formal los efectos de la rasagilina, un inhibidor de la monoaminoxidasa B, empleado solo o como complemento de otros esquemas farmacológicos en sujetos con CM.

## Pacientes y métodos

El presente estudio tuvo un diseño abierto y se llevó a cabo en centros para la atención ambulatoria de pacientes con trastornos del movimiento ubicados en Eslovaquia. Participaron individuos que reunían los criterios para el diagnóstico de EP elaborados por el *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* e incluidos en la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). La presencia de síntomas de CM se definió por la obtención de un puntaje mayor o igual a 1 ante la aplicación de la pregunta tres del *Freezing of Gait Questionnaire* (FoG-Q), que permite conocer si los pacientes sienten los pies pegados al piso cuando caminan, dan un giro o intentan iniciar la marcha. Solo se incluyeron sujetos que habían recibido el mismo tratamiento durante al menos seis semanas antes del inicio del estudio. No se permitió el uso de selegilina durante los dos meses anteriores al inicio del estudio. Los autores recabaron información sobre las características demográficas básicas de los pacientes. Los signos de CM se evaluaron mediante el FoG-Q. Este parámetro se consideró el criterio principal de evaluación. En segundo lugar, se analizaron los trastornos del funcionamiento motor mediante la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) y se aplicó la *Hoehn and Yahr Scale* con el fin de valorar el estadio de la enfermedad.

La calidad de vida se estudió mediante el PDQ-39. La rasagilina se empleó en dosis de 1 mg diario como complemento del tratamiento con otras drogas, administradas en horario matutino, durante tres meses. No se permitió la modificación del esquema terapéutico preexistente.

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa SPSS, versión 19.0.

### Resultados

La muestra final fue de 40 pacientes: 22 hombres y 18 mujeres; la mayoría presentó un estadio tres en la *Hoehn and Yahr Scale*. La media de edad fue  $69.5 \pm 7.9$  años, la duración media de la EP fue de  $8.3 \pm 4.3$  años y la del CM, de  $3.3 \pm 1.8$  años. El tiempo transcurrido tuvo un efecto significativo sobre el cambio del puntaje de la UPDRS III; al inicio del estudio, dicho puntaje fue de  $40.4 \pm 14.9$ . El tratamiento se asoció con la mejoría estadísticamente significativa de la función motora. Asimismo, la realización de un análisis de varianza indicó un efecto significativo del tiempo transcurrido sobre la mejoría del CM. El puntaje del FoG-Q mejoró significativamente luego de uno, dos y tres meses de tratamiento. No se halló una correlación estadísticamente significativa entre los cambios del puntaje de la UPDRS III o del FoG-Q, observados con el transcurrir del tratamiento y los resultados correspondientes a la edad, la duración de la EP o el nivel de CM al inicio del estudio. En cambio, el cambio del puntaje de la UPDRS III se correlacionó en forma significativa con el del FoG-Q. La calidad de vida mejoró de manera significativa luego de tres meses de tratamiento. También se observó una mejoría estadísticamente significativa del resultado de las escalas de movilidad del PDQ-39.

### Discusión y conclusión

De acuerdo con lo informado en estudios anteriores, la administración de 1 mg/día de rasagilina se asocia con la mejoría duradera de los episodios de CM en pacientes con EP. En caso de EP avanzada y fluctuaciones motoras asociadas con el tratamiento a largo plazo con levodopa, el tratamiento complementario con rasagilina en dosis de 1 mg/día se relaciona con la disminución del puntaje de la UPDRS III. Además, la gravedad del CM disminuyó un 15% en dichos pacientes. Los autores del estudio mencionado sugirieron que la eficacia de la rasagilina es superior en pacientes con un nivel mayor de CM antes de iniciar el tratamiento. En el estudio

LARGO, la administración de rasagilina mejoró en forma significativa el puntaje de la UPDRS correspondiente a la inestabilidad postural, las dificultades en la marcha y el CM en comparación con el placebo.

Los resultados obtenidos en el presente estudio indicaron una mejoría estadísticamente significativa del puntaje de la UPDRS correspondiente al funcionamiento motor desde el primer mes de tratamiento con rasagilina. Los beneficios de la droga sobre el CM se detectaron desde el primer mes de tratamiento y continuaron durante los meses dos y tres. A diferencia de otros estudios, en el presente trabajo solo se incluyeron pacientes con EP que presentaban CM desde el inicio. Los datos disponibles indican que la EP idiopática afecta en forma negativa y significativa la calidad de vida de las personas que la presentan, principalmente debido a los trastornos motores asociados con la afección, y puede sugerirse que la mejoría de estos síntomas contribuye con la mejoría en la calidad de vida. Otros autores realizaron una revisión de 61 estudios que evaluaron la calidad de vida en los pacientes con EP. Como resultado, hallaron que la palidotomía unilateral, la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico y la administración de rasagilina mejoran este parámetro. Asimismo, en un estudio controlado con placebo, realizado en pacientes con EP de inicio reciente, se informó que la monoterapia con rasagilina mejoró significativamente la imagen personal, el funcionamiento sexual y la calidad de vida, según la aplicación de la *Parkinson's Disease Quality of Life Scale (PD-QUALIF)*. En conclusión los resultados obtenidos en el presente estudio permiten indicar que el tratamiento complementario con rasagilina, en pacientes con EP que presentan CM, se asocia con una mejoría general del puntaje del PDQ-39. Asimismo, se observó una mejoría especialmente acentuada de la subescala de movilidad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resic.php/155878](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/155878)

**Fuente:** Turkish Journal of Neurology 22:114-116, 2016  
**Autores:** Kuzu M, Özzer I, Akbostanci M y colaboradores  
**Institución:** Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turquía  
**Título:** Switch from Immediate-Release Pramipexole to Extended-Release Pramipexole: The Safety and Efficacy Characteristics of Sixty-Eight Patients

# Seguridad del Pramipexol de Liberación Prolongada

En la actualidad, el pramipexol está disponible en una formulación estándar de liberación inmediata, que requiere la administración de tres tomas diarias, y una nueva formulación de liberación prolongada, que puede administrarse en una sola toma.

## Introducción y objetivos

De acuerdo con los datos disponibles, la enfermedad de Parkinson (EP) afecta al 1% de la población mayor de 60 años; además, es el trastorno neurodegenerativo más frecuente luego de la enfermedad de Alzheimer. La fisiopatología de la enfermedad se caracteriza por la pérdida selectiva de las neuronas dopaminérgicas ubicadas en la *substantia nigra*. En un estudio realizado en 1995 en la ciudad de Eskişehir, Turquía, se estimó una prevalencia de EP de 111 casos cada 100 000 habitantes. En otro estudio realizado en 2009 en la población mayor de 40 años residente en la ciudad de Bursa, Turquía, la prevalencia de la EP fue del 2.23%.

Los pacientes con EP presentan síntomas característicos, que incluyen la rigidez, la bradicinesia, el temblor de reposo, la inestabilidad postural y los episodios de congelamiento. Además, la enfermedad se asocia con síntomas no motores, que incluyen la inestabilidad autonómica, los trastornos cognitivos, la ansiedad, la depresión y los trastornos del sueño. Los pacientes con EP de inicio reciente pueden recibir monoterapia con agonistas dopaminérgicos. Estas drogas también se emplean en pacientes con EP avanzada como complemento del tratamiento con otros fármacos antiparkinsonianos.

Entre los agonistas dopaminérgicos no ergotamínicos disponibles en la actualidad se incluye el pramipexol. Esta droga tiene características especiales, ya que posee afini-

dad elevada por los receptores dopaminérgicos D3. Este perfil de acción parece asociarse con su eficacia en presencia de depresión o apatía; no obstante, también podría favorecer el aumento de la frecuencia de los trastornos del control de los impulsos. Otra ventaja del pramipexol reside en la disminución de la frecuencia de deterioro de fin de dosis y discinesias de pico de dosis observadas al administrar otros fármacos. Esto se observa especialmente cuando el pramipexol se utiliza como tratamiento inicial, en ausencia de administración de levodopa. En la actualidad se cuenta con una formulación estándar de pramipexol de liberación inmediata (LI), que requiere la administración de tres tomas diarias, y con una nueva formulación de liberación prolongada (LP), que puede administrarse en una sola toma.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad del reemplazo de la formulación de pramipexol de LI por la formulación de pramipexol de LP en pacientes con EP.

## Pacientes y métodos

Los autores llevaron a cabo una evaluación retrospectiva de las historias clínicas pertenecientes a 68 pacientes con EP residentes en Turquía. La información de interés correspondió al año previo a la disponibilidad de pramipexol de LP en el país. Todos los pacientes evaluados habían recibido el reemplazo de la formulación de pramipexol de



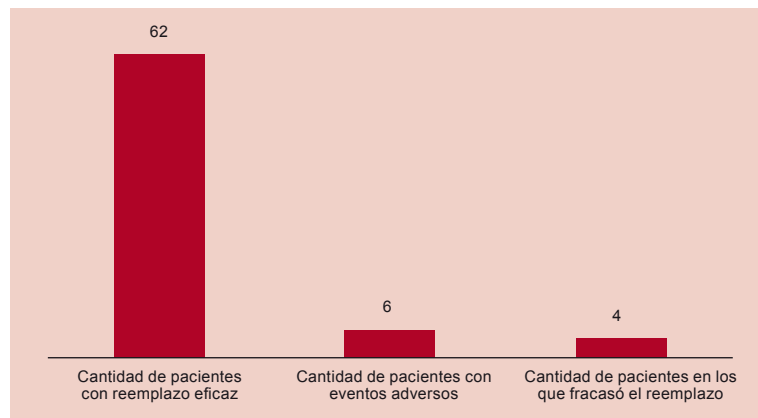


Figura 1. Efectos adversos observados en el grupo que recibió pramipexol de liberación prolongada en reemplazo de pramipexol de liberación inmediata.

LI por la de LP. Los datos de interés recabados por los autores incluyeron la edad, el sexo, la duración de la EP, los antecedentes clínicos y los tratamientos farmacológicos administrados. También se registró la dosis de pramipexol de LI y LP que recibieron los pacientes, los eventos adversos asociados con dicho tratamiento, la gravedad de estos cuadros y el cumplimiento del tratamiento. Las dosis de las drogas antiparkinsonianas que recibieron los pacientes durante los períodos anterior y posterior al cambio de formulación de pramipexol fueron estimadas en equivalentes de levodopa.

### Resultados

El estudio se llevó a cabo en 68 pacientes con EP, con una media de edad de 63.3 años; el 38% era de sexo femenino. La duración media de la enfermedad fue de 7.1 años. El 82.6% de los pacientes recibía tratamiento con levodopa. Esta fue la droga no agonista dopaminérgica empleada con mayor frecuencia por los pacientes. La rasagilina se administró en el 29% de los pacientes, en tanto que recibieron amantadina y apomorfina el 26.1% y 8.7% de los participantes, respectivamente.

El reemplazo de la formulación de pramipexol de LI por pramipexol de LP se produjo sin inconvenientes en el 91.2% de los pacientes; en cambio, el 8.8% de los sujetos presentó algún evento adverso ante este cambio. Los cuadros observados incluyeron los edemas de muñeca, los vómitos, las discinesias, la hipersexualidad y la psicosis. En dos casos, estos cuadros cedieron ante la modificación del esquema terapéutico; no obstante, 4 pacientes requirieron el reemplazo de la formulación de pramipexol de LP por la formulación de LI. Los pacientes que recibieron la formulación de pramipexol de

LP en lugar de la de LI fueron tratados con dosis significativamente superiores de la droga. La comparación entre el grupo que presentó eventos adversos y aquel que no lo hizo tuvo lugar mediante la prueba de la *U* de Mann-Whitney. No se hallaron diferencias al respecto según el sexo de los pacientes. Debido a que todos los sujetos habían sido internados en presencia de sintomatología y requirieron un ajuste del esquema terapéutico, el aumento de la dosis de las drogas antiparkinsonianas fue generalizado.

### Discusión y conclusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, el reemplazo de la formulación de pramipexol de LI por la de LP resultó adecuado y seguro y pudo llevarse a cabo sin inconvenientes en la gran mayoría de los pacientes con EP evaluados en el presente estudio. De hecho, solo seis de los 68 sujetos que participaron presentaron eventos adversos, en tanto que cuatro participantes debieron volver a recibir la formulación de pramipexol de LI. Debido a la necesidad de aumentar la dosis de pramipexol en presencia de disfunción motora cotidiana, los pacientes requirieron el aumento de la dosis de pramipexol.

Los hallazgos obtenidos en un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado, realizado en 507 pacientes que cursaban una etapa avanzada de la EP indicaron la eficacia similar de la formulación de pramipexol de LP en comparación con la de LI. En ese estudio, los pacientes fueron evaluados durante de 18 semanas mediante la aplicación de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS). El cambio del tratamiento se asoció con beneficios sobre la duración de los períodos *off*. Asimismo, los autores hallaron eficacia similar del pramipexol de LP en comparación con la formulación de LI

en pacientes con EP de inicio reciente. En otro estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo se evaluaron pacientes con EP que habían recibido tratamiento con dosis de pramipexol de LI mayores de 1.5 mg diarios durante más de tres meses. El reemplazo de dicha formulación por la de LP fue eficaz en el 84.5% de los pacientes. Además, dicho cambio no se asoció con la aparición de eventos adversos que lo impidieran. En coincidencia, en el presente estudio, los autores hallaron que el reemplazo de la formulación de pramipexol de LI por la de LP resultó adecuado en el 92.2% de los participantes.

En un estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado, realizado en 20 centros de atención ubicados en diferentes regiones de China, se incluyeron pacientes con EP de más de dos años de evolución. Todos presentaban un estadio de 2 a 4 en la *Hoehn and Yahr Scale* y eran mayores de 30 años. En este caso, 239 pacientes recibían pramipexol de LI y 236, la formulación de LP. El período de seguimiento tuvo una duración de 18 semanas. Los resultados obtenidos indicaron un nivel similar de eficacia y seguridad

ante la administración de ambas formulaciones de pramipexol. Los eventos adversos más frecuentes fueron la somnolencia, el vértigo y las náuseas. La incidencia de eventos adversos entre los pacientes tratados con pramipexol de LP fue del 68.8%. Esto también se observó en el 73.6% de los pacientes tratados con pramipexol de LI.

En conclusión el reemplazo de pramipexol de LI por la formulación de LP resultó seguro en pacientes con EP. Este hallazgo coincidió con lo informado en otros estudios.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,  
palabras clave, patrocinio, conflictos  
de interés, especialidades médicas,  
autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155879](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/155879)

**Fuente:** International Journal of Neuroscience 126(10):942-946, Oct 2016  
**Autores:** Hauser R, Abler V, Eyal E, Eliaz R  
**Institución:** University of South Florida, Tampa; Teva Pharmaceuticals, Frazer, EE.UU.  
**Título:** Efficacy of Rasagiline in Early Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Data from the TEMPO and ADAGIO Studies

# La Rasagilina en Pacientes con Enfermedad de Parkinson de Inicio Reciente

La rasagilina es un agonista dopaminérgico empleado para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Puede administrarse como monoterapia o como complemento del tratamiento con otras drogas, como la levodopa.

## Introducción y objetivos

La rasagilina es un agonista dopaminérgico, cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la monoaminoxidasa B (MAO-B). Esta droga se emplea para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). Puede administrarse como monoterapia o como adyuvante del tratamiento con otros fármacos, como la levodopa. Dos estudios clínicos aleatorizados, denominados TEMPO y ADAGIO, se efectuaron con el objetivo de conocer la eficacia de la monoterapia con rasagilina en pacientes con EP. Además de dichas investigaciones, la rasagilina se consideró eficaz en diferentes revisiones y es incluida en recomendaciones vigentes en la actualidad. Los estudios TEMPO y ADAGIO tuvieron un diseño similar, lo que permite analizar los resultados de ambos en forma conjunta mediante una estrategia metanalítica, con el fin de conocer con mayor profundidad la magnitud de efecto del tratamiento con rasagilina.

El presente metanálisis se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia de la rasagilina, en comparación con placebo, en términos de la mejoría sintomática en pacientes con EP. Los participantes no tenían antecedente de tratamiento farmacológico y cursaban las primeras etapas de la enfermedad. La eficacia de la rasagilina se evaluó mediante la aplicación de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS). Según lo hallado en diferentes análisis efectuados con anteriori-

dad de los resultados del estudio ADAGIO, la administración de rasagilina se asocia con un efecto terapéutico superior en pacientes con cuadros de EP inicialmente más graves. En el presente análisis, los autores revisaron dicho hallazgo con mayor profundidad mediante la valoración del efecto sintomático de la rasagilina en pacientes con EP que obtuvieron los puntajes más elevados en la UPDRS al inicio del tratamiento.

## Pacientes y métodos

Los estudios a doble ciego y controlados con placebo, denominados TEMPO y ADAGIO, se realizaron de acuerdo con los principios de la buena práctica clínica y con las normas elaboradas en la *International Conference on Harmonization*. Ambos estudios fueron patrocinados por compañías farmacéuticas. En los trabajos se incluyeron pacientes con EP de inicio reciente que aún no habían recibido tratamiento farmacológico. Los participantes fueron distribuidos de manera aleatoria para recibir placebo, 1 mg/día de rasagilina o 2 mg/día de rasagilina. Los pacientes fueron evaluados mediante la aplicación de la UPDRS, versión 3.

En el estudio ADAGIO se incluyeron pacientes que habían recibido el diagnóstico de EP durante el último año y medio y que no habían requerido tratamiento sintomático durante un período mayor o igual a nueve meses. Las limitaciones relacionadas con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio de las evaluaciones no se aplicaron en el estudio TEMPO. En ambos ensayos se

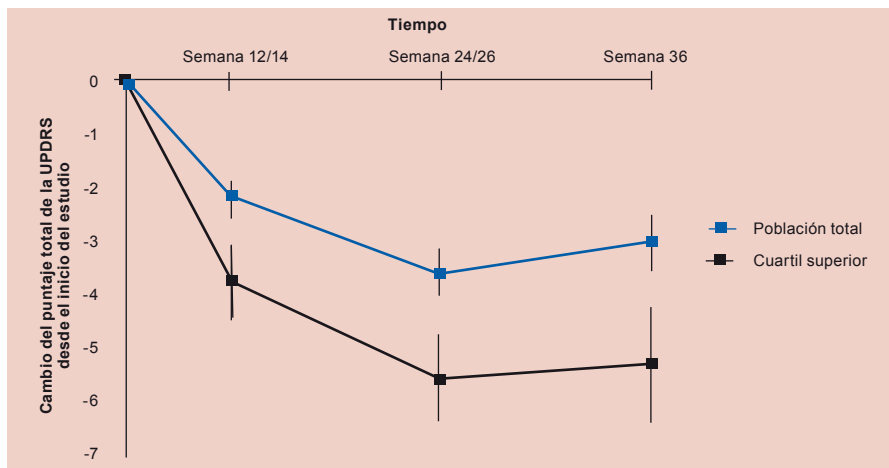


Figura 1. Cambio del puntaje total de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) a medida que transcurrió el tiempo de tratamiento con 1 mg/día de rasagilina.

incluyeron fases controladas frente a un tratamiento activo; no obstante, los resultados no se consideraron relevantes para la realización del presente metanálisis sobre la eficacia sintomática de la rasagilina. La duración de la etapa controlada con placebo del estudio TEMPO fue de 26 semanas; en cambio, en el estudio ADAGIO, esta etapa controlada con placebo se prolongó por 36 semanas. En ambas investigaciones se intentó mantener la monoterapia con rasagilina; no obstante, los pacientes que requirieron drogas antiparkinsonianas adicionales fueron asignados a la fase de tratamiento activo.

El presente metanálisis se llevó a cabo mediante la integración de la información correspondiente a cada paciente en forma individual y a la totalidad de los sujetos evaluados en más de una oportunidad luego del análisis inicial con el fin de conocer la eficacia del tratamiento con rasagilina. La eficacia se valoró de acuerdo con los resultados obtenidos con la aplicación de la UPDRS. En el estudio TEMPO, la escala se aplicó en las semanas 14 y 26, en tanto que en el estudio ADAGIO se empleó en las semanas 12, 24 y 36. Al momento de efectuar el presente análisis, los autores agruparon la información obtenida en la semana 12 del estudio ADAGIO y en la semana 14 del estudio TEMPO. Asimismo, se analizó en forma conjunta la información obtenida en las semanas 24 y 26 de los trabajos, respectivamente, en tanto que la información correspondiente a la semana 36 abarcó los resultados obtenidos en 1004 pacientes incluidos en el estudio ADAGIO, exclusivamente.

Los cambios del puntaje total de la UPDRS y los puntajes de las subescalas correspondientes a la actividad mental, el funciona-

miento cotidiano y el funcionamiento motor se evaluaron mediante la aplicación de modelos mixtos de medidas repetidas. Los análisis se llevaron a cabo tanto en la población total como en la subpoblación con puntajes superiores en la UPDRS al inicio del estudio. Esto permitió obtener información sobre el efecto de la rasagilina en pacientes con EP que presentan signos y síntomas notorios en la primera evaluación neurológica.

## Resultados

Un total de 1578 pacientes incluidos en ambos estudios fue distribuido aleatoriamente. De ellos, 1546 fueron evaluados en más de una oportunidad luego del inicio del estudio correspondiente con el fin de conocer la eficacia del tratamiento con rasagilina. Estos casos se incluyeron en el presente metanálisis. El puntaje medio inicial total de la UPDRS fue 21.6. Un total de 402 pacientes tuvo los puntajes correspondientes a los cuartiles más elevados; en este caso, el puntaje medio total fue mayor o igual a 27.

El metanálisis de la población total indicó la superioridad de la rasagilina en dosis de 1 mg/día o 2 mg/día. La superioridad se verificó al evaluar el puntaje total y el puntaje correspondiente al funcionamiento motor y el relacionado con las actividades de la vida diaria de la UPDRS. El puntaje correspondiente a la parte I de la escala también mejoró en forma significativa, con excepción de lo observado con el uso de 2 mg/día de rasagilina en la semana 36 del estudio ADAGIO. Los resultados del metanálisis correspondiente a los pacientes que presentaron los puntajes iniciales más elevados en la UPDRS arrojaron un efecto terapéutico superior ante la administración de rasagilina en compara-

ción con lo observado en la población total. En el grupo tratado con 2 mg/día de rasagilina, los beneficios terapéuticos aumentaron durante las 36 semanas de seguimiento; en cambio, en el grupo de 1 mg/día de rasagilina se observó una meseta entre las semanas 24 y 26 de seguimiento, correspondiente a la ausencia de variaciones notorias del efecto terapéutico.

### Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en pacientes con EP de inicio reciente, el tratamiento con rasagilina brindó un beneficio sintomático que se correspondió con una mejoría de 3 puntos o más en el resultado total de la UPDRS. La mejoría fue significativa tanto al evaluar el funcionamiento motor como al considerar las actividades de la vida diaria. La evaluación de la población total arrojó un cambio de 3 a 3.5 puntos en la escala UPDRS, que se considera clínicamente relevante de acuerdo con consensos vigentes.

En el presente estudio se efectuó un análisis *post hoc* del subgrupo con los puntajes más elevados ante la aplicación de la UPDRS. No obstante, en los estudios ADAGIO y TEMPO también se incluyeron pacientes con cuadros de EP más graves desde el inicio del tratamiento. En coincidencia con lo hallado en otros trabajos, el efecto del tratamiento con 1 mg/día de rasagilina fue mayor en los pacientes con cuadros más graves inicialmente. La magnitud del efecto se consideró moderada. Este hallazgo es importante si se tiene en cuenta que algunos pacientes no concurren a la consulta neurológica hasta que no presentan signos y síntomas prominentes de la EP. Es decir, en dichos casos resulta razonable iniciar la monoterapia con rasagilina. Las mejorías observadas ante la administración de rasagilina fueron significativas al considerar los diferentes componentes del puntaje de la UPDRS. Asimismo, en otros estudios se informó que la monoterapia con rasagilina resulta eficaz para mejorar los síntomas principales de la EP, así como los síntomas no motores y la afectación del funcionamiento cotidiano. Los autores destacaron que, si bien la administración de dosis de 2 mg/día de rasagilina se asoció con un

nivel aparentemente superior de eficacia en comparación con el empleo de 1 mg/día de la misma droga, los estudios analizados no se diseñaron para comparar el efecto de las diferentes dosis en pacientes con EP.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron la naturaleza retrospectiva del análisis. No obstante, la información obtenida en los estudios originales se recabó en forma prospectiva. En segundo lugar, solo se contó con los datos correspondientes a uno de los estudios (ADAGIO) al evaluar los efectos del tratamiento en la semana 36. De todos modos, la cantidad de pacientes incluidos en dicha instancia fue adecuada para efectuar el metanálisis correspondiente. Finalmente, los autores destacaron que los hallazgos de la subpoblación con puntajes iniciales más desfavorables en la UPDRS son de carácter exploratorio.

### Conclusión

De acuerdo con lo observado en pacientes con EP de inicio reciente, el tratamiento con 1 mg/día de rasagilina, durante seis a nueve meses, se asoció con la mejoría del puntaje de la UPDRS. La mejoría fue aun mayor entre los pacientes con puntajes iniciales totales mayores o iguales a 27 en la UPDRS. Los beneficios mencionados fueron relevantes desde el punto de vista clínico. Esto se suma al perfil favorable de tolerabilidad y a los índices adecuados de cumplimiento del tratamiento con rasagilina. Lo antedicho permite concluir que la rasagilina es una opción adecuada para la monoterapia de primera línea en pacientes con EP de inicio reciente.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.

www.siicsalud.com/dato/resic.php/155873

**Fuente:** Movement Disorders 29(8):1028-1034, Jul 2014

**Autores:** Hauser R, Silver D, Isaacson S y colaboradores

**Institución:** University of South Florida, Tampa, EE.UU.

**Título:** Randomized, Controlled Trial of Rasagiline as an Add-on to Dopamine Agonists in Parkinson's Disease

# Beneficios del Tratamiento Complementario con Rasagilina en Pacientes con Enfermedad de Parkinson

La eficacia de la monoterapia con agonistas dopaminérgicos generalmente disminuye luego de algunos años de evolución de la enfermedad de Parkinson, lo cual indica la necesidad de aumentar la dosis o agregar otra droga; en estos casos, puede ser útil el uso de rasagilina.

## Introducción y objetivos

El tratamiento de primera línea de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) incluye el uso de agonistas dopaminérgicos; no obstante, la eficacia de la monoterapia con estos fármacos generalmente disminuye luego de algunos años de evolución, lo cual implica la necesidad de aumentar la dosis o agregar otra droga. No obstante, debe tenerse en cuenta que el uso de dosis elevadas de agonistas dopaminérgicos puede aumentar el riesgo de efectos adversos, como los trastornos del control de los impulsos, la somnolencia, los edemas o las alucinaciones. La levodopa también puede emplearse en esta instancia del tratamiento, pero generalmente se asocia con complicaciones motoras en función del momento de inicio y la duración total de la terapia; por este motivo, se intenta retrasar el uso de levodopa mediante la administración de drogas alternativas.

La rasagilina disminuye el metabolismo de la dopamina a nivel estriatal y puede ser útil como complemento del tratamiento con agonistas dopaminérgicos. Además de brindar alivio sintomático, la droga parece favorecer la tolerabilidad al tratamiento y disminuir la necesidad de levodopa. Este trabajo se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia clínica, la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento con una dosis diaria de rasagilina en pacientes con EP de inicio reciente que no lograban un control adecuado al recibir monoterapia con agonistas dopaminérgicos.

## Pacientes y métodos

El estudio fue aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y de 18 semanas de duración. Participaron pacientes de 30 años en adelante, con diagnóstico de EP y un cuadro compatible con los estadios uno a tres de la clasificación de la Hoehn-Yahr scale. Los autores evaluaron el tratamiento complementario con 1 mg/día de rasagilina en pacientes que no habían logrado el control sintomático adecuado al recibir los agonistas dopaminérgicos ropinirol o pramipexol en dosis de 6 mg/día o 1 mg/día, respectivamente, durante al menos 30 días y por menos de 5 años. Se permitió el tratamiento con dosis estables de amantadina y anticolinérgicos, así como la terapia concomitante con antidepresivos, de acuerdo con el criterio del investigador.

Los participantes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir rasagilina o placebo en forma complementaria al esquema terapéutico ya administrado. Las evaluaciones tuvieron lugar al inicio del estudio y luego de nueve y 18 semanas de evolución. No se modificaron las dosis de las drogas durante el estudio. De ser necesario, se permitió el uso de rescate de levodopa luego de 30 días de recibir el fármaco en estudio y una vez realizada una evaluación clínica.

El análisis se llevó a cabo mediante la aplicación de la *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) y del *Brief Smell Identification Test* (B-SIT). También se aplicaron las *Scales*

for Outcomes in PD-cognition (SCOPA-cognition), el 39-item PD Questionnaire (PDQ-39) y las escalas Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), Clinician Global Impression of Improvement (CGI-I). La aparición de eventos adversos se registró durante todo el estudio. Además, los pacientes fueron evaluados mediante pruebas de laboratorio, electrocardiográficas y la medición de la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

El criterio principal de evaluación de la eficacia fue el cambio del puntaje total de la escala UPDRS entre el inicio y la semana 18 de estudio ante la administración de rasagilina o placebo. El análisis principal de eficacia tuvo lugar en la población por intención de tratar (ITT [intent-to-treat]) modificada, es decir, en todos los participantes que recibieron al menos una dosis de medicación y fueron evaluados por lo menos una vez luego del inicio del estudio. La valoración se realizó mediante un modelo de medidas repetidas. La seguridad del tratamiento se evaluó en todos los sujetos que habían recibido al menos una dosis de medicación. Las variables secundarias de eficacia fueron el cambio del puntaje de la escala UPDRS correspondiente al desempeño motor (parte III) y cotidiano (parte II) a las 18 semanas de seguimiento. Además, se consideraron los resultados de las escalas PGI-I, CGI-I y CGI-S. La distribución de los participantes en los grupos se analizó mediante la prueba Cochran-Mantel-Haenzel. Los análisis exploratorios de eficacia incluyeron la evaluación del cambio del puntaje de la UPDRS correspondiente a la bradicinesia, la rigidez, el temblor y la inestabilidad postural o de la marcha. Estos parámetros se analizaron mediante la prueba de Wilcoxon. También se evaluaron los cambios de cada ítem y de las dimensiones del PDQ-39, de la SCOPA-cognition y del B-SIT.

### Resultados

La distribución aleatoria se llevó a cabo en 328 pacientes; de ellos, el 99.4% integró la población de seguridad, el 97.9% conformó la población por ITT modificada y el 88.1% completó el estudio. La media de edad de los participantes fue de 62.6 años. El 67.5% fue de sexo masculino. La duración media de la EP fue de 2.1 años, en tanto que el puntaje medio total de la UPDRS fue 31. Ciento treinta y tres pacientes (41.4%) recibían ropinirol y 188 (58.6%), pramipexol. La dosis media inicial de ropinirol fue de 8 mg/día, en tanto que la dosis media inicial de pra-

mipexol fue de 1.5 mg/día. El 6.7% de los pacientes recibía tratamiento concomitante con amantadina, en tanto que el 3.7% era tratado con drogas anticolinérgicas.

El 42.7% de la población por ITT no lograba el control sintomático adecuado al recibir agonistas dopaminérgicos y no presentó eventos adversos que limitaran el aumento de la dosis. El resto de los pacientes (57.3%) no conseguía el control sintomático adecuado al recibir agonistas dopaminérgicos, pero presentó antecedentes de eventos adversos que limitaron el incremento de la dosis antes del inicio del estudio. No se observaron diferencias significativas entre los grupos al evaluar la proporción de sujetos que requirió tratamiento de rescate con levodopa. Tampoco se verificaron diferencias en términos del tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento de rescate.

Los resultados obtenidos luego de 18 semanas de seguimiento indicaron una mejoría significativamente superior del puntaje total de la UPDRS entre los pacientes que recibieron rasagilina, en comparación con el grupo placebo. La administración de rasagilina se asoció con una mejoría del puntaje inicial, de 32.1, hasta alcanzar 28.1 puntos en la semana 18 ( $p = 0.012$ ). En cuanto a los parámetros secundarios de eficacia, se observó una mejoría significativa del resultado de la parte III de la UPDRS, correspondiente al funcionamiento motor, ante la administración de rasagilina, en comparación con el empleo de placebo. En cambio, el puntaje de la parte III de dicha escala, correspondiente a las actividades cotidianas, no difirió significativamente entre ambos grupos. Tampoco se hallaron diferencias significativas entre los grupos al evaluar el resultado de las escalas PGI-I, CGI-I o CGI-S en la semana 18 de seguimiento.

La realización de un análisis exploratorio indicó una mejoría significativamente superior entre los pacientes tratados con rasagilina, en comparación con el grupo placebo, al evaluar la subescala de funcionamiento motor de la UPDRS, correspondiente a la bradicinesia, el temblor y la inestabilidad postural o de la marcha. Por el contrario, los grupos no difirieron significativamente en términos de la rigidez. El puntaje medio inicial del B-SIT no se modificó en forma significativa a las 18 semanas de seguimiento. Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al evaluar el cambio del puntaje de la SCOPA-cognition o

del PDQ-39. El 11.7% de los integrantes de cada grupo interrumpió el estudio. En el grupo que recibió rasagilina, el 8% abandonó el tratamiento debido a la aparición de eventos adversos, en tanto que esto tuvo lugar en el 4.2% de los pacientes incluidos en el grupo placebo. Dos individuos tratados con rasagilina y un integrante del grupo placebo discontinuaron el tratamiento debido a la aparición de náuseas, en tanto que los mareos generaron la interrupción del tratamiento en dos pacientes tratados con rasagilina. Los demás eventos adversos generaron la discontinuación del tratamiento solo en un sujeto de cada uno. El 64.2% de los pacientes tratados rasagilina y el 61% de los sujetos que recibieron placebo refirieron la presencia de eventos adversos; en la mayoría de los casos, leves o moderados. Los cuadros observados con mayor frecuencia fueron los mareos, la somnolencia y las cefaleas. No se verificaron diferencias entre ambos grupos al evaluar la somnolencia diurna mediante la SCOPA. No se registraron fallecimientos durante el estudio. El 4% de los participantes presentó eventos adversos graves. Estos cuadros tuvieron lugar en el 4.9% de los pacientes tratados con rasagilina y en el 3% de los sujetos que recibieron placebo. De todos modos, ninguno de los eventos adversos se consideró relacionado con los fármacos administrados durante el estudio. Además, todos los cuadros se resolvieron.

## Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, el tratamiento complementario con 1 mg diario de rasagilina se asoció con la mejoría significativa del puntaje total y correspondiente al funcionamiento motor de la UPDRS en pacientes con EP que ya recibían un esquema terapéutico. Además, la droga resultó bien tolerada y no generó un aumento notorio de los eventos adversos clásicos del tratamiento con agonistas dopaminérgicos. Estos cuadros incluyen la somnolencia, el sueño repentino, la confusión, las alucinaciones y la hipotensión ortostática, entre otros. Es decir, el agregado de rasagilina permitió la mejoría clínica, sin modificar la tolerabilidad al tratamiento.

Los autores consideran que los cambios observados en el puntaje total de la UPDRS se debieron principalmente a la mejoría del funcionamiento motor de los pacientes. Esto se debe a que no se observaron cambios significativos del puntaje de esta escala corres-

pondiente al funcionamiento relacionado con las actividades de la vida diaria. De acuerdo con lo informado por otros autores, una diferencia clínicamente relevante del puntaje total de la UPDRS se corresponde con tres a ocho puntos, en tanto que, para el puntaje correspondiente al funcionamiento motor, la diferencia de 1.5 a 3 puntos se considera relevante. Lo antedicho permite indicar la ausencia de consenso al respecto, posiblemente debido a la aplicación de metodologías diferentes de estudio. No obstante, los investigadores señalan que la diferencia de 1.8 puntos, hallada en el presente estudio al evaluar el puntaje de la UPDRS, correspondiente al funcionamiento motor, resulta estadísticamente relevante desde el punto de vista clínico. En cambio, la diferencia de 2.4 puntos, obtenida ante la valoración del puntaje total de esta escala, no se consideraría significativamente relevante desde el punto de vista clínico. En coincidencia, tampoco se observaron diferencias entre los grupos al evaluar los puntajes de las escalas PGI-I y PDQ-39.

El agregado de rasagilina al tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson brindó un beneficio inferior al evaluar el puntaje de la UPDRS en comparación con lo verificado en otros estudios sobre la monoterapia con rasagilina o su combinación con levodopa. Este resultado parece deberse a que los participantes incluidos en la presente investigación presentaban un cuadro de menor gravedad, con lo cual la diferencia observada fue menos notoria. También es posible que la duración del estudio haya sido breve para observar un efecto terapéutico superior. Otra posibilidad señalada por los autores se asocia con el mecanismo de acción de las drogas; concretamente, los beneficios sintomáticos observados ante la administración de inhibidores de la monoaminooxidasa B (IMAO-B) parecen relacionarse con el aumento de la concentración sináptica de dopamina, debido a la disminución de la eliminación del neurotransmisor. Los pacientes con EP, tratados con monoterapia con agonistas dopaminérgicos, presentan un cuadro clínico más avanzado que aquellos sin antecedente de tratamiento farmacológico. Esto parece asociarse con una mayor reducción de la síntesis de dopamina endógena y con la disminución consiguiente de los beneficios potenciales del tratamiento con un IMAO-B. Además, debe considerarse que la dopamina endógena compite con



los agonistas dopaminérgicos por la ocupación de los receptores postsinápticos, lo cual parece disminuir el efecto clínico del tratamiento. Tanto el ropinirol como el pramipexol tienen mayor afinidad por los receptores D<sub>3</sub> en comparación con la dopamina; en consecuencia, las drogas podrían impedir la activación de los receptores generada por los IMAO-B y, de este modo, minimizar los efectos terapéuticos y la mejoría clínica.

Lo antedicho permite indicar que la magnitud del efecto clínico del tratamiento con agonistas dopaminérgicos en pacientes con EP se ve influenciada por factores farmacológicos. Al agregar levodopa al esquema terapéutico se observa el aumento de la concentración de dopamina a nivel de las sinapsis. Esto parece asociarse con el aumento de la respuesta al tratamiento con un IMAO-B. De hecho, los pacientes con EP avanzada, que presentan fluctuaciones motoras al recibir levodopa, pueden obtener beneficios ante el agregado de rasagilina al esquema terapéutico. De todos modos, no se observaron diferencias al evaluar los beneficios clínicos del tratamiento con rasagilina en presencia o ausencia del tratamiento con agonistas dopaminérgicos.

Según los resultados obtenidos en estudios realizados en modelos de EP elaborados en animales de experimentación, la administración de rasagilina podría mejorar el déficit olfatorio. Asimismo, en estudios clínicos se informó una mejoría significativa del sentido del olfato en pacientes con EP tratados con la droga. En cambio, otros autores no confirmaron dicha mejoría, en coincidencia con los resultados obtenidos en el presente estudio.

Existen limitaciones en la presente investigación. En primer lugar, los autores mencionaron que la exclusión de pacientes con antecedente de trastornos del control de los impulsos no permitió conocer el efecto de la

rasagilina en combinación con los agonistas dopaminérgicos en términos de la prevención de la reaparición de dicho trastorno. En segundo lugar, solo se incluyeron pacientes tratados con los agonistas dopaminérgicos pramipexol o ropinirol. En tercer lugar, el estudio se llevó a cabo con el fin de analizar la eficacia y la seguridad del agregado de rasagilina a corto plazo en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos.

## Conclusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio, efectuado en pacientes con EP, permiten indicar que el agregado de una dosis diaria de 1 mg de rasagilina al tratamiento con agonistas dopaminérgicos mejora significativamente el puntaje total de la UPDRS y aquel correspondiente al funcionamiento motor. Puede indicarse que la rasagilina es eficaz en pacientes con EP que presentan fluctuaciones motoras, tanto para la monoterapia como para el complemento del tratamiento con agonistas dopaminérgicos o levodopa.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en **siicsalud**



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
[www.siicsalud.com/dato/resic.php/155872](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/155872)

**Investigación+Documentación S.A.**  
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430  
(C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
i+d@siicsalud.com  
www.sic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por el Laboratorio Baliarda. El arte y el diseño de la portada fueron realizados por Laboratorio Baliarda. Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).  
Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

**Baliarda en Neurología** es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre.

Los conceptos expresados en los resúmenes son de exclusiva responsabilidad de los autores de los artículos fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones del Laboratorio Baliarda ni de SIIC, quienes declinan toda responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura.

Colección **Baliarda en Neurología**, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.