

HOJA DE EVALUACION TERAPEUTICA



INSALUD

Area de Atención Primaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

Número 3 AÑO 2000

ANTIPARKINSONIANOS: AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

PRAMIPEXOL

Autor: González Sánchez, JM

INTRODUCCIÓN:

Ningún tratamiento actual es capaz de detener la progresiva degradación neuronal en los ganglios basales, característica de la enfermedad de Parkinson.

El tratamiento farmacológico consigue únicamente aliviar la sintomatología y permitir una mejora importante de la calidad de vida del paciente.

La terapia básica de la enfermedad desde hace años es la levodopa más inhibidor de dopa-descarboxilasa (carbidopa, benserazida).

El efecto es altamente beneficioso durante los primeros cinco a siete años, pero a partir de ese momento comienzan a manifestarse problemas como las fluctuaciones en la respuesta motriz y exacerbación de los efectos secundarios de la levodopa, como discinesia.

· La levodopa continúa siendo el tratamiento más eficaz para los síntomas de la enfermedad de Parkinson, incrementando la esperanza de vida de los pacientes. Se ha demostrado que la supervivencia se reduce cuando la introducción de levodopa en el tratamiento se retrasa hasta la aparición de niveles significativos de discapacidad con alteración de los reflejos posturales.

· No hay evidencia de que el tratamiento crónico con levodopa contribuya a empeorar el tratamiento neurodegenerativo de las lesiones parkinsonianas.

· Las complicaciones motrices inducidas por levodopa son consecuencia más de la degeneración de los sistemas dopaminérgicos cerebrales (que es imposible de prevenir) que de la administración repetida de levodopa (que sí puede ser modificada de acuerdo a la respuesta del paciente). Todo esto parece confirmar que la estrategia de comenzar el tratamiento de forma temprana con la medicación más eficaz resulta en beneficio del paciente, sin que se acelere la aparición de la fase de efectos adversos intolerables.1

· Por consiguiente, la opinión más común hoy en día es que:
1. Tan pronto como la sintomatología comienza a afectar significativamente la capacidad funcional, comenzar la terapia correctora usando una asociación de levodopa y agonista dopaminérgico con ajuste cuidadoso de la dosis de ambos.

2. La pérdida de efecto consecuencia del progresivo agravamiento de la enfermedad se compensa aumentando la dosis o bien espaciando la misma dosis de levodopa en más tomas diarias.

3. El aumento de dosis implica aumento de los efectos

secundarios. Intentar minimizarlos disminuyendo las dosis del medicamento que cause más problemas y aumentando la del otro.

MECANISMO DE ACCIÓN:

El Pramipexol es un agente dopaminérgico utilizado principalmente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, aunque con efectos antidepressivos y antipsicóticos adicionales. 2

Su acción antiparkinsoniana está perfectamente establecida en pacientes con fases tempranas de la enfermedad, produciendo mejorías superiores al 20% en los valores de la escala UPDRS (escala unificada de graduación de la enfermedad de Parkinson).

También ha demostrado utilidad en aquellos pacientes con Parkinson avanzado y con fluctuaciones en su respuesta a la levodopa, reduciendo la duración y la intensidad de los episodios "off" y mejorando la función motriz tanto en los "on" como en los "off", todo lo cual permite una reducción de la dosis de levodopa necesarias en estos pacientes.

Presenta una marcada selectividad hacia la familia de receptores D2 de la dopamina, formada por D2, D3 y D4, con acción tanto sobre los receptores presinápticos (autoreceptores, reguladores de la liberación neuronal de dopamina), como postsinápticos. Entre ellos, presenta una selectividad muy especial hacia los D3, netamente superior que la mostrada por otros fármacos antiparkinsonianos actualmente disponibles. Carece prácticamente por completo de efecto sobre los receptores de la subclase D1.

Se ha especulado con que los efectos sobre los receptores D presinápticos (autorreceptores) podría explicar el efecto antipsicótico observado con pramipexol, al reducir el ciclo biológico de la dopamina en determinadas áreas cerebrales. Pramipexol también desarrolla moderados efectos agonistas sobre algunos receptores no dopaminérgicos, tal como los alfa2 adrenérgicos, que podrían explicar algunos de los efectos observados (hipotensión, etc.). Los efectos sobre otros tipos de receptores adrenérgicos, así como sobre receptores serotoninérgicos o colinérgicos, son muy leves ó prácticamente nulos.

Como otros agentes dopaminérgicos de acción directa, pramipexol es capaz de reducir la secreción de prolactina de una forma directamente proporcional a la dosis utilizada. 3

EFECTOS ADVERSOS:

Entre sus efectos adversos más comunes se pueden citar náuseas, empeoramiento de la discinesia, somnolencia (especialmente con dosis superiores a 6 mg/día), estreñimiento, sequedad de boca, astenia, mareos y alucinaciones. Este perfil toxicológico es típico del grupo de fármacos

dopaminérgicos. 4

ASPECTOS INNOVADORES:

La levodopa continúa siendo el tratamiento más eficaz para los síntomas de la enfermedad de Parkinson, incrementando la esperanza de vida de los pacientes.

Se ha demostrado que la supervivencia se reduce cuando la introducción de levodopa en el tratamiento se retrasa hasta la aparición de niveles significativos de discapacidad con alteración de los reflejos posturales.

No hay evidencia de que el tratamiento crónico con levodopa contribuya a empeorar el estado neurodegenerativo de las lesiones parkinsonianas.

Las complicaciones motrices inducidas por levodopa son consecuencia más de la degeneración de los sistemas dopaminérgicos cerebrales (que es imposible de prevenir) que la administración repetida de levodopa (que sí puede ser modificada de acuerdo a la respuesta del paciente).

El aumento de dosis implica aumento de los efectos secundarios. Puede intentarse minimizarlos disminuyendo la dosis del medicamento que cause más problemas y aumentando la del otro.

Los agonistas dopaminérgicos conducen menos frecuentemente a la aparición de fluctuaciones en la respuesta y en la discinesia. Se ha alegado que esto podría deberse a su mayor duración de acción, con relación a levodopa, lo cual permitiría mimetizar la liberación fisiológica de dopamina a

partir de las neuronas de los ganglios basales, frente a la estimulación pulsante de los receptores provocada por las dosis intermitentes de levodopa.

ENSAYOS CLÍNICOS:

Hay pocos estudios comparativos de pramipexol, especialmente con ropirinol, el cual podría considerarse su "rival" terapéutico. Sin embargo, algún estudio comparativo con bromocriptina ha mostrado una cierta superioridad del pramipexol. 5

CONCLUSIONES:

En definitiva, el pramipexol es una nueva alternativa dentro del grupo de los agonistas dopaminérgicos antiparkinsonianos. Aunque esto no es excesivamente importante desde una perspectiva clínica, lo cierto es que tampoco debe infravalorarse dado que algunos pacientes que son refractarios a un agonista dopaminérgico pueden no serlo a otro.

Además, conviene recordar que algunos efectos adversos asociados a los derivados ergoloides (reacciones pleuropulmonares, etc), no aparecen con los derivados no ergoloides (ropirinol ni pramipexol).

La eficacia como medicamento de primera elección es inferior a la de la levodopa (sólo un tercio de los pacientes responde satisfactoriamente) y suelen requerir más tiempo para ajustar la posología óptima. Se suelen usar en tratamientos combinados con levodopa.

COSTE MEDIO DEL TRATAMIENTO

| Dosis diarias y Coste | PRAMIPEXOL | ROPIRINOL | BROMO-CRIPTINA | PERGOLIDA |
|------------------------------|-------------------|------------------|-----------------------|------------------|
| Dosis Adulto (mg) | 0.7-1.4 | 3-5 | 15-30 | 1.5-3 |
| Coste Mensual | 11.300-22.600 | 10.700-11.600 | 6.200-12.500 | 11.200-22.300 |

BIBLIOGRAFÍA:

1. Catálogo del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Año 2000.
2. Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1997; 49: 162-8.
3. Anónimo. Pramipexole and ropirinole for Parkinson's

disease. *Med Lett* 1997; 39: 109-10.

4. Shannon KM, Bennet JP, Friedman JH. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson disease. A randomized dose-ranging study. *JAMA* 1997; 278: 125-30.
5. Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. *Internacional Pramipexole-Bromocriptina Study Group. Neurology* 1997; 49: 1060-5.

COMISION DE USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO

Bueno Horcajadas A, Carrión Horcajadas JL, Catalán Cólera LV, Cuenca Toro J, Díaz Jimenez JM, Fernández Santa-Cruz J, García Castillo AM, Hermoso Castro LF, Sava Garcerán E, Sedano Fernández J, Zafra Jiménez MA.

GERENCIA DE ATENCION PRIMARIA DEL AREA DE MELILLA

C/ General Polavieja, 47. Melilla - 52005. Tfnos: 952674975-76. NIPO: 352-00-027-5