

Consenso de la Asociación Colombiana de Neurología sobre enfermedad de Parkinson

Medicamentos utilizados en la enfermedad de Parkinson: guía práctica

Medications for Parkinson’s disease: A practical guide

Comité de Movimientos Anormales de la Asociación Colombiana de Neurología

RESUMEN

En este capítulo se enumeran los medicamentos utilizados en el tratamiento de las diferentes etapas de la enfermedad de Parkinson, relacionando sus principales características, indicaciones de uso, ventajas y desventajas. También se dan recomendaciones relacionadas con terapias no aprobadas, debido a la falta de evidencia o la no efectividad en los síntomas de la enfermedad. Por último, se enumeran algunos de los medicamentos que deben evitarse por su riesgo de producir o empeorar los síntomas parkinsonianos.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Parkinson; tratamiento; medicamentos (DeCS).

SUMMARY

This chapter lists the medications used in the treatment of Parkinson’s disease, reviewing their main characteristics, indications, advantages and disadvantages. Recommendations related to non-approved therapies are also given, due to absence of evidence or non-effectiveness. Finally, some of the medications that should be avoided are listed because of their risk of producing or worsening parkinsonian symptoms.

KEYWORDS: Parkinson’s disease; treatment; drug therapy (MeSH).

LEVODOPA

La levodopa es considerada el estándar de oro para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en cualquier estadio de la enfermedad. Cuando es administrada de forma aislada por vía oral, es rápidamente decarboxilada en los tejidos periféricos y solo una pequeña proporción alcanza el sistema nervioso central, por lo que siempre se acompaña de un inhibidor de la dopa-decarboxilasa periférica (carbidopa o benserazide) (1). Es el agente antiparkinsoniano más eficaz, ya que comparado con otros agonistas dopaminérgicos, ejerce un mejor control sobre los síntomas motores.

Preparaciones de formulación estándar

- Levodopa/carbidopa 250/25mg y 100/25mg
- Levodopa/benserazida 200/50mg

Preparaciones de formulación retardada o liberación controlada (no disponibles en Colombia)

Levodopa inhalada (no disponible en Colombia)

Indicaciones de uso

- Puede utilizarse en cualquier momento de la enfermedad, cuando los síntomas motores del paciente así lo requieran.
- Debe iniciarse a dosis bajas, titulando progresivamente hasta llegar a la menor dosis por toma requerida por el paciente (idealmente 100 mg por toma en tres tomas).
- Cuando se utiliza al inicio de la enfermedad a dosis mayores a 400 mg/día aumenta el riesgo de aparición más temprana de discinesias, especialmente en pacientes más jóvenes (2,3).

Las preparaciones que se asocian a un inhibidor de la enzima catecol ortometil-transferasa (levodopa/carbidopa/entacapone) no están indicadas en monoterapia para la enfermedad de Parkinson inicial, pues está demostrado que aumentan el riesgo de aparición de complicaciones motoras y discinesias de forma más temprana.

Desventajas

- Puede producir efectos adversos, especialmente gas-

trointestinales, sedación o hipotensión. Para mejorar la tolerancia, inicialmente se puede asociar a un bloqueador de dopamina periférico (domperidona).

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

No ergolínicos

Tienen ventajas sobre los ergolínicos en cuanto a eficacia y menos efectos adversos. El pramipexol y la rotigotina son de amplio uso, tanto en monoterapia en enfermedad temprana, así como en conjunto con levodopa en otras etapas de la enfermedad y para manejo de complicaciones motoras. Su potencia antiparkinsoniana en síntomas motores es menor a la de la levodopa, por lo que se debe tener en cuenta que el usarlos no elimina la necesidad de uso de esta. La apomorfina es equivalente en potencia a la levodopa y está indicada únicamente en enfermedad avanzada, para el tratamiento de fluctuaciones motoras y discinesias (4).

Deben iniciarse a dosis bajas y titularse hasta llegar a la dosis requerida. La combinación de varios agonistas dopaminérgicos no está indicada, debido a la falta de eficacia clínica y a un mayor riesgo de efectos adversos, por lo que se recomienda en caso de ser necesario, optimizar la dosis, y si se requiere, llegar hasta la dosis máxima recomendada. Tampoco se recomienda administrar dosis mayores a la máxima indicada. No hay estudios cabeza a cabeza que evalúen la superioridad de uno u otro, por lo que no parece haber diferencias significativas entre ellos en cuanto a mejoría de síntomas motores. La selección del agonista dopaminérgico se basa principalmente en preferencias respecto de forma de presentación, frecuencia de uso, costos y efecto beneficioso sobre algunos síntomas no motores como depresión (pramipexol) (5), dolor y trastornos del sueño (rotigotina) (6).

Preparaciones disponibles en Colombia

- Pramipexol ER de liberación retardada tab x 0,325 mg, 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg y 4,5 mg. Dosis terapéutica de 1,5 mg hasta 4,5 mg/día.
- Rotigotina parche x 4 mg, 6 mg y 8 mg. Dosis terapéutica de 6 mg hasta 16 mg/día.
- Apomorfina: disponible en presentación subcutánea, tanto para aplicación intermitente como en dispositivo para infusión continua en pacientes con fluctuaciones motoras más severas. Requiere un test previo para evaluar respuesta y efectos adversos. Teniendo en cuenta que se trata de una terapia avanzada, es necesaria una monitorización estrecha, y se recomienda su inicio y seguimiento en centros especializados. En el apartado de tratamiento de complicaciones motoras de esta edición, se amplían las indicaciones, forma de inicio y uso de este medicamento,

y para detalles sobre la terapia remítase al Consenso de la Asociación Colombiana de Neurología sobre el uso de apomorfina en la enfermedad de Parkinson (7).

Indicaciones de uso

- El pramipexol y la rotigotina están indicados tanto en monoterapia para enfermedad temprana como en conjunto con levodopa para tratamiento de complicaciones motoras.
- Disminuyen el riesgo de complicaciones motoras cuando se utilizan en monoterapia al inicio de la enfermedad.
- Efecto “ahorrador” de levodopa.
- La apomorfina está indicada en el tratamiento de las complicaciones motoras de los estadios avanzados de la enfermedad.

Desventajas

- Efectos adversos dopaminérgicos (náuseas, emesis, ortostatismo)
- Efectos adversos neuropsiquiátricos (alucinaciones, psicosis, impulsividad síndrome de disregulación dopaminérgica)
- Somnolencia diurna excesiva
- Edema de miembros inferiores y eritromelalgia

Ergolínicos

Han caído en desuso debido al aumento de efectos adversos como fibrosis pulmonar y valvular cardíaca, en comparación con los no ergolínicos.

Bromocriptina: tabs x 2,5 mg.

Se requieren dosis altas, de entre 15 y 60 mg/día (en caso de uso, es necesario hacer vigilancia estricta de válvulas cardíacas y serosas. En la actualidad no se considera de primera elección).

AMANTADINA

Amantadina cápsula x 100 mg (presentación disponible en Colombia).

Indicaciones de uso

- Está indicada únicamente para el manejo de discinesias a dosis altas de entre 300 y 400 mg/día (4). También existe una presentación de liberación prolongada que no está disponible en Colombia.

Desventajas

- Efectos antiparkinsonianos muy limitados
- Efectos adversos a nivel cognitivo y psiquiátrico
- Livedo reticularis y edema
- Se puede desarrollar tolerancia y efecto de rebote

INHIBIDORES DE LA MONOAMINO-OXIDASA B (IMAO-B)

Inhiben la enzima monoamina-oxidasa B, responsable de la degradación de la dopamina. Su potencia antiparkinsoniana no es tan alta como la de la levodopa, pero son útiles en el manejo inicial o en conjunto con levodopa en el tratamiento de la enfermedad avanzada.

- Rasagilina tabletas x 0,5 mg y 1 mg, dosis máxima 1 mg/día: tiene la ventaja de que puede usarse tanto en enfermedad temprana como en estadios más avanzados. Se utiliza en monoterapia en fases iniciales de la enfermedad, en pacientes con síntomas motores leves y poca o nula limitación funcional (8). También puede asociarse a levodopa o a un agonista dopaminérgico cuando la respuesta es subóptima o utilizarse en enfermedad avanzada para ayudar a reducir el tiempo en off en pacientes con fluctuaciones motoras (9). En general, es bien tolerado y se administra una vez al día, aunque en algunos pacientes puede aumentar las discinesias o asociarse a náuseas o cefalea.
- Safinamida tabletas x 50 y 100 mg: está indicada únicamente para tratamiento de fluctuaciones motoras, por lo que solo debe utilizarse en pacientes que ya toman levodopa. No debe usarse en monoterapia ni para manejo de la enfermedad de Parkinson en estadios iniciales. Tiene múltiples ventajas sobre otros IMAO-B. Por un lado, la inhibición sobre la enzima es reversible y más selectiva, lo que lo hace bastante seguro y bien tolerado. También interviene en la modulación de canales de sodio y calcio e inhibe la liberación de glutamato, lo que permite que las discinesias no empeoren, e incluso en algunos casos puedan mejorar cuando se utiliza a dosis de 100 mg/día. Tiene un muy buen perfil de seguridad en pacientes mayores, con un menor riesgo de confusión o alucinaciones, y se administra una vez al día (10).
- Selegilina tabletas x 5 mg dosis máxima 10 mg/día: indicado únicamente para enfermedad inicial, su efecto antiparkinsoniano es poco potente y de todos los IMAO-B es el que se asocia a mayores efectos adversos como náusea, cefalea, insomnio, confusión y alucinaciones. Se administra dos veces al día y su uso en enfermedad de Parkinson es cada vez más limitado.

Desventajas

- Su efecto antiparkinsoniano es modesto, comparado con levodopa o con agonistas dopaminérgicos.
- Aunque pueden administrarse de forma conjunta con antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, su uso concomitante debe hacerse con precaución, evitando la adición de otros medicamentos con efectos serotoninérgicos.
- Efectos adversos por metabolitos (anfetaminas o metanfetaminas) para la selegilina.

INHIBIDORES DE LA COMT (ICOMT)

Inhiben la degradación de la levodopa en los tejidos periféricos, por lo que aumentan la biodisponibilidad de dopamina en el cerebro.

- Indicados únicamente en pacientes con fluctuaciones motoras; aumentan la duración del efecto de la levodopa (aumenta el tiempo en on al día).
- No están indicados en etapas tempranas de la enfermedad, por lo que nunca deben usarse como tratamiento inicial.

Preparaciones disponibles en Colombia

- Entacapone tab x 200 mg en combinación con levodopa + carbidopa:
 - Levodopa/carbidopa/entacapone tableta x 50/12,5/200mg, 75/18,75/200mg, 100/25/200mg, 125/31,25/200mg, 150/37,5/200 mg, 200/50/200 mg
- Opicapone (no disponible en Colombia)
- Tolcapone (no disponible en Colombia), su uso es muy restringido por riesgo de toxicidad hepática

Desventajas

- Efectos adversos dopaminérgicos
- Tener precaución en pacientes con discinesias de pico de dosis, ya que puede exacerbarlas
- Coloración de la orina

ANTICOLINÉRGICOS

Biperideno estándar: tableta x 2 mg. Amp x 5 mg/ml biperideno de liberación retardada tab x 4 mg. Trihexifenidilo: tab x 2 y 5 mg (no disponible en Colombia). El biperideno está restringido para tratar únicamente el temblor en pacientes jóvenes (menores de 60 años), sin embargo, produce múltiples efectos adversos a nivel cognitivo, altera-

ciones visuales y de esfínteres, y alto riesgo de dependencia y abuso, por lo que en este consenso no se recomienda su uso en enfermedad de Parkinson.

DOSIS EQUIVALENTE DE LEVODOPA

A continuación, se indica el factor de conversión para establecer la dosis equivalente de levodopa para cada uno de los medicamentos antiparkinsonianos utilizados (tabla 1).

Tabla 1. Factores de conversión para establecer la dosis equivalente de levodopa de los medicamentos antiparkinsonianos

Medicamento	Factor de conversión
Levodopa + carbidopa/benserazide (usar la dosis de levodopa)	1
Pramipexol	100
Rotigotina	30
Ropinirol	20
Rasagilina	100
Selegilina	10
Amantadina	1
Levodopa/carbidopa/entacapone (usar la dosis de levodopa)	1,33

Fuente: elaboración propia.

TERAPIAS NO RECOMENDADAS POR AUSENCIA DE EVIDENCIA CIENTÍFICA PARA ENFERMEDAD DE PARKINSON

- Cannabis
- Mucuna pruriens
- Células madre
- Estimulación cerebral profunda en pacientes con enfermedad de Parkinson de menos de cuatro años de evolución y sin complicaciones motoras
- Estimulación espinal
- Nicotina en parches
- Hasta el momento ninguna sustancia ha demostrado efectos curativos o neuroprotectores en enfermedad de Parkinson

MEDICAMENTOS INDUCTORES DE PARKINSONISMO QUE DEBEN EVITARSE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

- Metoclopramida
- Anticálcicos como la flunarizina y cinarizina
- Haloperidol
- Flufenazina
- Sulpirida
- Tetrabenazina
- Prometazina
- Amiodarona
- Levomepromazina
- Pipotiazina
- Antipsicóticos tanto típicos como atípicos. Los únicos que se pueden usar en EP son clozapina y quetiapina
- Otros medicamentos con efectos bloqueadores de dopamina

Conflicto de interés

No hay conflicto de interés que declarar.

REFERENCIAS

1. Poewe W, Antonini A, Zijlmans JC, Burkhard PR, Vingerhoets F. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin Interv Aging*. 2010;5:229-38.
2. Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M, et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(8):1064-71.
3. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain*. 2014;137(Pt 10):2731-42.
4. Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, Barton B, de Bie RMA, Seppi K, et al. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(8):1248-66.
5. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):573-80.
6. Rosa-Grilo M, Qamar MA, Taddei RN, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Sauerbier A, et al. Rotigotine transdermal patch

- and sleep in Parkinson's disease: where are we now? NPJ Park Dis. 2017;3:28.
7. Moreno López CL, Bernal Pacheco O, Barrios Vínco G, Arango Uribe G, Cerquera Cleves C, Orozco Vélez JL, et al. Consenso de la Asociación Colombiana de Neurología sobre el uso de apomorfina en la enfermedad de Parkinson . Acta Neurol Colomb. 2018;34:25-39.
 8. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. Arch Neurol. 2002;59(12):1937-43.
 9. Stocchi F, Rabey JM. Effect of rasagiline as adjunct therapy to levodopa on severity of OFF in Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2011;18(12):1373-8.
 10. de Souza RM, Schapira A. Safinamide for the treatment of Parkinson's disease. Expert Opin Pharmacother. 2017;18(9):937-43.