

Factores asociados con la selección de pramipexol de liberación prolongada *versus* liberación inmediata en pacientes con enfermedad de Parkinson

Cervantes-Arriaga Amin,* Rodríguez-Violante Mayela,* López-Ruiz Minerva,[†] Estrada-Bellmann Ingrid,[‡] Zúñiga-Ramírez Carlos,[§] Otero-Cerdeira Elisa,^{||} Camacho-Ordóñez Azyadeh,* González-Latapi Paulina,* Morales-Briceño Hugo,* Martínez-Ramírez Daniel*

*Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México D.F, México. [†]Hospital General de México, México D.F., México. [‡]Hospital Universitario "José E. González", Monterrey, México. [§]Hospital Civil, Guadalajara, México. ^{||}Hospital Español, México D.F., México.

INTRODUCCIÓN

La elección del tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) depende de múltiples factores entre los que se incluyen aspectos del medicamento y principalmente el estado del paciente. Los factores asociados al paciente incluyen aquéllos relacionados con la enfermedad, así como circunstancias socioeconómicas. Los agonistas dopaminérgicos son la terapia

sintomática más eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson sólo después de las preparaciones que incluyen levodopa.¹ El pramipexol es un agonista dopaminérgico no ergotamínico con afinidad selectiva a los receptores dopaminérgicos de la subfamilia D₂, en particular D₃. El pramipexol se encuentra disponible en dos formulaciones: liberación inmediata (LI) y liberación prolongada (LP). Las tabletas de pramipexol de LI ofrecen un vida media de la sustan-

RESUMEN

Introducción: El pramipexol es un agonista dopaminérgico efectivo para el manejo de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson disponible en formulaciones de liberación inmediata y prolongada.

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es determinar si existen diferencias en el perfil de los pacientes que reciben pramipexol de acuerdo con la preparación utilizada. **Métodos:** Se llevó a cabo un estudio transversal y retrospectivo donde se revisó la información de 464 pacientes pertenecientes al Registro Mexicano de Enfermedad de Parkinson (ReMePARK) bajo tratamiento con dosis estables de pramipexol. Se recabaron los datos demográficos y clínicos incluyendo escala de severidad y escala motora. Se registró la dosis y formulación de pramipexol que recibían los pacientes. Se utilizó un modelo de regresión logística para identificar a los factores asociados. **Resultados:** El 69.4% de los pacientes recibía en formulación de liberación inmediata, sólo 31.7% se encontraba en monoterapia. La dosis media de pramipexol de liberación inmediata fue de 1.7 ± 1.2 mg; mientras que la dosis de liberación prolongada fue de 1.9 ± 1.1 mg ($p = 0.09$). Los pacientes que recibían pramipexol en liberación prolongada tenían menor edad ($p = 0.048$), más años de educación formal ($p < 0.001$) y lo recibían como monoterapia ($p < 0.001$). **Conclusión:** No existieron diferencias en las dosis utilizadas de pramipexol entre ambas formulaciones. Los pacientes que recibían pramipexol de liberación prolongada fue-

Factors associated with the selection of pramipexole extended release versus immediate release in patients with Parkinson disease

ABSTRACT

Introduction: Pramipexole is a dopamine agonist effective to treat the motor symptoms of Parkinson disease available as immediate or extended release. **Objective:** The aim of this study is to determine whether there are differences in the profile of patients receiving pramipexole according to the formulation used. **Methods:** A cross-sectional retrospective study was conducted which reviewed the information of 464 patients belonging to the Mexican Parkinson's Disease registry (ReMePARK) treated with stable doses of pramipexole. Data were collected including demographic and clinical information along with severity and motor scales. Dose and formulation of patients receiving pramipexole was collected. A regression model was used to identify associated factors. **Results:** About 69.4% of patients were on the immediate release formulation, only 31.7% were on monotherapy. The mean dose of pramipexole immediate release was 1.7 ± 1.2 mg, while the extended release dose was 1.9 ± 1.1 mg ($p = 0.09$). Patients receiving pramipexole extended release were younger ($p = 0.048$), with more years of formal education ($p < 0.001$) and were receiving it as monotherapy ($p < 0.001$). **Conclusion:** No differences in the doses of pramipexole immediate and extended release was found.

ron más jóvenes, se encontraban en monoterapia y tuvieron más años de educación formal.

Palabras clave: Pramipexol, liberación prolongada, liberación inmediata, enfermedad de Parkinson.

Patients receiving pramipexole extended release were younger, in monotherapy and had more years of formal education.

Key words: Pramipexole, extended release, immediate release, Parkinson's disease.

cia activa de 8 a 12 horas por lo que deben tomarse tres veces al día.² En contraparte el pramipexol de LP se administra una sola vez al día. Los estudios clínicos han demostrado la no inferioridad entre la formulación de pramipexol LP y la de LI tanto en EP inicial como avanzada.^{3,5} El pramipexol de LP administrado una vez al día es bioequivalente a la misma dosis total diaria de la presentación de liberaciones inmediata.

En lo que se refiere a la adherencia existe un gran número de factores que influyen en la misma incluyendo nivel educativo, comprensión de la enfermedad y tolerancia al medicamento, complejidad y esquema indicado.^{6,7} El pramipexol debe ser titulado hasta obtener la respuesta terapéutica adecuada.

Con base en lo anterior es posible que existan factores asociados con el paciente con EP que impacten en la decisión por parte del neurólogo de utilizar el pramipexol en una u otra formulación. El objetivo del presente trabajo es determinar si existen diferencias en el perfil de los pacientes que reciben pramipexol de acuerdo con la preparación utilizada (LI comparada con LP).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio transversal y retrospectivo donde se revisó la información de 1,083 pacientes pertenecientes al Registro Mexicano de Enfermedad de Parkinson (ReMePARK) entre enero de 2011 y diciembre de 2012.⁸ Dicho registro está conformado por sujetos con diagnóstico de enfermedad de Parkinson de acuerdo con los criterios del Banco de Cerebros del Reino Unido⁹ atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Hospital General de México, Hospital Universitario de Monterrey y del Hospital Civil de Guadalajara. Se incluyeron únicamente aquéllos que recibían el agonista dopaminérgico pramipexol en cualquier formulación (LI o LP) y en los cuales la dosis se mantuviera estable por al menos cuatro semanas. Se excluyeron aquéllos que al momento de la evaluación se encontrarán en titulación de dosis. Se consideró como dosis estable el recibir la misma cantidad de pramipexol durante al menos seis semanas consecutivas.

Las variables demográficas y clínicas registradas incluyeron género, edad al momento de la evaluación, tipo de tratamiento de reemplazo dopaminérgico, uso de levodopa (politerapia) y estadio de la enfermedad de acuerdo con la clasificación de Hoehn y Yahr (HY).¹⁰ El estado motor fue evaluado mediante la versión en español de la escala unificada de Enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS).¹¹ En el caso particular del pramipexol se interrogó acerca de la presentación y dosis del medicamento que el paciente ingería, es decir, la dosis que tomaba mas no la dosis indicada por su médico.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigación local. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariado para evaluar la calidad de los datos recolectados y estadística descriptiva. La comparación de variables cualitativas entre sujetos en tratamiento con pramipexol LI y aquéllos con formulación LP se realizó mediante prueba de χ^2 . La comparación de variables cuantitativas fue realizada mediante una prueba de t para muestras independientes o su equivalente no paramétrico (U de Mann Whitney) según fuera necesario. Las variables identificadas como factores asociados con el tratamiento durante el análisis bivariado ($p < 0.05$) se incluyeron en un modelo de regresión logística como variables independientes; en dicho modelo se consideró como variable dependiente el uso de pramipexol LI o LP. La codificación de la variable dependiente se estableció como "0" para pramipexol de LI y "1" para pramipexol de LP; es decir, el modelo muestra la probabilidad de recibir esta última de acuerdo con los coeficientes de regresión (B). El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico STATA 12. Se definió como significancia estadística una p a dos colas < 0.05 .

RESULTADOS

Tras la revisión de los 1,083 registros se obtuvo un total de 464 pacientes que se encontraban en trata-

miento con pramipexol a dosis estables. Se incluyeron un total de 265 (57.1%) hombres y 199 (42.9%) mujeres. La edad media de la muestra fue de 61.3 ± 12.5 años. El 58% de los pacientes tenían enfermedad leve (HY 1-2), 18.8% se clasificaron como moderados (HY 3) y sólo 7.3% como severa (HY 4 a 5). El tiempo de evolución de la EP en los pacientes de la muestra fue de 7.5 ± 5 años con una media de HY de 2.3 ± 0.8 . El tiempo entre el inicio de los síntomas motores y el diagnóstico de EP fue de 3.1 ± 7.2 años.

En lo que se refiere a la preparación de pramipexol, 69.4% (n = 322) lo recibía en formulación de LI y el 30.6% (n = 142) en tabletas de LP. El 68.3% (n = 317) recibía además levodopa y sólo 31.7% (n = 147) se encontraba en monoterapia. La dosis media de pramipexol LI fue de 1.7 ± 1.2 mg; mientras que la a dosis media de pramipexol LP fue de 1.9 ± 1.1 mg. La diferencia de 0.19 mg no fue estadísticamente significativa (IC 95% 0.07 a 0.59, p = 0.09).

Los pacientes que recibían además levodopa tuvieron un mayor tiempo de evolución (8.8 ± 5.2 vs. 4.6 ± 3.1 , p = 0.001) y mayor tiempo de diagnóstico (6.7 ± 4.9 vs. 2.1 ± 2 , p = 0.001) en comparación con quienes no la tomaban.

En la *tabla 1* se presenta la comparación entre ambos grupos. La edad, el tiempo de evolución de la EP, el estadio de HY, los años de educación formal, el uso conjunto con levodopa y el uso conjunto con un inhibidor de la catecol-o-aminometiltransferasa (COMT) mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos por lo que se incluyeron en el modelo de regresión logística. Tras el análisis multivariado sólo la edad, años de educación formal y tratamiento con-

comitante con levodopa permanecieron en el modelo (*Tabla 2*).

DISCUSIÓN

Existen diversos factores asociados con la elección y adherencia al tratamiento como la edad, nivel educativo, problemas cognitivos y comprensión de la enfermedad, entre otros; pero sin duda la complejidad de la posología y esquema es de suma relevancia. Se ha sugerido que el tratamiento ideal en la enfermedad de Parkinson es un medicamento equiparable en potencia a la levodopa, pero con un mejor perfil de efectos adversos y que además actué de forma continua sobre los receptores D2 estriatales tras la administración de una sola toma al día. El pramipexol de liberación prolongada cumple parcialmente con esos objetivos y teóricamente ofrece la ventaja de una sola dosis diaria sobre su contraparte de liberación inmediata. El pramipexol de LI se encuentra en presentaciones a dosis de 0.125 (no disponible en México), 0.25, 0.5, 1 y 1.5 mg (no disponible en México), mientras que el pramipexol de LP se encuentra en tabletas de 0.375, 0.75, 1.5, 3 y 4.5 mg (no disponible en México). El hecho de que las tabletas de pramipexol de LP no deben ser partidas, masticadas o pulverizadas limita el espectro de dosis disponibles para la titulación por parte del médico y dificulta que el paciente reduzca por decisión propia la dosis indicada, favoreciendo así el apego.

En el presente estudio el uso de pramipexol de LI fue muy superior al de LP. La primera consideración es el hecho de que el pramipexol de LP fue aprobado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos

Tabla 1
Características de los pacientes recibiendo pramipexol de LI en comparación con aquellos recibiendo pramipexol LP

	Pramipexol LI (n = 322)	Pramipexol LP (n = 142)	p
Edad en años	62.1 ± 13	59.4 ± 11.3	0.034*
Edad de inicio de EP	54 ± 13	53.3 ± 11.6	0.55
Tiempo entre el inicio motor y el diagnóstico	3.3 ± 7.9	2.7 ± 5.3	0.39
Tiempo de evolución	8.1 ± 4.9	6.1 ± 5	< 0.001*
Género femenino	137 (42.5%)	62 (43.6%)	0.84
Puntuación UPDRS III	26.9 ± 16.7	29.1 ± 13.2	0.42
Hoehn y Yahr	2.3 ± 0.9	2.1 ± 0.8	0.045*
Años de educación formal	7.6 ± 4.7	9.8 ± 4.6	0.002*
Politerapia con levodopa	233 (72.3%)	84 (59.1%)	0.007*
Uso de entacapona	23 (7.1%)	22 (15.5%)	0.010*
Presencia de discinesia	84 (26%)	41 (28.9%)	0.65
Presencia de fluctuaciones motoras	109 (33.9%)	56 (39.4%)	0.29

* Significancia estadística.

Tabla 2
Modelo de regresión logística para predecir el uso de pramipexol de liberación prolongada

Variabes	B	Error estándar	p	Exp(B)	IC 95% Exp(B)
Años de edad	0.034	0.017	0.048*	1.03	1.01-1.06
Años de educación formal	0.119	0.037	0.001*	1.12	1.05-1.21
Tiempo de evolución	0.019	0.035	0.58	1.02	0.95-1.09
Hoehn y Yahr	0.192	0.252	0.45	1.21	0.74-1.98
Tratamiento con levodopa	-1.672	0.446	<0.001*	0.19	0.08-0.45
Tratamiento con entacapona	0.348	0.578	0.55	1.41	0.46-4.39

* Significancia estadística.

Sanitarios (COFEPRIS) en el año de 2010; nuestro estudio incluyó pacientes con EP prevalentes durante los años de 2011 y 2012. Al no tratarse de pacientes incidentes (casos nuevos) es probable que un número importante de ellos se encontrará ya en tratamiento con pramipexol de LI; si ese fuera el caso es de destacar la baja tasa de cambio de formulación de LI a LP.

Las dosis de pramipexol utilizadas en ambos grupos fueron semejantes sin diferencia estadísticamente significativa; de igual manera no hubo diferencias en su estado motor medido a través del MDS-UDPRS en su parte motora.

En base al análisis de regresión logística se determinaron tres factores relacionados con el uso de pramipexol de LP. El primero de ellos fue la edad del paciente, siendo menor en aquellos pacientes con la formulación de LP. En este caso se puede interpretar que exista relación con casos más recientes sin embargo se debe resaltar que no hubo diferencias en el tiempo entre el inicio de los síntomas motores y el diagnóstico entre ambos grupos. Asimismo el tiempo entre el diagnóstico y la evaluación no mostraron efecto alguno en el modelo de regresión.

El siguiente factor es la politerapia con levodopa en donde los sujetos utilizaban más frecuentemente el pramipexol de LI. De acuerdo con las guías terapéuticas lo esperado es que para el tratamiento inicial se indicara un agonista dopaminérgico y posteriormente se agregara la levodopa. El diseño transversal del estudio impide conocer la temporalidad de la sucesión de medicamentos, sin embargo, los pacientes en politerapia con levodopa tenían un mayor tiempo de evolución y de diagnóstico. Con base en lo anterior, y como ya se mencionó previamente, este subgrupo probablemente represente a aquellos sujetos que ya se encontraban tomando pramipexol de LI previo a la disponibilidad de la de LP. Dado el panorama descrito previamente llama la atención que no se encontrarán diferencias en la frecuencia de discinesias y fluctuaciones motoras.

El último factor son los años de estudio formales. La media de años estudiados está muy por debajo de lo reportado en otros países,^{12,13} y los pacientes con mayor escolaridad recibían con mayor frecuencia el pramipexol de LP. En este aspecto se pudiera hipotetizar que los pacientes con mayor formación son más capaces de comprender las características y mecanismo de acción de un medicamento de liberación prolongada o extendida. Asimismo, es posible que los pacientes con mayor escolaridad posean una mayor actividad laboral y sean beneficiados por un esquema en mono dosis que promueva una menor dependencia a los horarios de toma del mismo.

Otro punto a considerar es el hecho de que en la práctica clínica es relativamente frecuente permitir al paciente elegir entre dos o más opciones; más aún en el caso de sólo tratarse de dos formulaciones distintas del mismo medicamento. Dado el diseño del estudio no es posible determinar el peso de la opinión del paciente en la toma de decisión de la formulación a utilizar. Un estudio reciente analizó la preferencia de 374 sujetos con EP en relación con el uso de pramipexol tres veces al día en comparación con una sola dosis diaria; 94.4% prefirió la administración de una sola toma al día.¹⁴

Otras limitaciones del estudio incluyen un sesgo de referencia, ya que la muestra fue obtenida de pacientes atendidos en centros de segundo y tercer nivel, por lo que no necesariamente se pueden generalizar las observaciones a la población general. Asimismo, no se incluyeron pacientes con derechohabencia; al carecer de seguridad social el paciente debe adquirir el pramipexol por sus propios medios económicos. Con base en lo anterior no es posible determinar si las limitaciones para adquirir las presentaciones indicadas tienen impacto sobre el tratamiento real; en contraparte al no contar con dicha seguridad social la elección del tratamiento por parte del neurólogo es independiente de la disponibilidad del medicamento en el centro

hospitalario. En esta misma línea no puede omitirse el hecho de que a la fecha sólo el pramipexol de LI está disponible como genérico intercambiable. Finalmente, debe resaltarse que la dosis y presentación registrada fue aquella que el paciente refería estar tomando, lo cual no necesariamente corresponde a lo indicado por el médico.

CONCLUSIÓN

No existieron diferencias en las dosis utilizadas de pramipexol de LI y de LP. Los pacientes que recibían pramipexol de LP tienden a ser más jóvenes, estar en monoterapia y tener más años de educación formal. Se deben realizar mayores estudios en los que se investiguen *a priori* las preferencias de elección de preparación tanto por el neurólogo como por el paciente.

FINANCIAMIENTO

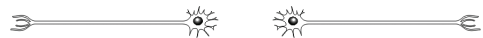
Esta investigación está financiada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) Fondo sectorial 182133. El CONACYT no tuvo participación en el diseño, ejecución, preparación del manuscrito o envío del mismo.

DECLARACIÓN DE DIVULGACIÓN FINANCIERA Y CONFLICTO DE INTERESES

Mayela Rodríguez-Violante, Minerva López-Ruiz, Carlos Zúñiga-Ramírez, Ingrid Estrada-Bellmann y Elisa Otero-Cerdeira manifiestan haber recibido honorarios por servicios profesionales en los últimos cinco años por parte de los siguientes: Boehringer-Ingelheim México, Novartis Farmacéutica México, TEVA Pharmaceuticals México y UCB México. Ninguna de las anteriores estuvo involucrada en forma alguna en el diseño, ejecución, análisis, preparación o revisión del manuscrito ni envío del presente trabajo. Los autores restantes manifiestan no existir conflicto de intereses ni declaración financiera.

REFERENCIAS

1. Miyasaki JM. Evidence-based initiation of dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *J Neurol* 2010; 257(Suppl. 2): S309-13.
2. Jenner P, Konen-Bergmann M, Schepers C, Haertter S. Pharmacokinetics of a once-daily extended-release formulation of pramipexole in healthy male volunteers: three studies. *Clin Ther* 2009; 31: 2698-711.
3. Poewe W, Rascol O, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Haaksma M, et al. Extended-release pramipexole in early Parkinson disease: a 33-week randomized controlled trial. *Neurology* 2011; 77: 759-66.
4. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, et al. Extended-release pramipexole in advanced Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2011; 77: 767-74.
5. Chwieduk CM, Curran MP. Pramipexole extended release: in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2010; 24: 327-36.
6. Sesar A, Arbelo JM, del Val JL. Treatment of Parkinson disease, time and dosage: does simple dosage facilitate compliance and therapeutic goals? *Neurologist* 2011; 17: S43-6.
7. Salawu FK. Patient considerations in early management of Parkinson's disease: focus on extended-release pramipexole. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6: 49-54.
8. Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, López-Ruiz M, Estrada-Bellmann I, Otero-Cerdeira E, Dávila-Ortiz D, et al. Estudio para una cohorte multicéntrica de pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson para evaluar los determinantes motores, no motores y genéticos sobre la progresión. *Arch Neurocién (Mex)* 2012; 17: 159-64.
9. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 745-52.
10. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-42.
11. Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Alvarez-Sanchez M, Arakaki T, Bergareche-Yarza A, Chade A, et al. Expanded and independent validation of the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS). *J Neurol* 2013; 260: 228-36.
12. Schapira AH, Barone P, Hauser RA, Mizuno Y, Rascol O, Busse M, et al. Patient-reported convenience of once-daily versus three-times-daily dosing during long-term studies of pramipexole in early and advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20: 50-6.
13. Dujardin K, Leentjens AF, Langlois C, Moonen AJ, Duits AA, Carette AS, et al. The spectrum of cognitive disorders in Parkinson's disease: A data-driven approach. *Mov Disord* 2013; 28: 183-9.
14. Steenland K, MacNeil J, Seals R, Levey A. Factors affecting survival of patients with neurodegenerative disease. *Neuroepidemiology* 2010; 35: 28-35.



Correspondencia: Mayela Rodríguez-Violante.
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Insurgentes Sur No.3877, Col. La Fama, Tlalpan, México, D.F. C.P.
14269. Tel.: 5606-3822 Ext. 5018. Fax. 5171-6456
Correo electrónico: mrodriguez@innn.edu.mx

*Artículo recibido: Abril 05, 2013.
Artículo aceptado: Abril 19, 2013.*