

Estudio PD MED: ¿de la fobia a la levodopa a la fobia a los agonistas dopaminérgicos?

PD MED: From levodopa-phobia to phobia to dopamine agonists?

Rodríguez-Violante Mayela,* Velázquez-Osuna Salvador**

* Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas.
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, D.F., México.

** Hospital General de Zona, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el inicio de tratamiento farmacológico al momento del diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (EP) se considera como lo más aceptado.¹ Sin embargo, aún no se ha establecido con certeza qué clase de medicamento provee el mayor beneficio a largo plazo.

Recientemente se publicó en la revista *The Lancet* el estudio PD MED.² Dicho estudio abierto sin cegamiento y aleatorizado en 1,620 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson tuvo el objetivo de establecer qué terapia inicial resultaba más efectiva para manejo de la EP, tanto temprana como tardía, desde el punto de vista de la calidad de vida evaluada por el mismo paciente. Las opciones de terapia farmacológica inicial incluyeron levodopa (LD), agonistas dopaminérgicos (AD) e inhibidores de la mono amino-oxidasa (iMAO-B). Estos dos últimos referidos como “ahorradores de levodopa”.

Los autores concluyen que existió un muy discreto beneficio, aunque persistente, en las puntuaciones de movilidad evaluadas por el paciente en aquéllos que iniciaron manejo con LD. Otros puntos que destacan los autores son la alta frecuencia de eventos adversos en las terapias “ahorradoras de levodopa” que condujeron a suspensión del tratamiento.

Como todo ensayo clínico, el PD MED no está libre de limitaciones metodológicas, las cuales deben ser consideradas al momento de interpretar los resultados presentados.

Las principales ventajas y desventajas del diseño elegido para el estudio se muestran en la *tabla 1*. A continuación se destacan algunos aspectos relevantes. Los documentos consultados incluyeron el artículo publicado, su apéndice disponible en línea y el protocolo de investigación que los mismos autores hacen disponible.³ En la *tabla 2* se presentan el resumen de los puntos a destacar de los resultados del estudio.

Aleatorización

El protocolo de estudio permitió aleatorizar a los pacientes con enfermedad temprana a LD, AD o iMAO-B. De no existir

control adecuado con monoterapia, se permitía agregar un inhibidor de la catecol-o-metil transferasa (iCOMT), AD o iMAO-B (omitiendo el brazo ya recibido). De acuerdo con los criterios de inclusión fue posible ingresar pacientes ya en tratamiento con cualquier medicamento dopaminérgico, por lo que el tratamiento podría cambiar, sin embargo, esta decisión quedó a criterio del investigador. De igual forma, el investigador podía omitir la aleatorización al brazo de iMAO-B o de LD de acuerdo con su criterio. Los autores reconocen este sesgo diferencial, y mencionan que probablemente haya favorecido el uso de terapia “ahorradora de levodopa” dada la evidencia vigente al momento de llevar a cabo el reclutamiento (2000 a 2009).⁴ Este sesgo es aparente en las características de los grupos. En comparación con el grupo aleatorizado a uno de los tres brazos, aquellos pacientes aleatorizados a los grupos de AD o iMAO-B presentaban una menor edad (62 vs. 71 años), una mayor frecuencia de estadios 1-1.5 de Hoehn y Yahr (69% vs. 45%), y una menor puntuación de la sub-escala de movilidad en el PDQ-39 (21.2 vs. 30.3).

La aleatorización 1:1:1 es metodológicamente correcta para la comparación de tres intervenciones. Sin embargo, los autores analizan gran parte de la información comparando sólo dos grupos, LD vs. ahorradores de levodopa, resultando en una aleatorización de 1:2. Esto debe considerarse en la interpretación dada las diferencias farmacológicas entre AD e iMAO-B.

Tamaño de muestra

En ausencia de grupo placebo, se requiere un tamaño de muestra amplio para detectar diferencias entre grupos. El protocolo realizado estimó un tamaño de muestra de 300 pacientes por brazo (poder de 90%). Se calculó una pérdida al seguimiento de tan sólo 10% por año, por lo que el cálculo final fue de 1,500 participantes. El artículo reporta una pérdida al seguimiento de 371 pacientes; sin diferencias entre grupos y la mayoría de los mismos por muerte. Es decir, con una mediana de tres años de seguimiento, la pérdida fue de 23%, y

Correspondencia: Mayela Rodríguez-Violante
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Tlalpan,
México, D.F. 14269. Tel.: 56063822, Ext.: 5018. Fax: 51716456.
Correo electrónico: mrodriguez@innn.edu.mx

Artículo recibido: Julio 20, 2014.
Artículo aceptado: Julio 29, 2014.

Tabla 1. Principales ventajas y desventajas del diseño de estudio PD MED.

Característica	Ventajas	Desventajas
Ensayo clínico pragmático	Diseñado para determinar los riesgos, beneficios y costos de una intervención en situaciones que semejan la “vida real”.	En caso de ser negativo, no provee evidencia útil sobre la efectividad de la intervención en la práctica diaria.
Diseño abierto	Al no requerir cegamiento, facilita el reclutamiento y reduce costos operativos.	Susceptible a un sesgo de selección.
Aleatorización semi-factorial	La aleatorización se llevó a razón de 1:1:1.	No existen criterios rígidos, sino más bien regidos en el principio de incertidumbre. Si un investigador considera que existe una indicación o contraindicación definitiva para el uso de un medicamento en particular, entonces el paciente es o no elegible para ser aleatorizado en dos o tres de los brazos del estudio.
“Minimización” de la aleatorización	Reduce algún desequilibrio entre grupos basados en alguna variable.	La asignación a un grupo deja de ser aleatoria. Se asigna al grupo que reduzca un desequilibrio ya existente.
Tamaño de muestra	Calculado para obtener un poder del 90% lo que permite cierta libertad de pérdidas.	Se estimó una pérdida del 10% al año, no del 20% como es habitual. Si la pérdida es mayor, se reducirá el poder del estudio.
Intervención	Se utilizan todos los medicamentos dopaminérgicos con indicación para tratamiento de la enfermedad de Parkinson.	Al ser pragmático, la selección del fármaco específico, dosis inicial y titulación no son estandarizadas.
Variable de desenlace primario	Escala de calidad de vida PDQ-39 auto-aplicada lo que permite una evaluación calificada por el mismo paciente.	Al carecer de una escala aplicada por el investigador no es posible correlacionar objetivamente la respuesta motora con la calidad de vida.

Tabla 2. Puntos principales a destacar del estudio PD MED.

- Los investigadores prefirieron el uso de AD o iMAO-B en los pacientes más jóvenes, con menor severidad y menor afección en la movilidad.
- La aleatorización se realizó 1:1:1 (LD : AD : iMAO-B), sin embargo, las principales comparaciones se realizaron 1:2 (LD : Ahorrador de LD).
- El estudio se diseñó a 10 años de seguimiento, se presenta la información con un máximo de siete años de seguimiento, pero con una mediana de sólo tres años.
- La tasa de suspensión por eventos adversos o por falta de efectividad clínica de los AD o iMAO-B fue muy superior a la de la LD.
- A los siete años de seguimiento, 76, 74 y 62% de los sujetos aleatorizados a AD, iMAO-B y LD respectivamente, se encontraban ya en politerapia.
- En el grupo de AD, 55% recibió ropinirol (no disponible en México) 29% pramipexol y sólo 1% rotigotina.
- En el caso del grupo de iMAO-B, 77% recibió selegilina.
- La dosis media de levodopa al inicio del estudio fue de 350 mg/d y a los siete años de seguimiento la dosis era aún inferior a los 600 mg/d.
- La LEDD inicial fue para el grupo aleatorizado a AD e iMAO-B (269 mg/d vs. 247 mg/d, respectivamente) fue inferior a la dosis inicial de levodopa (354 mg/d). A los siete años, la LEDD para LD fue 636 mg/d, mientras que en el grupo de AD e iMAO-B era de 768 mg/d y 695 mg/d.

AD: Agonista dopaminérgico. iMAO-B: Inhibidor de la mono amino oxidasa B. LD: Levodopa. LEDD: Dosis diaria de equivalentes de levodopa.

como consecuencias necesariamente debe considerarse la existencia de un sesgo por atrición.⁵

Las variables de desenlace

El desenlace primario del estudio fue la auto-evaluación del estado funcional y calidad de vida del paciente, medidos con la escala de calidad de vida PDQ-39. Los desenlaces secundarios fueron la función cognitiva, efectos adversos, y tiempo al inicio de complicaciones motoras. A diferencia de la mayor parte de los ensayos clínico no se incluyó una evaluación neurológica con la Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS). Es decir, se carece de una evaluación objetiva. Esta decisión fue para facilitar el reclutamiento y seguimiento de más de 1,500 pacientes. Se ha reportado que

el UPDRS motor es la evaluación con mejor correlación con la percepción subjetiva de mejoría por el paciente.⁶

Se calculó una “mínima diferencia clínicamente significativa” para la sub-escala de movilidad del PDQ-39. La diferencia mínima establecida para el estudio fue de 6 puntos. La diferencia observada, a favor del grupo de LD fue de sólo 1.8 puntos. Cabe recordar que el PDQ-39 utiliza un índice simplificado para cada dominio obteniéndose un rango de 0 a 100. Es decir, existió una diferencia estadísticamente significativa, pero que no se traduce en un beneficio clínico.

Finalmente, se debe considerar en términos generales que pacientes menores de 60 años predominan los síntomas rígido-acinéticos, mientras que en mayores predomina el temblor.⁷ Como consecuencia, es esperable que aque-

Tabla 3. Resumen de los principales hallazgos y su posible interpretación.

Hallazgo	Interpretación
Existió una diferencia de 1.8 puntos en la subescala de movilidad del PDQ-39 en favor del grupo tratado inicialmente con levodopa a los 7 años de seguimiento.	La diferencia fue estadísticamente significativa, pero no clínicamente significativa.
Existió una diferencia de 0.03 puntos en el índice de utilidad del EQ-5D a favor del grupo que inició con levodopa.	Este análisis se presentará por separado en un estudio de costo-utilidad.
Los pacientes que iniciaron con levodopa presentaron un mayor riesgo de desarrollar discinesias. No hubo diferencia en el riesgo de fluctuaciones motoras entre grupos.	El Hazard Ratio fue de 1.52. Dado que la mediana de años de seguimiento fue de tres, la incidencia de discinesias y fluctuaciones aumentará en reportes posteriores.
Al comparar los grupos ahorradores de levodopa, aquellos que iniciaron con un iMAO-B presentaron una mejor puntuación en la subescala de movilidad, mejor puntuación en el minimal y menor frecuencia de fluctuaciones motoras.	Dado que la mayor parte de los pacientes en el grupo de iMAO-B recibieron selegilina, es posible que parte de estos efectos se deban a los metabolitos anfetaminicos. Se requieren más estudios comparativos.
Se reporta una frecuencia del 28% de eventos adversos con AD.	La cifra es similar a los reportes de tolerabilidad de AD. Destaca de sobremanera que solo el 1.2% de los 632 pacientes con AD presentaron trastorno de control de impulsos.
Sólo 12% de los pacientes incluidos eran menores de 60 años de edad	No es posible establecer recomendaciones de manejo en esta población con los resultados obtenidos en el PD MED. Se requiere estudios similares específicamente en esta población.

AD: Agonista dopaminérgico. **iMAO-B:** Inhibidor de la mono amino oxidasa B.

Los pacientes de mayor edad tengan mejor movilidad inicialmente.

Medicamentos y dosis

El protocolo permitió a cada investigador iniciar el medicamento de su preferencia siempre y cuando perteneciera a la clase de fármaco a la que el paciente fue aleatorizado. La dosis, horario y titulación del medicamento fue nuevamente a criterio del médico sin existir ningún protocolo a seguir. En caso de que los síntomas no se controlaran adecuadamente a dosis máxima del medicamento, entonces se permitió agregar un segundo medicamento, idealmente realizando una nueva aleatorización. Se permitió cambio de medicamentos dentro de la misma clase, especialmente en el caso de eventos adversos.

En lo que se refiere a la selección de los medicamentos se debe contextualizar en la disponibilidad de los mismos. Como ya se mencionó el reclutamiento se inició en el 2000, no se presenta la distribución de pacientes ingresados por año, pero se destaca que en 55% de los casos que recibieron un AD, el medicamento indicado fue el ropinirol. El pramipexol fue indicado en 29% de los casos y la rotigotina sólo en 1% de los casos. La selección del AD es de importancia, ya que sus perfiles de eficacia y de tolerabilidad poseen algunas diferencias.⁸

En el caso de los iMAO se presenta el mismo fenómeno; 77% de los pacientes recibieron selegilina. La selegilina posee un perfil de seguridad menor al de la rasagilina, lo que pudo verse reflejado en la tasa de efectos secundarios.⁹

En cuanto a la dosificación, la dosis diaria de equivalentes de levodopa (LEDD) inicial fue similar al primer año entre el grupo aleatorizado a AD e iMAO-B (269 mg/d vs. 247 mg/d, respectivamente). Por otra parte, la dosis inicial de LD al primer año (354 mg/d) fue muy superior a las de los “ahorradores de levodopa”. No obstante, a los siete años, la dosis media de LD era ya de 636 mg/d, mientras que en el grupo de AD era de 768 mg/d y en el de iMAO-B era 695 mg/d. Se debe hacer notar que

la dosis en el caso de los iMAO es constante (10 mg/d para selegilina y 1 mg/d para rasagilina), por lo que los LEDD administrados sólo pueden incrementar a expensas de agregar otro medicamento dopaminérgico. Lo mismo sucede para los AD; la dosis máxima de ropinirol recomendada es de 24 mg/d, es decir, un LEDD de 480 mg.

Tasa de discontinuación del medicamento

Los pacientes aleatorizados al grupo de “ahorradores de levodopa” mostraron una mayor tasa de suspensión del medicamento en comparación con el grupo de LD. Se reporta una probabilidad de suspensión del medicamento a siete años de 72% para el iMAO-B, 50% para el AD, y de sólo 7% para la LD. Se menciona que la principal causa de esta suspensión fue la presencia de efectos secundarios de la medicación. Se debe enfatizar que al momento de realizarse el análisis sólo 75 pacientes del grupo de LD, 75 del grupo de AD y 53 del grupo de iMAO-B cumplían los siete años de seguimiento.

El 17% de los pacientes aleatorizados a un iMAO-B y 6% de los aleatorizados a AD suspendieron el medicamento por la falta de eficacia. En comparación sólo 1% de los que recibieron levodopa suspendieron por esta razón. Este punto confirma la superioridad de la levodopa en el manejo de los síntomas motores ya reportada previamente.¹⁰

Conversión de monoterapia a politerapia

Como era de esperarse, los pacientes recibiendo iMAO-B o AD tuvieron más probabilidades de requerir la adición de un segundo medicamento. Se reporta una probabilidad de requerir terapia adicional a los dos años de 64% para iMAO-B, 40% para AD y de 20% para LD. Sin embargo, a los siete años se observa que 76 y 74% de los sujetos en AD e iMAO-B, respectivamente, ya reciben más de un medicamento. En el caso de la LD, 62% de los pacientes aleatorizados a este medicamento también reciben ya politerapia a los siete años. Esta diferencia

continúa siendo significativa, pero de menor magnitud. Nuevamente como consecuencia del carácter pragmático del estudio, el fármaco agregado fue levodopa en 93% de los que recibían AD, y en 67% de los del grupo de iMAO. En contraposición, un AD fue agregado en 51% de los pacientes inicialmente tratados con levodopa. Un punto final es el hecho de que no se especifica la indicación precisa por la que se inició politerapia. Evidentemente el manejo difiere si el objetivo es control de discinesias o de mejorar los tiempos en on y off.

Tasa de complicaciones motoras

En este aspecto se debe resaltar el tiempo de seguimiento. El estudio PD MED está diseñado a un seguimiento de 10 años, y se presentan los resultados a un seguimiento máximo de siete años, pero con una mediana de tres años. Es decir, 50% de la muestra de estudio se encuentra iniciando el periodo de mayor riesgo de desarrollo de complicaciones motoras inducidas por levodopa.

En referencia a las complicaciones motoras inducidas por LD es bien sabido que dosis mayores a 600 mg/d, mayor tiempo de exposición y menor edad son los principales factores de riesgo para desarrollar discinesias.¹¹ En el estudio PD-MED la media de dosis de LD al inicio del estudio fue de aproximadamente 350 mg/d y a los siete años de seguimiento la dosis era aún inferior a los 600 mg/d. Al comparar la dosis diaria de levodopa únicamente, se observa que en el caso de los pacientes aleatorizados a AD o iMAO alcanzaron los 300 mg/d de levodopa como terapia adicional hasta los cuatro años de seguimiento. Más aún, a los siete años de seguimiento ni el grupo de AD ni el de iMAO habían superado los 600 mg/d de levodopa como terapia adicional. Lo anterior explica la baja incidencia de discinesias en la población estudiada.

Por otra parte, la incidencia de fluctuaciones motoras no difirió entre el grupo de LD y el grupo de “ahorrador de levodopa”, esto puede ser explicado por el tiempo de seguimiento.

En conclusión, el PD MED confirma un mejor efecto sintomático en la movilidad de la LD sobre los “ahorradores de levodopa”. Sin embargo, estrictamente se trata de un estudio negativo, del cual se destaca una menor tasa de eventos adversos de la LD en comparación con los AD o iMAO-B, y como se sugiere en la propia editorial de *The Lancet*,¹² la aparentemente inexistencia de una diferencia clínicamente significativa en la calidad de vida y movilidad a los siete años entre aquellos que iniciaron tratamiento con LD, AD o iMAO-B. En la *tabla 3* se resumen algunas de las interpretaciones del estudio. Con la próxima aparición de reportes sobre el uso combinado de AD e iMAO-B como terapia inicial o de estimulación dual con AD, el estudio de costo-utilidad será fundamental.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Mayela Rodríguez-Violante ha recibido honorarios de Boehringer-Ingelheim México, Ever Pharma, UCB México, UCB Latino América, Medtronic, Novartis México, Novartis Latino América, Teva México y Vanquish, así como de la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento. Salvador Velázquez-Osuna ha recibido honorarios de Vanquish.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al cuerpo editorial la invitación a contribuir con la editorial.

REFERENCIAS

1. Löhle M, Ramberg CJ, Reihmann H, Schapira AH. Early versus delayed initiation of pharmacotherapy in Parkinson's disease. *Drugs* 2014; 74: 645-57.
2. PD Med Collaborative Group. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment of Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic, randomized trial. *Lancet* 2014; doi:10.1016/SO140-6735(14)60683-8. [Epub ahead of print]
3. A large randomised assessment of relative cost-effectiveness of different classes of drugs for Parkinson's disease. Último acceso en Julio 7 de 2014 en <http://www.birmingham.ac.uk/research/activity/mds/trials/bctu/trials/pd/pdmed/investigators/documentation.aspx>
4. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson's disease: a review. *JAMA* 2014; 311: 1670-83.
5. Dumville JC, Torgerson DJ, Hewitt CE. Reporting attrition in randomised controlled trials. *BMJ* 2006; 332: 969.
6. Davidson MB, McGhee DJ, Counsell CE. Comparison of patient rated treatment response with measured improvement in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 1001-5.
7. Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Tolerability and safety of ropinirole versus other dopamine agonists and levodopa in the treatment of Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf* 2010; 33: 147-61.
8. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson's disease subtypes. *JAMA Neurol* 2014; 71: 499-504.
9. Knusden Gerber DS. Selegiline and rasagiline: twins or distant cousins? *Consult Pharm* 2011; 26: 48-51.
10. Hauser RA, Auinger P, Oakes D, Parkinson Study Group. Levodopa response in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 2328-36.
11. Warren Olanow C, Kieburtz K, Rascol O, Powew 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: 1064-71.
12. Lang AE, Marras C. Initiating dopaminergic treatment in Parkinson's disease. *Lancet* 2014; doi:10.1016/SO140-6736(14)60962-4. [Epub ahead of print]