

Iniciar terapia con levodopa/carbidopa con y sin entacapona a principios de la enfermedad de Parkinson. El estudio STRIDE-PD

Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease. The STRIDE-PD Study

Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease. The STRIDE-PD Study. *Ann Neurol*. 2010;68:18-27.

Resumen

La L-dopa es la terapéutica más efectiva en la enfermedad de Parkinson, pero su uso en forma crónica se asocia al desarrollo de fluctuaciones en la función motora y discinesias. A su vez altas dosis de la droga, si bien se asocian con mayores beneficios sintomáticos, aumentan la posibilidad de complicaciones motoras (estudio ELLDOPA). Con la observación de que la estimulación pulsátil de los receptores de dopamina estaría relacionada con el desarrollo de las complicaciones motoras, entre ellas las discinesias, se elaboró el modelo de estimulación dopaminérgica continua. El mismo consiste en la exposición permanente, que sería más fisiológica, de la droga a sus receptores con lo cual se reduciría el riesgo de complicaciones motoras.

Con la observación de su uso en modelos animales, se postuló que la adición de un inhibidor de la COMT (entacapona) se lograría mantener un estímulo más uniforme sobre los receptores dopaminérgicos al extender el tiempo de eliminación de L-dopa y de esta manera se retardaría la aparición de discinesias.

Para comparar este esquema de L-dopa + carbidopa + entacapona (LCE) versus L-dopa + carbidopa (LC) se realizó el estudio STRIDE-PD, prospectivo, multicéntrico, doble ciego; con un total de 747 pacientes con un tiempo de enfermedad desde el diagnóstico menor a 5 años, de 77 centros en 14 países de Europa y Norteamérica. Se estudiaron ambos esquemas administrados 4 veces al día con un intervalo de 3,5 h.

El objetivo principal del estudio fue el tiempo de inicio de las discinesias; entre los secundarios se encontraban: frecuencia de las discinesias, cambio en el total de puntuación de UPDRS, además del tiempo y de la frecuencia de episodios de *wearing-off*.

Un total de 541 pacientes (72,6%) completaron el estudio, el 71% de la rama LCE y el 74,2% de LC. En el primer grupo el principal motivo de la discontinuidad del tratamiento fue la presencia de efectos adversos y la retirada del consentimiento, mientras que para la segunda rama fueron los resultados terapéuticos insatisfactorios. El 58,3% de cada grupo recibían agonistas dopaminérgicos; estos pacientes eran más jóvenes (casi 5 años menores en promedio) y presentaban un tiempo de duración de la enfermedad mayor respecto a aquellos pacientes que no los recibían.

Los pacientes tratados con LCE presentaron un riesgo aumentado de desarrollo de discinesias, con una aparición más temprana ($p=0,04$). Éstas fueron más frecuentes en menores a 65 años, por lo que el esquema LCE se asoció a riesgo de movimientos anormales involuntarios no parkinsonianos en más jóvenes, mientras no lo mostró en mayores. Analizando por separado los grupos de pacientes que recibieron o no agonistas dopaminérgicos, el grupo que recibió LCE presentó mayor riesgo de discinesias y una mayor frecuencia en los primeros. Mientras tanto, en los pacientes no expuestos a agonistas no hubo diferencias ni en el tiempo de inicio ni en la frecuencia de discinesias.

Con respecto a los *endpoints* secundarios, hubo una tendencia a la mejoría en la puntuación de UPDRS en el grupo LCE, que fue aún mayor para los que recibían concomitantemente agonistas dopaminérgicos. El fenómeno de *wearing-off* ocurrió con más frecuencia en aquellos tratados con LC, con un tiempo de inicio similar para los 2 grupos.

Comentario

A pesar de las expectativas de los autores del trabajo, el uso temprano del inhibidor de la COMT entacapona en la enfermedad de Parkinson se asoció con un aumento del riesgo de desarrollo de discinesias. El mismo se presentó con mayor frecuencia en aquellos pacientes que recibían agonistas dopaminérgicos comparados con los que no habían recibido esta droga.

Por un mecanismo farmacocinético, la administración concomitante de entacapona aumenta la concentración plasmática de L-dopa. Por lo tanto, los pacientes que recibían LCE tendrían concentraciones más elevadas de L-dopa en sangre comparados con dosis iguales en el grupo LC. El desarrollo de estos movimientos, se asocia con la dosis de L-dopa recibida (26,4% con dosis ≤ 400 mg/día de L-dopa versus 45,4% con dosis > 400 mg/día).

A pesar de estos resultados, se debería intentar seguir realizando estudios a fin de disminuir los efectos colaterales de la administración de L-dopa, ya que su beneficio sintomático sobre la enfermedad de Parkinson no ha sido mejorado por otra droga. De todas maneras, este estudio no invalida la hipótesis de la estimulación dopaminérgica continua para la prevención de las complicaciones motoras, y deberían aguardarse resultados de otros estudios orientados a demostrarlo.

S. Claverie y A. Giacchino

Residencia de Neurología, Servicio de Neurología,
Hospital J.M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina