

Avances en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

L-dopa de liberación lenta y bomba de perfusión subcutánea de lisuride

Dr. Carlos Chouza ⁽¹⁾ y col.

El tratamiento de la Enfermedad de Parkinson a largo plazo presenta complicaciones diversas entre las que se destaca la pérdida de eficacia, las disquinesias y las fluctuaciones del efecto terapéutico. Estas últimas obedecen en gran parte a factores periféricos como son las variaciones del nivel plasmático de L-DOPA.

El mantenimiento de niveles plasmáticos estables de agentes dopaminérgicos corrige las fluctuaciones motoras en la mayoría de los casos, pero ello se logró en base a perfusión intravenosa de fármacos. En forma muy reciente se logró elaborar una forma de L-DOPA de liberación lenta que utilizamos en un grupo de 22 pacientes con importantes fluctuaciones clínicas durante el día. Comprobamos que las oscilaciones menores tipo "agravación de fin de dosis" desaparecen, mientras que las formas severas tipo "efecto ON-OFF" mejoran parcialmente. Otro método utilizado también recientemente es la estimulación dopaminérgica continua con lisuride, un agonista dopaminérgico, mediante el uso de una bomba de perfusión subcutánea.

Hemos seleccionado los 4 casos más severos de efecto ON-OFF y en ellos asociamos las dos nuevas técnicas, con lo que logramos los mejores resultados obtenidos en el tratamiento de esta rebelde complicación.

Dres. Susana Romero², José L. Caamaño³, Ofrenda De Medina⁴, Ruth Aljanati⁵, Alejandro Scaramelli⁶, Noemí Lisanti⁷

INTRODUCCION

La enfermedad de Parkinson es la afección degenerativa más frecuente en neurología y obedece a una degeneración del sistema neuropigmentario del tronco cerebral. Su expresión clínica traduce la existencia de un déficit de dopamina en sustancia nigra y en el estriado.

El descubrimiento de su precursor, la L-DOPA como agente terapéutico eficaz, determinó que la historia de la terapia de esta enfermedad se divida en la era antes de la L-DOPA, en que los fármacos utilizados resultaban escasamente eficaces, y la era post-L-DOPA, en que los hallazgos científicos y los recursos terapéuticos de los últimos 25 años han sido múltiples.

El descubrimiento de la L-DOPA como agente terapéutico marcó entonces la PRIMERA ETAPA de dicho periodo y significó el triunfo del método científico multidisciplinario en el que no hubo lugar para el azar.

Se trata de una terapia racional, sobre bases fisiopatológicas, de mecanismo sustitutivo o supletorio, de carácter sintomático y, por lo tanto, no es una terapia curativa.

La L-DOPA administrada por vía oral es metaboliza-

PALABRAS CLAVE:
Enfermedad de Parkinson
Fluctuaciones
L-DOPA
Lisuride

- (1) Profesor Agregado de Neurología
- (2) Ex-Asistente de Neurología y de Neuropsicología
- (3) Asistente de Patología Neurológica de la Escuela de Tecnología Médica
- (4) Asistente de Neurología
- (5) Profesor Adjunto de Geriatria y Gerontología
- (6) Neurólogo
- (7) Post-Grado de Neurología

da por la decarboxilasa de los aminoácidos aromáticos que se encuentra ampliamente distribuida en el organismo (pared intestinal, sangre, hígado, riñón, barrera hematoencefálica, etc.) y que decarboxila a la L-DOPA transformándola en dopamina a nivel periférico. La acumulación de dopamina periférica genera síntomas múltiples de tipo digestivo y cardiovascular, por lo que es mal tolerada por un número relativamente importante de pacientes.

La **SEGUNDA ETAPA** de esta evolución de la terapéutica fue el descubrimiento de sustancias inhibidoras de la decarboxilasa, que a determinadas dosis inhibe solamente la decarboxilasa periférica permitiendo que la enzima intraneuronal realice allí la transformación de L-DOPA en dopamina y ejerza su efecto específico. Estas sustancias son la benserazida y la carbidopa, las que asociadas a la L-DOPA determinan prácticamente la desaparición de los síntomas de intolerancia de causa periférica; es suficiente administrar de 1/5 a 1/10 de la dosis de L-DOPA dado que no va a ser catabolizada en la periferia y el resultado terapéutico es aún mayor. En adelante cuando nos referimos a L-DOPA estamos significando la asociación L-DOPA/inhibidor de la decarboxilasa, dado que por las razones expuestas la L-DOPA sola prácticamente no se usa.

Sin embargo, la administración de precursores de neurotransmisores por vía oral no es un procedimiento fisiológico, máxime que las dosis administradas generalmente son excesivas y se producen picos plasmáticos que afectan la función de las neuronas. A esto se suman disfunciones neuronales estriatales dado que los receptores post-sinápticos dopaminérgicos que estaban denervados por la degeneración de la vía nigro-estriatal van a manifestar fenómenos de hipersensibilidad frente al neurotransmisor específico la dopamina. Ello ocasiona la aparición de las disquinesias que constituyen el efecto secundario más frecuente en la dopaterapia crónica (1).

A ellas se suman las fluctuaciones del efecto terapéutico y otras diversas manifestaciones, que en su conjunto conforman el llamado "Long-Term Syndrome por L-DOPA" (2), y que tornan difícil el manejo del paciente. Una imagen expresiva de la iatrogenia provocada por L-DOPA en el tratamiento prolongado es que de 101 pacientes luego de 10 años de tratamiento se benefician de buena o muy buena mejoría el 10% de los mismos, mientras que el resto de los parkinsonianos que continúa en tratamiento presenta importantes efectos secundarios, entre los que se destacan la pérdida de eficacia terapéutica y las fluctuaciones del tipo "efecto ON-OFF" (7).

Las variaciones del efecto terapéutico en el curso del día se expresan en primera instancia por la "agravación de fin de dosis" en que el periodo de mejoría se va acortando con el transcurso del tiempo. En una etapa más avanzada se instala en forma insidiosa el efecto ON-OFF, que constituye un complejo sindro-

mático y con amplias y bruscas oscilaciones entre severo Parkinsonismo (OFF) y acentuada mejoría (ON) que se repite varias veces al día, acompañándose durante el periodo ON de disquinesias que pueden alcanzar a ser severas y permanentes. Esta es la forma mayor de las complicaciones del tratamiento, la más dramática e invalidante y la de más difícil manejo terapéutico. En la fig. 1 apreciamos el aspecto del paciente G.B. durante el OFF, luego durante el ON cuando está animado de violentas disquinesias de tipo bállico. En la fig. 2 se expone la curva de los valores del parkinsonismo de acuerdo a la metodología que empleamos para su estudio en que evaluamos el parkinsonismo cada 30 minutos durante 12 horas y de ese modo podemos recoger 25 valores del mismo, cuya suma nos permite establecer el valor del parkinsonismo en el día. Además registramos en forma continua la aparición, intensidad, duración y frecuencia de las disquinesias y las distonías.

Por este método que empleamos desde 1970 podemos realizar una evaluación cuantitativa bastante objetiva sobre los caracteres del estado ON-OFF y su respuesta frente a diferentes fármacos.

La **TERCERA ETAPA** de la era post-L-DOPA está constituida por el advenimiento de los derivados del ergot, los cuales son utilizados en el tratamiento de afecciones hipotálamo-hipofisarias, pero que a dosis más elevadas poseen efecto antiparkinsoniano.

Estos fármacos vinculados químicamente con el ácido lisérgico son denominados agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, lisuride, pergolide) y actúan directamente sobre el receptor post-sináptico por una vía metabólica diferente. La suma de efectos dopaminérgicos a través de dos vías diferentes permite aumentar el efecto antiparkinsoniano y reducir las dosis de ambos fármacos. Se acepta en el momento actual que el mejor tratamiento de la Enfermedad de Parkinson está dado por la asociación de L-DOPA y derivados del ergot.

Por otra parte, la duración del efecto de fármacos, como la bromocriptina, es más prolongado que la de la L-DOPA, pueden reducir las disquinesias y particularmente las distonías, siendo estas propiedades las que lo hacen útil en el tratamiento de las fluctuaciones terapéuticas.

La **CUARTA ETAPA** está definida por la asociación a la L-DOPA/inhibidor de la decarboxilasa de un inhibidor de la monoaminoxidasa-B, el Deprenyl.

Este fármaco, que es eficaz sólo cuando se asocia a la combinación descrita, inhibe la catabolización de la dopamina mediada por la MAO-B, potencia el efecto antiparkinsoniano y concomitantemente exalta las disquinesias. Una adecuada relación de dosis con reducción de la cantidad administrada de L-DOPA/benserazida puede ser útil para mejorar las fluctuaciones terapéuticas.



A

B

FIGURA 1

Efecto ON-OFF clínico, en el paciente G.B.

En A se observa postura simiesca típica durante el período OFF con severo parkinsonismo. En B se aprecian actitudes correspondientes a importantes disquinesias del período ON.

El trastorno bioquímico básico de la Enfermedad de Parkinson como ya lo expresamos es el déficit de dopamina, pero también existe asociado un déficit de noradrenalina, particularmente a nivel del locus ceruleus que está encubierto por el primero y que tiene que ver con algunas manifestaciones motoras como los trastornos de la marcha, de la escritura y de la palabra. El descubrimiento del precursor de la noradrenalina (L-TREO-dihidroxi-fenil-serina), que se administra asociado a la L-DOPA/inhibidor de la decarboxilasa por vía oral, puede significar la QUINTA ETAPA en el tratamiento de esta Enfermedad, ya que configura un tratamiento más integral contemplando y supliendo el déficit noradrenérgico.

La SEXTA ETAPA es reciente y corresponde a la obtención de formas de L-DOPA de liberación lenta para evitar los picos plasmáticos de L-DOPA y por la que los investigadores y los laboratorios vinculados han bregado con entusiasmo, pero sin real éxito hasta hace poco tiempo.

La SEPTIMA ETAPA corresponde a un novedoso método terapéutico por el que se administran derivados del ergot por perfusión continua en el subcutáneo mediante el uso de una pequeña bomba eléctrica. Este método empleado para el tratamiento de la esterilidad femenina utilizando hormonas, fue propuesto para el uso de Lisuride por el Dr. José Obeso (5)(6), logrando éxito en el tratamiento de las fluctuaciones del efecto terapéutico.

Dado que las fluctuaciones del parkinsonismo constituyen un problema frecuente e importante de la dopaterapia crónica, las investigaciones se han orientado a la búsqueda de su fisiopatología. Si bien existen causas centrales neuronales en algunos de los casos, en los últimos tiempos ha primado el concepto de la importancia de los factores periféricos en su génesis. Estos pueden ser variados.

- a) Competencia de ciertos aminoácidos con la L-DOPA para el pasaje a través de la barrera intesti-

TRATAMIENTO CON L-DOPA STANDARD (800 mg/día)

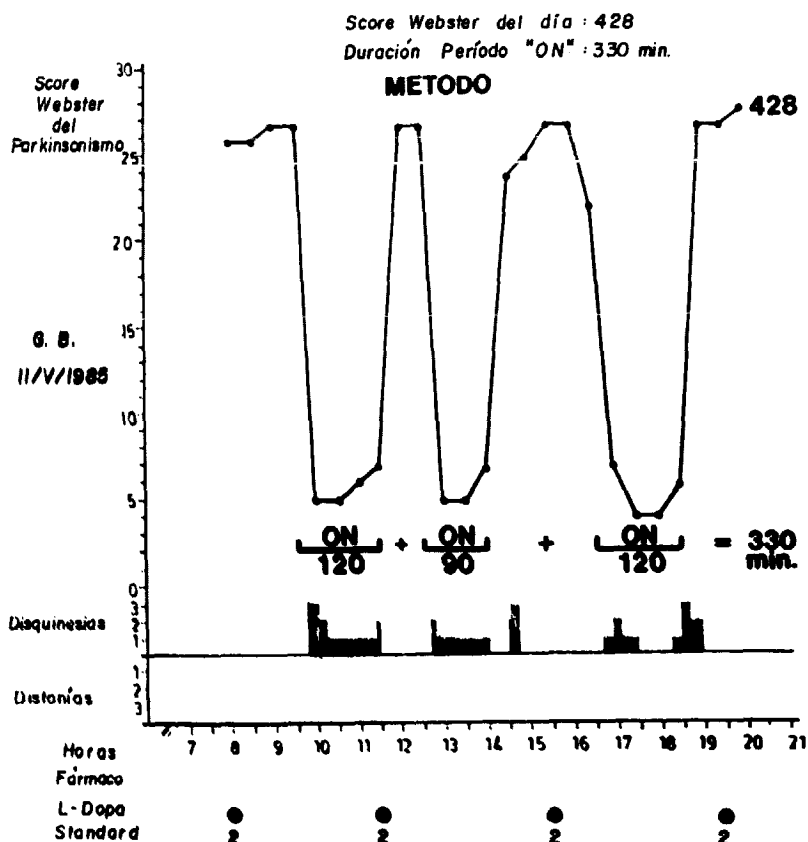


FIGURA 2

Efecto ON-OFF. Complicación mayor y frecuente de la dopaterapia crónica. Se aprecian amplias y bruscas oscilaciones desde un estado de severo parkinsonismo (OFF) a otro estado de acentuada mejoría prácticamente sin síntomas parkinsonianos (ON) y viceversa. Estas fluctuaciones se repiten varias veces al día en relación con las ingestas medicamentosas o no. Pueden apreciarse disquinesias que llegan a ser intensas y prácticamente permanentes durante el período ON y también disquinesias bifásicas al instalarse el ON o el OFF. Nuestra metodología de estudio de observación y registro permanente de los fenómenos clínicos nos permite evaluar el parkinsonismo durante el día sumando los valores de los 25 puntos que correspondan a la medida del parkinsonismo mediante la Escala de Webster. También se suma la duración de los períodos ON o de mejoría. Ambos valores son índice fiel de la respuesta a diferentes fármacos.

nal y hemato-encefálica.

- b) Acelerado pasaje de la L-DOPA a través de la barrera intestinal con rápido pico plasmático.
- c) Se encontró relación directa entre el nivel plasmático de L-DOPA y el efecto antiparkinsoniano. Se encontraron niveles altos de L-DOPA en sangre durante el periodo ON y bajos durante el periodo OFF.

En consecuencia, se realizaron diversas experiencias para mantener niveles plasmáticos estables de L-DOPA.

La administración de esta última por vía intravenosa

mejoró francamente las fluctuaciones, pero la L-DOPA es una sustancia ácida que irrita las venas y el procedimiento no tiene aplicación práctica.

Posteriormente, Obeso y col. (5) lograron franca mejoría en las fluctuaciones por la administración intravenosa de lisuride. En una segunda instancia, este mismo autor aplicó una bomba de perfusión subcutánea de lisuride manteniendo similares beneficios dado que este fármaco es altamente hidrosoluble (6).

La primer parte de nuestro ensayo clínico consiste en la sustitución de la L-DOPA standard (L-DOPA/benserazida) por L-DOPA HBS o de liberación lenta en 14 parkinsonianos con fluctuaciones.

En la segunda parte se asocia la perfusión subcutánea de lisuride a la L-DOPA standard y luego a la L-DOPA HBS en 4 pacientes seleccionados por la severidad de las fluctuaciones y por la menor respuesta a la L-DOPA de liberación lenta. Por último, se realiza un estudio comparativo de los resultados.

A) PRIMERA PARTE: L-DOPA de liberación lenta

Desde la aparición de los síntomas del Long-Term Syndrome por L-DOPA los investigadores han buscado una forma de liberación lenta de la L-DOPA que pudiera atenuar los picos plasmáticos de la misma manteniendo niveles más o menos estables del fármaco como forma de atenuar o eliminar las fluctuaciones clínicas que dependan fundamentalmente de factores periféricos.

La forma utilizada no corresponde a la clásica "Slow release" debido a razones técnicas y farmacocinéticas, por lo que no se ha logrado aún la administración del fármaco en una o dos tomas diarias.

El sistema HBS (o Hidrodinamically Balanced System) o sistema "de la cápsula flotante" permite una liberación más uniforme en el estómago con considerable reducción de los picos plasmáticos.

Habitualmente la ingesta de L-DOPA determina muy acentuados picos plasmáticos debido a su corta vida media, que es aproximadamente de 45 minutos generando entonces las fluctuaciones del efecto terapéutico.

En un estudio realizado por Marion y col. (4) con L-DOPA HBS la instalación de la mejoría se lograba como promedio 90 minutos después de la ingesta en lugar de los 45 minutos que demoraba la forma standard de la L-DOPA; además la duración del periodo ON era más corto, 15 minutos en relación con los 122 minutos promedio de la L-DOPA STANDARD.

Esto indica que a igual dosis la L-DOPA de liberación lenta o HBS posee una biodisponibilidad menor del 50% de la correspondiente a la forma standard de la L-DOPA.

Estos autores demostraron que se asociaba a la L-DOPA HBS el inhibidor de la decarboxilasa (bensezida) la demora en instalarse el efecto terapéutico seguía siendo mayor (90 minutos) en relación con la L-DOPA STANDARD (55 minutos), pero la duración de la mejoría era más prolongada (270 minutos) en relación a la forma standard (225 minutos). El nivel plasmático de L-DOPA a las 8 horas de la ingesta era francamente mayor con la L-DOPA de liberación lenta ($0.33 \mu\text{g}/\text{cm}^3$) que con la L-DOPA STANDARD ($0.04 \mu\text{g}/\text{cm}^3$).

Estos datos sobre la farmacocinética de ambas for-

mas de L-DOPA nos serán útiles para la interpretación de los hechos clínicos observados en nuestro ensayo.

MATERIAL

No. de pacientes: 14 parkinsonianos ambulatorios:
6 mujeres y 8 hombres

Edad: Varía entre 51 y 80 años.

Duración de la enfermedad: entre 5 y 27 años.

Tipo de fluctuaciones: 10 parkinsonianos con efecto ON-OFF severo con oscilaciones YO-YO.
4 con "end of dose impairment".

Consignamos que el grupo se caracterizó en su mayoría por:

- Larga duración de la enfermedad. Promedio: 14.4 años.
- Larga duración del tratamiento. Promedio: 9.9 años.
- Complicaciones o "Long Term Syndrome" severo en la mayoría:
 - 10 parkinsonianos con efecto ON-OFF severo y prolongado.
 - 3 pacientes presentaban pérdida de la respuesta a la L-DOPA evolucionando el "ON-OFF dépassé".
 - 8 pacientes presentaban disquinesias y 7 distonías.

METODO

La metodología empleada por nuestro grupo desde el año 1970 para el estudio de las fluctuaciones y en particular del "efecto ON-OFF" es la observación permanente durante 12 horas en cada control. En dicho periodo se evalúa el parkinsonismo cada 30 minutos mediante la Escala de Webster y se registran las disquinesias y distonías según su intensidad, tipo, aparición, duración y frecuencia.

Estos controles se realizaron:

- 1) Previo a la sustitución por L-DOPA HBS.
- 2) A las 4 semanas.
- 3) A las 6 semanas.
- 4) A las 9 semanas.

La fase de adaptación de dosis duró 9 semanas, no siendo suficientes las 4 a 6 semanas propuestas para lograr un efecto clínico estabilizado.

Se realizaron además controles de autoevaluación diaria mediante cartilla individual, en cuyo llenado colaboraba el familiar.

Los pacientes fueron asistidos semanalmente en Po-

lística para establecer las modificaciones de dosis de acuerdo a la evolución del parkinsonismo, así como pesquisa de los posibles efectos secundarios.

RESULTADOS

El L-DOPA HBS en esta etapa de adaptación de dosis demostró poseer efectos beneficiosos en relación con el L-DOPA STANDARD de acuerdo al análisis global del grupo.

- Efecto antiparkinsoniano más prolongado, aunque a igualdad de dosis la potencia antiparkinsoniana es algo menos de la mitad.
- Prolongación de los periodos ON o de los periodos de mejoría con la consiguiente reducción e incluso desaparición de los periodos OFF.
- Atenuación o desaparición de las fluctuaciones severas en la mayoría de los pacientes.

Estos efectos en parte son debidos al aumento de la dosis, que fue del 116%.

Sin embargo, señalamos que aún con dicho aumento de L-DOPA las disquinesias se redujeron en general, indicando que con este preparado puede obtenerse un mayor y más prolongado efecto dopaminérgico sin que determine una exacerbación de las disquinesias. Creemos que la no acentuación de las disquinesias o su reducción cuando el efecto dopaminérgico global es mayor, estaría señalando la importancia de las variaciones o fluctuaciones bruscas en la génesis de dichas disquinesias.

La reducción de las distonías es un fenómeno previsible, dado que mejoran o ceden con la potenciación del efecto dopaminérgico y particularmente con la prolongación del mismo, lo cual es una de las cualidades del L-DOPA HBS.

Uno de los signos favorables más precoces fue la mejoría del parkinsonismo durante la noche, lo cual disminuyó las molestias nocturnas y redundó en mejor sueño.

Las distonías y calambres nocturnos y diurnos que aparecen cuando va expirando el efecto terapéutico y que se instalan en la noche o en la mañana antes de la toma medicamentosa mejoraron o desaparecieron en la mayoría de los casos.

El paciente J.F. que padecía como síntoma más importante dolores intensos acompañando los periodos OFF, al desaparecer las fluctuaciones prácticamente desaparecieron los dolores.

El parkinsonismo en la mañana antes de la primera ingesta medicamentosa se mejoró e incluso tuvo va-

lores similares al resto del día en 6 pacientes, indicando un prolongado efecto medicamentoso desde la última toma en la noche.

Las fluctuaciones mejoraron en la mayoría de los pacientes, observándose en algunos casos la desaparición de las mismas, en otros la atenuación, siendo el pasaje del estado de parkinsonismo al de mejoría gradual. Por último, en otros no hubo diferencia significativa. En estos casos en que persistieron las variaciones amplias y bruscas repetidas ("yo-yo oscillations") el periodo OFF era de menor gravedad, mejor tolerado, y en 2 casos el paciente podía caminar a diferencia de la etapa previa a L-DOPA HBS. En los 4 pacientes con fluctuaciones benignas o "agravación de fin de dosis" las oscilaciones desaparecieron, el grado de parkinsonismo mejoró en 32.5% y los síntomas matinales, habitualmente intensos antes de la primera ingesta medicamentosa, mejoraron o desaparecieron, por lo que el efecto clínico se mantuvo en forma sostenida durante el día y aún en la noche (Fig. 3). En cambio, en los 10 pacientes con "efecto ON-OFF" severo se logró mejoría parcial del parkinsonismo (10.8%) y prolongación de los periodos ON o de mejoría pero persistiendo los periodos OFF (Fig. 4).

En la primera etapa de la fase de adaptación de dosis en que aumentamos la cantidad de L-DOPA diaria, consideramos como referencia, además del grado de parkinsonismo, la intensidad de las disquinesias que resulta un índice fiel, dada la sensibilidad de su respuesta para evitar la sobredosis.

Creemos que las dosis alcanzadas son las adecuadas, considerando los resultados obtenidos sobre el efecto terapéutico y sobre las disquinesias.

A igual dosis el efecto terapéutico del L-DOPA HBS es menor, algo menos del 50%, en relación al L-DOPA Standard.

En la segunda etapa, de acuerdo a lo propuesto en el protocolo, se redujo el número de tomas medicamentosas. Si bien se logró reducir el número de tomas en la mayoría de los casos manteniendo los buenos resultados, en otros fue necesario retornar al esquema posológico anterior dado el deterioro del parkinsonismo con reaparición de fluctuaciones.

El mayor retardo en la instalación del efecto terapéutico con L-DOPA HBS (62% más prolongado) constituye un aspecto negativo de esta nueva forma de la L-DOPA en los pacientes que aún persisten con OFF matinal.

Los resultados favorables obtenidos con la administración de L-DOPA HBS adquieren mayor jerarquía si consideramos los caracteres del grupo en que la mayoría de los pacientes padecen fluctuaciones severas y de larga data.

RESULTADOS DE LA SUSTITUCION DE L-DOPA STANDARD POR L-DOPA RETARD EN PARKINSONIANOS CON AGRAVACION DE FIN DE DOSIS.

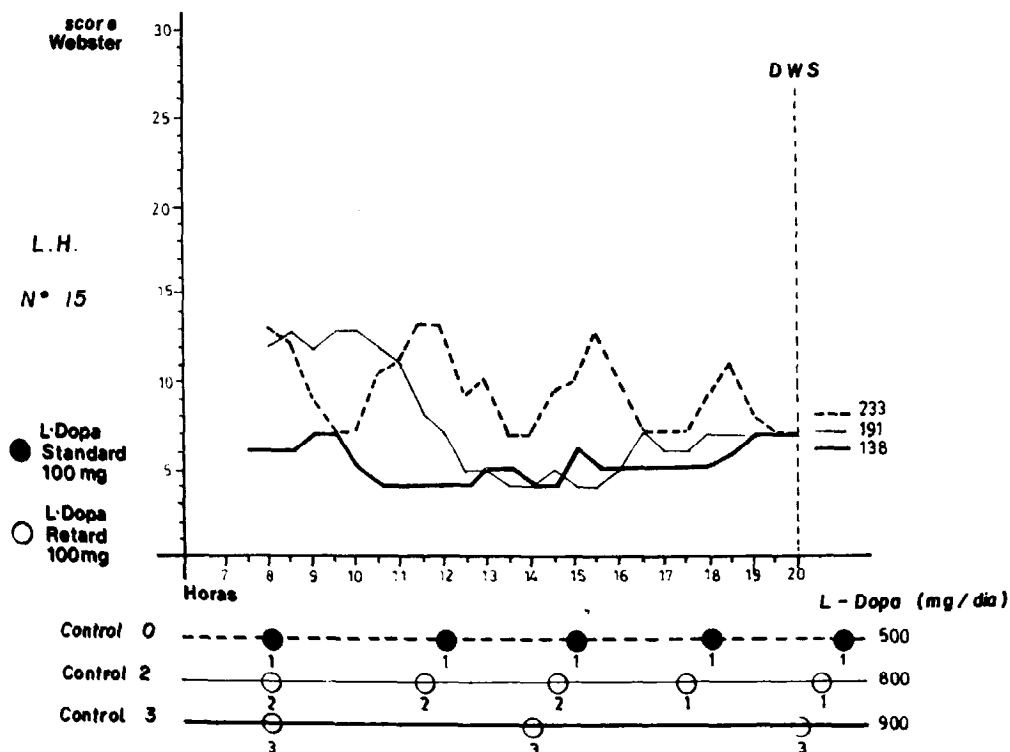


FIGURA 3

Típico caso de "agravación de fin de dosis" con acortamiento de la duración del efecto terapéutico y la consiguiente secuencia repetitiva de mejoría y empeoramiento (línea interrumpida). La sustitución por L-DOPA HBS determina un efecto terapéutico sostenido con valores mínimos de parkinsonismo de modo que este desciende desde un Score Webster del día de 233 a 138 (línea gruesa continua). Esta respuesta se observó en los 4 casos de fluctuaciones benignas.

B) SEGUNDA PARTE. Asociación de la bomba de Perfusión de Lisuride a la L-DOPA Standard y a la L-DOPA HBS

El lisuride es una ergolina, derivado semisintético del ergot del tipo ácido isolisérgico. Actúa como agonista, poseyendo elevada afinidad por los receptores dopaminérgicos, pero también sobre los serotoninérgicos. Es un potente antiparkinsoniano, de modo que las dosis administradas no deben superar los 4 a 5 mg/día.

Al igual que otros derivados del ergot no es conveniente emplearlos en hipotensos, arritmias o psicopatas.

Es altamente hidrosoluble, por lo que administrado en forma subcutánea alcanza en forma muy rápida el torrente sanguíneo.

La bomba de perfusión de lisuride (AIP-62) es un aparato pequeño y el más liviano en su categoría, operado por una batería que inyecta en forma i/v o s/c diversas drogas. Ha resultado exitosa para el tratamiento de la infertilidad femenina inyectando hormonas (LHRH). Fue diseñada por el ingeniero español Tresguerres, su peso es de 85 gramos y sus medidas 80 x 55 x 21 mm. Su batería de mercurio debe ser repuesta cada 8-10 días. Incluye una jeringa de 5 cm³ que debe ser repuesta diariamente y el sistema electrónico de precisión inyecta por pulsaciones periódicas (cada 4 minutos) una pequeña cantidad del fármaco a utilizar. Posee 2 llaves: una de encendido y apagado (ON-OFF) y otra con dos velocidades, de modo que puede aumentarse la velocidad en 50% durante la noche cuando el efecto farmacológico de los dopaminérgicos es menor por alejamiento de la última ingesta medicamentosa (Figs. 5, 6 y 7).

RESULTADOS DE LA SUSTITUCION DE L-DOPA STANDARD POR L-DOPA RETARD EN PARKINSONIANOS CON EFECTO "ON - OFF"

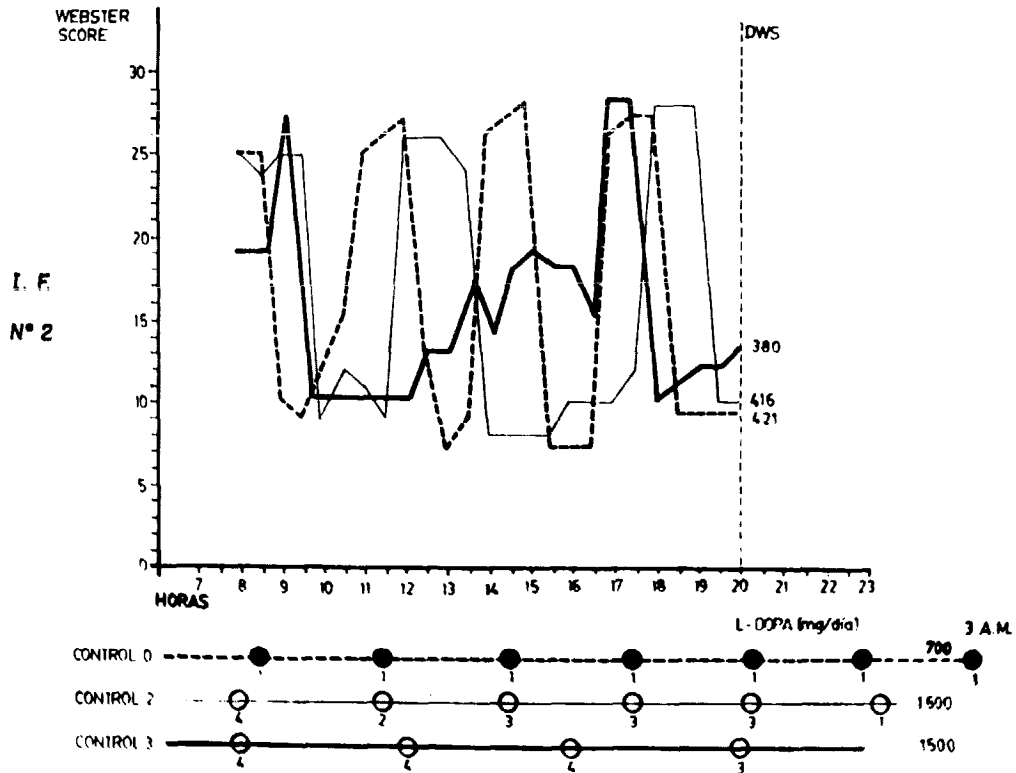


FIGURA 4

Un caso de "efecto ON-OFF" con amplias, bruscas y repetidas oscilaciones. La sustitución por L-DOPA HBS aporta mejoría parcial con menor número de fluctuaciones y leve reducción del valor del parkinsonismo del día. En consecuencia este fue uno de los pacientes seleccionados para asociar la perfusión subcutánea de lisuride.

Es de fácil control el mecanismo electrónico, dado que se observa el movimiento de cremallera, se oye un sonido suave cada vez que pulsa y por transparencia se aprecia la cantidad de líquido a inyectar, así como el volumen que se ha perfundido. Aún restan pequeños inconvenientes técnicos que se superarán, como por ejemplo la elaboración de viales, ya en curso, preparados con diferentes dosis de lisuride que permitirá evitar la reposición de jeringas. Es de fácil manejo para el paciente y para el familiar.

MATERIAL

Se seleccionaron los 4 pacientes parkinsonianos con fluctuaciones tipo efecto "ON-OFF" más severo y que habían respondido menos a la L-DOPA de liberación lenta. Se trataba de 2 hombres y 2 mujeres, cuyas edades oscilaron entre 51 y 60 años y se caracterizaban por prolongada evolución de la enfermedad (de 16 a 18 años) y tratamiento con L-DOPA de larga data (entre 14 y 16 años).

METODO

El paciente medicado con L-DOPA Standard a la dosis habitual recibía además desde 4 días antes de la colocación de la bomba el fármaco domperidone a dosis iniciales de 30 mg/día, que sería incrementado posteriormente y de acuerdo a la respuesta al lisuride hasta 80 mg/día.

El domperidone es un antidopaminérgico de acción periférica, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica, que bloquea los receptores dopaminérgicos en la periferia y de ese modo previene o atenúa ciertos efectos colaterales, particularmente la hipertensión postural inducidos por los agentes dopaminérgicos y en especial por los derivados del ergot.

Se realizaron controles de presión arterial y pulso en posición acostada y en ortostatismo (1 minuto y 3 minutos) cada 6 horas tratando de detectar la aparición de hipotensión postural.

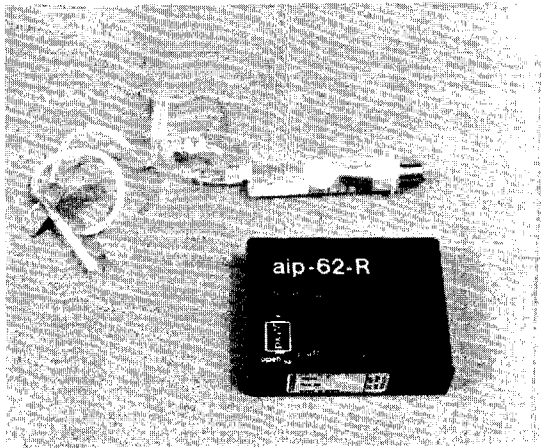


FIGURA 5

Se aprecia la jeringa conteniendo la solución de lisuride (3 cm³) y el émbolo metálico que la propulsa, los cuales serán colocados en el interior de la bomba, donde el émbolo engranará con el rotor del motor eléctrico. El catéter termina en una aguja subcutánea.

Se realizaron además exámenes de laboratorio de rutina y ECG el día previo al inicio del ensayo con lisuride.

Se enseñó el manejo de la bomba al paciente y al familiar, de modo que frente a posibles efectos secundarios pudiesen detener el pasaje del lisuride colocando la llave en OFF.

Se colocó la bomba de perfusión subcutánea con una dosis inicial de lisuride de 0,5 mg/día disuelto en los 3 cm³ de suero fisiológico en la jeringa que va ubicado dentro de la bomba.

En los días siguientes se aumentó en forma lenta y progresiva la dosis de lisuride según tolerancia y tratando de llegar a un máximo de 2 mg/día.

Estabilizado el cuadro clínico con la asociación de L-DOPA Standard y lisuride, se pasó a la segunda etapa consistente en la sustitución de la L-DOPA Standard por L-DOPA HBS a igual dosis y sin modificar la cantidad de lisuride administrada.

Se evaluó el parkinsonismo de la siguiente manera:

- a) con cartilla de autoevaluación diaria que era llenada por el familiar anotando el tipo, grado y duración de las variaciones del cuadro clínico;
- b) evaluación del parkinsonismo mediante Escala de Webster cada 30 minutos durante 12 horas con registro de disquinesias y distonías en los siguientes controles:
 - 1) Previo con L-DOPA STANDARD



FIGURA 6

La aguja se introduce en el subcutáneo de la región paraumbilical.



FIGURA 7

El procedimiento de colocación de la bomba ha finalizado. El paciente lleva el cinturón con un bolsillo donde se aloja la bomba que es de fácil control visual y auditivo.

- 2) Con L-DOPA STANDARD + dosis máxima de lisuride
- 3) Con L-DOPA HBS + igual dosis de lisuride.

Se buscó la mejor combinación de dosis de ambos fármacos de acuerdo a la respuesta clínica de cada paciente. Los posibles efectos colaterales también fueron pesquizados minuciosamente.

RESULTADOS

Los resultados se exponen en las gráficas cuya interpretación es la siguiente:

SWD: Score Webster del día que se logra sumando los 25 scores de parkinsonismo registrados en el curso de 12 horas. Cuando este score desciende ello significa mejoría del parkinsonismo y a la inversa si se incrementa.

Periodos ON (PO): Corresponde a la suma en minutos de los periodos de mejoría, por lo que su aumento significa mayor tiempo de mejoría.

Las fluctuaciones se perciben claramente en las gráficas. Las disquinesias y distonías se ubican por encima o por debajo de la línea que las separa.

El fármaco y las dosis están indicados en la parte superior de cada gráfica y el esquema posológico en la parte inferior.

La secuencia es la siguiente: L-DOPA, L-DOPA HBS, L-DOPA + perfusión de lisuride, L-DOPA HBS + perfusión de lisuride (Figs. 8, 9, 10, 11).

Paralelamente los resultados terapéuticos muestran que la secuencia creciente de mejoría sigue el mismo orden alcanzado en general los menores valores de parkinsonismo y los periodos de mejorías más prolongados con la asociación L-DOPA HBS y la bomba de perfusión subcutánea de lisuride.

Merece destacarse sin embargo que el mayor escalón hacia la mejoría lo aporta esta última cuando se asocia a la L-DOPA Standard, mejorando aún más con la L-DOPA HBS. En esta última asociación se observa además la desaparición de las distonías en todos los casos.

Otro beneficio a destacar radica en el descenso de la dosis de L-DOPA HBS cuando se perfunde el lisuride, de modo que en el caso G.B. llega al 50% de la dosis anterior.

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Las fluctuaciones del efecto terapéutico de la L-DOPA observadas en el tratamiento del parkinsoniano a largo plazo representan un desafío para los neurólogos y los investigadores.

Las múltiples medidas terapéuticas ensayadas (variaciones de la dosis, variaciones del esquema posológico, modificaciones de la relación L-DOPA/inhibidor de la decarboxilasa, asociación con derivados del ergot o con inhibidores de la monoaminoxidasa-B) sólo han logrado en algunos casos mejorías parciales y/o transitorias.

Las variaciones del nivel plasmático de L-DOPA dependen de la ingesta medicamentosa y constituyen el factor más importante para explicar la fisiopatología de las fluctuaciones, tanto en la "agravación de fin de dosis" como en la complicación mayor, o sea las fluctuaciones dramáticas del fenómeno ON-OFF.

La investigación se orientó entonces hacia la búsqueda de fármacos de liberación retardada o por administración continúa, intentando lograr niveles plasmáticos más estables y en consecuencia atenuación o desaparición de las fluctuaciones.

Los resultados francamente beneficiosos obtenidos en el primer ensayo con la sustitución de L-DOPA STANDARD por L-DOPA de liberación lenta señalan que esta última va a sustituir al primero en la práctica médica, no sólo en los casos de complicaciones del tratamiento sino también en los pacientes "DE NOVO". Ello se debe a que desde el punto de vista farmacocinético esta nueva forma se comporta como más fisiológica, sin los picos plasmáticos bruscos, lo cual la hace menos agresiva y, por lo tanto, menos iatrogénica, por lo que es altamente probable que las disquinesias y las fluctuaciones sean de menor entidad y de más tardía aparición o incluso se presenten en un porcentaje de casos francamente menor.

La "agravación de fin de dosis" desapareció en todos los casos con la sustitución de la L-DOPA Standard por la L-DOPA de liberación lenta.

El efecto ON-OFF regresó parcialmente en la mayoría de los casos con la L-DOPA de liberación retardada, mejorando particularmente las horas del sueño y el parkinsonismo de la mañana.

Para el segundo ensayo, o sea la asociación de la bomba de perfusión de lisuride, hemos escogido a 4 pacientes que no habían respondido satisfactoriamente frente a la nueva forma de L-DOPA de liberación lenta.

La asociación de dosis relativamente bajas de L-DOPA de liberación lenta con la perfusión continúa de dosis también bajas de lisuride en el subcutáneo de-

TRATAMIENTO DEL EFECTO ON-OFF CON L-DOPA HBS Y PERFUSION SUBCUTANEA DE LISURIDE

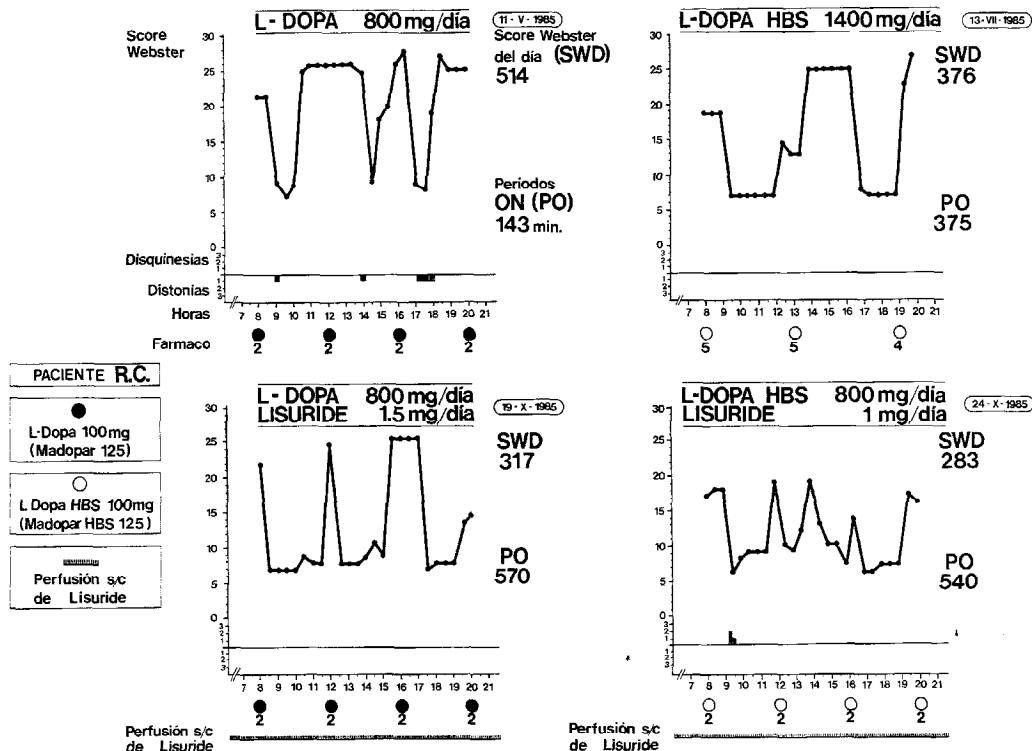


FIGURA 8

Paciente R.C. El mejor resultado terapéutico se obtiene con la asociación L-DOPA HBS + perfusión de lisuride al alcanzar los valores mínimos de parkinsonismo. También se aprecia atenuación de la amplitud de las oscilaciones y desaparición de las distonías que presentaba el control inicial. Se destaca que esta mejoría se obtuvo con dosis bajas de ambos fármacos: por un lado 800 mg de L-DOPA HBS equivalen a menos de 400 mg de L-DOPA Standard; por otro lado, 1 mg de lisuride es una dosis muy baja pero no pudimos aumentarla dado que el paciente presentó elementos de confusión psíquica que desaparecieron con reducción de la dosis de lisuride. También presentó hipotensión postural que fue controlada con domperidone 80 mg/día.

terminó los mejores resultados sobre el efecto ON-OFF con atenuación y desaparición de fluctuaciones y prolongación de los periodos de mejoría, con sostenida reducción del grado de parkinsonismo.

De este modo, hemos planteado "a priori" un desafío a estas nuevas técnicas de tratamiento y el resultado ha sido francamente beneficioso, con la salvedad que los resultados serán aún mejores cuando aumentemos las dosis de ambos fármacos (L-DOPA de liberación lenta y/o lisuride), para lo que disponemos de margen ya que hemos administrado dosis bajas de ambos en este último ensayo.

Más allá de las cifras y de las gráficas, la reducción de la invalidez con autonomía para levantarse y caminar durante los periodos OFF o de parkinsonismo así como la franca mejoría en la noche que les per-

mite movilizarse en cama por sí mismo, significa un logro de importancia que los hace depender menos del familiar.

Existen pocos centros de investigación en el mundo que disponen de la L-DOPA HBS, dado que su aparición es reciente.

Por otra parte, existen en el momento actual sólo dos centros en que se investiga el efecto clínico de la bomba de perfusión de lisuride y ellos son la Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra, donde se creó este método de tratamiento y el Instituto de Neurología de Montevideo.

El Estudio Cooperativo Internacional se iniciará el año próximo dirigido por el Dr. José Obeso y contará con la participación de investigadores de múltiples

TRATAMIENTO DEL EFECTO ON-OFF CON L-DOPA HBS Y PERFUSION SUBCUTANEA DE LISURIDE

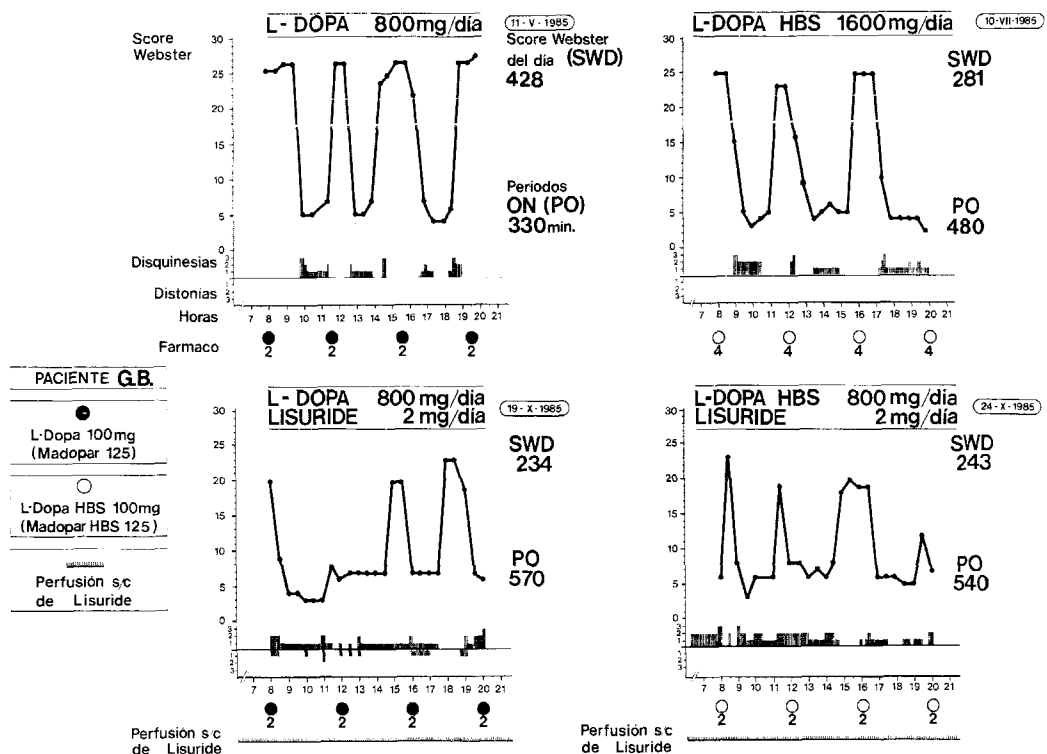


FIGURA 9

Paciente G.B. Se observan los beneficios obtenidos a lo largo de la secuencia terapéutica con atenuación de las fluctuaciones y reducción de su número. En el control final con la asociación L-DOPA HBS + perfusión de lisuride se aprecia el valor más bajo de parkinsonismo matinal, indicando que en el curso de las horas nocturnas previas el grado de parkinsonismo fue muy bajo. También acá las dosis de ambos fármacos son bajas. Excelente tolerancia.

países, entre los que se incluye nuestro grupo del Instituto de Neurología de Montevideo.

En consecuencia, hemos tenido el privilegio de ser, hasta el momento, los únicos que hemos logrado asociar el tratamiento con L-DOPA de liberación lenta y la bomba de perfusión subcutánea de lisuride lo cual significa haber asociado la SEXTA y la SEPTIMA etapas de la evolución de la terapia antiparkinsoniana en el período post-L-DOPA.

¿Cuál es el significado de esta terapéutica a la luz de los resultados de los ensayos clínicos?.

1) Se acepta en el momento actual que el mejor tratamiento de la Enfermedad de Parkinson, es la asociación de L-DOPA a los derivados del ergot. Las ventajas de esta asociación son:

a) actuar sobre el receptor post-sináptico dopaminérgico por dos mecanismos o vías metabólicas diferentes, sumando los efectos de la dopamina y

de los agonistas dopaminérgicos.

b) Esto permite un tratamiento más integral, una reducción de las dosis de ambos fármacos con la consiguiente mejor tolerancia y una reducción de los efectos iatrogenos, incluyendo las disquinesias y las fluctuaciones.

2) Si la L-DOPA administrada es la forma de liberación lenta y si el agonista dopaminérgico empleado, el lisuride, lo administramos por perfusión continua subcutánea estamos aportando:

- El método más fisiológico de administración de antiparkinsonianos.
- El más integral en cuanto a los diferentes mecanismos de acción de ambos agentes dopaminérgicos.
- El más eficaz en el tratamiento de esta severa complicación, como es el efecto ON-OFF, tal como queda demostrado en los resultados del ensayo clínico.

TRATAMIENTO DEL EFECTO ON-OFF CON L-DOPA HBS Y PERFUSION SUBCUTANEA DE LISURIDE

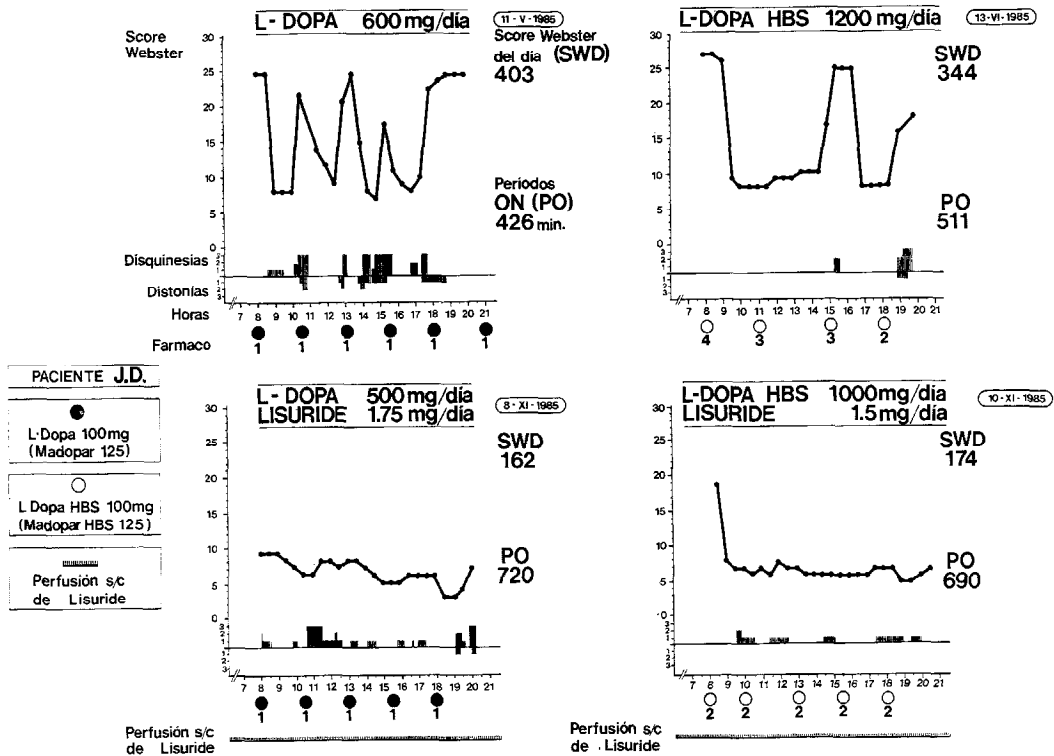


FIGURA 10

Paciente J.D. Presenta el típico "efecto ON-OFF" con amplias y repetidas fluctuaciones e intensas disquinesias y distonías. La sustitución de L-DOPA por L-DOPA HBS aporta neta mejoría, sobre todo los síntomas. Al asociar la perfusión de lisuride el trazado se hace de tipo lineal con pérdida de las fluctuaciones y efecto dopaminérgico sostenido, con mínimos síntomas parkinsonianos, de modo que el Score Webster del día (SWD) cae desde 403 a 162 y 174. También se aprecia franca mejoría de las disquinesias, a pesar del efecto dopaminérgico más intenso y desaparición de las distonías cuando se utiliza la asociación L-DOPA HBS y perfusión de lisuride. Excelente tolerancia.

- El mejor tolerado y el menos iatrogénico.
- El más moderno y el de más reciente adquisición dado que fue instaurado en el mes de octubre de 1985.

El éxito obtenido frente al desafío que nos hemos planteado y que hemos planteado a dicha asociación medicamentosa al seleccionar los casos más severos y resistentes del grupo de pacientes complicados está refrendando los caracteres descritos. Tenemos la convicción que con mayores dosis y con mayor tiempo de tratamiento se lograrán mayores beneficios al lograr la óptima combinación de dosis de ambos fármacos.

NUESTRO AGRADECIMIENTO A:

- Dr. JOSE OBESO, Director de la Unidad de Movimientos Anormales de la Clínica Universitaria de la

Universidad de Navarra, quien nos permitió realizar el ensayo con la bomba de perfusión de lisuride previo al Plan Cooperativo Internacional.

- Al Dr. JULIAN PARADA del Laboratorio Schering (Madrid), quien nos donó las bombas de perfusión y el lisuride necesario.

- Al Laboratorio ROCHE por proveernos de la L-DOPA de liberación lenta (MADOPAR HBS).

Correspondencia:

Dr. Carlos Chouza
Hospital de Clínicas - Instituto de Neurología
Av. Italia s/n - Montevideo - Uruguay

TRATAMIENTO DEL EFECTO ON-OFF CON L-DOPA HBS Y PERFUSION SUBCUTANEA DE LISURIDE

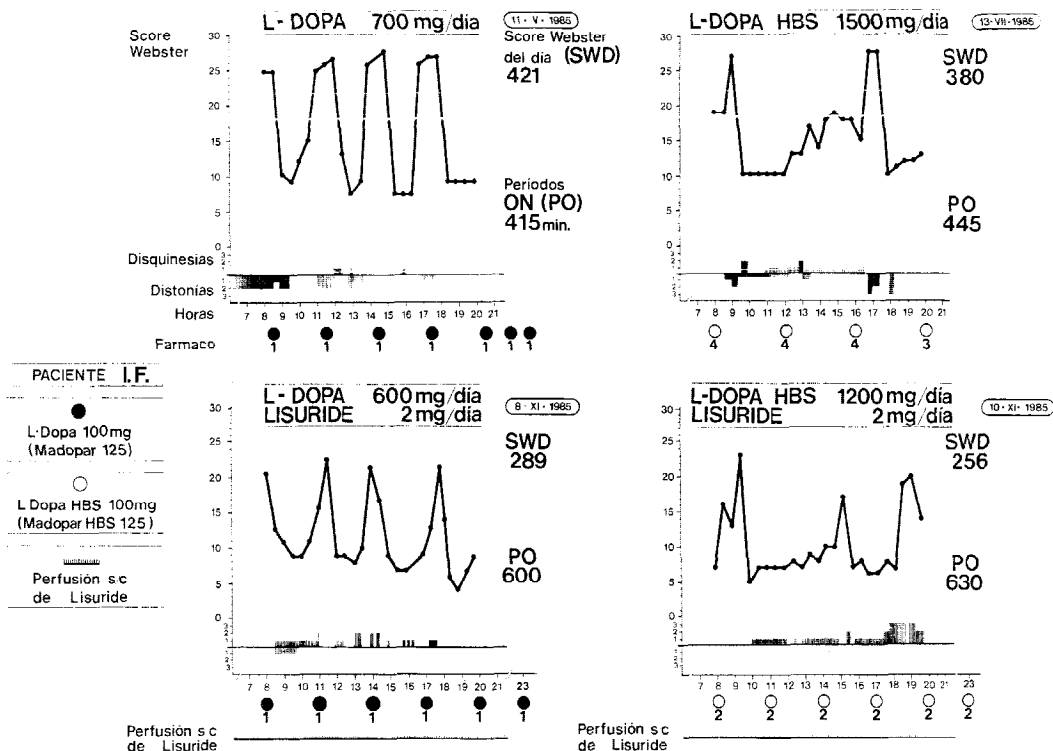


FIGURA 11

Paciente I.F. En el primer control con L-DOPA Standard se aprecian los períodos ON y OFF con las fluctuaciones correspondientes y con aspecto casi geométrico, a lo que se asocian severas y prolongadas distonías matinales que en este paciente pueden llegar a ser generalizadas. La L-DOPA HBS aporta neta mejoría global con ligero incremento de las disquinesias. La asociación de L-DOPA Standard y bomba de perfusión de lisuride no impide la reaparición de los picos de agravación ON-OFF que habían sido francamente mejorados por la L-DOPA HBS sola. Por último, con la asociación de L-DOPA HBS y perfusión de lisuride se obtienen los mejores resultados terapéuticos. Obsérvese que en los 4 controles se aprecian escalones progresivos hacia la mejoría, lográndose en la última asociación el menor valor de parkinsonismo del día, el tiempo más prolongado de períodos de mejoría, la mayor atenuación de las fluctuaciones y, por primera vez, desaparición de las distonías que representaban un efecto secundario, molesto e invalidante. A todo esto se suma el mínimo valor de parkinsonismo en la mañana, indicando también buena evolución durante las horas de la noche. Excelente tolerancia.

Résumé

Le traitement de la Maladie de Parkinson à long terme présente des troubles divers parmi lesquels on remarque le manque de l'efficacité, les diskineses et les fluctuations de l'effet thérapeutique. Ces dernières obéissent généralement à des facteurs périphériques, comme les variations du niveau plasmatique de L-DOPA.

Le maintien de niveaux plasmatiques stables d'agents dopaminergiques, corrige les fluctuations motrices dans la plupart des cas, quoique cela ait été obtenu grâce à des perfusions intraveineuses de médicaments. Récemment, on a réussi à élaborer un type de L-DOPA à libération lente que nous avons employé chez 22 patients à fluctuations cliniques journalières considérables. On a constaté que les oscillations moins grandes du type "aggravation de fin de dose" disparaissent, tandis que les formes sévères du type "effet ON-OFF" s'améliorent partiellement. Une autre méthode utilisée récemment aussi, est la stimulation dopaminergique continue avec lisuride, un agoniste dopaminergique, avec l'emploi d'une pompe de perfusion sous-cutanée.

Nous avons choisi les 4 cas les plus graves d'effet ON-OFF et nous y avons associé les deux nouvelles techniques, ce qui nous a menés aux meilleurs résultats obtenus au traitement de ce trouble tellement rebelle.

Summary

The long-term treatment of Parkinson's disease poses diverse complications among which is outstanding the loss of effectiveness, dyskinesias and fluctuations of the therapeutic effect. The latter are primarily caused by peripheral factors such as variations of L-DOPA plasma level.

The maintenance of stable plasma levels of dopaminergic agents in most cases corrects motor fluctuations but this is attained on the basis of intravenous perfusion of drugs. Very recently it was possible to develop a slow-release L-DOPA variant which we used in a group of 22 patients with important clinical fluctuations throughout the day. We noted that the minor oscillations of the "end-dose aggravation" disappeared, while the severe patterns of the "ON-OFF" effect improved partially. Another method, also of recent use, consists of the continuous dopaminergic stimulation with lisuride, a dopaminergic agonist, by using a subcutaneous perfusion pump.

We have selected the 4 most severe ON-OFF cases, in whom we applied the two new techniques in association and obtained the best results so far secured in the treatment of this refractory complication.

Bibliografía

1. **CHOUZA, C; ROMERO, S; GOMENSORO, JB:** Report on 45 month, treatment of Parkinsonism with L-DOPA alone and in association with a Decarboxilase Inhibitor (Ro 4-4602). *Acta Neurol. Latinoamer.*, 1974; 20: 116-138.
 2. **CHOUZA, C; ROMERO, S; GOMENSORO, JB:** "Long Term Syndrome" en el tratamiento del parkinsonismo con L-DOPA y un inhibidor de la decarboxilasa. *Neurología-Psiquiatría (México)*, 1976; 17: 255-268.
 3. **CHOUZA, C et al:** Substitution of Madopar Standard by Madopar HBS in parkinsonians with fluctuations of the therapeutic effect. *European Neurology*, 1986 (en prensa).
 4. **MARION, MM; STOCCHI, F; QUINN, NP; JENNER, P; MARSDEN, CD:** Single dose study of sustained release preparation of levodopa and benserazide (Madopar HBS) in Parkinson's Disease. In: *International Symposium on Parkinson's Disease*, 80., New York, 9-12 Junio 1985.
 5. **OBESO, J; LUQUIN, MR; MARTINEZ LAGE, JM:** Intravenous lisuride corrects oscillations of motor performance in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 1986; 19: 31-35.
 6. **OBESO, J; LUQUIN, MR; MARTINEZ LAGE, JM:** Lisuride infusion pump: A device for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's Disease. *Lancet*, March 1, 1986.
 7. **ROMERO, S; CHOUZA, C; LORENZO, J; CIBILS, D; FERES, S:** Ten years of follow-up in parkinsonians treated with L-DOPA/benserazide. In: *World Congress of Neurology*, 120., Kyoto, 20-25 Setiembre 1981.
 8. **SIEGFRIED, J and DUBUIS, R:** Attempt to minimise fluctuations in performance and ON-OFF phenomenon in parkinsonian patients by mean of a controlled-release formulation of L-DOPA and benserazide. In: *Symposium of the European Neuroendocrine Association*, 1st., Basilea, Marzo 1984.
-