

AMANTADINA EN EL TRATAMIENTO DE LAS DISKINESIAS INDUCIDAS POR LEVODOPA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

MARIA GRACIELA CERSOSIMO, MARIA CLARA SCORTICATI, FEDERICO E. MICHELI

Servicio de Neurología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen El desarrollo de diskinesias es una complicación frecuente durante la terapia crónica con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson. Publicaciones recientes sugieren que la amantadina, una droga con reconocida actividad antiparkinsoniana es efectiva en el tratamiento de esta complicación. Con el objetivo de evaluar su utilidad llevamos a cabo un estudio abierto, prospectivo y longitudinal en el que tratamos con amantadina a 26 pacientes con enfermedad de Parkinson tratados crónicamente con L-dopa que presentaban diskinesias de pico de dosis. Luego de 3 semanas de tratamiento la severidad de las diskinesias se redujo en un 70% ($p < 0.0001$) en la escala ISAPD y en un 68.8% ($p < 0.0002$) en la subescala IV de la UPDRS. Los pacientes fueron posteriormente evaluados cada 45 días y el beneficio se mantuvo durante el tiempo de seguimiento que osciló entre 2 y 11 meses (promedio 6.5 meses). Una tercera parte de los pacientes presentó efectos colaterales que sólo en dos casos fueron tan severos como para suspender el tratamiento. En el resto, los efectos indeseables fueron transitorios o bastó la reducción de la dosis de amantadina para resolverlos. Nuestros hallazgos señalan que la amantadina es una droga útil y segura para el tratamiento de las diskinesias inducidas por L-dopa, una de las complicaciones más frecuentes del tratamiento antiparkinsoniano en el largo plazo y a veces tan invalidantes como la propia enfermedad. Se debe considerar el tratamiento con amantadina antes de indicar la palidotomía en el tratamiento de las diskinesias en la enfermedad de Parkinson.

Abstract *Amantadine for the treatment of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease.* The development of dyskinesias is a common side effect during chronic levodopa therapy in parkinsonian patients. Recent reports suggest that amantadine, a drug with well known antiparkinsonian activity, is effective in the treatment of this complication. In order to evaluate its usefulness we conducted an open label, prospective and longitudinal study in 26 patients with Parkinson's disease (PD) on chronic levodopa therapy who presented peaks of dose dyskinesias. After 3 weeks' treatment dyskinesia severity was reduced by 70% ($p < 0.0001$) on the I SAPD scale and by 68.8% ($p < 0.0002$) on the UPDRS IV subscale. Patients were later evaluated every 45 days showing persistent drug benefit during follow-up ranging from 2 to 11 months (mean 6.5 months). One third of our series presented unwanted effects which were only severe enough in 2 cases to discontinue treatment. In the others, side effects were transient or readily abated with amantadine dose reduction. Our findings support amantadine as a safe and useful drug to treat levodopa-induced dyskinesias which on occasion prove as disabling as PD itself. Treatment with amantadine should routinely be considered before indicating pallidotomy for levodopa-induced dyskinesias.

Key words: amantadine, Parkinson's disease, dyskinesias, levodopa

En pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), las diskinesias (DK) inducidas por levodopa son una complicación frecuente y muchas veces invalidante de la terapia a largo plazo^{1, 4}. Las estrategias empleadas para el tratamiento de esta complicación se basan en lograr un nivel de estimulación dopaminérgica capaz de controlar los síntomas parkinsonianos sin provocar diskinesias. Lamentablemente con el avance de la enfermedad esta ventana terapéutica desaparece y la dosis necesaria para

mejorar el cuadro parkinsoniano y producir diskinesias es prácticamente la misma^{5, 7}. Observaciones recientes sugieren que las alteraciones en la respuesta motora estarían relacionadas, al menos en parte, con una hiperfunción de los receptores glutamatérgicos N-metil-D-aspartato (NMDA) en el estriado^{4, 7, 11}. La amantadina, cuyas propiedades antagonistas NMDA fueron reconocidas por Stoof y col.¹², ha sido recientemente empleada con resultados favorables en el tratamiento de las diskinesias inducidas por L-dopa sin empeorar o aun mejorando levemente los síntomas parkinsoniano^{9, 11, 13, 14}. Con el objeto de evaluar su utilidad realizamos un estudio prospectivo y longitudinal en el que tratamos con amantadina a pacientes con EP y diskinesias de pico de dosis relacionadas a la terapia crónica con levodopa.

Recibido: 25-VIII-1999

Aceptado: 8-III-2000

Dirección postal: Dr Federico Micheli, Olleros 2240, 1426 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4811-3076

e-mail: fmicheli@sminter.com.ar

Materiales y métodos

Se incluyeron 26 pacientes, 14 varones y 12 mujeres, con edades comprendidas entre 39 y 82 años (promedio: 60.9 años) que presentaban EP en estadios de Hoehn y Yahr entre II y IV¹⁵, con un tiempo de evolución de la enfermedad de 2 a 19 años (promedio: 8.5 años) en tratamiento ambulatorio en la sección de movimientos anormales del servicio de Neurología del Hospital de Clínicas José de San Martín. Todos estaban tratados con levodopa en dosis que oscilaban entre 200 y 1 000 mg diarios (promedio: 654 mg/d), 8 pacientes además recibían pergolide entre 1 y 4.5 mg diarios (promedio: 2.5 mg/d), y otros 2 tolcapone 300 mg/d (Tabla 1). Todos los pacientes presentaban fluctuaciones motoras asociadas a DK de pico de dosis con manifestaciones coreicas, pero en 3 pacientes coexistían manifestaciones distónicas durante los períodos ON que comprometían la cara y eran aún más relevantes que las coreicas.

La dosis de amantadina se incrementó en forma progresiva hasta alcanzar un beneficio satisfactorio comenzando con 100 mg/d sin sobrepasar los 400 mg/d, 4 pacientes recibieron 400 mg/d (100 mg c/6 hs), 21 pacientes recibieron 300 mg/d (100 mg c/8 hs), y un paciente recibió 200 mg/d (100 mg c/12 hs). A lo largo del estudio la dosis de levodopa, agonistas dopaminérgicos y otros antiparkinsonianos se mantuvieron estables.

Todos los pacientes fueron evaluados antes de comenzar el tratamiento y luego de 3 semanas con las escalas ISAPD¹⁶, Valoración de diskinesias (amplitud y duración) y las subescalas II, III y IV de la UPDRS¹⁷, de esta última sólo los ítems 32 (duración), 33 (incapacidad) y 34 (dolor).

El tiempo promedio de seguimiento fue de 6.5 meses (entre 2 y 11 meses) con evaluaciones durante el seguimiento cada 45 días.

El análisis estadístico de los datos obtenidos se efectuó con el test de Wilcoxon considerándose significativa una $p < 0.05$. Los porcentajes de mejoría en cada una de las variables medidas se calcularon en base a los valores de la media pre y post tratamiento.

Resultados

En la Tabla 1 se resumen las características de los pacientes así como la dosis empleadas de amantadina, levodopa y otras drogas antiparkinsonianas.

Se observó una importante reducción en la severidad de las DK en 25 pacientes (96.15%), en sólo un paciente (3.85%) no hubo mejoría a pesar de recibir dosis de 400

TABLA 1.- Características de los pacientes tratados con amantadina

	Población estudiada (n = 26)	
	Media	Rango
Edad	60.9 años	39 a 82 años
Duración de la enfermedad	8.5 años	2 a 19 años
Levodopa (n = 26)	654 mg/día	200 a 1000 mg/día
Pergolide (n = 8)	2.5 mg/día	1 a 4.5 mg/día
Tolcapone (n = 2)	300 mg/día	-
Amantadina (n = 26)	311 mg/día	200 a 400 mg/día
Tiempo de seguimiento	6.5 meses	2 a 11 meses

mg/d durante 1 mes por lo que se decidió suspender el tratamiento.

En los 25 pacientes que mejoraron, todas las variables estudiadas (amplitud, duración, incapacidad y dolor mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los puntajes obtenidos antes y después del tratamiento con una $p < 0.0001$ en la escala ISAPD y $p <$

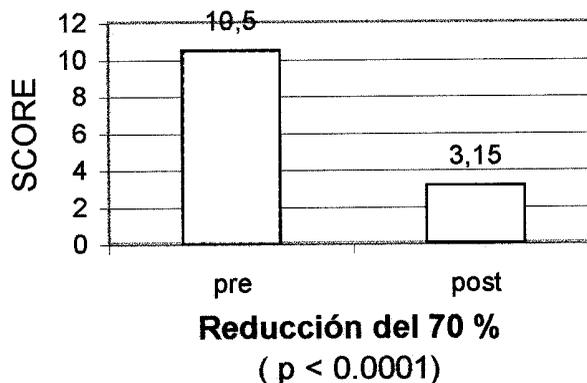


Figura 1.- Diskinesias según escala ISAPD

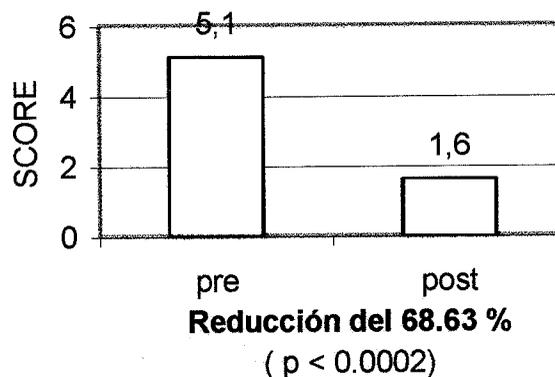
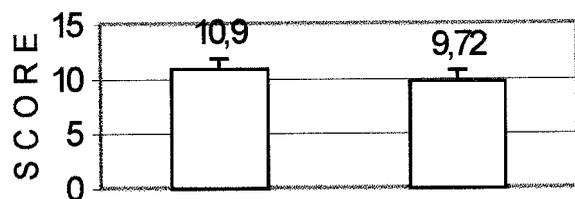


Figura 2.- Diskinesias según UPDRS-IV

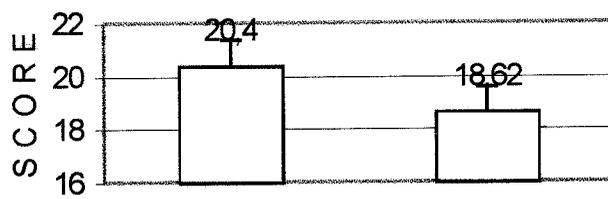
TABLA 2.- Mejoría en c/u de las variables estudiadas

Diskinesias	Reducción %
Incapacidad (UPDRS - IV ítem 33)	83.87
Dolor (UPDRS - IV ítem 34)	78.57
Amplitud (ISAPD)	74.37
Duración (UPDRS - IV ítem 32)	56.14
Duración (ISAPD)	56



Reducción del 11.78 %
p < 0.011

Figura 3.- UPDRS-II



Reducción del 8.7 %
p < 0.005

Figura 4.- UPDRS - III

TABLA 3.- Efectos adversos

	Amantadina Dosis (mg)	Insomnio	Sequedad de boca	Mareos	Lívado reticularis	
Caso 1	400	+				
Caso 2	300		++			Suspendió
Caso 3	300	+	+			
Caso 4	400				+	
Caso 5	400			+		
Caso 6	300			++		Suspendió
Caso 7	300		+			
Caso 8	300	+				
Caso 9	200			+		

0.0002 en la subescala IV de la UPDRS (Wilcoxon). Los 3 pacientes con distonías se beneficiaron, aunque en ellos la mejoría del cuadro no fue completa.

La severidad de las DK, tomando los valores de la media, se redujo en un 70% según la escala ISAPD (Figuras 1 y 2) y en un 68.8% según la subescala IV de la UPDRS (ítems 32, 33, 34).

La mejoría observada en cada uno de los puntos investigados fue la siguiente: incapacidad 83.87%, dolor 78.57%, amplitud 74.37%, duración 56.14 y 56% según escalas UPDRS-IV e ISAPD respectivamente (Tabla 2).

Los signos y síntomas parkinsonianos también mejoraron aunque en menor grado. El puntaje de la subescala II de la UPDRS (actividades de la vida diaria) se redujo un 11.78%, y el de la subescala III (examen motor) mejoró un 8.7% luego del tratamiento (Figuras 3 y 4).

El tiempo promedio de seguimiento fue de 6.5 meses (entre 2 y 11 meses) y hasta ese momento no hemos observado que el beneficio obtenido haya decaído en ninguno de los pacientes.

Efectos colaterales

Nueve pacientes (34%) presentaron efectos adversos que incluyeron sequedad de boca en 3, mareos en 3,

insomnio en 3 y lívado reticularis en 1 (Tabla 3). En sólo 2 pacientes se debió suspender el tratamiento, en un caso por sequedad extrema de boca y en otro por mareos. Una paciente presentó lívado reticularis que mejoró disminuyendo la dosis de amantadina de 400 a 300 mg.

En los 6 pacientes restantes se redujo la dosis de amantadina de 300 a 200 mg observándose la desaparición de los efectos secundarios.

Discusión

En este estudio abierto hemos empleado la amantadina, una droga con conocidos efectos antiparkinsonianos, en el tratamiento de las DK y distonías de pico de dosis en un grupo de 26 pacientes crónicamente tratados con levodopa que presentaban las complicaciones del tratamiento dopaminérgico a largo plazo. Para este estudio elegimos pacientes que no tenían deterioro cognitivo manifiesto ni psicosis dopaminomiméticas. La casi totalidad de los pacientes tuvo una rápida y en muchos casos dramática mejoría con el agregado de amantadina, en dosis que en su mayor parte oscilaron en los 300 mg/día fraccionadas en tomas de 100 mg. El beneficio fue igualmente importante para los pacientes con manifestacio-

nes coreicas o distónicas, siempre de pico de dosis. A pesar de que en muchos casos las DK persistieron en alguna medida, en ningún caso se intentó sobrepasar la dosis de 400 mg/d de amantadina. Si bien el período de seguimiento es relativamente corto (entre 2 y 11 meses), en ningún caso se observó una pérdida del efecto antidiskinético de la amantadina. La pérdida del efecto tanto antiparkinsoniano como antidiskinético, es una de las características que tradicionalmente se le ha atribuido a la amantadina, pero que hasta el momento no ha sido probado y que debe ser analizada con más detenimiento en el futuro.

Los efectos colaterales se presentaron aproximadamente en un tercio de nuestros pacientes pero sólo en 2 de ellos fueron tan importantes como para suspender el tratamiento. Un beneficio extra de esta droga, resulta de la falta de interferencia con el efecto antiparkinsoniano de la levodopa, a la que eventualmente potencia, aunque en nuestro ensayo este último efecto no resultó significativo.

El empleo de drogas antagonistas de receptores NMDA en el tratamiento de las DK inducidas por L-dopa surge como alternativa terapéutica a partir del mejor entendimiento de la compleja fisiopatología de esta complicación. En este sentido los trabajos de Chase son una valiosa contribución al demostrar en modelos experimentales que el tratamiento crónico con L-dopa en la EP produce un estado de hipersensibilidad de los receptores NMDA estriatales^{4, 8, 10, 18}.

Si bien la patogenia de las alteraciones motoras asociadas a la terapia crónica con L-dopa no está completamente aclarada, existen evidencias de que a lo largo de la enfermedad no sólo se producen alteraciones presinápticas sino también post sinápticas, y que estas últimas estarían estrechamente relacionadas con la aparición de DK coreicas^{4, 18, 19}. La serie de eventos presinápticos comienza con la destrucción progresiva de la sustancia negra, en este contexto la L-dopa suministrada en forma exógena ingresa en parte a las terminales dopaminérgicas remanentes mientras que el resto lo hace a células no aminérgicas, gliales o endoteliales que, si bien son capaces de sintetizar dopamina ya que poseen dopa descarboxilasa, carecen de mecanismos que regulen su almacenamiento y liberación, por lo que la dopamina sintetizada es rápidamente liberada al espacio intersticial desde donde alcanza a los receptores dopaminérgicos post-sinápticos^{20, 21}. De esta manera, la concentración intrasináptica de dopamina deja de ser estable para modificarse en forma intermitente, reflejando las variaciones en la concentración plasmática de L-dopa que normalmente acompañan a su ingestión periódica. En esta etapa de la enfermedad y como consecuencia de la pérdida de la capacidad de almacenamiento presináptico de dopamina, comenzará a manifestarse el deterioro de fin de dosis o fenómeno de *wearing off*, al mismo tiempo que la estimulación dopaminérgica dejará

progresivamente de ser tónica para hacerse fásica o intermitente^{6, 22, 23}.

Investigaciones recientes señalan que la estimulación dopaminérgica intermitente, sumada a la denervación progresiva del estriado, serían factores determinantes para el desarrollo de alteraciones funcionales post-sinápticas a nivel de la célula espinosa estriatal¹⁸. Las neuronas espinosas estriatales gabaérgicas no sólo reciben aferencias dopaminérgicas nigro-estriadas sino también glutamatérgicas córtico estriadas, además de muchas otras como serotoninérgicas, colinérgicas, etc., constituyendo así el principal locus anatómico capaz de modular los estímulos corticales a través de los ganglios de la base⁴. De esta manera, la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas desencadena respuestas adaptativas en la célula estriatal que comprometen la función glutamatérgica, originando un estado de hipersensibilidad del receptor N-metil-D-aspartato⁴. La mejoría de las DK coreicas por L-dopa empleando antagonistas NMDA como la amantadina o el dextrometorfano, sugiere que los cambios funcionales mencionados estarían involucrados en la patogenia de estas alteraciones motoras^{9, 11, 13}.

En los ganglios basales las proyecciones glutamatérgicas no sólo son córtico estriatales sino también subtálamo-palidales y tálamo-corticales⁸. El control de las DK sin embargo estaría relacionado con el bloqueo NMDA en el estriado; de hecho se ha visto en modelos experimentales que el máximo efecto antidiskinético de los antagonistas NMDA, se obtiene cuando son inyectados intraestriatalmente y no en otros ganglios de la base, o por vía sistémica^{4, 24}. El mecanismo por el cual la estimulación dopaminérgica crónica e intermitente origina un estado de hipersensibilidad del receptor NMDA no está dilucidado^{15, 25}. Se piensa que la estrecha proximidad que existe entre los receptores D1, D2 y NMDA a nivel de las dendritas de la neurona espinosa, colabora para que la estimulación D1 o D2 provoque por un mecanismo de fosforilación la activación simultánea del receptor NMDA, lo que finalmente modifica la respuesta gabaérgica de la célula estriatal favoreciendo la aparición de DK^{4, 15}.

La amantadina es uno de los pocos antagonistas glutamatérgicos disponibles en nuestro medio además de la memantina y el dextrometorfano¹¹, al igual que éstos es una antagonista no selectiva y no competitiva del receptor NMDA⁷.

El mecanismo de acción de la amantadina no está completamente aclarado^{9, 11}.

Por un lado, sus propiedades antiparkinsonianas clásicamente han sido atribuidas a efectos dopaminérgicos al favorecer la liberación de dopamina e inhibir su recaptación presináptica, y también a efectos anticolinérgicos^{14, 26}. Sin embargo, recientemente se ha señalado que los mismos se producen con concentraciones plasmáticas mucho más elevadas que las que se alcanzan con las dosis empleadas habitualmente en la EP,

por lo que se ha sugerido que sus propiedades antiparkinsonianas también se deberían al bloqueo NMDA^{9,11}.

En ocasiones, el efecto antidiskinéptico de algunos antagonistas del NMDA, se asocia a una reducción de la acción antiparkinsoniana de la levodopa como se ha visto en primates con el uso del MK 801¹⁵. Otros como el LY 235959 mejoran las diskinesias coreicas sin modificar el rendimiento de la levodopa, pero empeoran las DK distónicas^{4,8}. Por último, el dextrometorfano disminuye la eficacia de la levodopa en pacientes parkinsonianos en un tercio de los casos¹⁰. La amantadina, a diferencia de todos los anteriores, posee una modesta acción antiparkinsoniana por mecanismos que aún son materia de estudio⁴.

En este trabajo la amantadina demostró ser una droga efectiva y de uso sencillo, para el tratamiento de las DK coreicas y distónicas inducidas por L-dopa, con relativamente pocos efectos colaterales.

El tiempo promedio de seguimiento, en nuestro estudio, fue de 6.5 meses, por lo que la información acerca de la duración del beneficio obtenido con esta droga deberá analizarse en ensayos de más larga duración.

Las nuevas virtudes de esta droga, que se encuentra en el arsenal terapéutico a usar contra la EP desde hace muchos años, deben analizarse en el contexto de las nuevas propuestas quirúrgicas para el tratamiento de los movimientos anormales inducidos por la levodopa.

Nuestros hallazgos y los de otros^{9,13} sugieren que el empleo de amantadina debería considerarse siempre antes de decidir el tratamiento quirúrgico de las DK secundarias a la terapia crónica con L-dopa.

Bibliografía

- Marsden CD, Parke JD. Success and problems of long term levodopa therapy in Parkinson's disease. *Lancet* 1977; 1: 345-9.
- Marsden CD. Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 672-81.
- Stocchi F, Nordera G, Marsden CD. Strategies for treating patients with advanced Parkinson's disease with disastrous fluctuations and dyskinesias. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 95-115.
- Chase TN, Oh JD, Blanchet PJ. Neostriatal mechanisms in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51 (Suppl): S30-S35.
- Mouradian MM, Heuser IJE, Baronti F, Fabbrini G, Juncos JL, Chase TN. Pathogenesis of dyskinesia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989; 25: 523-6.
- Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, Schlegel J, Bartko JJ, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, part II. *Ann Neurol* 1988; 24: 372-8.
- Verhagen Metman L, del Dotto P, Natta R, van den Munckhof P, Chase TN. Dextromethorphan improves levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 203-6.
- Papa SM, Chase TN. Levodopa-induced dyskinesias improved by glutamate antagonist in parkinsonian monkeys. *Ann Neurol* 1996; 39: 574-8.
- Blanchet PJ, Konitsiotis S, Chase TN. Amantadine reduces levodopa induced dyskinesias in parkinsonian monkeys. *Mov Disord* 1998; 13: 798-802.
- Metman LV, Blanchet PJ, van den Munckhof P, del Dotto P, Natta R, Chase TN. A trial of Dextromethorphan in parkinsonian patients with motor response complications. *Mov Disord* 1998; 13: 414-7.
- Verhagen Metman L, del Dotto P, van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. *Neurology* 1998; 50: 1323-6.
- Stoof JC, Booij J, Drukarch B. Amantadine as N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94: S 4-S 6.
- Rajput AH, Rajput A, Lang AE, Uitti RJ. New use for an old drug: Amantadine benefits Levodopa Dyskinesia. *Mov Disord* 1998; 13: 851.
- Goetz CG. New lessons from old drugs. Amantadine and Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1211-2.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-42.
- Martínez-Martín P, Bermejo Pareja F. Escalas de evaluación en Enfermedad de Parkinson. En Giménez Roldán (eds.): Escalas de evaluación en Enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento. Barcelona: Editorial MCR, 1989, p 5-41.
- Fahn S, Elton RL, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease rating scale. In Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M (eds): Recent developments in Parkinson's Disease, vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Health Care Information 1987, p 153-64.
- Chase TN. Levodopa therapy: Consequences of nonphysiologic replacement of dopamina. *Neurology* 1998; 50 (Suppl 5): S17-S25.
- Bravi D, Mouradian MM, Roberts JW, Davis TL, Sohn YH, Chase TN. Wearing off fluctuations in Parkinson's disease: contribution of postsynaptic mechanisms. *Ann Neurol* 1994; 36: 27-31.
- Chase TN, Engber TM, Mouradian MM. Palliative and prophylactic benefits of continuously administered dopaminomimetics in Parkinson's disease. *Neurology* 1994; 44 (Suppl 6): S15-S18.
- Melamed E, Hefti F, Wurtman RJ. Nonaminergic striatal neurons convert exogenous L-dopa to dopamine in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1980; 8: 558-63.
- Fabbrini G, Mouradian MM, Juncos JL, Schlegel J, Mohr E, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, part I. *Ann Neurol* 1988; 24: 366-71.
- Fabbrini G, Juncos J, Mouradian MM, Serrati C, Chase TN. Levodopa pharmacokinetic mechanisms and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 21: 370-6.
- Papa SM, Boldry RC, Engber TM, Kask AM, Chase TN. Reversal of levodopa induced motor fluctuations in experimental parkinsonism by NMDA receptor blockade. *Brain Res* 1995; 701: 13-8.
- Oh JD, del Dotto P, Chase TN. Protein kinase an inhibitor attenuates levodopa induced motor response alterations in the hemi parkinsonian rat. *Neurosci Lett* 1997; 228: 5-8.
- Schawb RS, England AC, Pskanzer DC, et al. Amantadine and the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 1969; 208: 1168-70.