

Cálculo de unidades de equivalencia de levodopa en enfermedad de Parkinson

Amin Cervantes-Arriaga^{1,2}, Mayela Rodríguez-Violante^{1,3}, Alejandra Villar-Velarde¹,
Teresa Corona¹

RESUMEN

El equivalente total de levodopa (L-dopa) se utiliza para comparar de manera directa las dosis de medicamentos antiparkinsonianos distintos. El cálculo de este equivalente, por lo general proviene de las reportadas en distintos estudios, por desgracia hasta el momento no existe una ecuación utilizada de forma uniforme en la literatura mundial. En el caso de utilizarse con la finalidad de medir cambios porcentuales no presenta grandes inconvenientes; sin embargo, si se desea comparar directamente la dosis total entre pacientes con distintos medicamentos o bien correlacionarla con algún evento es posible presentar sesgos considerables. *Material y métodos:* se comparó el equivalente total de levodopa en 85 pacientes con enfermedad de Parkinson consecutivos mediante métodos disponibles en la literatura mundial y se desarrollo un método para el cálculo del equivalente total de levodopa basado en los mismos. *Resultados:* los distintos factores de conversión presentan diferencias en estadística significativas entre las distintas ecuaciones. *Conclusión:* la unificación en los factores de conversión permite una mayor comparabilidad entre estudios que involucren el cálculo del equivalente de dosis diaria de levodopa.

Recibido: 3 noviembre 2008. Aceptado: 26 noviembre 2008.

¹Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas. ²Medicina Interna. ³Clínica de Movimientos Anormales. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Correspondencia: Amin Cervantes-Arriaga. Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, 14269 México D.F. E-mail: acervantes@innn.edu.mx

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, equivalentes de levodopa, dosis diaria de equivalentes de levodopa.

LEVODOPA EQUIVALENCE UNITS CALCULATION IN PARKINSON'S DISEASE

ABSTRACT

Total levodopa dose equivalence is used to directly compare the dose of different antiparkinsonic treatments. Calculation of this equivalence usually is provided by different researchers and unfortunately there is not a unified equation on the medial literature. Using those equations to compare changes in proportions does not present any inconvenience but if the main goal is to directly compare total dose between patients receiving different treatments or to search correlations with the dose bias can then arise. *Methods:* total levodopa dose equivalence was compared in 85 consecutive Parkinson's disease patients using different formulas available in the literature as well as with a new one which was derived from them. *Results:* statistical significant differences were found between the methods. *Conclusion:* By unifying the conversion factors in the equation a better comparability could be achieve in studies involving the calculation of total levodopa dose equivalence.

Key words: Parkinson's disease, levodopa equivalents, levodopa equivalent daily dose.

El cálculo de dosis diaria de equivalente de levodopa (LEDD) o unidades de equivalencia de levodopa (LEU) se utiliza para cuantificar los cambios en el tratamiento de medicamentos antipar-

kinsónicos dopaminérgicos de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). En la literatura se encuentra un número amplio de factores de conversión o multiplicadores de los cuales algunos difieren discretamente mientras que en otros los hacen de forma considerable, todos ellos se basan en la experiencia de los investigadores sin contarse con un método objetivo para su cuantificación. Krack *et al*¹ para su estudio de estimulación profunda en EP de inicio temprano derivaron sus cálculos de la siguiente equivalencia 100 miligramos (mg) de levodopa = 1 mg de pergolida = 1 mg de lisurida = 10 mg de bromocriptina = 10 mg de apomorfina; mientras que Lozano *et al*² en su estudio de palidotomía no consideraron a la lisurida ni apomorfina pero sí a la levodopa de liberación controlada con una equivalencia de 75 mg de esta última a 100 mg de L-dopa. Goetz *et al*³ utilizaron en su estudio para cambio de tratamiento a agonistas dopaminérgicos una conversión en miligramos de 1:1 para pergolida a pramipexol y de 10:1 para bromocriptina a pramipexol. Parkin *et al*⁴ utilizaron para determinar la reducción de dosis de L-dopa en pacientes con EP sometidos a palidotomía la siguiente información: 100 mg de levodopa = 133 mg de levodopa en preparación de liberación modificada = 1 mg de pergolida = 1 mg de cabergolina = 10 mg de bromocriptina = 1 mg de pramipexol = 6 mg de ropinirol = 1 mg de lisurida = 20 mg de apomorfina. Wenzelburger *et al*⁵ analizaron la relación entre discinesias y la medicación dopaminérgica mediante una extensión de las conversiones de Krack, *et al* de la siguiente forma: dihidroergocriptina x 5, bromocriptina y apomorfina X 10, ropinirol X 20, lisurida, pergolida, pramipexol y cabergolina X 100, levodopa con inhibidor de decarboxilasa X 1, levodopa de liberación controlada con inhibidor de decarboxilasa X 0.7 y levodopa con inhibidor de decarboxilasa más inhibidor de la COMT X 1.3. Los equivalentes de levodopa utilizados por Vingerhoets *et al*⁶, para evaluar la reducción de dosis de antiparkinsonianos tras estimulación profunda subtalámica se derivan de la forma siguiente: 100 mg de levodopa con inhibidor de decarboxilasa = 130 mg de levodopa en preparación de liberación controlada = 83 mg de levodopa con inhibidor de decarboxilasa y uso de inhibidor de la COMT = 1 mg de pergolida = 1.5 mg de cabergolina = 1 mg de lisurida = 1 mg de pramipexol = 10 mg de bromo-criptina = 3 mg de ropinirol. Katzenschagler, *et al*⁷ en su estudio de terapia subcutánea continua de apomorfina calcularon las unidades de equivalencia de dopamina mediante la siguiente ecuación utilizando miligramos: (levodopa) + (levodopa X 1/3 si recibe entacapone) + (bromo-

criptina X 10) + (cabergoline o pramipexol X 67) + (ropinirol X 20) + (pergolida X 100) + (apomorfina X 8). Por último, Hobson, *et al*⁸ en su estudio de trastornos del sueño derivaron los equivalentes de levodopa total de la siguiente forma: (dosis de levodopa regular X 1) + (dosis levodopa de liberación continua X 0.75) + (dosis de pramipexol X 67) + (dosis de pergolida X 100) + (dosis de bromocriptina X 10) + [dosis regular de dopamina + (dosis de levodopa de liberación continua)] X 0.25 si se toma tolcapone.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en MEDLINE de publicaciones en las que se hiciera referencia al uso de dosis diaria de equivalente de levodopa o unidades de equivalencia de levodopa y que en el texto se mencionara las ecuaciones, factores de conversión o multiplicadores utilizados. Se seleccionaron aquellas que incluyen los antiparkinsonianos disponibles en México así como fármacos de disponibilidad reciente. De las ocho ecuaciones encontradas inicialmente se eliminaron cuatro en base a lo anterior; a las seleccionadas se le asignó un número para identificación de la siguiente forma: Wenzelburger (método 1), Vingerhoetz (método 2), Hobson (método 3) y Katzenschagler (método 4).

Asimismo, utilizando las equivalencias referidas se infirió una nueva ecuación (método 5) en donde se incluyó la media de los factores de conversión de cada uno de los antiparkinsonianos como se describe a continuación. Las equivalencias descritas previamente entre L-dopa y L-dopa en preparación de liberación controlada son de 1 mg de esta última correspondiendo a 0.77, 0.75 y 1.33; la última cifra corresponde a Lozano *et al*, publicada en 1995 y difiere significativamente de las anteriores por lo que sólo se consideraron las dos primeras. En el caso del pergolida todos los autores coinciden en una conversión de 1:100; lo mismo sucede para la lisurida. En el caso de la bromocriptina también hay consenso teniéndose una equivalencia de 10 mg de bromocriptina a 100 mg de L-dopa. Para la cabergolina las equivalencias van de 1 - 1.5 a 100 mg de L-dopa y para el uso conjunto de L-dopa con un inhibidor de la COMT las equivalencias con L-dopa oscilan entre 83 mg a 100 mg, 76.9 mg a 100 mg y 80 a 100 mg. El ropinirol cuenta con equivalencias reportadas entre 3 y 6 mg con respecto a 100 mg de L-dopa, para la apomorfina la equivalencia a 100 mg de L-dopa se reporta entre 10 y 20 mg.

En base a lo anterior se propone la siguiente ecuación: (dosis en mg de L-dopa X 1 ó dosis en mg

de L-dopa x 1.25 si recibe inhibidor de la COMT) + (dosis en mg de L-dopa de liberación controlada X 0.74) + (dosis en mg de pergolida X 100) + (dosis en mg de cabergolina X 80.12) + (dosis en mg de bromocriptina X 10) + (dosis en mg de pramipexol x 89) + (dosis en mg de ropinirol x 21.3) + (dosis en mg de lisurida X 100) + (dosis en mg de apomorfina X 8.25) + (dosis de dihidroergocriptina X 5) = equivalentes de dosis diaria de L-dopa. La totalidad de los múltiplos para conversión se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Factores de conversión de medicamentos antiparkinsoníacos a unidades de equivalencia de levodopa.

	Método 1	Método 2	Método 3	Método 4	Método 5
L-dopa	X 1	X 1	X 1	X 1	X 1
L-dopa liberación controlada	X 0.70	X 0.77	X 0.75	ND	X 0.74
Pergolide	X 100	X 100	X 100	X 100	X 100
Cabergoline	X 100	X 66.6	X 67	X 67	X 80.12
Bromocriptina	X 10	X 10	X 10	X 10	X 10
Con uso de iCOMT	X 1.3	X 1.20	X 1.25	1.33	X 1.25
Pramipexol	X 100	X 100	X 67	X 67	X 89
Ropinirole	X 20	X 33.3	X 16.67	X 20	X 21.3
Lisuride	X 100	X 100	ND	ND	X 100
Apomorfina	X 10	ND	ND	X 8	X 8.25
Dihidroergocriptina	X 5	ND	ND	ND	X 5

Se realizó el cálculo de la equivalencia de dosis diaria de L-dopa en un muestra de 85 pacientes consecutivos con EP de la consulta externa que reciben manejo con antiparkinsoníacos dopaminérgicos. Cabe destacar que en México no se tiene disponible preparaciones de liberación controlada de L-dopa, ropinirol ni apomorfina.

Análisis estadístico: se realizó estadística descriptiva en términos de medidas de tendencia central y dispersión. Se calcularon coeficientes de correlación de Pearson; así como diferencia de medias mediante ANOVA de un factor para mediciones repetidas o relacionadas entre los distintos métodos elegidos con análisis *post hoc* con HSD de Tukey.

RESULTADOS

Se estudiaron 85 pacientes, 45 hombres y 40 mujeres con edad media de 64 +/- 11 años y un Hoehn y Yahr de 2.4 +/- 0.7. El 73% de los pacientes recibían levodopa, 51% recibían pramipexol, sólo 7 pacientes recibían entacapone y 6 bromocriptina. Los equivalentes de de levodopa resultantes de cada método se presentan en la figura 1 como media y su error estándar.

El análisis de varianza de un factor para muestras relacionadas con análisis *pos-hoc* mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$)

entre la mayoría de los métodos a excepción del método 1 vs 2, 3 vs 4 y 2 vs 5 (figura 2). La diferencia de medias entre los métodos más discrepantes (1 y 3) fue de 32.7 (IC 95% 23.9-41.4, $p < 0.001$).

El coeficiente de correlación de Pearson entre el método que proponemos y los métodos 1 a 4 fueron de 0.999, 0.999, 0.997 y 0.996 ($p < 0.001$) respectivamente.

DISCUSIÓN

La determinación de la dosis diaria de equivalentes de L-dopa persigue diversas finalidades dentro de las que destaca el cuantificar los cambios en la dosis recibida por los pacientes tras alguna intervención; en caso de que el análisis se realice en términos de diferencias expresadas en porcentaje no existe ningún sesgo al utilizar algún método en particular. Sin embargo, si dicha diferencia se expresa en miligramos y se utiliza para comparar directamente individuos con tratamientos con distintos antiparkinsoníacos pudieran reducirse o magnificarse las diferencias dependiendo del método elegido ya que como se demostró algunos de los métodos presentan diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Lo mismo sucede si el objetivo es correlacionar la dosis diaria de equivalentes de levodopa con alguna otra variable clínica en grupos de pacientes con EP.

Por lo anterior, proponemos una serie de conversiones basadas en las medias de lo reportado en la literatura con el fin de unificar la equivalencia de L-dopa e incrementar la comparabilidad de los estudios que empleen este instrumento.

La principal limitación de este estudio radica en la reducida disponibilidad de antiparkinsoníacos en nuestro medio en particular del ropinirol cuya equivalencia a levodopa varía ampliamente en la literatura y que evidentemente ampliaría la diferencia entre los métodos. Asimismo, ningún paciente de nuestra muestra recibía lisurida, pergolida o cabergolina.

CONCLUSIÓN

El cálculo de equivalentes de dosis total de levodopa tiene una gran utilidad tanto para fines comparativos entre grupos de pacientes, estados pre y posintervención y para correlación con variables clínicas. En la literatura existen distintas ecuaciones para su cálculo las cuales presentan diferencias estadísticamente significativas en su producto final; debido a que no se tiene la posibilidad de hacer mediciones directas de los equivalentes se propone un método

derivado de las medias aritméticas de los factores de conversión publicados en la literatura.

REFERENCIAS

1. Krack P, Pollak P, Limousin P. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998;121:451-7.
2. Lozano AM, Lang AE, Galvez-Jimenez N, Miyasaki J, Duff J. Effect of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease. *Lancet* 1995; 346:1383-7.
3. Goetz CG, Blasucci L, Stebbins GT. Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1999;52: 1227-9.
4. Parkin SG, Gregory RP, Scott R, Bain P, Silburn P. Unilateral and bilateral pallidotomy for idiopathic Parkinson's Disease: A Case series of 115 patients. *Mov Disord* 2002; 17:682-92.
5. Wenzelburger R, Zhang BR, Pohle S, Klebe S, Lorenz D. Force overflow and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain* 2002; 123:871-9.
6. Vingerhoets FHG, Villemure JG, Temperli P, Pollo C, Pralong E. Subthalamic DBS replaces levedopa in Parkinson's disease: Two year Follow-up. *Neurology* 2002; 58:396-401.
7. Katzenschagler R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: A prospective study using single-doses challenges. *Mov Disord* 2005;20: 151-7
8. Hobson DE, Lang AE, Wayne WR, Razmy A, Rivest. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease. *JAMA* 2002: 287:455-63.