



INFORME TÉCNICO Nº 06 – 2010

Pramipexol 1mg comprimidos orales

1. ANALISIS

1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD

ATC/DCI: ¹	N04BC05/ pramipexol
DDD: ²	2.5 mg v.o.
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Diciembre 2009
Condición(es) clínicas evaluadas:	Síndrome de piernas inquietas

1.2 INTRODUCCION^{4,5,6,7,8,9}

El término Síndrome de Piernas Inquietas fue acuñado por el profesor Karl Alex Ekbom en 1944 y es por lo tanto, también conocida como "Enfermedad de Ekbom", sin embargo la primera descripción clínica de piernas inquietas se atribuye a Thomas Willis quien describió el síndrome en 1672, y en la edición de 1685 en su libro de texto "The London Practice of Physick" escribió: "Por eso algunos, cuando están en la cama para dormir, presentan en las manos y piernas brinco o saltos y contracciones de los tendones, y una inquietud y sacudida tan grandes de sus miembros, que los enfermos no están en condiciones de dormir como si estuvieran en el lugar de la más grande tortura".

El síndrome de las piernas inquietas (RLS por sus siglas en inglés Restless Legs Syndrome), es un trastorno caracterizado por sensaciones desagradables de la pierna que suele ocurrir antes del inicio del sueño, es un desorden neurológico, cuya característica principal es la necesidad irresistible o urgencia de mover las piernas. Algunas personas lo describen como una sensación de ardor, hormigueo, pesadez o que algo se arrastra o trepa por sus piernas, a menudo llamadas parestesias o distesias; el aspecto más distintivo o poco usual del trastorno es que los síntomas son activados por el hecho de acostarse y tratar de relajarse.

¹ WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2009. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>

² Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

³ World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List N° 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007)

⁴ Restless legs syndrome, Bandolier Journal <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/booths/RLS.html>

⁵ Síndrome de las piernas inquietas, Instituto Nacional del Pulmón, Corazón y la Sangre, National Institutes of Health <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/restlesslegs.html>

⁶ National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Síndrome de las piernas inquietas, http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/piernas_inquietas.htm

⁷ Restless legs syndrome, National Health Service, <http://www.nhs.uk/conditions/Restless-leg-syndrome/Pages/Introduction.aspx>

⁸ Earley C, Restless legs syndrome. NEJM 2003; 348: 2103-9

⁹ American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2001,



Es un trastorno de origen central en el que se han implicado el sistema dopaminérgico, el sistema opioide y el metabolismo del hierro a nivel central. En la mayoría de los casos, se desconoce la causa del RLS, sin embargo existe un historial familiar de la enfermedad en aproximadamente un 50 por ciento de los casos, lo que sugiere una forma genética del trastorno, las personas con la forma hereditaria de RLS tienden a ser más jóvenes cuando los síntomas comienzan y tienen una progresión más lenta de la enfermedad. En otros casos el RLS es producto de una enfermedad o relacionado a diversos factores o condiciones (anemia, embarazo, medicamentos entre otros), aunque los investigadores todavía no saben si estos factores realmente causan el síndrome, la cafeína, el tabaco y el alcohol pueden empeorar los síntomas.

El RLS ocurre en ambos sexos, pero la incidencia puede ser ligeramente mayor en las mujeres. Aunque el síndrome puede comenzar a cualquier edad, aún tan temprano como en la infancia, la mayoría de los pacientes severamente afectados son de edad media o mayores, además, la severidad del trastorno parece aumentar con la edad, los pacientes mayores sufren los síntomas con más frecuencia y durante períodos de tiempo más largos. RLS no es una condición que pone en peligro la vida pero, si los síntomas son severos, pueden tener un considerable impacto en la vida diaria.

En el estudio epidemiológico sobre el síndrome de piernas inquietas realizado en el Reino Unido cuyos objetivos fueron estimar la prevalencia e incidencia del diagnóstico de RLS, fueron registradas un total de 1561692 personas en enero de 1999 (2.5% de la población del Reino Unido), se encontró que un total de 3877 de 1561692 pacientes registrados en la base de datos fueron diagnosticados con RLS, dando una

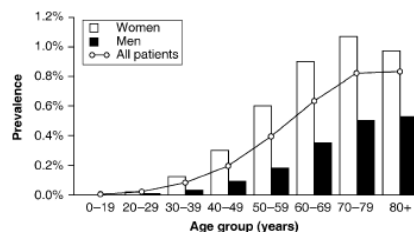


Fig. 1. Prevalence of diagnosed restless legs syndrome.

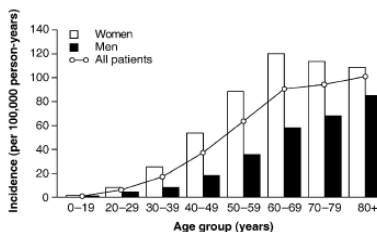


Fig. 2. Incidence of diagnosed restless legs syndrome.

prevalencia para el diagnóstico de RLS de 0.25%, además la edad promedio de los pacientes con RLS fue de 64.3 años, la prevalencia generalmente se incrementa con la edad y es más alta en mujeres (0.37%) que en varones (0.13%), siendo más alta para mujeres que para varones en todas las categorías de edad. Entre el primero de enero de 1994 y el 31 de diciembre de 1998, 3378 pacientes fueron diagnosticados por primera vez con RLS, dando una incidencia global de 41.0 por 100 000 persona-años.

La incidencia se incrementa con la edad, la incidencia en mujeres fue más del doble de la incidencia en varones y fue más alta que para los varones en todas las categorías de edad.¹⁰

Más del 80 por ciento de las personas con RLS también sufren una condición más común conocida como trastorno de movimiento periódico de una extremidad (PLMD, por sus siglas en inglés Periodic Limb Movement Disorder). El PLMD se caracteriza por movimientos involuntarios bruscos de las piernas, como jalones o tirones, que ocurren durante el sueño, típicamente cada 10 a 60 segundos, a veces durante toda la noche. Los síntomas hacen que el paciente se despierte repetidamente e interrumpen severamente el sueño. A diferencia del RLS, los movimientos causados por el PLMD son involuntarios y

¹⁰ David A.M.C. van de Vijver, Thomas Walley, Hans Petri, Epidemiology of restless legs syndrome as diagnosed in UK primary care, Sleep Medicine 5 (2004) 435-440.



las personas no los controlan. Aunque muchos pacientes con RLS también desarrollan el PLMD, la mayoría de las personas con PLMD no sufren de RLS. Al igual que el RLS, tampoco se conoce la causa del PLMD.

Sistemas de puntuación para RLS, son descritos por los profesionales de la salud como de leve, moderado o severo.^{5,8,10}

- RLS severo se considera si se experimenta síntomas o episodios tres o mas veces en una semana, se encuentra verdadera dificultad para dormir, el sueño es severamente afectado. Como resultado se tiene un impacto significativo en las actividades diarias.
- RLS moderado se considera cuando se experimenta síntomas una o dos veces por semana y se podría encontrar dificultad para lograr dormir. Como resultado se experimenta cansancio y probablemente interrupción de actividades durante el día.
- RLS leve cuando se presentan síntomas que solamente ocurren ocasionalmente y interrupción mínima del sueño. La condición no debe ser problemática y no causaría muchas molestias.

Los criterios de duración, considera que es agudo cuando ocurre 2 semanas o menos; sub-agudo más de 2 semanas pero menos de 3 meses; crónico cuando ocurre tres meses o más.

El síndrome de piernas inquietas puede ser de dos tipos: RLS primario, ocurre naturalmente, frecuentemente dura hasta la edad adulta, inicialmente los síntomas son moderados e infrecuentes, posteriormente se vuelve más frecuente y severo, además puede causar dificultad para dormir y disturbios del sueño. RLS secundario, ocurre como una complicación de otra condición de salud, como anemia por deficiencia de hierro, falla renal o enfermedad de parkinson.⁵⁻¹⁰

RLS primario, o idiopático, ocurre en forma natural, puede iniciar en cualquier etapa de la vida, pero frecuentemente inicia durante la adultez temprana (debajo de 45 años de edad), con un inicio leve y síntomas ocasionales. Sin embargo como la condición progresa, la incomodidad de las piernas se hace más frecuente y severo, resultando en alteraciones del sueño, esto sucede generalmente en la vida adulta (después de los 50 años de edad).⁵⁻¹⁰

Existe alguna evidencia que sugiere que RLS primaria se da en familias, por ejemplo, un estudio encontró que en personas que desarrollaron RLS antes de los 45 años de edad, 50% de su familia inmediata también tenían esta condición. Sin embargo, si la condición es desarrollada después de los 45 años de edad, justo el 10% de los parientes cercanos también son afectados.

RLS secundario usualmente ocurre como una complicación de otra condición de salud, o si es desarrollado como un resultado de otro factor relacionado a la salud, por ejemplo, se puede desarrollar RLS secundario si se tiene anemia por deficiencia de hierro, condición de salud crónica (como falla renal, diabetes enfermedad de parkinson o neuropatía periférica), embarazo (particularmente durante el ultimo trimestre, en la mayoría de los casos los síntomas de RLS desaparecen dentro de la cuarta semana después del parto), tomar ciertos tipos de medicación (antiepilépticos como fenitoína o droperidol, antipsicóticos como haloperidol o fenotiazinas).

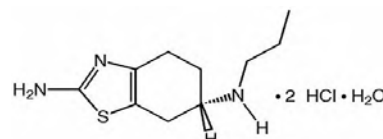
En relación al tratamiento de RLS secundario, el diagnóstico y tratamiento de la condición puede ayudar a aliviar los síntomas de RLS. En relación al tratamiento de RLS primaria,



donde la condición se desarrolla naturalmente, sin una causa obvia, el tratamiento tiene el objetivo de aliviar los síntomas. En casos de RLS leve a moderado, los síntomas pueden mejorar al cambiar el estilo de vida. En casos más severos, una combinación del estilo de vida y tratamiento farmacológico pueden ser recomendados.

1.3 FARMACOLOGÍA^{11,12, 13, 14, 15, 16}

Pramipexol es un agonista dopaminérgico no ergótico con actividad intrínseca completa que se une con alta selectividad y especificidad a los receptores dopaminérgicos de la subfamilia D2, con afinidad preferente por los receptores D3.



El pramipexol atenúa el déficit motor parkinsoniano por estimulación de los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado, estudios en animales han demostrado que el pramipexol inhibe la síntesis, liberación y recambio de la dopamina.

El mecanismo de acción preciso de pramipexol comprimidos como tratamiento para el Síndrome de Piernas Inquietas y el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, es desconocido. Aunque la fisiopatología de RLS es en gran parte desconocido, la evidencia neurofarmacológica sugiere compromiso o afectación principal del sistema dopaminérgico.

Después de la administración oral, la absorción de pramipexol es rápida y completa, la biodisponibilidad oral es mas del 90%, las concentraciones máximas en plasma se alcanzan entre 1 y 3 horas, muestra una cinética lineal y una variabilidad interindividual limitada, tiene un 15% de unión a proteínas, con un volumen de distribución de 500 litros, un aclaramiento renal de 400 ml/minuto, el aclaramiento puede disminuir cerca del 30% en pacientes con enfermedad de parkinson comparado con adultos sanos, tiene un 90% de excreción renal, posee una vida media de eliminación de 8 a 14 horas, siendo prolongada en pacientes con enfermedad renal, la vida media es 40% mas prolongada en ancianos.

Pramipexol está indicado en el tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático o primario de moderado a grave, además está indicado en el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática, solo (sin levodopa) o en combinación con levodopa, es decir, durante el curso de la enfermedad, hasta las últimas etapas en las que el efecto de la levodopa desaparece o se convierte en irregular y se producen fluctuaciones del efecto terapéutico (fluctuaciones al final de la dosis o fluctuaciones "on/off").

En el país se cuenta con cuatro registros sanitarios vigentes de pramipexol 1mg comprimidos y cuatro Registros Sanitarios de pramipexol 0.25mg.¹⁷ Las dosis de

¹¹ Food and Drug Administration, Label and Approval History MIRAPEX (Brand Name Drug),

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory

¹² EMEA, FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO SIFROL 0,088 mg comprimidos,

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Sifrol/emea-combined-h133es.pdf>

¹³ Scottish Medicines Consortium, Pramipexole salt, 10 March 2006.

¹⁴ DRUGDEX ® Pramipexole, Last Modified: March 06, 2009

¹⁵ Pramipexole: Drug information, UpToDate, www.uptodate.com

¹⁶ British National Formulary, Pramipexole, BNF 58, <http://bnf.org/bnf/bnf/58/77550.htm?q=%22pramipexole%22>

¹⁷ SI DIGEMID Pramipexol, revisado diciembre 2009.



pramipexol recomendadas para síndrome de piernas inquietas por EMEA, BNF y FDA son las siguientes^{13,14,18}.

Pautas de administración de PRAMIPEXOL		
Etapa de Titulación	Dosis única diaria por la noche (mg de base)	Dosis única diaria por la noche (mg de sal)
1	0.088	0.125
2+	0.18	0.25
3+	0.35	0.50
4+	0.54	0.75
* si es necesario		

1.4 EFICACIA

Luego de una búsqueda de la evidencia científica en las bases disponibles (Pubmed, Tripdatabase, Cochrane, entre otros) sobre la eficacia de pramipexol para el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas, se encontraron los siguientes estudios:

La eficacia de pramipexol se evaluó en un programa multinacional de desarrollo de drogas que consistía de cuatro ensayos clínicos randomizados, doble ciegos, controlados con placebo en aproximadamente 1000 pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a muy grave, los pacientes con RLS secundario a otras condiciones (ejemplo: embarazo, falla renal y anemia) fueron excluidos. A todos los pacientes se les administró pramipexol tabletas (0.125mg, 0.25mg, 0.5mg ó 0.75mg) o placebo una vez al día 2-3 horas antes de ir a la cama. A través de los cuatro estudios, el promedio de duración de RLS fue 4.6 años (rango de 0 a 56 años), edad promedio fue de 55 años (rango de 18-81 años), y aproximadamente 66.6% fueron mujeres. Las variables principales de eficacia fueron la variación media respecto al valor basal de la escala de evaluación del Síndrome de Piernas Inquietas (IRLS) y la impresión global clínica de mejoría (CGI-I). Para las dos variables principales se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con dosis de pramipexol de 0,25 mg, 0,5 mg y 0,75 mg de pramipexol sal en comparación con placebo. Después de 12 semanas de tratamiento, el valor basal de IRLS mejoró de 23,5 a 14,1 puntos para el placebo y de 23,4 a 9,4 puntos para pramipexol (dosis combinadas). La diferencia media ajustada fue de -4,3 puntos (IC 95%: -6,4; -2,1 puntos, valor p < 0,0001). Las tasas de respuesta CGI-I (mejoradas, muy mejoradas) fueron 51,2% y 72,0% para placebo y pramipexol respectivamente (diferencia del 20% IC 95%: 8,1%; 31,8%, p<0,0005). La eficacia se observó con 0,088 mg de base (0,125 mg de sal) al día, después de la primera semana de tratamiento.^{13,14}

Quilici y colaboradores realizaron un meta análisis para comparar la eficacia y tolerabilidad de los agonistas dopaminérgicos no ergóticos, pramipexol y ropinirol en síndrome de piernas inquietas (RLS), la comparación indirecta mostró con una probabilidad de ≥95% una superior reducción en la puntuación promedio de la escala de evaluación del Síndrome de las Piernas Inquietas (IRLS), elevado porcentaje de respuesta de impresión global clínica de mejoría y una significativa baja incidencia de náuseas, vómitos y mareos para pramipexol comparado con ropinirol. La búsqueda de literatura se realizó en diciembre 2005 y actualizado en julio 2006, un total de 14 estudios fueron identificados en el tratamiento de RLS (4 para pramipexol y 10 para ropinirol), todos estudios publicados entre 1999 y 2006. El cambio promedio basal en el score IRLS fue estadísticamente y significativamente más amplio para ambas drogas comparado con



placebo, resultados de la comparación directa proveen un NNT de 4 (95% CI:3;5) para pramipexol y 6 (95% CI; 4; 10) para ropinirol. Concluyen que se puede observar la diferencia en eficacia y tolerancia que favorecen a pramipexol sobre ropinirol y que estos hallazgos deben ser confirmados con ensayos clínicos comparativos. Además el número de estudios de pramipexol y ropinirol en RLS recuperados a través de la búsqueda de la literatura fue pequeño. Se declara que el estudio recibió apoyo de Boehringer Ingelheim GmbH.¹⁸

Oertel y colaboradores, evaluaron la eficacia de pramipexol versus placebo en síndrome de piernas inquietas (RLS) por 6 semanas. Un total de 345 pacientes fueron randomizados asignados en una razón de 1:2 para recibir placebo (n=115) o pramipexol (n=230) con una dosis inicial de 0.125mg/día. La dosis fue individualmente optimizada de acuerdo a la impresión global del paciente, hasta un máximo de 0.75mg/día. El criterio de valoración primario consistió en dos evaluaciones: el cambio de la línea basal en la escala del Grupo Internacional de Estudio sobre el Síndrome de las Piernas Inquietas (IRLS) y la proporción de pacientes con mejor impresión clínica global (CGI-I respondedores) a las 6 semanas. Las características basales demográficas fueron comparables entre los grupos tratamiento. La escala basal para IRLS fue 24.9 (placebo) y 24.7 (pramipexol), representando pacientes severamente afectados. Después de 6 semanas la escala promedio de reducciones ajustadas fue de 5.7 (± 0.9) para placebo (dosis promedio 0.47 mg/día) y 12.3 (± 0.6) para pramipexol (dosis promedio 0.35 mg/día); $p < 0.0001$). Se declaró que el estudio recibió apoyo de Boehringer Ingelheim International.¹⁹

Albrecht y colaboradores, realizaron un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar los efectos de pramipexol en el síndrome de piernas inquietas y el sueño. Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión recibieron 0.125mg de pramipexol o placebo 2-3 horas antes de ir a la cama como la dosis inicial. 369 pacientes fueron randomizados y tratados, 187 con placebo y 182 con pramipexol, 79 pacientes (21,4%) abandonaron el estudio debido a la pérdida de eficacia, 33 (17.6%) en el grupo placebo y 5 (2.7%) en el grupo pramipexol, seguido por eventos adversos, 16 (8.6%) en el grupo placebo y 17 (9.3%) en el grupo pramipexol. La mayor parte de la población del estudio fueron mujeres de raza blanca y no fueron tratadas previamente por RLS, el 30% de la población de estudio tuvo menos de 65 años de edad. La línea basal para medir IRLS en los grupos tratados fueron similares 24.6 (± 5.8) para placebo y 24.3 (± 5.1) para pramipexol, después de 12 semanas de tratamiento doble ciego, la media fue 15 (± 10.9) para placebo vs 10.8 (± 9.1) para pramipexol, la tasa de respuesta fue significativamente más alta en el grupo pramipexol que en el grupo placebo (59.6% vs. 39.7%; $p = 0.0003$). Este estudio muestra conflicto de intereses.²⁰

Existen diversos estudios que evalúan la seguridad y eficacia de pramipexol frente a placebo, la mayoría de estudios evalúan el tratamiento hasta un máximo de 12 semanas, un estudio evalúa el tratamiento durante 6 meses, siempre en pacientes con síndrome de Piernas Inquietas idiopático o primario, la mayoría de los estudios declaran conflicto de intereses.^{21,22,23,24,25}

¹⁸ Quilici et al, Meta análisis of the efficacy and tolerability of pramipexole versus ropinirole in the treatment of restless legs syndrome, *Sleep Medicine* 9 (2008) 715-726.

¹⁹ Oertel W.H. et al, Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: a six-week, multicenter, randomized, double-blind study (Effect-RLS study), *Movement Disorders* vol 22, n°2, 2007, pp213-219.

²⁰ Ferini Strambi et al, Effect of pramipexole on RLS symptoms and sleep: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Sleep Medicine* 9 (2008) 874-881.

²¹ Montplaisir J, et al, Restless legs syndrome improved by pramipexole, *Neurology* 1999; 52:938-943.



La Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS por sus siglas en inglés European Federation of Neurological Societies), mediante un grupo de trabajo determinó los objetivos de tratamiento y estrategia de búsqueda para RLS primaria y secundaria y para el trastorno de movimiento periódico de una extremidad (PLMD), realizaron una revisión de la literatura científica hasta el 2004 para las clases de medicamento e intervenciones empleadas en el tratamiento (acción de la droga en adrenoreceptores, drogas antiepilépticas, benzodiacepina, hipnóticos, agentes dopaminérgicos, opioides y otros tratamientos), y en relación a los agentes dopaminérgicos que no son derivados del ergot, específicamente pramipexol, un ensayo clase II (de pramipexol (0,75-1.5mg 1 hora antes de ir a la cama) en 10 pacientes, demuestra significativa reducción de las escalas subjetivas de RLS y significativa mejora en PLNMS-1, considerándolo finalmente probablemente efectivo.²⁶

En la guía de detección y tratamiento del síndrome de piernas inquietas del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, se sugiere que el tratamiento de RLS varía de paciente a paciente y que el tratamiento farmacológico es de ayuda para muchos pacientes con RLS, pero aquellos con síntomas leves no necesitan medicación, por lo que el tratamiento es individualizado. La selección de los agentes farmacológicos son influenciados por un número de factores como: la edad del paciente (por ejemplo, benzodiacepinas pueden causar daño cognitivo en el anciano), severidad de síntomas (algunos pacientes con síntomas leves pueden elegir no usar medicamentos, otros pueden beneficiarse con levodopa o un agonista de dopamina, los pacientes con síntomas severos pueden requerir un opioide fuerte), la frecuencia o regularidad de síntomas (pacientes con síntomas infrecuentes pueden beneficiarse de una dosis simple efectiva de un medicamento como de un opioide o levodopa), presencia de embarazo o comorbilidades (los ensayos clínicos aleatorizados no valoran la seguridad y eficacia de los medicamentos para RLS o PLM durante el embarazo), falla renal (en estos pacientes, los agentes farmacológicos son generalmente seguros, pero a veces es necesario realizar ajuste de dosis, algunos medicamentos son dializables y otros no). Los agentes dopaminérgicos son generalmente la primera línea de tratamiento para los pacientes con RLS.²⁷

1.5 SEGURIDAD

El año 2000 DIGEMID comunicó la modificación del inserto de los medicamentos cuyo principio activo es el pramipexol, basado en la Alerta N° 87 emitida por la Organización Mundial de la Salud, en la que se informa sobre casos de sueño súbito asociado a este principio activo: "se citan 19 casos de sueño súbito ocurrido en Estados Unidos, 14 de los cuales se presentaron mientras los pacientes estaban conduciendo vehículos, dando

²² Trenkwalder C, et al, Controlled Withdrawal of Pramipexole after 6 months of Open-Label treatment in Patients With Restless legs Syndrome, *Movement Disorders* Vol 21 N° 9 2006, pp 1404-1410.

²³ Partinen M, et al, Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: A polysomnographic dose-finding study-The PRELUDE study, *Sleep Medicine* 7 (2006) 407-417.

²⁴ Winkelman JW, et al, Efficacy and Safety of Pramipexole in Restless Legs Syndrome, *Neurology* 2006, 67: 1034-1039.

²⁵ Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Defining the boundaries of the response of sleep leg movements to a single dose of dopamine agonist, *SLEEP* vol. 31 N° 9, 2008.

²⁶ Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P, Garcia-Borreguero D, Kaynak D, Liesiene V, Trenkwalder C, Montagna P, EFNS Task Force. EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur J Neurol* 2006 Oct;13(10):1049-65.

²⁷ Restless Legs Syndrome, Detection And Management Inprimary Care March, National Heart, Lung, and Blood Institute 2000 NIH.



como resultado nueve accidentes automovilísticos". Este episodio puede ocurrir en cualquier momento después de iniciado el tratamiento, con las dosis recomendadas.²⁸

Con el tratamiento de agonistas dopaminérgicos se han notificado alucinaciones, discinesia, casos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad, los pacientes con alteraciones psicóticas sólo deben ser tratados con agonistas dopaminérgicos cuando los potenciales beneficios superen a los riesgos, Se debe tener en cuenta posibles anomalías en la visión y así como el riesgo de hipotensión ortostática asociada a la terapia dopaminérgica, ante la interrupción brusca del tratamiento dopaminérgico, se han notificado síntomas indicativos del síndrome neuroléptico maligno.^{12,13,16,17,29}

Los informes publicados indican que el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas con medicamentos dopaminérgicos puede resultar en una aumentación (una aparición más temprana de los síntomas por la noche o incluso por la tarde, una intensificación de los síntomas y una propagación de los síntomas hasta afectar a otras extremidades). Los ensayos clínicos controlados con pramipexol en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas generalmente no tuvieron la duración suficiente como para apreciar adecuadamente el fenómeno de la aumentación.^{12,13,16,17,30}

No se ha investigado el efecto sobre el embarazo y la lactancia en humanos. El pramipexol no fue teratogénico en ratas ni conejos, pero fue embriotóxico en la rata a dosis tóxicas para las madres, debido a la ausencia de datos en humanos, no debe ser utilizado durante la lactancia.^{12,13,16,17,30}

Las siguientes reacciones adversas pueden presentarse durante el tratamiento con pramipexol: sueños anormales, amnesia, trastornos del control de los impulsos y compulsiones, hipersexualidad, ludopatía; confusión, estreñimiento, delirio, mareo, discinesia, disnea, fatiga, alucinaciones, dolor de cabeza, hipercinesia, hiperfagia, hipotensión, insomnio, trastornos de la libido, náuseas, paranoia, edema periférico, neumonía, prurito, exantema y otras manifestaciones de hipersensibilidad; inquietud, somnolencia, episodios de sueño repentino, síncope, alteraciones visuales incluyendo visión borrosa y disminución de la agudeza visual, vómitos, disminución o aumento de peso.^{12,13,16,17,30}

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (≥ 5%) en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas tratados con pramipexol fueron náuseas, dolor de cabeza, mareo y fatiga.^{12, 13}

1.6 COSTO

Medicamento	*Precio ³⁰	Dosis ²⁰	Tiempo Tratamiento	Costo Tratamiento/año /paciente
Pramipexol	s/.2.05	0.25mg-0.75mg	crónico	s/.738-s/.2214

*Considerando la presentación de pramipexol tableta 250 microgramos.

²⁸ MINSa, Sueño Súbito por Pramipexol, ALERTA DIGEMID N°01-2000.

²⁹ Gobierno Vasco, Informe de evaluación (nueva indicación) Pramipexol, Comité de Evaluación de nuevos medicamentos de EUSKADI, diciembre 2007.

³⁰ MINSa, Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos, acceso realizado: 29_03_10. http://www.app.minsa.gob.pe/sismedprecios/Publico/Pu_Generico_ubigeo.aspx



2.- CONCLUSIONES

- El síndrome de las piernas inquietas, es un desorden neurológico, cuya característica principal es la necesidad irresistible o urgencia de mover las piernas. Puede ser de tipo primario cuando ocurre naturalmente y de tipo secundario cuando ocurre como una complicación de otra condición de salud.
- Pramipexol es un agonista dopaminérgico no ergótico, se une con alta selectividad y especificidad a los receptores dopaminérgicos de la subfamilia D2, con afinidad preferente por los receptores D3.
- En Agencias Reguladoras de Medicamentos como FDA, BNF, EMEA entre otras, pramipexol está autorizado para el tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático o primario de moderado a grave, además está indicado en el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopático.
- Las dosis de pramipexol recomendadas para síndrome de piernas inquietas por EMEA, BNF y FDA considera (mg de sal) desde 0.125mg - 0.75mg.
- En el país se cuenta con cuatro Registros Sanitarios del medicamento pramipexol 1mg comprimidos y cuatro Registros Sanitarios del medicamento pramipexol 0.25mg comprimidos.
- El tratamiento farmacológico recomendado y considerado en los diversos estudios esta limitado a los pacientes quienes sufren síntomas de RLS clínicamente relevantes (moderado –grave).
- En los diversos estudios clínicos pramipexol, no ha sido comparado directamente con otras intervenciones no farmacológicas o alternativas farmacológicas como levodopa, benzodiacepinas u opioides.
- La eficacia a largo plazo de pramipexol en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas no ha sido suficientemente probada, la mayoría de estudios llegan a las doce semanas de tratamiento.
- Los ensayos clínicos controlados con pramipexol en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas no tuvieron la duración suficiente como para apreciar adecuadamente el fenómeno de la aumentación
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que el uso de pramipexol 1mg comprimidos no se encuentra justificado para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas.

Lima 29 de marzo de 2010

SVL/AEC/aec