

Ensayo clínico aleatorizado ESTREL: falta de eficacia de levodopa en la recuperación motora tras un accidente cerebrovascular

Feruza Muratova

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España.

Engelter ST, Kaufmann JE, Zietz A, Luft AR, Polymeris A, Altersberger VL, et al. Levodopa Added to Stroke Rehabilitation: The ESTREL Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 4 de noviembre de 2025;334(17):1523-32.

Contexto clínico y características del fármaco

Los accidentes cerebrovasculares siguen siendo una de las principales causas de discapacidad en adultos y la demanda de servicios de rehabilitación tras el ictus está en aumento. Aún se necesitan avances sustanciales en la práctica de la rehabilitación tras el ictus para satisfacer esta demanda y mejorar los resultados de los pacientes en comparación con la atención actual.

La terapia farmacológica en la rehabilitación tras el ictus se considera un complemento a las terapias fisioterapéuticas, ocupacionales y logopédicas estándar, con el objetivo de mejorar la neuroplasticidad y la recuperación funcional. Los agentes más estudiados son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los fármacos dopaminérgicos (por ejemplo, levodopa) y los neuroestimulantes (como metilfenidato o modafinilo), pero la evidencia sólida para su uso rutinario sigue siendo limitada(1,2) and to determine whether treatment with SSRIs is associated with adverse effects.\ nSEARCH METHODS: We searched the Cochrane Stroke Group Trials Register (last searched 7 January 2021).

Se han investigado agentes dopaminérgicos como la levodopa para la recuperación motora, con resultados dispares. El reciente ensayo ESTREL no encontró ningún beneficio significativo de la levodopa agregada a la rehabilitación estandarizada, y los metanálisis sugieren solo una tendencia no significativa hacia la mejoría (3). Otros neuroestimulantes (por ejemplo, metilfenidato, modafinilo) pueden tener una eficacia limitada para la mejoría cognitiva y funcional, y el modafinilo puede ayudar con la fatiga posterior a un accidente cerebrovascular, pero la evidencia es insuficiente para su uso rutinario.

Métodos

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, realizado en 11 centros de rehabilitación en Suiza.

Los participantes recibieron levodopa 100 mg/ carbidopa 25 mg o un placebo equivalente durante un periodo total de 39 días. La medicación (proporcionada por Bichsel Pharma) se administró siguiendo un esquema estructurado de tres fases: una fase inicial de aumento progresivo de dosis (días 1-6), una fase de dosis completa (días 7-34) y una fase final de reducción gradual hasta el día 39. La duración de 39 días se eligió para reflejar la estancia habitual en los centros suizos de neurorrehabilitación y así facilitar la integración del tratamiento en un entorno clínico real. Además, se diseñó teniendo en cuenta la ventana terapéutica considerada óptima para potenciar la recuperación tras un ictus mediante levodopa.

La medicación del estudio se administró como complemento a la rehabilitación estándar basada en entrenamiento activo y orientado a tareas. Para asegurar la uniformidad entre los centros, la rehabilitación se estandarizó en colaboración con la Comunidad de Intereses de Fisioterapia en la Rehabilitación. Siguiendo recomendaciones para la práctica habitual suiza, los pacientes

recibían al menos tres sesiones terapéuticas al día. Cabe destacar que la toma de la medicación no se coordinaba con estas sesiones, sino que seguía un horario fijo diario para mantener la consistencia del protocolo.

Criterios de valoración

El criterio de valoración principal fue la diferencia entre grupos en la puntuación total motora de la escala Fugl-Meyer (FMA) a los 3 meses tras la aleatorización. Este momento se seleccionó para evaluar si los posibles efectos de la levodopa se mantenían más allá del periodo de tratamiento y reflejaban la recuperación a largo plazo. La FMA permite medir la afectación motora después de un ictus, la escala consiste en 50 ítems puntuados de 0 a 2, con un total de 0 a 100 puntos.

Los criterios secundarios incluyeron

1. Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS-29; PROMIS-10 Global Health) cuestionarios estandarizados que evalúan la salud física y mental mediante preguntas sobre dominios como depresión, ansiedad, fatiga, función física, dolor, y calidad del sueño. Así como la percepción del paciente sobre la mejoría motora y su relevancia en la vida diaria (2 ítems personalizados; medida administrada por el entrevistador, informada por el paciente (sí/no) que evalúa la mejoría percibida y su relevancia en la vida diaria; evaluada en persona durante las visitas de estudio).
2. Las puntuaciones separadas de la FMA para extremidades superiores e inferiores
3. FMA puntuación total del lado no afectado
4. La escala NIHSS (se utiliza para evaluar la gravedad de la discapacidad neurológica en pacientes con ACV, analizando factores como conciencia, motricidad, lenguaje y visión).
5. La escala Rankin modificada (mRS; puntuación de 0 a 6, donde 0 indica ausencia de los síntomas y 6 - muerte)
6. El índice de movilidad de Rivermead (una escala de 15 ítems que se usa para medir la movilidad funcional, por ejemplo, marcha, equilibrio, transferencia)

Todas las escalas/parámetros anteriores evaluados a los 3 meses.

7. La puntuación total de la FMA a las 5 sema-

nas como resultado motor intermedio.

Las medidas de seguridad incluyeron mortalidad por cualquier causa, recurrencia de ictus, eventos adversos graves y eventos adversos potencialmente relacionados con la levodopa.

Análisis estadístico

El análisis principal se realizó según intención de tratar, es decir, los participantes se evaluaron en el grupo al que fueron asignados originalmente, independientemente de la adherencia al tratamiento o de cualquier evento intercurrente, lo que permitía estimar el efecto del tratamiento tal como se aplicaría en la práctica clínica real.

El resultado primario se analizó mediante regresión lineal, ajustando por la puntuación basal del FMA e incluyendo el grupo de tratamiento como variable principal. Los resultados se expresaron como efecto estimado del tratamiento con su valor P y el IC del 95%, usando un umbral de significación bilateral de $\alpha = 0,05$.

Además, se definieron siete parámetros adicionales para evaluar el impacto de cinco eventos intercurrentes, como muerte antes de los 3 meses, eventos adversos graves con deterioro motor, baja adherencia al fármaco ($<80\%$), menor intensidad de rehabilitación de la prevista (<5 sesiones/semana) y evaluaciones fuera del intervalo temporal permitido.

También se repitió post hoc el análisis principal estratificando a los participantes según la gravedad basal ($FMA \leq 35$ vs >35). Los resultados secundarios se analizaron mediante modelos de regresión ajustados por valores basales; en caso de componentes faltantes, se imputó la puntuación completa mediante imputaciones múltiples. Para la escala mRS se utilizó un modelo de regresión logística ordinal sin imputación de datos faltantes.

Resultados

A los 3 meses, fallecieron 28 participantes: 11 (3.6%) del grupo de levodopa y 17 (5.6%) del grupo de placebo, quedando 582 para el análisis principal. La exposición a terapia de rehabilitación y la adherencia al fármaco fueron similares entre grupos. En la evaluación primaria, la puntuación FMA total no mostró diferencias significativas entre levodopa y placebo (diferencia ajustada - 0,90; IC 95%, - 3,78 a 1,98; $p = 0,54$). Los análisis adicionales de estimandos, los análisis

post hoc y el subanálisis según la gravedad basal confirmaron estos resultados. En los desenlaces secundarios (las escalas PROMIS, NIHSS, mRS, Rivermead y subescalas FMA), las puntuaciones fueron prácticamente idénticas entre grupos y sin diferencias clínicamente relevantes. A las 5 semanas, tampoco se observaron diferencias en la FMA total. En conjunto, levodopa no mostró beneficio sobre la recuperación motora ni sobre otros resultados funcionales en comparación con placebo.

Discusión

En este ensayo clínico aleatorizado, el tratamiento con levodopa/carbidopa añadido a una rehabilitación activa y orientada a tareas no mejoró la recuperación motora tras el ictus ni aumentó los efectos adversos. La diferencia en la puntuación total de la FMA a los 3 meses fue mínima y no significativa; además, la frecuencia de eventos adversos graves y de mortalidad fue similar entre los grupos. Los resultados secundarios confirmaron la ausencia de beneficio, en consonancia con estudios previos, y no respaldan el uso de levodopa para potenciar la rehabilitación postictus.

Pese a la evidencia preclínica sólida, los hallazgos sugieren que la estimulación farmacológica del sistema dopaminérgico no logra mejorar la recuperación en pacientes con ictus. Las posibles explicaciones incluyen un funcionamiento ya cercano al techo, efectos inespecíficos del fármaco o una disrupción de las vías dopaminérgicas tras el ictus.

Limitaciones

Entre las limitaciones potenciales de este estudio, cabe destacar que se llevó a cabo exclusivamente en Suiza, lo que podría limitar la generalización de los resultados a otros sistemas de salud, prácticas de rehabilitación y poblaciones con distintos perfiles genéticos.

En segundo lugar, la fiabilidad interevaluador de la FMA no se evaluó de forma sistemática en toda la cohorte. Tampoco se midieron los niveles séricos de levodopa, por lo que no fue posible analizar diferencias farmacocinéticas individuales que pudieran influir en la respuesta al tratamiento. Además, aunque la rehabilitación se estandarizó entre los centros, no se evaluó la homogeneidad real de las terapias aplicadas. El

estudio tampoco tuvo en cuenta la variabilidad genética potencialmente modificadora del efecto del fármaco. Finalmente, aunque la recuperación motora es un componente fundamental de la rehabilitación postictus, representa solo una parte del proceso, por lo que sigue siendo incierto si levodopa/carbidopa podría influir en otros dominios como la fatiga o la depresión postictus, con posible impacto en la recuperación a largo plazo.

Conclusión

ESTREL es un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, realizado en 11 centros de rehabilitación en Suiza, en el que se compararon dos grupos de pacientes para evaluar la eficacia de adición de levodopa a rehabilitación física activa postictus contra placebo durante un periodo total de 39 días.

Hasta la fecha es el mayor ensayo clínico que evalúa el efecto de levodopa/carbidopa en la recuperación motora postictus. Sus principales fortalezas incluyen protocolos de rehabilitación estandarizados, una elevada integridad de los datos y la coherencia de los resultados en los análisis adicionales.

Sin embargo, estos hallazgos no permiten descartar completamente un posible efecto en subpoblaciones específicas o en otros dominios de recuperación. Se requieren más estudios adicionales que incluyan muestras más diversas, contextos clínicos distintos y parámetros funcionales más amplios para determinar si el tratamiento podría tener un impacto significativo en otros aspectos de la rehabilitación o en perfiles de pacientes concretos.

Referencias

1. Legg LA, Rudberg AS, Hua X, Wu S, Hackett ML, Tilney R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. Cochrane Database Syst Rev. 15 de noviembre de 2021;11(11):CD009286.
2. Poulsen MB, Damgaard B, Zerah B, Overgaard K, Rasmussen RS. Modafinil May Alleviate Poststroke Fatigue. Stroke [Internet]. diciembre de 2015 [citado 12 de diciembre de 2025]; Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.115.010860>
3. Engelter ST, Kaufmann JE, Zietz A, Luft AR, Polymeris A, Altersberger VL, et al. Levodopa Added to Stroke Rehabilitation: The ESTREL Randomized Clinical Trial. JAMA. 4 de noviembre de 2025;334(17):1523-32.