

Alegría Cáceres, Tomás

Gaida, Catalina

Saavedra, María Guadalupe

Eficacia de levodopa y rasagilina en el tratamiento del Párrkinson

**Tesis para la obtención del título de grado de
Farmaceútrico**

Director: Joison, Agustín Néstor

Documento disponible para su consulta y descarga en Biblioteca Digital - Producción Académica, repositorio institucional de la Universidad Católica de Córdoba, gestionado por el Sistema de Bibliotecas de la UCC.



**UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CÓRDOBA**

Universidad Jesuita

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA
Facultad de Ciencias Químicas

Eficacia de levodopa y rasagilina en el tratamiento del Párkinson

**Trabajo Final de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad
Católica de Córdoba conforme a los requisitos para obtener el
título de farmacéutico.**

Por
ALEGRÍA CÁCERES, TOMÁS
GAIDA, CATALINA
SAAVEDRA, MARÍA GUADALUPE

CÓRDOBA
2020

Director de Trabajo Final

Doctor Joison, Agustín Néstor

Comisión de Trabajo Final

Doctora Carpinella, Cecilia

Magister Zaragoza, Mariano Hugo

Firmas

Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Católica de Córdoba

DEDICATORIAS

A las personas que me acompañaron todo este tiempo solo les puedo decir: ¡¡¡GRACIAS!!!

A mis papás Hugo y Adriana, gracias por confiar, creer en mí y en mis expectativas, porque si no fuera por ustedes, nada de esto hubiera sido posible. A mis hermanas, Agustina y Victoria, gracias por sus consejos, por alentarme a que no baje los brazos y por apoyarme incondicionalmente en todo. A mis abuelos que tanto me acompañaron y hoy me guían desde el cielo. A mis primos y tíos, que siempre estuvieron presentes. A mis amigos y amigas de la vida, gracias por alentarme y escucharme.

Y, por último, gracias a mis amigos de la facu, que hicieron que este camino sea más fácil.

Tomi

A mis dos pilares de la vida, mi madre Marina Raquel Gaida y mi padrino Domingo Bruno Castracane, por apoyarme siempre con una palabra de aliento cada vez que lo necesite, por estar a mi lado a lo largo de la carrera, por confiar en mí y darme la posibilidad de incursionarme en esta carrera. Mi hermano, Jorge Emanuel Gaida, por estar siempre. A mi compañero de vida, Matías Joaquín Jaurena, quien me banco con un abrazo cada vez que lo necesite, tanto en los momentos buenos como malos transitados a lo largo de la carrera.

A todos los profesores de la carrera por transmitirme su pasión y darme todas las herramientas necesarias, en especial a Mariano Zaragoza por su sensibilidad y empatía, por dejarnos siempre un mensaje de fortaleza.

Agradezco a todos mis compañeros, profesores, a la insitucion y a todos aquellos que fueron parte de este pequeño pero gran camino recorrido

Cata

¡¡Muchas gracias!! a Jesús, por darme salud, fortaleza, la gracia y la alegría de poder disfrutar cada día con amor y servicio, la Virgen María por cuidarme y protegerme, a San Cupertinno por acompañarme y ayudarme en las largas horas de estudio y a San Padre pio por su frase que me da seguridad y fortalece mi fe “estudia, ora y confía”. A mi familia, mis papas Sergio y Nora que son el apoyo incondicional y las personas más importantes de mi vida, a mi hermana Yami con un gracias muy especial a ella por el aguante, los festejos, por ser esa palabra de aliento cuando estaba cansada y quería tirar la tolla o el reto para ponerme a estudiar y por su compañía y empatía en este camino transitado. A mis nonos, Tango, Jorgelina y Goyo que cuidan de nosotros y a mi nona Elvira que reza siempre por mí. Gracias a mis amigos en cristo por las alegrías y esa energía tan positiva que renueva para seguir día a día y a mis amigos de la facu por su apoyo, risas y palabras de aliento.

Guada

AGRADECIMIENTOS

A nuestro director de tesis: Doctor Joison Agustín Néstor que nos acompañó y nos brindó su tiempo y conocimientos a lo largo de la carrera y de Trabajo Final.

Agradecemos a nuestros profesores de Trabajo Final: Magister Zaragoza Mariano Hugo y Doctora Carpinella Cecilia por el tiempo brindado, la dedicación y sus aportes.

Del mismo modo, en este tiempo tan particular de pandemia agradecemos a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Católica de Córdoba por brindarnos todo tipo de recursos para la puesta en marcha de éste proyecto.

INDICE GENERAL

Contenido

INDICE GENERAL	VII
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	VIII
ÍNDICE DE FIGURAS	IX
RESUMEN	X
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	4
MATERIALES Y MÉTODOS	5
DISCUSIÓN	7
CONCLUSIÓN	17
BIBLIOGRAFÍA	18

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADAGIO: atenuación de la progresión de la enfermedad con Azilect dado una vez al día

BHE: barrera hemato encefálica

COMT: catecol o- metil tranferasa

DK: discinesia

EP: enfermedad de Párkinson

I-MAO: inhibidor de la monoaminooxidasa

LARGO: efecto duradero en la terapia adjunta con rasagilina administrada una vez al día

L-dopa: levodopa

MAO: monoaminooxidasa

MDS: sociedad de trastornos del movimiento

PET: tomografía por emisión de positrones

SNC: sistema nervioso central

TEMPO: monoterapia temprana para pacientes ambulatorios con enfermedad de Párkinson

UPDRS: escala unificada de la enfermedad de Párkinson

WO: fenómeno de desgaste

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Comparación entre sujeto sano y sujeto con EP.

FIGURA 2: Molécula L-dopa [L-3,4-dihidroxifenilalanina].

FIGURA 3: Características clínico-patológicas en 445 pacientes confirmados patológicamente con EP.

FIGURA 4: Demografía en la EP confirmada en pacientes que informa sobre la respuesta motora a la L-dopa.

FIGURA 5: Molécula rasagilina [N-propargil- (1R) –aminoindan]

FIGURA 6: Mecanismo de acción de rasagilina.

FIGURA 7: Divergencia evolutiva del momento de inicio de la terapia con rasagilina. La diferencia total entre los grupos de inicio precoz y tardío es del 16%.

RESUMEN

El Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa crónica y progresiva, que se manifiesta con la aparición de signos y síntomas motores como temblores y rigidez. Mostraremos la eficacia de levodopa y rasagilina utilizados para la enfermedad del Parkinson basándonos en una revisión bibliográfica. La eficacia para el tratamiento de la EP documenta ser muy buena tanto en rasagilina como en levodopa. No hay evidencia suficiente para determinar que el sexo sea una variable que afecte la eficacia tanto de levodopa (L-dopa) como de rasagilina

INTRODUCCIÓN

El Párkinson es una enfermedad neurodegenerativa crónica y progresiva que se caracteriza por la pérdida de neuronas presentes en la sustancia negra, encargadas de la síntesis de dopamina, un mensajero químico que transmite las señales entre la sustancia negra y el cuerpo estriado para de ese modo conseguir una actividad muscular voluntaria. La deficiencia de dopamina genera un desorden de las células nerviosas presentes en el cuerpo estriado lo que ocasiona la aparición de síntomas motores como temblores y rigidez. (Figura 1)

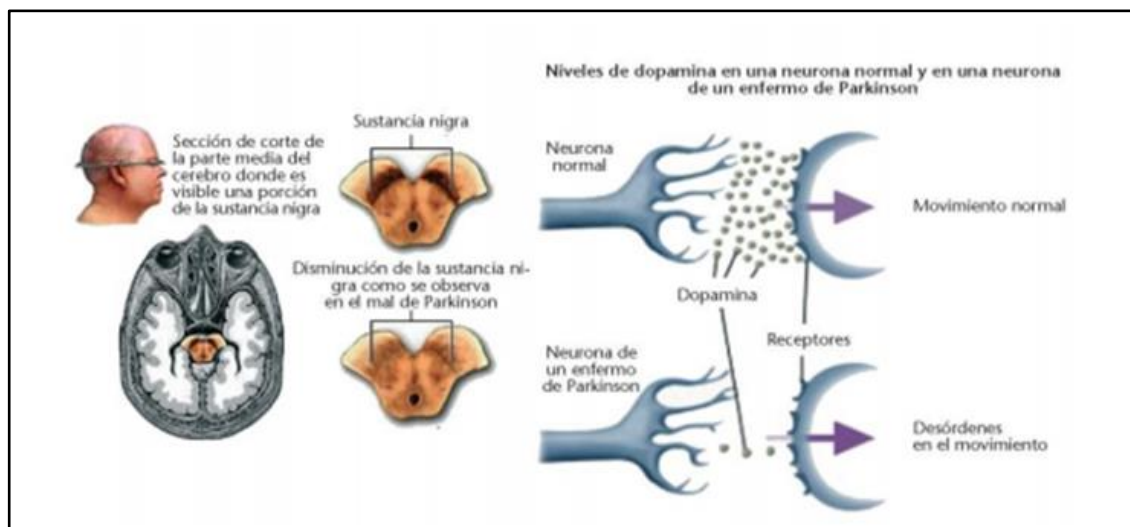


Figura 1. Comparación entre sujeto sano y sujeto con EP (obtenida de: De Toro Jiménez R., Investigación de nuevas formulaciones de rasagilina. Facultad de farmacia universidad complutense de Madrid 2018; 3-19)

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa con mayor prevalencia en el mundo después de la enfermedad de Alzheimer. Se caracteriza por ser una enfermedad de curso lento manifestada por lo general alrededor de los 60 años de edad, existiendo también casos de inicio, anterior a los 50 años. Incluso existen reportes de casos de extrema peculiaridad, de inicio muy temprano, cuya aparición tiene inicio alrededor de los 20 años.

Es una condición que se conoce desde la antigüedad.

En el antiguo sistema médico indio de Ayurveda se lo conocía con el nombre de Kampabata. Galeno en la medicina Occidental lo describió como “parálisis temblorosa” en el año 175 d.C.

En 1817 James Párkinson publicó un ensayo llamado “un ensayo sobre la parálisis temblorosa” y se estableció como una condición médica reconocida.

En 1877 Jean Martin Charcot nombró a la enfermedad en honor a Párkinson.

Uno de los primeros tratamientos “médicos” está documentado en escritos vedas (2000-1500 A.C.) donde se describen personas “temblorosas” con dificultad para la concentración del pensamiento y para quienes se aconsejaban la planta *Mucura ppruriens*, (familia de las fabáceas) que contiene alrededor de 3% de L-dopa.

Para el siglo XIX Jean-Martin Charcot, utilizó la Hyoscyamina (escopolamina) con la que se observó disminución del temblor, lo que generó que hasta la fecha se utilicen las sustancias con propiedades anticolinérgicas (García et al., 2011).

En 1960 se determinó la causa del Párkinson (deficiencia de dopamina) y fue así que se administró por primera vez la L-dopa, como primer tratamiento.

En el 1984 se desarrolla un sistema de categorización para el seguimiento longitudinal de la enfermedad del Párkinson denominado escala unificada de la enfermedad de Párkinson, UPDRS por sus siglas en inglés (Unified Parkinson’s disease rating scale) por un comité dirigido por el profesor Stanley Fahn. Se trata de un instrumento compuesto por los siguientes dominios: parte I: mental, conductual y de ánimo; parte II: actividades de la vida diaria; parte III: evaluación motora; y parte IV: complicaciones motoras. Cada uno de los ítems se califica de “0” (normal) a “4” (afección severa), además, se debe

destacar que, en la descripción original de la UPDRS, se consideraba una parte V (escala modificada de Hoehn y Yahr) y una parte VI (escala de discapacidad). La UPDRS fue reevaluada luego de una crítica por la MDS (Movement Disorder Society) y se obtuvo un nuevo instrumento, MDS-UPDRS que sirve de referencia para la evaluación de pacientes con EP, tanto en la práctica clínica como en el ámbito de la investigación (Rodríguez-Violante y Cervantes-Arriagal, 2014).

Entre la década 80 y a fines del 90 se han ido realizando estudios aleatorizados y controlados con neuroprotectores en la EP que implicaron varias clases de sustancias con capacidad neuroprotectora, como los inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B entre ellos, la rasagilina (Magaña et al., 2009).

La investigación ha ido incorporando nuevos tratamientos farmacológicos, los cuales se limitan a un control de los síntomas debido a que no se ha encontrado una cura.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Estudiar la eficacia de levodopa y rasagilina utilizados en el tratamiento del Párkinson.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Conocer el mecanismo de acción de levodopa y rasagilina en el tratamiento del Párkinson.

Analizar la eficacia de levodopa y rasagilina en el tratamiento del Párkinson.

Comparar la eficacia de levodopa y rasagilina según edad y sexo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de 89 artículos publicados sobre la eficacia y mecanismo de acción de L-dopa y rasagilina teniendo en cuenta las diferentes variables como edad y sexo.

Para la consulta de artículos se utilizaron bases de datos como Pubmed, Google Académico, Cochrane, InfoMed, IntraMed, MDPI, SCIELO y Frontiers con varias combinaciones de las siguientes palabras clave: enfermedad de Parkinson, rasagilina, L-dopa, eficacia de L-dopa, IMAO-B, UPDRS, eficacia de rasagilina, tratamiento de Párkinson. La búsqueda descripta incluía literatura original publicada hasta el año 2020. De la recopilación bibliográfica solo 23 de ellos cumplieron con los estándares fijados.

Para este metanálisis incluimos ensayos donde se evaluó la eficacia de rasagilina y L-dopa en pacientes diagnosticados con EP en etapa temprana y tardía con y sin complicaciones motoras; estudio retrospectivo de 555 pacientes diagnosticados con EP con o sin complicaciones motoras (Benbir et al.,2006) ; un estudio aleatorio controlado para recibir tratamiento con rasagilina vs placebo en 2709 pacientes evaluados mediante escala UPDRS (Chang et al.,2017); un ensayo clínico aleatorizado y controlado a doble ciego donde se compararon 3 dosis (150, 300, 600 mg por día) de L-dopa con placebo en pacientes jóvenes de 50 años y mayores a 70 años (Murata.,2009); un estudio prospectivo y abierto en 30 pacientes ambulatorios hombres y mujeres con un rango de edad entre 30 y 75 años (Simon et al.,2016); un estudio LARGO incluyó 687 pacientes que experimentaron fluctuaciones motoras que se encontraban en tratamiento optimizado con L-dopa (Stocchia et al.,2011) ; un estudio realizado mediante la aplicación de tomografía por emisión de positrones (PET) en 10 pacientes (Torstenson et al., 1997); un metanálisis de ensayo que incluyó tres estudios, TEMPO, LARGO y

ADAGIO en 1500 pacientes mayor a 70 años. (Linazasoro., 2008; Goetz et al., 2006; Tolosa et al.,2012; Keating et al.,2012)

DISCUSIÓN

La levodopa llamada también L-dopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina), es el principal tratamiento para los síntomas de la enfermedad de Párkinson. Es un aminoácido que se utiliza para sustituir la deficiencia de dopamina en la EP (Figura 2).

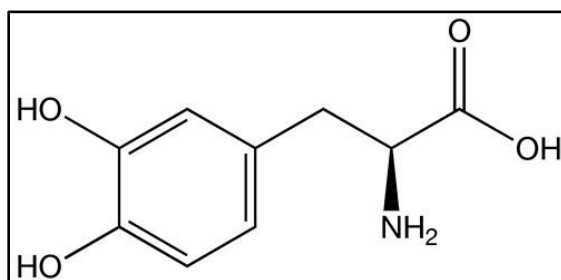


Figura 2. Molécula L-dopa "L-3,4-dihidroxifenilalanina" (Imagen obtenida de Wikipedia)

La L-dopa atraviesa la barrera hematoencefalica (BHE) y se convierte en dopamina tanto en el SNC como en la periferia. Una vez convertido en dopamina, activa los receptores dopaminérgicos postsinápticos y compensa la disminución de la dopamina endógena (Gandhi y Saadabadi, 2020).

En una revisión sistemática de artículos que informan sobre la eficacia de L-dopa y la rasagilina en el tratamiento del Párkinson, se determinó mediante un estudio retrospectivo en 555 pacientes diagnosticados con EP con o sin complicaciones motoras, en tratamiento con L-dopa, el desarrollo de fenómeno de desgaste (WO) y discinesia (DK): aproximadamente el 46% de estos desarrollaron WO y el 30% tenía DK. Se ha informado que alrededor del 50%-90% de los pacientes desarrollaron complicaciones motoras a lo largo de 5-10 años después del inicio de la L-dopa, que aumentó a aproximadamente al 70% después de 15 años. Por lo cual se determinó que en el total de los pacientes con un inicio temprano de tratamiento con L-dopa aumenta la esperanza de vida, pero así también las probabilidades de un mayor riesgo en el desarrollo de complicaciones motoras manifestadas como WO y DK originándose en

un tiempo medio de 5-7 años siendo significativamente más temprano en pacientes con complicaciones.

A igual dosis inicial, la tendencia a desarrollar DK fue significativamente mayor en mujeres que en hombres (Benbir et al.,2006).

En el presente ensayo clínico aleatorizado y controlado a doble ciego se compararon 3 dosis (150, 300, 600 mg por día) de L-dopa con placebo después de un periodo de descanso de 2 semanas; la UPDRS de los pacientes tratados con L-dopa fue mejor que el grupo con placebo, a su vez, el UPDRS del grupo de dosis más alta fue mejor ya que se pudo sugerir que no es tóxica e incluso puede ser neuroprotectora. Hay mucha evidencia de la eficacia en la terapia complementaria de L-dopa con los IMAO para controlar las fluctuaciones motoras y la discinesia. Se destaca que la aparición de la discinesia y fluctuaciones motoras es más frecuente y más grave en pacientes jóvenes (50 años aproximadamente) mientras que en pacientes mayores de 70 años rara vez se desarrollan estas complicaciones, por lo tanto, se prefiere que en pacientes jóvenes cuyo desempeño diario se vea comprometido y en adultos mayores a 70 años el inicio del tratamiento con L-dopa, además, se determinó que no hay beneficio a largo plazo al retrasar el tratamiento con L-dopa (Murata, 2009).

En una revisión acerca de la respuesta a la L-dopa se evaluó su eficacia tanto, en pacientes vivos como post mórtem, con enfermedad de Párkinson que completaron un total de 445 casos: 61,7% hombres, edad de inicio de la enfermedad 64,0 años (\pm 9,6), edad al fallecer 77,1 años (\pm 7,2). La respuesta a la L-dopa se informó en 399 casos (89,7%) ya sea como un grado (70,2%) o una respuesta binaria (29,8%). En los 280 casos que describieron una respuesta graduada, fue excelente en el 37,5%, buena en 45,7%, moderada en 12,1% y mala en 4,6% (Figura 3). En los 119 casos que describen una

respuesta binaria, el 73,1% respondieron al tratamiento con L-dopa y el 26,9% no respondieron a la L-dopa.

En un estudio post mórtem, se determinó que la respuesta a la L-dopa no fue excelente debido a que los pacientes presentaban otras patologías subyacentes que no fueron consideradas en el diagnóstico inicial.

En cuanto a lo referido a edad, el ensayo clínico mostró que en pacientes jóvenes el uso de L-dopa retrasa el progreso de la enfermedad debido a una mejor respuesta al tratamiento; la duración media del tratamiento fue de 11 años con el desarrollo posterior de fluctuaciones motoras y discinesia en la mitad de los pacientes evaluados post mórtem. En cuanto al sexo, se obtuvo una peor puntuación motora para hombres a pesar de haber sido tratados con una dosis más elevada que en mujeres (Pitz et al., 2020). (Figura 4)

Variables	PD Cases, n = 445	Publications, n = 12
Age at onset, y	64.0 (9.6)	12
Disease duration at death, y	13.0 (6.5)	12
Age at death, y	77.1 (7.2)	12
Symptom onset to starting levodopa treatment, y	3.1 (3.6)	2
Levodopa motor response reported	399/445 (89.7%)	12
<i>Graded</i>	280/399 (70.2%)	5
Excellent (>70%)	105 (37.5%)	
Good (50-70%)	128 (45.7%)	
Moderate (30-50%)	34 (12.1%)	
None-to-poor (<30%)	13 (4.6%)	
<i>Binary</i>	119/399 (29.8%)	7
Responsive	87 (73.1%)	
Unresponsive	32 (26.9%)	
Treatment duration, y	10.9 (0.7)	4
Dementia	51/445 (11.5%)	5
Assessed for comorbid pathology	235/399 (58.9%)	6
<i>Comorbid pathology present</i>	137/235 (58.3%)	
Cerebrovascular	63 (46.0%)	
Alzheimer type	51 (37.2%)	
Amyloid angiopathy	17 (12.4%)	
Diffuse Lewy body disease	5 (3.7%)	
Progressive supranuclear palsy	1 (0.7%)	

Figura 3. Características clínico-patológicas en 445 pacientes confirmados patológicamente con EP (Imagen obtenida de: Pitz V., Malek N., Tobias E.S., Grosset A. K., Caballero S., Grosset D.G. The levodopa response varies in pathologically confirmed Parkinson's disease: a systematic review. Movement Disorders Clinical Practice 2020; 7:218-222).

Study	PD Patients Total, n	Male, n	PD Patients with Reported Levodopa Response, n	Type of Levodopa Response Grading	Clinical Rating Scales Used	Mean Age at PD Onset, Years (SD)	Mean Age at Death, Years (SD)	Disease Duration, Years (SD)	Onset to Starting Levodopa, Years (SD)
Total	445 (100%)	221 (61.7%)	399 (89.7%)			64.0 (9.6)	77.1 (7.2)	13.0 (6.5)	3.1 (3.6)
Hughes et al, 1992 ¹	76	Not stated	69	Graded	H&Y	63.6 (13.3)	76.4 (10.25)	12.8 (7.0)	Not stated
Hughes et al, 1993 ¹⁸	100	65	95	Graded	H&Y, MMSE, DSM 3	62.5 (9.2)	75.6 (6.7)	13.1 (6.3)	3.2 (3.7)
Rajput et al, 1993 ¹⁵	26	18	20	Binary	H&Y, Webster	58.8 (8.8)	70.8 (8.5)	11.7 (9.3)	Not stated
De Vos et al, 1995 ⁷	18	9	18	Binary	H&Y, MMSE, DSM 3, HAM-D	66.2 (NS)	76.3 (NS)	10.1 (NS)	Not stated
Halliday et al, 1996 ⁹	11	8	6	Binary	CDR	67.4 (8.7)	77.6 (5.4)	10.3 (5.7)	Not stated
Louis et al, 1997 ¹²	34	22	14	Binary	None	62.0 (NS)	76.0 (NS)	14.5 (NS)	Not stated
Litvan et al, 1998 ⁴	11	Not stated	11	Graded	None	54.4 (4.0)	Not stated	15.6 (1.6)	Not stated
Joyce et al, 2002 ¹¹	23	15	23	Binary	None	65.0 (10.9)	78.1 (6.1)	13.2 (7.9)	Not stated
Halliday et al, 2008 ⁸	7	2	7	Graded	H&Y, CDR	59.4 (8.6)	73.4 (9.3)	14.0 (3.4)	1.7 (0.6)
Matsumoto et al, 2014 ¹³	16	12	16	Binary	None	63.6 (10.9)	72.8 (8.4)	10.2 (6.1)	Not stated
De Pablo-Fernandez et al, 2017 ⁶	100	60	98	Graded	None	63.9 (10.3)	78.5 (6.9)	14.6 (7.7)	Not stated
Rajput and Rajput, 2017 ¹⁴	22	9	22	Binary	H&Y, Webster/UPDRS, MMSE	82.7 (2.3)	91.2 (3.1)	8.5 (2.7)	Not stated

Figura 4. Demografía en la EP confirmada en pacientes que informa sobre la respuesta motora a la L-dopa (Imagen obtenida de: Pitz V., Malek N., Tobias E.S., Grosset A. K., Caballero S., Grosset D.G. The levodopa response varies in pathologically confirmed Parkinson's disease: a systematic review. Movement Disorders Clinical Practice 2020; 7:218-222).

En el estudio de la presente bibliografía se incluyeron 30 pacientes con EP en Hoehn y Yahr (H&Y) estadíos IV y V en "on". Aproximadamente en la mitad de los pacientes con estadio tardío, la EP parece exhibir una respuesta significativa a L-dopa ($\geq 15\%$ en la UPDRS III). Conforme a la escala UPDRS IV, la mayoría de los pacientes presentaron fluctuaciones motoras y aproximadamente la mitad desarrolló discinesia. El beneficio de la medicación con L-dopa puede disminuir en las últimas etapas de la enfermedad, por lo que es importante esforzarse por optimizar la terapia dopaminérgica en las etapas tardías y más graves de la EP (Rosqvist et al., 2018).

Se realizó un estudio prospectivo y abierto en 30 pacientes ambulatorios que incluyeron hombres y mujeres comprendidos entre 30 y 75 años en una escala de H & Y entre los grados 3 y 4 con DK a dosis máxima de L-dopa. Más allá de los efectos positivos de L-dopa en la enfermedad de Párkinson, las complicaciones a largo plazo no se pudieron evitar en un gran número de pacientes. Se encontró que la DK estaba entre el 52% y 78% después de 10 años de terapia y 94% después de 15 años. Pese a las variables tenidas en cuenta en el estudio, no se encontró diferencia significativa. En pacientes tratados con L-dopa y que padecen DK, el inicio y duración de la

respuesta motora está cerca una de otra debido a una disminución de su eficacia (Simon et al., 2016).

En la revisión del presente ensayo clínico se ha demostrado que la L-dopa produce complicaciones motoras en el 75% de los pacientes después de 4 a 6 años del tratamiento que impacta de manera negativa en la vida de los mismos. Estas complicaciones no deseadas se ven vinculadas a la administración de la L-dopa siendo menos efectiva la administración pulsátil debido a que contribuye a la aparición y perpetuación de fluctuaciones motoras y discinesia; por el contrario, la administración continua proporciona un beneficio clínico a los pacientes (Tambasco et al., 2018; Juri y Chana ,2006; Stocchi et al., 2005).

Un estudio realizado mediante la aplicación de tomografía por emisión de positrones (PET) se llevó a cabo en 10 pacientes con EP idiopática. Dos grupos de pacientes clínicamente distintos fueron seleccionados, un grupo compuesto por 5 pacientes, de edad media de $63 \pm 8,5$ años con una puntuación de H&Y de discapacidad de 1 a 2 y una duración media de la EP de 2,8 años. El segundo grupo estaba compuesto por 5 pacientes con EP avanzada de edad media de $64 \pm 8,8$ años con una puntuación a H&Y de discapacidad de 4 a 5 y una duración media de la EP de 16,8 años. Todos los pacientes tuvieron un resultado primario positivo y posteriormente una respuesta sostenida a la L-dopa. Un paciente con EP temprana fue sin tratamiento al momento de la investigación y se demostró que respondió a la L-dopa cuando se inició el tratamiento. Ninguno de los pacientes presentaba signos de deterioro cognitivo o antecedentes de efectos secundarios psiquiátricos inducidos por L-dopa.

El Perfil de la respuesta clínica a L-dopa experimenta un marcado cambio en el avance de la EP y conduce a una complicación motora. La L-dopa debe ingresar al SNC a través de la barrera la BHE, porque

no hay enzimas fuera de ella, y como no puede transformarse en dopamina, se acumula (Torstenson et al., 1997).

Participaron en el estudio 21 personas (6 mujeres, edad media de $61,9 \pm 11,2$ años) con diagnóstico de EP temprana en monoterapia con L-dopa. Treinta y siete controles sanos de la misma edad (16 mujeres, edad media de $62,5 \pm 8,2$ años). Todos los pacientes estaban libres de enfermedades médicas importantes distintas de la EP y fueron diagnosticados por un neurólogo. Estaban en una dosis estable de carbidopa-levodopa oral, sin otros fármacos para la EP o fármacos para el deterioro cognitivo, excepto 11 participantes que también estaban tomando 1 mg / día del inhibidor leve de la monoaminooxidasa B Azilect.

En contraste con estudios previos que informaron efectos nulos en la EP más avanzada, la L-dopa mejoró significativamente el rendimiento de la inhibición de la respuesta. Por lo tanto, la L-dopa parece mejorar una función ejecutiva importante en la etapa temprana de la enfermedad de Pákinson y no así en la EP más avanzada (Manza et al., 2018).

La rasagilina [N-propargil- (1R) -aminoindan] (Figura 5) es un inhibidor irreversible y selectivo de la enzima monoaminooxidasa tipo B (MAO- B) que inhibe la descomposición de los neurotransmisores (dopamina) aumentando así su concentración en la hendidura sináptica y en los respectivos sitios receptores postsinápticos. La monoaminooxidasa (MAO) es una enzima que metaboliza aminas biogénicas tanto endógenas como derivadas de la dieta a través de la desaminación oxidativa. Existen dos isoformas de MAO: MAO-A y MAO-B; el efecto primario de los inhibidores de la monoaminooxidasa B (IMAO-B) es bloquear una de las enzimas que interviene en la degradación de la dopamina en la hendidura sináptica y con ello extender su disponibilidad biológica y el efecto sintomático sobre EP, aunque tal efecto es moderado (De Toro Jiménez, 2018). (Figura 6)

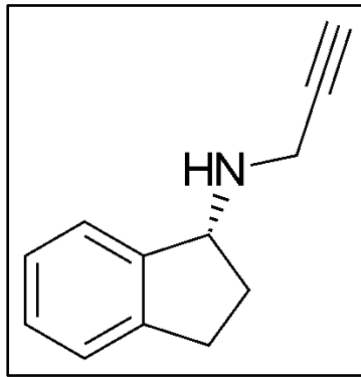


Figura 5. Molécula rasagilina [N-propargil- (1R) -aminoindan] (imagen obtenida de Wikipedia)

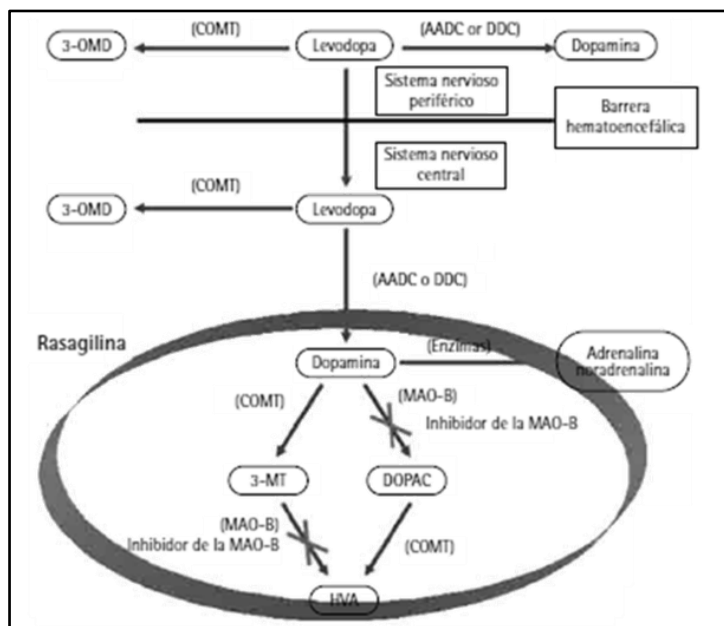


Figura 6. Mecanismo de acción de rasagilina (imagen obtenida de: Linazasoro G. Rasagilina en la enfermedad de Parkinson. Neurología 2008;23: 238-245).

En un estudio aleatorio controlado se determinó la eficacia de la rasagilina vs placebo como monoterapia y terapia combinada en 2709 pacientes con EP. Los resultados obtenidos fueron evaluados según la escala UPDRS. Se demostró que la eficacia de la rasagilina como monoterapia mejoró significativamente las puntuaciones totales de UPDRS. Los inhibidores de MAO-B redujeron la discapacidad, la necesidad de L-dopa y la incidencia de fluctuaciones motoras, sin sustanciales efectos secundarios o aumento de la mortalidad. Debido a que la rasagilina además de mejorar la biodisponibilidad de la dopamina y la farmacocinética de la L-dopa, ésta puede utilizarse en

terapia combinada con L-dopa especialmente en pacientes con EP avanzada. Es efectivo tanto en EP temprana como tardía.

A pesar de no haber datos concluyentes, se encontró evidencia suficiente de que en condiciones experimentales presenta propiedades antiapoptóticas y neuroprotectoras independiente de la inhibición de MAO (Chang et al., 2017).

La rasagilina administrada una vez al día en terapia complementaria ha demostrado ser eficaz para controlar las fluctuaciones motoras en pacientes con enfermedad de Párkinson avanzada. El estudio "Monoterapia temprana para pacientes ambulatorios con enfermedad de Párkinson", que por su sigla en inglés TEMPO (Early Monotherapy for Parkinson Disease Outpatients) incluyó 687 pacientes que experimentaron fluctuaciones motoras que se encontraban en tratamiento optimizado con L-dopa (dosis media de 625 mg / día). Se demostró que rasagilina (1 mg una vez al día) redujo el tiempo de inactividad y reflejó una mejora sin la necesidad de un aumento de dosis de L-dopa.

Rasagilina mejoró significativamente la bradicinesia y mostró tendencias de mejoras en la expresión facial, el habla, y deterioro axial durante el tiempo de inactividad, por lo tanto, mejoró la puntuación en la escala UPDRS (Stocchia y Rabeyb, 2011).

Se determinó la eficacia en más de 1500 pacientes en tres estudios distintos, TEMPO, "Atenuación de la progresión de la enfermedad con Azilect dado una vez al día" que por su sigla en inglés ADAGIO (Attenuation of disease progression with azilect given once daily) y "Efecto duradero en la terapia adjunta con rasagilina administrada una vez al día" que por su sigla en inglés LARGO (lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once-daily). Rasagilina es un IMAO-B de segunda generación muy selectivo e irreversible. Está indicado para el tratamiento de la EP en monoterapia (sin L-dopa) en EP temprana y como terapia coadyuvante (con L-dopa) en EP más

avanzada. Su potencial eficacia contra los síntomas axiales de la EP como el freezing, la alteración de la marcha y la inestabilidad es un valor añadido que se está evaluando con detalle. Puede utilizarse junto a otros anti- parkinsonianos. La tolerancia es buena incluso en mayores de 70 años y la posología es muy sencilla y cómoda. Su utilización temprana mejora la evolución a largo plazo, lo que unido a su potencial efecto neuroprotector posiciona a rasagilina como una alternativa para utilizarla como terapia inicial desde el momento del diagnóstico en la EP. Un subestudio del estudio LARGO demuestra que la tolerancia a la rasagilina en sujetos mayores de 70 años es excelente, similar a la observada en personas de menor edad. A pesar de estas dificultades, lo que sí parece evidente es que el uso precoz de rasagilina se asocia con un mejor curso evolutivo que en su uso retrasado, aunque sólo sea 6 meses. Esta observación es posible gracias a una metodología de diseño de ensayos clínicos denominada «de inicio aleatorizado y retrasado». El estudio TEMPO se planificó con este diseño para intentar detectar diferencias en la evolución clínica atribuibles a un potencial efecto protector. Este tipo de diseño es común en otros procesos degenerativos.

La fase de extensión de este estudio mostró que los pacientes que recibieron rasagilina desde el comienzo del estudio presentaban una puntuación menor en la UPDRS al año y a los 2, 3, 4 y 5 años que los pacientes que comenzaron el tratamiento con el fármaco 6 meses más tarde. Es decir, fue eficaz para todos los tipos de estadios y mejor en su uso temprano (Linazasoro, 2008; Goetz et al., 2006; Tolosa y Stern, 2012; Keating et al., 2012). (Figura 7)

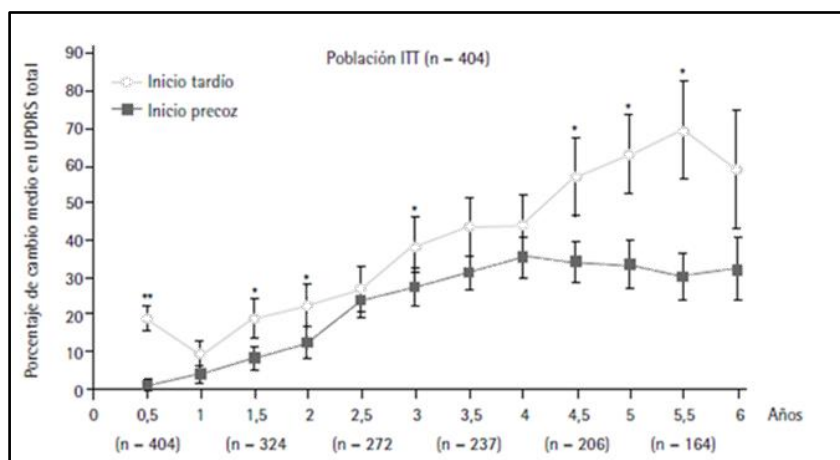


Figura 7. Divergencia evolutiva del momento de inicio de la terapia con rasagilina. La diferencia total entre los grupos de inicio precoz y tardío es del 16% (Imagen obtenida de Linazasoro G. Rasagilina en la enfermedad de Parkinson. Neurología 2008;23: 238-245).

La rasagilina previene el metabolismo de la dopamina de forma irreversible, aumentando así los niveles de dopamina, siendo el resultado un beneficio sintomático en pacientes con EP. Ha demostrado eficacia clínica tanto en la monoterapia temprana como en la EP avanzada en complemento con L-dopa. Se necesitan ensayos comparativos entre rasagilina con selegilina, o con otros agentes como agonistas dopaminérgicos e inhibidores de COMT (Catecol O-metil transferasa), para probar si la mejoría sintomática con rasagilina en la EP temprana es superior o no. Dado a su papel potencial en la neuroprotección, la rasagilina podría tener un doble beneficio como monoterapia en la EP temprana no tratada, al proporcionar alivio sintomático y un efecto modificador de la enfermedad (Nayak y Henschcliffe, 2008).

CONCLUSIÓN

La eficacia para el tratamiento de la EP mostro ser muy buena tanto en rasagilina como en L-dopa.

El inicio temprano del tratamiento con L-dopa demostró que aumenta la esperanza de vida con una mejora significativa y sostenida a lo largo de 10 años, con el desarrollo de WO y DK a los 5-7 años, siendo más frecuente en personas de alrededor de 50 años que en adultos mayores de 70 años.

Se prefiere el inicio del tratamiento con L-dopa en pacientes jóvenes donde su desempeño diario se vea comprometido y en adultos mayores a 70 años.

Rasagilina es eficaz como monoterapia en inicio temprano del tratamiento como así también en terapia combinada con L-dopa en inicio tardío ya que mejora las complicaciones motoras (WO y DK). Es excelente tanto en jóvenes como en adultos mayores debido a que proporciona un alivio sintomático y un efecto modificador de la enfermedad dada a su acción neuroprotectora.

No hay evidencia suficiente para determinar que el sexo sea una variable que influya en la eficacia tanto de levodopa como de rasagilina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benbir G., Ozekmekçi S., Apaydin H., Delil S., Erginöz E. A hospital-based study: Risk factors in development of motor complications in 555 Parkinson's patients on Levodopa therapy. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2006; 108: 726-732.
2. Block G., Liss C., Reines S., Irr. J, Nibbelink D. Comparison of Immediate-Release and controlled release Carbidopa/Levodopa in Parkinson's disease. *European Neurology* 1997; 37: 23-27.
3. Carretero Colomer M. Enfermedad de Parkinson. ELSERVIER 2006; 25:116-118.
4. Chang Y., Wang L., Li D., Lei K., Song Y L. Efficacy of Rasagiline for the treatment of Parkinson's disease: an updated meta-analysis. *Annals of Medicine* 2017;49 :421-434.
5. De Toro Jiménez R., Investigación de nuevas formulaciones de rasagilina. Facultad de farmacia universidad complutense de Madrid 2018; 3-19.
6. Gandhi K.R., Saadabadi A. Levodopa (L-Dopa). *StatPearls*; 2020.
7. García S., López B., Meza E., Castillo J. L., Villagómez A.J., Vázquez R.C. Una perspectiva racional y vigente del uso de los inhibidores de la enzima monoamina-oxidasa tipo B (IMAO s-B) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Medicina Interna de México* 2011; 27:168-178.
8. Goetz C.G., Schwid S.R., Eberly S.W., Oakes D., Shoulson I. Parkinson Study Group TEMPO and PRESTO Investigators. Safety of rasagiline in elderly patients with Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66: 1427-1429.

9. Juri C., Chaná C.P. Levodopa en la enfermedad de Parkinson: ¿Qué hemos aprendido? *Revista médica de Chile* 2006; 134: 893-901.
10. Keating G.M., Lyseng-Williamson K.A., Hoy S.M. Rasagiline: a guide to its use in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2012; 26: 781-785.
11. Linazasoro G. Rasagilina en la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2008;23: 238-245.
12. Magaña E.D., Garnica Fernández A., Gutiérrez Duque O., Mariscal A., Martínez Castillo J.C., Montero Fernández N., Sebastián A.R., Sesar A., Fernández F.V. Guía de buena práctica clínica en Geriátrica: enfermedad de Parkinson. Sociedad Española de Neurología y Elsevier España 2009.
13. Manza P., Schwartz G., Masson M., Kann S., Volkow N.D., Li C.R., Leung H.C. Levodopa improves response inhibition and enhances striatal activation in early-stage Parkinson's disease. *Neurobiology Aging* 2018; 66: 12-22.
14. Murata M. Levodopa in the early treatment of Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009; 15: 17-20.
15. Nayak L., Henchcliffe C. Rasagiline in treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2008;4: 11-20.
16. Pitz V., Malek N., Tobias E.S., Grosset A. K., Caballero S., Grosset D.G. The levodopa response varies in pathologically confirmed Parkinson's disease: a systematic review. *Movement Disorders Clinical Practice* 2020; 7:218-222.
17. Rodríguez-Violante M., Amin Cervantes-Arriaga. La escala unificada de la enfermedad de Parkinson modificada por la sociedad de trastornos del movimiento (MDS-UPDRS): aplicación clínica e investigación. *Arch Neuroscience* 2014; 9: 157-163.
18. Rosqvist k., Horne M., Hagell P., Iwarsson S., Nilsson M.H., Odin P. Levodopa effect and motor function in late stage Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease* 2018; 8: 59-70.

19. Rua Rafael A.S., Pinto Barbosa J.M., Leão Rosas M.J.S., Almeida Garrett M.C.L. Parkinson's disease and development of levodopa induced motor complications: Influence of baseline features and first medical approach. *Porto Biomed Journal* 2016; 1: 136-141.
20. Simon N., F Viallet., A Boulamery., A Eusebio., D Gayraud., JP Azulay. A combined pharmacokinetic/pharmacodynamic model of Levodopa motor response and dyskinesia in Parkinson's disease patients. *European Journal Clinic Pharmacology* 2016; 72:423–430
21. Stocchia F., Rabeyb J.M. Effect of rasagiline as adjunct therapy to Levodopa on severity of off in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2011, 18: 1373–1378.
22. Stocchi F., Vacca L., Ruggieri S., Warren Olanow C. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease. *Archives of Neurology* 2005; 62: 905-910.
23. Tabasco N., Romoli M., Calabresi P. Levodopa in Parkinson's disease: current status and future developments. *Current Neuropharmacology* 2018; 16: 1239-1252.
24. Tolosa E., Stern M.B. Efficacy, safety and tolerability of rasagiline as adjunctive therapy in elderly patients with Parkinson's disease. *European Journal Neurology* 2012; 19: 258-264.
25. Torstenson R., Hartvig P., Liingstrom B., Westerberg G., Tedroff J. Differential effects of levodopa on dopaminergic function in early and advanced Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 1997; 41: 334-340.