



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

ENFERMEDAD DE PARKINSON.

ÚLTIMOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO.

Autores: Sarai Rahmatian Gallego

Gloria Torija Juárez

DNI: 47474618L

49143308J

Tutor: Karla Slowing Barillas

Convocatoria: Junio 2017

1. ÍNDICE

| | |
|---|--------|
| RESUMEN..... | 2 |
| ABSTRACT..... | 2 |
| INTRODUCCIÓN..... | 2 - 7 |
| Antecedentes..... | 2 - 3 |
| Causas..... | 3- 4 |
| Origen de los síntomas..... | 4 - 5 |
| Clínica..... | 5 |
| Tratamiento..... | 6- 7 |
| OBJETIVO..... | 8 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 8 |
| AVANCES FARMACOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD..... | 8 - 13 |
| Nuevos medicamentos basados en la dopamina..... | 9 - 12 |
| Nuevos inhibidores de la enzima mono-aminoxidasa B..... | 12- 13 |
| FÁRMACOS CON UTILIDAD EN LA ENFERMEDAD..... | 13- 15 |
| CURIOSIDADES RELACIONADAS CON EL PARKISON..... | 15-17 |
| RESULTADOS..... | 17-19 |
| CONCLUSIONES..... | 19 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 20-21 |

2. RESUMEN

El Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, consiste en la destrucción progresiva del tejido dopaminérgico situado en la sustancia negra del sistema nervioso central.

Dicha enfermedad afecta gravemente a la calidad de vida de las personas que la padecen y aunque hay numerosos medicamentos dirigidos a su tratamiento, únicamente se ha conseguido disminuir los síntomas que el Parkinson produce pero no curar la enfermedad, además dichos fármacos tienen numerosos efectos secundarios.

Por todo ello se continúa con la investigación de nuevos fármacos más eficaces y con menos reacciones adversas.

ABTRACT

Parkinson's is the second most frequent neurodegenerative disease based on the progressive destruction of the dopaminergic tissue located in the substantia nigra of the central nervous system.

Parkinson's disease affects the quality of life of people who suffers from it. Although there are many different drugs used for treatment, it has only been possible to reduce the symptoms that Parkinson's produces so it is still a not curable disease. Besides, these drugs has many side effects.

Therefore, research continues on more effective new drugs with less adverse reactions.

3. INTRODUCCIÓN

Antecedentes:

La enfermedad de Parkinson (EP) (también denominada parkinsonismo idiopático, parálisis agitante o parkinson) es un trastorno neurodegenerativo crónico producido por la destrucción, por causas desconocidas, de las neuronas dopaminérgicas, que se encuentran en una región del cerebro denominada 'ganglios basales', en concreto en una parte del tronco del encéfalo llamada 'sustancia negra'. Estas neuronas actúan en el sistema nervioso central y utilizan como neurotransmisor primario denominado dopamina, encargada de transmitir la información necesaria para el correcto control de los movimientos. ⁽¹⁾

La enfermedad normalmente es diagnosticada después de los 65 años, pero un pequeño porcentaje de pacientes son diagnosticados alrededor de los 40 años y en mucho menor grado en edades inferiores. Ésta enfermedad, aunque afecta tanto a varones como a mujeres, el porcentaje de enfermos varones es ligeramente superior al de las mujeres. ⁽²⁾

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente después del Alzheimer. ⁽³⁾ Tiene una incidencia en España similar al resto de Europa. Se estima que en España existen al menos 300.000 pacientes y se diagnostica un nuevo caso por cada 10.000 habitantes al año ⁽⁴⁾

El Parkinson es una enfermedad crónica y heterogénea. Su evolución es progresiva en cuanto a discapacidad y efectos psicosociales, disminuyendo las capacidades físicas y mentales hasta llegar a una discapacidad total entre los 10 y 20 años después del diagnóstico. ⁽²⁾

Causas:

La causa de ésta enfermedad es desconocida aunque se cree que afectan tanto factores genéticos como ambientales.

En cuanto a los factores genéticos se han obtenido evidencias de que la mutación de varios genes están asociadas con la enfermedad pero se cree que la mutación en el gen de la α -sinucleína es la principal causa genética donde la producción de un exceso de la misma o una forma anormal podría originar la enfermedad ⁽³⁾. La α -sinucleína se relaciona con el transporte de vesículas que contienen neurotransmisores y con la regulación de procesos de endocitosis y autofagocitosis. En una situación normal la α -sinucleína formaría fibrillas y oligómeros que gracias a la dopamina son estabilizados, por el contrario en el Parkinson debido a la falta de dopamina tenderá a acumularse y plegarse de manera anómala originando los denominados cuerpos de Lewy. ⁽⁵⁾

Otros genes ligados a la enfermedad de Parkinson son el gen de la parkina, el DJ-1, el PINK1 y el LRRK2 ⁽³⁾

Entre los factores ambientales encontramos los metales como el manganeso, el hierro, el plomo y el zinc, y por otro lado los pesticidas ⁽³⁾. En algunas personas que son genéticamente susceptibles, la exposición a algunas toxinas originará síntomas de la enfermedad.

Por otro lado, también hay evidencias de una relación entre la EP y mutaciones que afectan a la función mitocondrial donde se produce una alteración en la producción de energía debido al déficit del complejo I mitocondrial y además al estrés oxidativo donde el daño se produce debido a los radicales libres. De este modo las neuronas dopaminérgicas que se encuentran en la sustancia negra estarán sometidas a un elevado estrés oxidativo que junto con el defecto de la producción de energía podría desencadenar la muerte neuronal tanto por apoptosis como por necrosis a través de excitotoxicidad. En general no se sabe exactamente cuáles son los factores que predisponen más al desarrollo de la patología por ello se piensa que la enfermedad del parkinson en la mayoría de los casos es multifactorial ^(6,7).

Por lo tanto, la base estructural de dicha enfermedad va a consistir en la degradación de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra del cerebro aunque aún no se sabe la causa exacta.

Origen de los síntomas

Las manifestaciones clínicas originadas son varias y los mecanismos que las provocan son diversos, por un lado al degradarse las neuronas dopaminérgicas hay una pérdida de producción de dopamina que causará un deterioro del movimiento al producir patrones anormales de activación nerviosa ya que hay pérdida de proyecciones nerviosas dopaminérgicas sobre el estriado, lo que esto provoca en definitiva es un defecto de activación de la vía excitadora y una exaltación de la vía inhibidora. Esto justifica la hipocinesia que se produce en esta enfermedad (y que mejora al administras L-dopa ya que es una molécula precursora de la dopamina).

Por otro lado, hay una menor influencia inhibidora de la sustancia negra sobre el tono muscular al degenerar dicho núcleo, además habrá una mayor acción facilitadora ejercida por la región interna del núcleo pálido ya que deja de ser inhibido por el estriado.

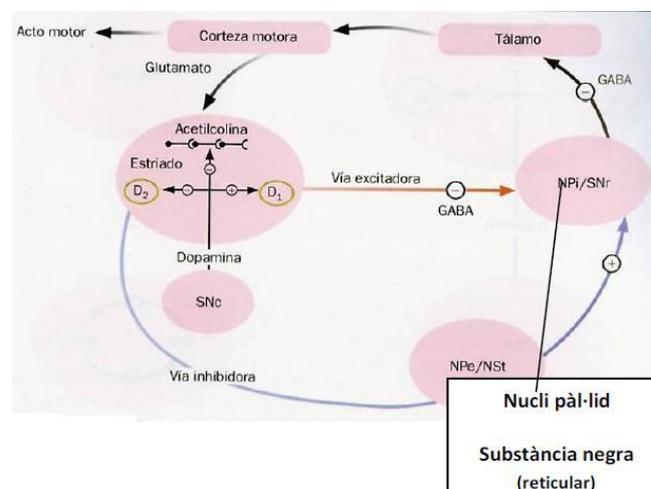


Figura 1. Representación de las proyecciones nerviosas en los ganglios basales.

Esto contribuirá a la aparición de rigidez. Además se va a producir una hiperactividad de la transmisión colinérgica en las neuronas del estriado debido a la reducción de la dopamina que procede de la sustancia negra compacta, esto podría ser causa del temblor (los fármacos anticolinérgicos mejoran esto) ⁽⁸⁾.

Clínica

Los síntomas del Parkinson van siendo más notorios según avanza el periodo de enfermedad, de manera que al principio serán síntomas más tenues como temblores leves, hablar muy bajo, escritura lenta con letra pequeña o difícil de entender... Este periodo temprano de la enfermedad puede durar bastante tiempo antes de que aparezcan los síntomas motores más normales y obvios de la enfermedad ⁽⁶⁾

La enfermedad del Parkinson se va a caracterizar principalmente por cuatro síntomas:

- Rigidez: Aumento del tono muscular provocando una resistencia involuntaria a la realización del movimiento. Predomina en las regiones proximales y suele ser causa de dolor y dificultad de la marcha y cualquier otro tipo de movimiento.
- Temblor: que se presenta durante el reposo y suele ser un movimiento rítmico y regular, va a afectar al 70% de los enfermos y afecta sobre todo a las extremidades superiores.
- Bradicinesia: disminución del movimiento espontáneo y automático con disminución de la expresión facial
- Inestabilidad postural: con pérdida del equilibrio y tendencia a las caídas. También se altera la marcha siendo característica de ésta enfermedad y denominándose marcha festinante o parkinsoniana que consiste en una tendencia a inclinarse hacia delante dando pasos pequeños y rápidos.

Los síntomas de la enfermedad en un principio son unilaterales pero según avanza la enfermedad pasan a afectar a ambos lados del cuerpo. ⁽⁶⁾

Además, en la EP aparecen otros síntomas, entre los que se encuentran trastornos emocionales y sensitivos, como depresión, trastornos gastrointestinales y dificultad para tragar y masticar, alteraciones del sueño, deterioro cognitivo y trastornos autonómicos como hipotensión ortostática o exceso de sudoración.

A medida que la enfermedad progresa, los síntomas van interfiriendo con las actividades diarias, lo que supone una alteración de la calidad de vida del paciente.

Tratamiento clásico

Con el paso del tiempo los tratamientos contra la enfermedad del Parkinson han ido variando y avanzando aunque desafortunadamente no se ha encontrado un tratamiento capaz de curar dicha enfermedad y prevenirla, esto en parte se debe a que no se conoce con exactitud las causas de la enfermedad como se ha mencionado anteriormente. Por todo ello los tratamientos actuales se basan en tratar los síntomas y garantizar la mejor calidad de vida posible del paciente. ^(9, 10)

Estos medicamentos se clasifican en tres estadios: ⁽⁶⁾

- En primer lugar tenemos los medicamentos que incrementan la cantidad de dopamina en el cerebro, los más comunes son los precursores de la dopamina como la levodopa
- En segundo lugar se encuentran los medicamentos que afectan a otros neurotransmisores con el fin de aliviar ciertos síntomas de la enfermedad, por ejemplo los anticolinérgicos
- En tercer lugar los medicamentos que ayudan a controlar los síntomas no motores de la enfermedad, es decir, aquellos que no afectan al movimiento como son los antidepresivos.

LEVODOPA

La **levodopa** es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica para luego ser transformada a dopamina de manera que se repone el suministro reducido del cerebro. Para que sea posible atravesar la BHE se suele recetar en combinación con **carbidopa** que impide la transformación de levodopa en dopamina en las regiones externas al cerebro. De este modo se disminuyen los efectos secundarios.

Esta combinación es eficaz en la reducción de temblores y síntomas motores tempranos. Ayuda con la bradicinesia y la rigidez pero es muy probable que los problemas del equilibrio no respondan a este tratamiento, además con el paso del tiempo se suele tener que aumentar la dosis para obtener un máximo beneficio ⁽⁶⁾

AGONISTAS DE LA DOPAMINA (Apomorfina, pramipexol, ropinirol, rotigotina)

Pueden administrarse junto con levodopa o solos y van a imitar la función de la dopamina en el cerebro pero son menos eficientes que la levodopa aunque trabajan en periodos de tiempo más largos. ⁽⁶⁾

INHIBIDORES DE LA MAO-B

La MAO-B descompone la dopamina en el cerebro por tanto al ser inhibida dicha enzima la dopamina se acumula en las células nerviosas reduciéndose así los síntomas de la enfermedad. El medicamento principal es la **selegelina** que puede retrasar el tratamiento con levodopa hasta por un año más; cuando se administran conjuntamente se prolonga la respuesta de la levodopa.

Por otro lado está la **rasagilina** utilizada para tratar los síntomas motores de la enfermedad y puede administrarse junto con levodopa o sola. ⁽⁶⁾

INHIBIDORES DE LA COMT

La enzima COMT ayuda a descomponer la dopamina, al inhibirla la dopamina será acumulada. Son por ejemplo la **entacapona** y **tolcapona**, las cuales van a prolongar los efectos de la levodopa y además pueden disminuir los periodos de disipación en los que la dosis de levodopa no hace efecto. ⁽⁶⁾

AMANTADINA

Es un antivírico usado normalmente sola en las etapas tempranas del fármaco, aunque también puede usarse con la levodopa o un anticolinérgico. El problema es que después de varios meses la eficacia disminuye hasta un 50% en las personas que la toman. ⁽⁶⁾

ANTICOLINÉRGICOS

Son el **trihexilfenidil**, **benztropina** y **etopropazina** cuyo mecanismo de acción es la disminución de la acetilcolina por lo que pueden tener eficacia para disminuir el temblor del paciente.

Por lo general los efectos secundarios de estos medicamentos son náuseas, vómitos, confusión, hipotensión, perturbaciones del sueño... ⁽⁶⁾

Todos estos tratamientos son los más habituales en el tratamiento del Parkinson pero con el paso del tiempo los medicamentos han ido avanzando y se han realizado nuevos descubrimientos, por tanto en este trabajo vamos a centrarnos sobre todo en los últimos medicamentos que se están utilizando en la actualidad para el tratamiento de dicha enfermedad que serán expuestos en los próximos puntos del trabajo.

4. OBJETIVO

El objetivo principal de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica de la enfermedad del Parkinson para posteriormente centrarnos en los últimos avances respecto al tratamiento de dicha enfermedad.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la revisión bibliográfica se han utilizado bases de datos como Pubmed y Scholar Google donde se encuentran diversos artículos y revistas científicas utilizadas. Además se han utilizado libros que tratan de farmacología, encontrados en la Universidad Complutense de Madrid en las facultades de Farmacia, Medicina y Enfermería además de diversos libros sobre el tema utilizados de manera on-line. También hemos tenido la oportunidad de recoger datos de Oficina de Farmacia en relación a pacientes con EP.

6. AVANCES FARMACOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD DEL PARKISON

Nuevos medicamentos basados en la dopamina

Stalevo®

Nueva forma de terapia con levodopa dirigida a contrarrestar la “desaparición del efecto” de la dosis, al combinar la levodopa, el agente más ampliamente utilizado para tratar la EP, con la carbidopa y entacapona. La carbidopa reduce en gran medida los efectos secundarios de la levodopa, la entacapona extiende los beneficios de la levodopa, permitiendo que los pacientes tengan una capacidad mejorada para realizar las tareas diarias así como, la reducción de los síntomas asociados a la enfermedad. ⁽¹⁴⁾

Stalevo® simplifica el tratamiento de muchos pacientes al proporcionar tres medicamentos en una sola dosis, lo cual, permite reducir el número de tomas que necesita el paciente. ⁽¹¹⁾

Se presenta en forma de comprimidos en siete dosis diferentes, que contienen de 50 a 200 mg de levodopa y de 12,5 a 50 mg de carbidopa. Todos los comprimidos contienen 200 mg de entacapona. ⁽¹¹⁾

Los efectos secundarios más comunes de **Stalevo®** (observados en más de 1 de cada 10 pacientes) son similares a los de levodopa/carbidopa e incluyen discinesias, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, mareos, cansancio, entre otros.



Figura 2. **Stalevo®** en forma genérica de laboratorios Ratiopharm.

Dichos efectos secundarios se pueden controlar combinando las dosis de levodopa/ carbidopa / entacapona. Los efectos secundarios de **Stalevo®** incluyen también

decoloración de la orina y diarrea. Dependiendo de la severidad de los síntomas es posible que sea necesario interrumpir el tratamiento. **Stalevo®** no puede administrarse en personas con hipersensibilidad a la levodopa, carbidopa o entacapona o a cualquiera de los demás componentes del medicamento, así como en pacientes con enfermedad hepática grave, glaucoma, feocromocitoma entre otras patologías.

No puede administrarse junto con otros medicamentos que pertenezcan al grupo de los inhibidores de la monoaminoxidasa (un tipo de antidepresivos).⁽¹¹⁾

¿Qué tipo de estudios se han realizado con **Stalevo®**?

Se han realizado estudios de <<bioequivalencia>> para demostrar que su administración produce los mismos niveles en sangre que levodopa, carbidopa y entacapona que la administración de comprimidos separados que contengan dichos principios activos.

La aprobación de **Stalevo®** se asocia al mayor beneficio que riesgos para el tratamiento de pacientes con la EP que presenten fluctuaciones motoras al final de dosis y no estén estabilizados con el tratamiento inhibidor de levodopa/dopa descarboxilasa.⁽¹²⁾

Ongentys®

Nuevo fármaco indicado para combinar con los tratamientos convencionales de levodopa más inhibidores de la dopa-descarboxilasa en el tratamiento de pacientes adultos con EP y con fluctuaciones motoras de final de dosis, que no puedan ser estabilizados con otras combinaciones.

El principio activo de **Ongentys®**, opicapona, trabaja para restaurar los niveles de dopamina en las partes del cerebro que controlan el movimiento y la coordinación.

Produce una mejoría de los efectos de la levodopa al bloquear una enzima catecol-o-metiltransferasa implicada en el desglose de la levodopa. Como resultado, la levodopa permanece activa durante más tiempo.

Ongentys® se administra en forma de cápsulas (25mg y 50mg) por vía oral, siendo la dosis recomendada 50 mg, con una toma al día antes de acostarse.

Se trata de una sustancia de acción prolongada lo cual implica que sólo necesita de una dosis diaria. Ensayos clínicos de fase III (BIPARK-I y BIPARK-II) han demostrado la eficacia en la reducción de los periodos off (inmovilidad) en comparación con el placebo sin aumento de las discinesias y con un buen perfil de seguridad. ⁽¹³⁾

Un amplio y completo programa de desarrollo clínico respalda la aprobación de la Comisión Europea por este fármaco y su lanzamiento por la compañía farmacéutica BIAL en 2016 y 2017 en Europa. ⁽¹⁴⁾

Los estudios han demostrado que **Ongentys®** es una opción de tratamiento adyuvante segura. Está ya disponible en Alemania y Reino Unido. ⁽¹⁴⁾

Por otro lado, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) también ofreció su opinión técnica positiva que es previa a la autorización y puesta en el mercado del medicamento, lo que sucederá dentro de algunos meses. ⁽¹⁴⁾

Rytary®

IPX066 es una formulación multiparticulada de liberación prolongada de carbidopa-levodopa diseñada para producir concentraciones plasmáticas prolongadas de levodopa terapéutica.

Estudios realizados con este fármaco han evaluado su seguridad a largo plazo y utilidad clínica en la enfermedad del parkison temprana y avanzada. ⁽¹⁵⁾

Se trata por lo tanto de una formulación de levodopa que alcanza el pico plasmático en 1 hora y que mantiene después sus niveles durante mucho más tiempo (hasta un 10% después de 10 horas de administración). De esta forma la variación entre la

concentración máxima y mínima de medicación es mucho menor permaneciendo niveles en sangre de mayor estabilidad, lo que permite la mejoría en las fluctuaciones motoras y/o discinesias de los pacientes. ⁽¹⁶⁾

En el estudio APEX-PD se trataron a 381 pacientes sin medicación previa a recibir IPX066 o placebo 3 veces al día por 30 semanas, observándose mejoría significativa a favor de **IPX066** en la autonomía para las actividades de la vida diaria y el grado de afectación motora así como también en la calidad de vida; en tres dosis diferentes (145, 245 y 390 mg 3 veces/día). Los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas (15%), cefalea (12%), mareos (12%) e insomnio (5%). ⁽¹⁶⁾

En el estudio ADVANCED-PD se incluyeron 471 pacientes de 63.2 años (media) con enfermedad de Parkinson. Frente a la levodopa convencional, los que recibieron IPX066 ganaron 1.17 horas más de tiempo ON (se redujo el tiempo OFF de unas 6 horas a 4 horas frente a las 5 horas con placebo) y además el número de tomas al día fue menor. La equivalencia de dosis es más o menos el doble, es decir, 100 mg de levodopa convencional equivalen a unos 200 mg de **IPX066**. La mejoría del tiempo ON fue sin discinesias discapacitantes y además los pacientes con **IPX066** también mejoraron su autonomía, grado de afectación motora y calidad de vida. No hubo diferencias en cuanto a los efectos secundarios (en torno a 40% en ambos grupos). Tres pacientes que no recibían un agonista dopaminérgico con **IPX066** desarrollaron un trastorno de control de impulsos (y 1 que recibió levodopa convencional). ⁽¹⁶⁾

Finalmente, en el estudio ASCED-PD, **IPX066** resultó igualmente superior frente a levodopa/carbidopa/entacapona (presentado como Stalevo®) con una reducción del porcentaje del tiempo OFF durante el día comparativamente en más de un 8% que se tradujo en más de 1 hora de diferencia. **IPX066** también mejoró aspectos de calidad de vida, autonomía y grado de afectación motora durante el tiempo ON y fue preferido por los pacientes frente a levodopa/carbidopa/entacapona. **IPX066** además fue bien tolerada siendo los efectos secundarios más frecuentes las náuseas. ⁽¹⁶⁾

Por todo ello, nos encontramos ante una nueva formulación eficaz tanto en pacientes en estadios iniciales mejorando la afectación motora, autonomía y calidad de vida como en pacientes con Parkinson avanzado, reduciendo el tiempo OFF diario en unas 2 horas sin producir discinesias discapacitantes. Es más eficaz que la levodopa convencional y que la combinación levodopa/carbidopa/entacapona, bien tolerada, requiere menos tomas al

día (entre 3 y 4) y es preferida por los pacientes en estudio. Ya comercializada en EEUU bajo el nombre comercial de **Rytary®** y esperando que próximamente llegue a España, dado que contaríamos con un nuevo tratamiento sintomático significativamente más eficaz. ⁽¹⁶⁾

Nuevos inhibidores de la enzima mono-aminoxidasa B (MAOB)

Xadago®

Se trata de un fármaco que está dando excelentes resultados. Su principio activo es safinamida, es la primera molécula en los últimos 10 años en ser aprobada por la Comisión Europea para el tratamiento de pacientes con la EP. ⁽¹⁷⁾

España es el tercer país en el que está disponible **Xadago®** siendo los primeros países Suiza y Alemania cuyo lanzamiento se originó en 2015. ⁽¹⁷⁾



Figura 4. Presentación comercializada laboratorios Zambon.

Se trata de una nueva entidad química con un mecanismo de acción único que incluye la inhibición reversible y selectiva de la enzima MAO-B y el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje permite modular la liberación anormal de glutamato. ⁽¹⁷⁾

Los ensayos clínicos han determinado de manera inequívoca su eficacia para controlar los síntomas y complicaciones motoras a largo plazo así como para mantener también sus efectos a largo plazo (más de 2 años). Los resultados de estudios de doble ciego controlados a largo plazo (24 meses) sugieren que la safinamida tiene efectos notables en las fluctuaciones (periodos on/off), sin aumentar el riesgo de desarrollar problemas de discinesias. Este efecto positivo puede estar relacionado con el hecho de que su doble mecanismo de acción actúe tanto en las vías dopaminérgicas como en las glutamatérgicas.

Se tolera fácilmente, con un perfil de efectos secundarios favorable y de fácil uso: una dosis diaria, que no requiere ajuste de la dosis de levodopa, no provoca interacciones

farmacológicas graves y no tiene restricciones alimentarias debido a su alta selectividad MAO-A/MAO-B. ⁽¹⁷⁾

Los efectos adversos más frecuentes de **Xadago®** son insomnio, discinesia, somnolencia, mareos, dolor de cabeza, hipotensión ortostática y caídas. No debe utilizarse en pacientes con problemas hepáticos, en pacientes tratados con petidina u otros medicamentos inhibidores de la MAO o con algún tipo de patología ocular. ⁽¹⁸⁾

7. FÁRMACOS CON UTILIDAD EN LA ENFERMEDAD DEL PARKISON

MSDC-0160

Fue originalmente concebido para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo II. Ahora, debido a los resultados observados en investigaciones pre-clínicas, se ha iniciado el ensayo en 2017 como fármaco contra el Parkison. ⁽¹⁹⁾

En la investigación, los científicos trataron a ratones modelo de enfermedad de parkison con **MSDC-0160** y observaron que en los animales se generó una notable mejoría en el desempeño locomotor. Pero lo más importante, el fármaco aumentó la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra.

El tratamiento aumentó los niveles de dopamina y redujo la neuro-inflamación, un proceso vinculado a una sobre-activación del sistema inmunitario, el cual, también influye en el daño que experimentan las neuronas en la EP. ⁽¹⁹⁾

MSDC-0160 es lo que se denomina un fármaco insulino-sensibilizador que, mediante determinado mecanismo bioquímico, actúa sobre las mitocondrias. Varios estudios han encontrado que en las personas con Parkinson el funcionamiento de las mitocondrias es defectuoso y que algunos mecanismos de muerte celular, esenciales para mantener el cerebro “libre de basura” tampoco funcionan adecuadamente. ⁽¹⁹⁾

Este fármaco vendría a equilibrar la balanza y a ayudar al cerebro de estos pacientes a lidiar con el exceso de proteínas tóxicas que dañan las células. Ha demostrado su potencial para tratar la enfermedad subyacente y ralentizar su progresión, lo que podría mejorar la calidad de vida y prevenir la aparición de caídas y el declive cognitivo que

sufren este tipo de pacientes. Asimismo, también puede reducir o retrasar la necesidad de medicamentos que pueden tener efectos secundarios debilitantes. ⁽²⁰⁾

Tasigna®

Nilotinib se trata de un fármaco empleado para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica el cual, ha pasado una segunda fase de investigación como tratamiento de la enfermedad del Parkinson. ⁽²¹⁾

Es uno de los fármacos en investigación que más expectación y esperanzas está levantando en el campo de la enfermedad del parkinson. ⁽²¹⁾

Su efecto positivo en la EP puede estar justificado al inhibir una enzima cuyo nombre es c-Abl ya que, investigaciones previas habían encontrado que en el cerebro de personas fallecidas por EP que dicha enzima, c-Abl, se encontraba en niveles muy elevados, siendo importante averiguar la conexión que guardaba ésta con la EP. ⁽²²⁾

La clave de porqué esta enzima puede estar influyendo en la enfermedad del parkinson, parece estar en su influencia sobre la proteína α -sinucleína. En estos pacientes, dicha proteína pierde su forma original y termina formando agregados que el cerebro no puede desechar, los cuales, dañan las neuronas.



Figura 5. Nilotinib en marca comercial.

En la dosis más pequeña utilizada para tratar la EP (en comparación con la que se prescribe para el cáncer) se comprobó que el Nilotinib activa la autofagia entre 4 y 8 hora, tiempo suficiente para limpiar las células dañadas.

Un ensayo clínico en el cual, estuvieron involucradas 12 personas con EP, la Tasigna provocó cambios significativos a nivel funcional en dichos pacientes. Los investigadores comprobaron mejorías significativas en la cognición, en habilidades motoras y otras funciones no motoras.

La limitación más notable del fármaco era que si las personas dejaban de tomarlo desaparecían todos los beneficios obtenidos. Por el momento, solo destaca este ensayo

por lo que falta más investigación aunque, las expectativas en esta ocasión parecen tener una base bastante sólida. ⁽²²⁾

AUDC

Se le puede denominar como ácido ursodesoxicólico. Es un ácido biliar que se encuentra en la bilis humana, y en grandes cantidades en animales como el oso pardo. Este fármaco ha estado en uso durante décadas para tratar enfermedades a nivel hepático. Se presenta como prometedor para frenar la progresión de la EP. ⁽²³⁾

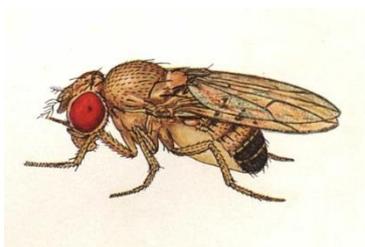


Figura 6. *Drosophila melanogaster*, modelo con la misma mutación que algunos pacientes de EP.

Estudios realizados por investigadores de Reino Unido han demostrado los efectos beneficiosos de **AUDC** en el tejido de los transportistas LRRK2 con la enfermedad del Parkinson, así como portadores actuales LRRK2 actualmente asintomáticos. En ambos casos, el **AUDC** mejora la función mitocondrial que se demuestra por el aumento en el consumo de oxígeno y los niveles de energía celular. ⁽²³⁾

Se ha empleado **AUDC** sobre la función neuronal *in vivo* tomando como modelo la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. En esta mosca, los defectos mitocondriales, causados por la mutación LRRK2 a las neuronas dopaminérgicas, pueden ser controlados a través de la pérdida progresiva de la función visual. Las moscas que llevan la mutación mantuvieron su respuesta visual cuando se alimentan con **AUDC**. ⁽²⁴⁾

Por lo tanto, además de prevenir la pérdida de visión, la molécula mejora la función mitocondrial en estas moscas, por lo que, estos efectos positivos sugieren que **AUDC** representa un fármaco prometedor para futuras pruebas clínicas. ⁽²⁴⁾

8. CURIOSIDADES RELACIONADAS CON EL PARKINSON

En individuos con enfermedad de Parkinson es común observar síntomas neuropsiquiátricos, de manera concomitante se reportan: depresión, ansiedad o psicosis, al menos uno de estos síntomas se encuentra en el 64% de los pacientes. A pesar de que

estas condiciones son frecuentes en esta enfermedad y que reducen la capacidad cognitiva, el funcionamiento social y la calidad de vida, en ocasiones no son bien diagnosticadas. ⁽²⁵⁾

El síntoma psicopatológico más frecuente en la enfermedad del Parkinson es la depresión, la cual, se asocia con pérdida de inervación dopaminérgica y noradrenérgica de componentes corticales y subcorticales del sistema límbico. ⁽²⁵⁾

El diagnóstico de síntomas depresivos puede ser difícil debido a que los síntomas y signos afectivos pueden coincidir con síntomas motores y no motores propios de la EP. En pacientes deprimidos con EP se ha reportado disminución o agudización de los síntomas motores durante el tratamiento con ISRS. Distintos estudios han demostrado la eficacia de sertralina, paroxetina, citalopram, fluoxetina en el tratamiento de los síntomas depresivos en estos pacientes. La nortriptilina y desipramina son los antidepresivos tricíclicos con menores propiedades sedantes y anticolinérgicas, su indicación se prefiere en pacientes con EP y deterioro cognitivo. ⁽²⁵⁾

En la EP también se han descrito todo tipo de trastornos de ansiedad, sin embargo, los encontrados con más frecuencia son el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de angustia y fobia social aunque también, se han reportado síntomas obsesivo compulsivos particularmente en pacientes con EP avanzada. ⁽²⁶⁾

Los síntomas de ansiedad pueden deberse al déficit dopaminérgico característico de la enfermedad o a interacciones entre éste y los déficits de norepinefrina y serotonina.

La ansiedad y la depresión suelen coexistir en pacientes con EP, además de éstas, los síntomas psicóticos también son comunes en pacientes con EP, aparecen en un 20-30% sobretodo en adultos mayores, siendo el tratamiento de elección los antipsicóticos atípicos (clozapina, quetiapina) otros como olanzapina, risperidona, y aripiprazol no se recomiendan en dichas prescripciones en pacientes con EP. ⁽²⁷⁾

De acuerdo a toda esta información, hemos podido comprobar el tratamiento farmacológico de pacientes con EP, gracias a la oportunidad de trabajar en una Oficina de Farmacia situada en la Comunidad de Madrid, en Fuenlabrada.

Hemos analizado el tratamiento farmacológico de los siguientes pacientes:

1. Mujer de avanzada edad (87años) se encuentra durante años bajo tratamiento farmacológico anti-parkinsoniano: Sinemet® 25/250 mg (carbidopa/levodopa) con una posología de 3 comprimidos/día. **Psicofármaco:** Sedotime 30 mg (ketazolam) benzodiacepina indicada para estados de ansiedad, nerviosismo e irritabilidad. **Otros fármacos:** torasemida 10 mg, manidipino 10 mg, Trangorex® 200 mg, Tromalyt® 150 mg, Eutirox® 200 µg y omeprazol 20 mg.

2. Hombre de mediana edad (47años) toma Mirapexin® 1.05 mg (pramipexol) para el tratamiento de los signos y síntomas de la EP idiopática. Posología: 3 comprimidos/día. **Psicofármaco:** mirtazapina 15mg, antidepresivo de estructura tetracíclica. **Otros fármacos:** Eutirox® 88 µg, Adiro® 100 mg, metformina 850 mg, simvastatina 20 mg.

3. Mujer de edad avanzada (80 años) se encuentra bajo tratamiento anti-parkinsoniano: Madopar® (levodopa + benserazida) 250 200/50 mg al ser paciente con EP. Posología: 6 comprimidos/día. **Psicofármaco:** Paxtibi® 25 mg, nortriptilina, antidepresivo tricíclico. Recientemente ha experimentado episodios de ansiedad y el médico le pauta lorazepam 1 mg (ansiolítico) de manera puntual. **Otros fármacos:** simvastatina 20 mg y Adiro® 100 mg.

4. Mujer de edad media (53 años) posee durante años tratamiento anti-parkinsoniano: Akineton Retard® 4 mg (biperideno). Posología: 1 comprimido/día. **Psicofármaco:** haloperidol 2 mg/ml gotas orales solución (antipsicótico) y risperidona 1mg (antipsicótico). **Otros fármacos:** enalapril 20 mg, paracetamol 650 mg.

5. Mujer de edad media (55 años) posee Mirapexin® 0,7 mg como tratamiento frente al Parkinson. Posología: 3 comprimidos/día. **Psicofármaco:** Valium® 5 mg (diazepam). **Otros fármacos:** torasemida 10 mg, enalapril 20 mg, lansoprazol 15 mg, ibuprofeno 400mg (para momentos puntuales), atorvastatina 20 mg y Emconcor cor® 2,5 mg.

9. RESULTADOS

En las siguientes tablas se recogen los tratamientos actuales del Parkinson: fármacos comercializados en España y aquellos que se encuentran en ensayos clínicos.

| Marca comercial | Principio activo |
|---|-------------------------------|
| Sinemet Normal®, Sinemet Retard®, Sinemet Plus®, Sinemet Plus Retard® | Levodopa + Carbidopa |
| Madopar®, Madopar Retard® | Levodopa + Benserazida |

Tabla 1. Fármacos comercializados basados en la dopamina

| Marca comercial | Principio activo |
|---------------------|----------------------|
| Parlodel® | Bromocriptina |
| Sogilen®, Dostinex® | Cabergolina |
| Mirapexin® | Pramipexol |
| Requip® | Ropirinol |
| Neupro® | Rotigotina |
| Apo-go Pen® | Apomorfina |

Tabla 2. Fármacos comercializados agonistas dopaminérgicos

| Marca comercial | Principio activo |
|-----------------|---------------------------------|
| Plurimen® | Selegilina hidrocloreuro |
| Azilect® | Rasagilina |

Tabla 3. Fármacos inhibidores de la enzima monoaminoxidasa B

| Marca comercial | Principio activo |
|-----------------|-------------------|
| Comtan® | Entacapona |
| Tasmar® | Tolcapona |

Tabla 4. Fármacos inhibidores de la enzima catecol-o-metil-transferasa

| Marca comercial | Principio activo |
|-----------------------------|------------------------|
| Artane® | Trihexifenidilo |
| Kemadren® | Prociclidina |
| Akineton®, Akineton Retard® | Biperideno |

Tabla 5. Fármacos anticolinérgicos

FÁRMACOS QUE SE ENCUENTRAN EN ENSAYOS CLÍNICOS

| Marca comercial | Principio activo |
|-----------------|--|
| Stalevo® | Levodopa + Carbidopa + Entacapona |
| Ongentys® | Opicapona |
| Rytary® | Levodopa + Carbidopa (SLM) |

Tabla 6. Fármacos en ensayos clínicos basados en la dopamina

| Marca comercial | Principio activo |
|-----------------|------------------|
| Xadago® | Safinamida |

Tabla 7. Fármaco en ensayo clínico inhibidor de la MAO-B

Desde hace algunos años, los investigadores están realizando ensayos cuya finalidad es buscar fármacos que, indicados para otras patologías, tengan una posible utilidad en la EP. Algunos fármacos que cumplen con esta característica:

- * **MSDC-0160**: inicialmente indicado para el tratamiento de Diabetes Mellitus II. Ensayos clínicos han demostrado una mejoría notable a nivel locomotor siendo además capaz de aumentar la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas
- * **Tasigna®**: empleado para el tratamiento de la leucemia. Influencia del fármaco sobre la proteína α -sinucleína. Estudios han demostrado mejoras a nivel cognitivo así como en funciones motoras y no motoras.
- * **AUDC**: este ácido es empleado para el tratamiento de enfermedades a nivel hepático. Ensayos clínicos han demostrado su eficacia en la EP al conseguir una mejoría de la función mitocondrial además de ir acompañado del mantenimiento de la función visual.

11. CONCLUSIONES

El Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa que puede afectar a cualquier tipo de persona. En la actualidad no se ha encontrado un fármaco capaz de curar por completo el Parkinson, ya que se desconoce la causa exacta de la enfermedad, pero se ha conseguido disminuir notablemente los síntomas principales aumentando así la calidad de vida de los pacientes. Además, gracias al lanzamiento de los nuevos fármacos alternativos utilizados, se están viendo progresos en el tratamiento del Parkinson, los cuales, están resultando ser muy prometedores, dando excelentes resultados tanto en pacientes que se encuentran en el estado inicial de la enfermedad como en pacientes con un estado avanzado. Estos fármacos presentan menor cantidad de efectos secundarios que los tratamientos clásicos y mayor comodidad de administración.

Con todo ello se cree conveniente seguir investigando para averiguar la causa principal de la enfermedad para que de este modo sea posible en un futuro, desarrollar un medicamento que consiga la cura del Parkinson.

12. BIBLIOGRAFÍA

- (1). Peñas Domingo, Esther (2015) *El libro blanco del Parkinson en España. Aproximación, análisis y propuesta de futuro*. [Consulta el 15 de febrero de 2017]. Disponible en: http://www.fedesparkinson.org/libro_blanco.pdf
- (2) LeMone P, Burke K. Enfermería médico-quirúrgica: pensamiento crítico en la asistencia del paciente. Vol II. 4ª ed. Madrid: Pearson Prentice Hall; 2009.
- (3) Fauci AS, Harrison TR. Harrison principios de medicina interna. 18ª ed. México [etc.]: McGraw hill; 2012.
- (4) García-Ramosa R, Valdésa EL, Ballesteros L, de Jesús S, Mirc P. Informe de la fundación del cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de Parkinson en España. Fecha de publicación: 2 de julio de 2013. Fecha de Consulta: 25 de febrero de 2017. Disponible en: <http://www.sen.es/component/attachments/download/175>
- (5) Medline Plus. Enfermedad de Parkinson: Esperanza en la investigación [database on the Internet]. Bethesda, Maryland: NIH 07-139s. Fecha de actualización 20 diciembre de 2016; fecha de consulta 25 de febrero de 2017. Disponible en: http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/parkinson_disease_spanish.htm
- (6). Beal MF. Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann. Neurol.* 2000; 38: 357-366.
- (7). Blake CI, Spitz E, Leehey M, Hoffer BJ, Boysn SJ. Platelet mitochondrial respiratory chain function in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2001; 12(1): 3-8.
- (8). Laso Javier F. Patología general: Introducción a la medicina clínica. 1ª ed. Barcelona: Masson; 2004.
- (9). Smith Y, Wichmann T, Factor SA, DeLong MR. Parkinson's disease therapeutics: new developments and challenges since the introduction of levodopa. *Neuropsychopharmacology.* 2012; 37: 213-246.
- (10). AlDakheel A, Kalia L V, Lang AE. Pathogenesis-Targeted, Disease-Modifying Therapies in Parkinson Disease. *Neurotherapeutics.* 2014; 11: 6-23.
- (11). Abraham N, Lieberman Jill, Marjama-Lyons MD, Gale Kittle R.N. National Parkinson Foundation: Medicines for Parkinson's disease. 19(1):10-22.
- (12). European Medicines Agency. EMA. Fecha de actualización: Julio 2011, fecha de consulta: 3 de marzo de 2017. Disponible: www.ema.europa.eu
- (13). Nuevo tratamiento eficaz contra el Parkinson. *Pharma Market.* Fecha publicación: 05. Julio de 2016. Fecha de consulta: 6 de marzo de 2017 Disponible en: www.phmk.es
- (14). Pr noticias. Bial lanza Ongentys, un tratamiento para el Parkinson. Año publicación: enero 2017. Fecha de consulta: 6 de abril de 2017. Disponible en: pr.noticias.com
- (15). European Medicines Agency. EMA. Fecha de actualización: febrero 2015, Fecha de consulta: 8 de abril de 2017 . Disponible: www.ema.europa.eu
- (16). Dhall R, Kreitzman DL. Advances in levodopa therapy for Parkinson disease: Review of Ritary (carbidopa and levodopa) clinical efficacy and safety. April 2016
- (17). Zambon Pharma. Xadago, sufinamida para pacientes con enfermedad de Parkinson. Fecha publicación:24/02/16
- (18). Informe de posicionamiento terapéutico PT-safinamida. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fecha publicación: 21 de enero de 2016.
- (19). Van Andel Institute. Diabetes drugs slows experimental Parkinson's disease progression human trials to begin next year. December 2016.
- (20). An experimental drug for Diabetes Mellitus could delay the progression of Parkinson's disease. Science Translational Medicine Metabolic Solutions Development Company (MSDC). December 2016.
- (21). Pagan F, Hebron, M. Valadez, EH, Torres-Yaghi, Y., Huang X, Mills R.R, Moussa C (2016). Introduction: *Journal of Parkinson's disease*, 6(3). 503-517.
- (22). Georgetown Medical Center. Announces phase II clinical trial of Nilotinib for Parkinson's disease. February 2017. Fecha de consulta: 15 de abril de 2017 Disponible en: <http://gumc.georgetown.edu/news/Georgetown-announces-phase-II-clinical-trial-of-nilotinib-for-parkinsons-disease>.

- (23). Medical Press. Fármaco prometedor para la enfermedad del parkinson. Fecha de publicación: Agosto de 2015. Fecha de consulta: 29 de abril de 2017. Disponible en: <https://www.medicalpress.es/farmaco-prometedor-para-la-enfermedad-de-parkinson-estudio-apoya-ensayos-clinicos/>
- (24). Futura santé. Parkinson, un médicament prometteur. Fecha de publicación: agosto 2015. Fecha de consulta: 29 de abril de 2017. Disponible en: <http://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-parkinson-medicament-prometteur-venu-ours-59337/>
- (25). Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 12:1314-1322.
- (26). Alegret M, Junqué C, Valdeonolo F, Vendrell P, Martí MJ. Obsessive-compulsive symptoms in Parkinson's disease. *Journal Neurology*. 2001; 70:394-396
- (27). Friedman JH. Parkinson's disease psychosis. 2010: A review article. *Parkinsonism Related Disord* 2010; 16:553-560.