



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**AVANCES EN LA FARMACOTERAPIA DEL PÁRKINSON**

Autor: Alba Arroyo Arcos

Fecha: junio/2019

Tutor: Karla Slowing Barillas

## ÍNDICE:

1	RESUMEN.....	3
2	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES .....	3
2.1	Etiología y patogenia de la enfermedad .....	4
2.1.1	Plegamiento erróneo de proteínas y su acumulación .....	4
2.1.2	Disfunción mitocondrial.....	4
2.2	Fisiopatología de la enfermedad.....	6
2.3	Sintomatología de la enfermedad .....	7
2.4	Tratamiento farmacológico clásico .....	7
3	OBJETIVOS.....	9
4	MATERIAL Y MÉTODOS .....	9
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
5.1	Nuevos tratamientos comercializados en España.....	9
5.1.1	Opicapona ( <i>Ongentys</i> ®).....	9
5.1.2	Carbidopa + Levodopa (Duodopa gel intestinal) .....	10
5.1.3	Apomorfina subcutánea (Apomorfina Archimedes) .....	10
5.1.4	Safinamida ( <i>XADAGO</i> ®).....	11
5.2	Tratamientos en revisión para su comercialización.....	11
5.2.1	carbidopa/levodopa oral de liberación mixta (IPX066) .....	11
5.2.2	Levodopa inhalada (CVT-301) .....	12
5.2.3	Apomorfina sublingual (APL-130277) .....	12
5.2.4	Amantadina retardada (ADS-5102) .....	13
5.3	Nuevos tratamientos en investigación .....	13
5.3.1	Levodopa/Carbidopa/entacapona (ODM-101).....	13
5.3.2	Antagonista dopaminérgico (IRL790) .....	13
5.4	Nuevas alternativas para frenar o enlentecer la enfermedad .....	14
5.4.1	Inmunización activa: vacunas AFFITOPE® (PD01A y PD03A) .....	14
5.4.2	Inmunización pasiva (PRX022) .....	14
5.4.3	Terapia génica con nanoanticuerpos (VH14 y NbSyn87).....	15
5.4.4	Terapia génica con VY-AADC .....	15
5.4.5	NPT-200-11 (Inhibidor) .....	16
5.4.6	Nilotinib (Inhibidor).....	16
5.4.7	Estimulación de la macroautofagia .....	16
5.4.8	PBT (fenilbutirato-triglicerido) .....	17
5.4.9	Células madre “reprogramadas” .....	17
5.4.10	Exosomas transportadores de dopamina .....	17
5.4.11	Neuroprotector NLY01 .....	17
5.4.12	Neuroprotector Espermina (poliaminas) .....	18
6.	CONCLUSIÓN.....	18
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	19

## Índice de abreviaturas

Abreviatura	Significado	Abreviatura	Significado
$\alpha$ -syn	Alfa-Sinucleína	SNc	Sustancia negra compacta
GPI	Globo pálido interno	FGFR3	Receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos
GPe	Globo pálido externo	G $\alpha$	Proteína G alfa
STN	Núcleo subtalámico	EMA	Agencia Europea de Medicamentos
SNr	Sustancia negra reticular	AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios

## 1 RESUMEN

El párkinson es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a más de 7 millones de personas en todo el mundo, se espera que dentro de 40 años el número de personas afectadas ascienda a 12 millones siendo la enfermedad grave más común. Hasta hace unos años, los tratamientos que existían se limitaban exclusivamente al control de los síntomas de la enfermedad, donde los pacientes respondían de manera eficaz al tratamiento en las primeras etapas. A medida que aumentaba la degeneración, los pacientes dejaban de responder al tratamiento farmacológico y la terapia se centraba en mejorar su comodidad y calidad de vida. La levodopa siempre ha sido el tratamiento base y se administra por vía oral junto con un inhibidor. Actualmente, se están investigando o están a punto de ser comercializados nuevos tratamientos con este principio activo pero con diferente forma farmacéutica, todos han demostrado mejorar las complicaciones motoras. En los últimos años, el enfoque del tratamiento ha cambiado a raíz del descubrimiento de una nueva diana farmacológica, la alfa-sinucleína ( $\alpha$ -syn). Evitar la formación de los agregados neurotóxicos de esta proteína en el cerebro, o eliminarlos, es una nueva forma de frenar o enlentecer la enfermedad. A día de hoy el párkinson no tiene cura, pero los últimos avances tienen como objetivo combatir la enfermedad desde su origen.

### *ABSTRACT*

*Parkinson's disease is a neurodegenerative disease that affects more than 7 million people around the world. It is expected that within 40 years the number of people affected increase to 12 million being the most common serious disease. Until a few years ago, the treatments that existed were limited exclusively to the control of the symptoms of the disease, patients responded effectively to treatment in the early stages. As the degeneration increased, the patients stopped responding to the pharmacological treatment and the therapy focused on improving their comfort and quality of life. Levodopa has always been the base treatment and is administered orally together with an inhibitor. Currently, new treatments with this active ingredient but with different pharmaceutical form are being investigated or are about to be commercialized, all have been shown to improve motor complications. In recent years, the treatment has changed due to the discovery of a new pharmacological target, alpha-synuclein. Avoid the formation of neurotoxic aggregates of this protein in the brain or eliminate them is a new way to stop or slow down the disease. Today, Parkinson's has no cure but the objective of the latest advances is to fight the disease from the origin.*

## 2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La enfermedad de Parkinson es un trastorno degenerativo, crónico y progresivo del sistema nervioso central <sup>[1]</sup>. Es el segundo trastorno neurodegenerativo en frecuencia después del

Alzheimer descrito por James Parkinson en 1819. En la enfermedad de Parkinson, se produce una degeneración de las vías nigroestriatal, nigroextraestriatal y otras vías no dopaminérgicas (colinérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas) [2]. La mayoría de los casos aparecen en la población a partir de los 60 años, pero se han identificado casos en individuos más jóvenes. La enfermedad puede tener varios orígenes, se ha asociado con factores ambientales y genéticos. Actualmente los estudios genéticos están en desuso, pero son importantes para identificar a personas con peligro de desarrollar la enfermedad [3].

## 2.1 Etiología y patogenia de la enfermedad

En el 85-90% de los casos se desconoce la causa por la que se produce la enfermedad de Parkinson. Numerosos estudios han relacionado los factores ambientales con la aparición de la enfermedad en personas mayores de 50 años, y los factores genéticos, con los casos de párkinson en edades tempranas. En la actualidad no está aprobado que un determinado factor ambiental cause la enfermedad, pero las personas que están expuestas a plaguicidas, viven en zonas rurales y beben agua de pozos tienen mayor riesgo de desarrollarla. Actualmente, se cree que la mayoría de los casos se producen debido a la teoría del “doble golpe”, donde tiene que existir la interacción entre un factor genético (confiere a la persona susceptibilidad de desarrollar la enfermedad) y un factor ambiental (exposición a un tóxico que produce interacciones epigenéticas o somáticas con el DNA). Según esta teoría, se necesita de ambos factores para que se desarrolle la enfermedad, si solo existe un factor la enfermedad no aparece.

Los factores participantes en la patogenia son: muerte celular, estrés oxidativo, neurotoxicidad por acumulación de calcio intracelular, inflamación y disfunción mitocondrial. Las mutaciones en las vías  $\alpha$ -syn, LRRK2 y PINK1/PARKIN son las más estudiadas ya que son fundamentales en el proceso de neurodegeneración. Existen dos posibles principales mecanismos patógenos que causan la enfermedad de Parkinson (plegamiento erróneo de proteínas y su acumulación, y disfunción mitocondrial) pero en ambos casos siempre se va a producir muerte celular debido a un proceso apoptótico o “suicida” mediado por señales [3].

### 2.1.1 Plegamiento erróneo de proteínas y su acumulación

Alfa-sinucleína es el componente principal de los cuerpos de Lewy (figura 1) y es el responsable de las formas raras familiares y de las formas de párkinson esporádico. Los cromosomas tienen una sola copia del gen que codifica para  $\alpha$ -syn “gen causal”, pero estudios realizados en familias con párkinson hereditario mostraron tres copias de este gen. La dosis extra del gen es la que se relaciona con la enfermedad de Parkinson en edades tempranas [1].

Las alteraciones en la estructura secundaria de las proteínas conducen a un mal plegamiento de la estructura terciaria. El plegamiento erróneo de  $\alpha$ -syn origina hojas con abundante beta (estructura secundaria), genera oligómeros y agregados tóxicos, y se polimeriza hasta formar los cuerpos de Lewy (placas amiloideas) que causan neurodegeneración y se extienden hasta las neuronas sanas. Se ha realizado un estudio donde se han implantado neuronas dopaminérgicas sanas en el cuerpo estriado de pacientes con la enfermedad de Parkinson, en las neuronas dopaminérgicas sanas aparecieron cuerpos de Lewy después del implante, por tanto, se llegó a la conclusión de que la proteína se había

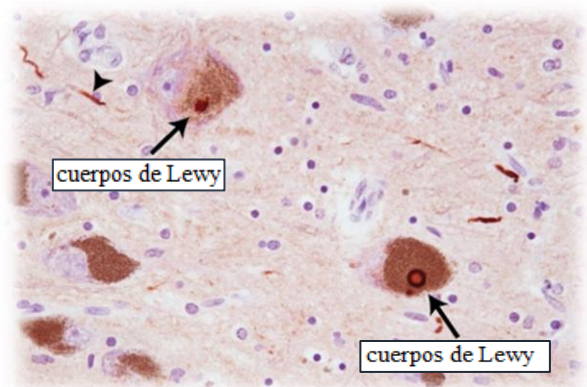


Figura 1: Cuerpos de Lewy en la sustancia negra de un paciente con la enfermedad de Parkinson teñidas con un anticuerpo policlonal dirigido contra los aminoácidos de alfa-sinucleína [1,1]

transferido de las neuronas enfermas a las sanas. La estrategia para evitar el daño que produce se basaría en aumentar la eliminación o evitar la acumulación de los agregados de  $\alpha$ -syn. Actualmente, también se están estudiando neuroprotectores.

En relación a la acumulación de proteínas, la parkina es una ubiquitina ligasa que une la ubiquitina a las proteínas con plegamiento erróneo para inducir el transporte al proteosoma para su degradación. Las mutaciones en la parkina impiden que los sustratos sean eliminados, acumulándose y produciendo daño en las neuronas dopaminérgicas. Además, en el proceso de eliminación de las proteínas existe una hidrolasa (UCH-L1) que se encarga de separar la ubiquitina de la proteína para que penetre en el proteosoma. Una mutación en esta hidrolasa produce también la acumulación de las proteínas y el daño neuronal <sup>[3]</sup>.

### 2.1.2 Disfunción mitocondrial

La destrucción de las mitocondrias a través de la macroautofagia / autofagia ha sido reconocida como una de las principales vías de degradación de las proteínas mitocondriales desde su descubrimiento hace más de cincuenta años <sup>[4]</sup>. PINK1 es una proteína que se encuentra anclada en la membrana externa de la mitocondria, su deficiencia hace que las mitocondrias no sean eliminadas y se acumulen produciendo estrés oxidativo (factor participante en la patogenia de la enfermedad de Parkinson) en las neuronas dopaminérgicas. También, se ha demostrado que los defectos en el complejo I de la cadena respiratoria en las neuronas del sistema nervioso central producen especies reactivas de oxígeno que conducen al estrés oxidativo de la célula, otro factor participante en la patogenia.

La enfermedad de Parkinson que se desarrolla en edades tempranas está relacionada con mutaciones en PINK1 y PARK1 <sup>[1]</sup>, pero existen otras mutaciones que también se relacionan con la aparición temprana de la enfermedad y son mutaciones en los genes:

- LRRK2

El gen LRRK2 se trata de un “gen asociado” que aumenta la probabilidad de padecer la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades como la demencia. El gen está asociado con la herencia autosómica dominante de la enfermedad <sup>[1]</sup>. Este gen codifica para una enzima cinasa. El incremento anormal de la actividad de la cinasa (encima que se encarga de fosforilar proteínas) debido a mutaciones es la causa de la enfermedad de Parkinson entre un 3-4% de los casos. Los últimos estudios han demostrado que, independientemente de la mutación, la activación de la cinasa LRRK2 de tipo salvaje contribuye de manera importante en la patogenia, lo que sugiere que la inhibición de su actividad será útil en pacientes con la enfermedad <sup>[5]</sup>. El problema originado es que los inhibidores de las cinasas son tóxicos y la mayoría de los pacientes no tienen mutaciones en dicho gen <sup>[3]</sup>

- GBA

Otra causa por la que se entorpece o anula la eliminación de las proteínas es debido a la enfermedad de Gaucher. En esta enfermedad, se produce una mutación en el gen GBA que codifica para la enzima glucocerebrosidasa. Los pacientes con esta enfermedad, presentan un mayor peligro de desarrollar la enfermedad de Parkinson debido a una alteración en la autofagia y disfunción lisosómica produciéndose finalmente la acumulación de proteínas y la posterior neurodegeneración.

Además de todas las mutaciones que están relacionadas con la enfermedad de Parkinson, con el envejecimiento, las neuronas dopaminérgicas cambian de estimulación pasando de ser estimuladas con sodio a ser estimuladas con calcio, este cambio hace que se produzca una neurotoxicidad en las neuronas dopaminérgicas por acumulación de calcio intracelular, siendo este calcio uno de los factores participantes en la patogenia <sup>[3]</sup>.

## 2.2 Fisiopatología de la enfermedad

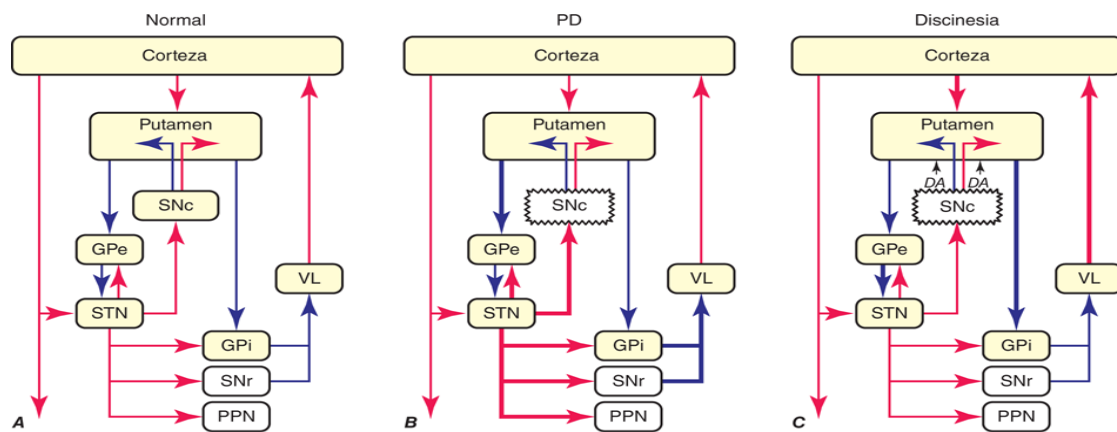


Figura 2: Organización de los ganglios basales en el paciente normal (A), enfermedad de Parkinson (B) y discinesias inducidas por levodopa (C). Las conexiones inhibitorias están marcadas con flechas azules, y las excitatorias, con flechas rojas [3].

El origen del movimiento voluntario procede de la corteza cerebral. Los impulsos van desde la corteza motora hasta la medula espinal. Las dos vías que transmiten estos impulsos a la medula son el sistema piramidal, que permite realizar movimientos poco finos y torpes, y el sistema extrapiramidal. Se necesita del trabajo conjunto de ambas vías para que se realice correctamente el movimiento. (Figura 2) Las neuronas del cuerpo estriado que proyectan al globo pálido interno y a la sustancia negra reticular tienen receptores para la dopamina de tipo D1, que son activadores. Las neuronas que proyectan al globo pálido externo tienen receptores de tipo D2, que son inhibidores. Por tanto, la dopamina estimula el movimiento por ambas vías ya que activa la vía directa e inhibe la vía indirecta [2] [3].

VÍA DIRECTA		VÍA INDIRECTA	
Fisiológico	Enfermedad de Parkinson	Fisiológico	Enfermedad de Parkinson
GPI y SNr ejercen un efecto inhibitorio sobre el tálamo. Cuando se activa esta vía, el cuerpo estriado inhibe GPI y SNr, por lo que se está inhibiendo su efecto inhibitorio. El tálamo deja de estar inhibido y libera glutamato que actúa sobre la corteza motora. El resultado final es la facilitación del movimiento.	Al disminuir la cantidad de dopamina, está disminuida la actividad inhibitoria que las neuronas ejercen sobre GPI y SNr originándose una hiperactividad de éstas sobre el tálamo. El resultado final es la inhibición del tálamo y del movimiento.	El cuerpo estriado tiene conexiones inhibitorias con GPe, que a su vez, inhibe a STN que presenta conexiones activadoras con GPI y SNr. Cuando se activa esta vía el cuerpo estriado inhibe GPe. Al estar GPe inhibido, se inhibe la inhibición sobre STN que libera glutamato a GPI y SNr produciendo un efecto activador, por lo que su acción sobre el tálamo es inhibir la liberación de GABA. El resultado final es la inhibición del movimiento.	El déficit de dopamina origina una excesiva inhibición de las neuronas del GPe producida por una hiperactividad de las neuronas estriatales. Se produce una hiperactividad del núcleo subtalámico, aumentando la actividad de GPI y SNr. El tálamo está inhibido por lo que se inhibe el movimiento en la corteza motora.

En la enfermedad de Parkinson la pérdida de las neuronas de la sustancia negra produce un desequilibrio entre la vía directa e indirecta, predominando la indirecta. Este desequilibrio es el responsable de los síntomas de la enfermedad

### 2.3 Sintomatología de la enfermedad

La enfermedad de Parkinson se desarrolla en los pacientes de manera progresiva, no afecta a todos por igual y la velocidad de evolución es diferente en cada paciente. Las personas del entorno son las primeras que pueden notar los síntomas tempranos de la enfermedad. Suele afectar a un solo lado del cuerpo, pero a medida que evolucionan los síntomas, se ven afectados ambos lados. Los cuatro síntomas primarios de la enfermedad de Parkinson también conocidos como “**signos cardinales**” son:

- Temblor: es lento y rítmico, suele aparecer en una mano aunque en algunas ocasiones afecta primero al pie o la mandíbula. Este temblor aparece en reposo, mejora con el movimiento intencionado y desaparece durante el sueño. No aparece en todos los pacientes
- Rigidez muscular: resistencia a mover las extremidades. Durante la enfermedad, los músculos se encuentran constantemente tensos y contraídos.
- Bradicinesia: es el retardo y pérdida del movimiento espontáneo y automático. Es uno de los síntomas que más afecta al paciente en el día a día.
- Inestabilidad postural/alteraciones en la locomoción: los enfermos pierden el equilibrio fácilmente y con el paso del tiempo adoptan una postura encorvada en la que los hombros están caídos y la cabeza, inclinada. A veces suelen dar pasos rápidos y cortos (festinación) con dificultad para pararse, pueden aparecer episodios de bloqueo donde los pies permanecen pegados al suelo.

Existen otras manifestaciones motoras (disfagia, cambios en el habla, disminución del parpadeo, facies de máscara y micrografía) y manifestaciones no motoras (hipotensión ortostática, problemas urinarios o estreñimiento, depresión, disfunción sexual, demencia, problemas para dormir, dolor, fatiga, pérdida de energía, pérdida del olfato, cambios en la piel y cambios emocionales) que pueden aparecer en la enfermedad pero no se puede predecir cuáles aparecerán y con qué intensidad <sup>[1] [2] [3]</sup>

### 2.4 Tratamiento farmacológico clásico

LEVODOPA (Base del tratamiento de la enfermedad de Parkinson desde 1960)	
FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMICA	<p><u>Absorción</u>: en el yeyuno proximal por un transportador específico y saturable compartido por aminoácidos neutros grandes (la absorción es menor tras la ingesta de alimentos ricos en proteínas). La dopamina no se administra como tratamiento, está protonada, y no atraviesa la barrera hematoencefálica. <u>Metabolismo periférico</u>: L-aa descarboxilasa aromática (LAAD) que metaboliza la levodopa antes de alcanzar el sistema nervioso central, motivo por el que la levodopa se administra con un inhibidor de la encima LAAD (carbidopa o benserazida). <u>Semivida</u>: muy baja (60-90min). Cuando se introduce por primera vez la terapia con levodopa los beneficios del fármaco duran muchas horas, pero cuando la enfermedad avanza, los pacientes comienzan a experimentar complicaciones <sup>[2] [6] [3]</sup>.</p>



<b>COMPLICACIONES MOTORAS INDUCIDAS</b>	<p><u>Discinesias:</u> Movimientos involuntarios de la respuesta motora. Los pacientes pueden experimentar: <u>discinesias de pico de dosis o beneficio</u> (en el momento de máximo beneficio clínico y a las concentraciones máximas en plasma) y <u>discinesias difásicas</u> (cuando los niveles de fármaco en sangre están aumentando o disminuyendo).</p> <p><u>Fluctuaciones “on” y “off”:</u> las fluctuaciones “on” son episodios en los que el fármaco ejerce su acción terapéutica y las fluctuaciones “off” son episodios en los que el fármaco no ejerce su acción terapéutica y las características de la enfermedad de Parkinson vuelven. Lo más común es el <u>“off” matutino</u> (retardo en hacer efecto la primera dosis que se administra por la mañana) y <u>wearing off</u> (disminución del efecto de la medicación entre tomas) <sup>[2] [6] [3]</sup>.</p>
-----------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS ERGÓTICOS (Bromocriptina y Cabergolina) Y NO ERGÓTICOS (Apomorfina, Ropirinol, Prampirexol y Rigotina)**

<b>EFFECTOS SECUNDARIOS:</b>	<p><u>Agudos:</u> náuseas, vómitos e hipotensión ortostática (se pueden evitar haciendo un ajuste lento de la dosis).</p> <p><u>Graves:</u> edema periférico, hipersomnolencia (al inicio del tratamiento), alucinaciones (más frecuente en ancianos), y trastornos del control de impulsos (juego patológico, la hipersexualidad, el consumo de alimentos y la compra de objetos). Además, los ergóticos están asociados con efectos adversos graves como fibrosis cardiovascular, retroperitoneal y pleuropulmonar (afinidad por los receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2B</sub>) <sup>[2] [3]</sup>.</p>
<b>VENTAJAS FRENTE A LEVODOPA</b>	Actúan independientemente de las neuronas dopaminérgicas degeneradas (no necesitan metabolizarse), no compiten con los aminoácidos para absorberse (se administran con la dieta habitual) y tienen una semivida mayor <sup>[2] [3]</sup> .

**INHIBIDORES DE LA MAO-B (Selegilina y la rasagilina)**

<b>VENTAJAS</b>	Son tolerados de manera satisfactoria, acortan el tiempo “off” de la levodopa, <u>no inhiben a MAO-A</u> (la inhibición de esta isoforma impide el metabolismo de la tiramina en el intestino, lo que produce, una reacción de hipertensión arterial tiramínica), Inhiben el metabolismo oxidativo de la dopamina (evitan el estrés oxidativo) y tienen capacidad antiapoptótica (se lo confiere el anillo de propagil) <sup>[2] [3]</sup> .
<b>INCONVENIENTES:</b>	Generan beneficios antiparkinsonianos insignificantes cuando se utilizan solos en las etapas incipientes de la enfermedad, intensifican las discinesias en sujetos que reciben levodopa (la situación puede controlarse al ajustar en fracciones cada vez menores su posología) y tienen un mayor riesgo de reacción serotoninérgica en individuos que reciben de manera concomitante inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina <sup>[2] [3]</sup> .



<b>INHIBIDORES DE LA COMT (entacapona y tolcapona)</b>	
<b>VENTAJAS</b>	Aumenta la biodisponibilidad de levodopa en el cerebro y mejora, en algunos casos, el control de los síntomas motores de los pacientes <sup>[2][3]</sup> .
<b>EFFECTOS SECUNDARIOS:</b>	Nauseas, vómitos e intensificación de las discinesias (se pueden controlar con una disminución de la dosis). Con la tolcapona se ha descrito la presencia de diarrea intensa y efectos tóxicos letales en el hígado <sup>[2][3]</sup> .

### **3 OBJETIVOS**

Los avances que han ido apareciendo a lo largo de los años han demostrado nuevas formas de enfocar el tratamiento en los enfermos de Parkinson, por tanto, en esta revisión bibliografía el objetivo es conocer los nuevos tratamientos que han llegado, los que están por llegar y las nuevas estrategias para conseguir frenar o entretener la enfermedad, para que dentro de unos años y dependiendo de la fase en la que se encuentre cada paciente, se pueda tener el tratamiento más adecuado y mejorar la calidad de vida de todos los enfermos.

### **4 MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de una revisión bibliográfica en la que se han utilizado publicaciones científicas en bases de datos como Pubmed y ScienceDirect usando como palabras clave “*Parkinson's Disease*”, “*treatment*”, “*therapy*” y sus combinaciones. Se ha consultado información del centro online de medicamentos de la AEMPS (CIMA) y libros electrónicos. También, se han tenido en cuenta los ensayos clínicos que se están realizando actualmente (clinicaltrials) de los que todavía no hay suficientes resultados pero son prometedores. Toda la información usada abarca mayoritariamente el año 2018 y 2019.

### **5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

#### **5.1 Nuevos tratamientos comercializados en España**

##### **5.1.1 Opicapona (*Ongentys*®)**

Es un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) de tercera generación aprobado recientemente en la Unión Europea como terapia complementaria a los preparados de levodopa en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras al final de la dosis. La eficacia del fármaco administrado una vez al día (vida media larga) se ha investigado en dos grandes ensayos clínicos, BIPARK-I y BIPARK-II. Las ventajas que presenta son:

- Muy bien tolerado por los pacientes
- No produce hepatotoxicidad, a diferencia de la tolcapona.
- Reduce el tiempo de los episodios “off” y aumenta el tiempo “on” frente al placebo sin discinesias discapacitantes.
- Se puede administrar junto con IMAO-B, agonistas dopaminérgicos, amantadina y anticolinérgicos, además de la levodopa. Nunca se puede combinar con otro ICOMT.

Haciendo cambios en el tratamiento de los pacientes durante el ensayo clínico, se observó que los enfermos tratados con placebo al pasar a opicapona el tiempo de los episodios “off” se redujo en más de 50 minutos. Y los pacientes que cambiaron de entacapona a opicapona consiguieron una reducción de casi 40 minutos. Además, el tratamiento con 50mg de opicapona administrados una vez al día consiguió, tras un año de tratamiento, una reducción del tiempo “off” de unas 2 horas al día. Por lo tanto, se llegó a la conclusión de que el beneficio se mantiene hasta un año sin necesidad de añadir otro tratamiento o cambiar la dosis de levodopa. El efecto adverso más observado fue la discinesia, que se resolvió haciendo un

ajuste de dosis. Actualmente, es considerado un fármaco seguro ya que no se observaron efectos adversos graves <sup>[7] [8]</sup>.

### 5.1.2 Carbidopa + Levodopa (Duodopa gel intestinal)

A medida que avanza la enfermedad de Parkinson, los terminales dopaminérgicos se van perdiendo por lo que la concentración de dopamina en el cuerpo estriado depende de la disponibilidad periférica de levodopa. Se planteó así la hipótesis de aportar de manera continua levodopa para evitar el resurgimiento de las complicaciones motoras <sup>[2] [3]</sup>. Duodopa gel intestinal se trata de un tratamiento para pacientes en estado avanzado con fluctuaciones motoras graves e hiperkinesia o discinesia cuando las combinaciones de medicamentos disponibles para el Parkinson no han proporcionado resultados satisfactorios. La dosis total diaria de Duodopa se compone de tres dosis ajustadas individualmente: dosis matinal, dosis de mantenimiento y dosis adicionales en bolo, aprobada para usarse durante un máximo de 16 horas al día en infusión continuada.

Un nuevo estudio, ha demostrado beneficios cuando se usa como infusión continua durante 24 horas para el tratamiento de: acinesia nocturna severa, caídas durante el día, congelación de la marcha y mala calidad del sueño. Las opciones de tratamiento para estas complicaciones motoras son: amantadina, infusión de apomorfina durante 24 horas y la estimulación cerebral profunda. Se ha visto que estos tratamientos no son adecuados para todos los pacientes o no están disponibles, por lo tanto, como alternativa el paciente puede recibir 24 horas de infusión.

Un último estudio realizado en un grupo de pacientes tratados con Duodopa 24 horas al día con un ritmo de infusión bajo durante la noche demostró que el tiempo diario de discinesias se redujo en la mayoría de los pacientes, pero ningún paciente las empeoró. También se observó una mejoría en la acinesia nocturna, matutina y en los bloqueos de la marcha. Durante el estudio, una gran parte de los pacientes presento un déficit en vitamina B6 y B12 requiriendo suplementos, hay que tener especial cuidado con estas deficiencias ya que pueden desencadenar polineuropatías.

Actualmente, se ha llegado a la conclusión de que si el paciente presenta falta de respuesta con 16 horas al día de tratamiento hay posibilidad de aumentar a 24 horas de infusión si está medicamente justificado y siempre teniendo en cuenta los efectos adversos que podrían aparecer <sup>[9]</sup>.

### 5.1.3 Apomorfina subcutánea (Apomorfina Archimedes)

Es una terapia establecida para pacientes con fluctuaciones motoras no controladas con la medicación oral. Se llevó a cabo un estudio para evaluar la seguridad y eficacia comparándolo con el placebo. La administración de apomorfina causa náuseas, vómitos y mareos, por tanto, tres días antes de comenzar se administró a los pacientes domperidona.

El mayor inconveniente fueron los efectos adversos, de mayor a menor porcentaje son: nódulos en la piel, náuseas, somnolencia, irritación en la zona de la inyección, discinesias, dolor de cabeza e insomnio. Por otro lado, hay algún paciente que desarrolló hipersexualidad, psicosis y alucinaciones que se resolvieron al disminuir la dosis. Los pacientes al finalizar este estudio podían pasar a otra fase donde iban a recibir apomorfina en infusión durante más tiempo para comprobar el manejo de los nódulos (este estudio aún no está publicado).

La conclusión final del estudio fue que a los tres meses de tratamiento se redujo el tiempo de los episodios “off” en 2,47 horas frente al placebo, por lo que aumentó el tiempo “on” sin discinesias o con discinesias pero no discapacitantes.

Actualmente no se han desarrollado estudios comparativos frente a levodopa/carbidopa gel en infusión pero si se ha llegado a la conclusión de que la apomorfina es fácilmente reversible y menos invasiva que el gel <sup>[10]</sup>.

La apomorfina subcutánea en infusión se puede utilizar junto con otras terapias en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada para asegurar el control adecuado de los síntomas motores. A día de hoy, unas de las terapias que se está usando es la estimulación cerebral profunda (procedimiento quirúrgico que consiste en la implantación de unos electrodos dentro del cerebro para controlar movimientos y bloquear señales nerviosas anormales), pero hay veces que esta terapia no es suficiente y con el paso de los años puede perder efectividad, en estos casos, la apomorfina administrada de manera conjunta ya sea solo como situación temporal o indefinida es una buena opción ya que mejora la calidad de vida de los pacientes [11].

Un pequeño estudio piloto realizado en la universidad demuestra que el tratamiento continuo en monoterapia con apomorfina subcutánea parece ser una buena opción terapéutica para la enfermedad de Parkinson avanzada. El principal beneficio de esta terapia se debe a una reducción significativa en los episodios "off" diarios de los pacientes. La terapia se tolera bien ya que los posibles efectos secundarios son fácilmente manejables, generalmente mediante un ajuste de dosis. Se recomienda el ingreso hospitalario bajo la supervisión de un neurólogo experimentado al comenzar la terapia y, posteriormente, establecer el régimen terapéutico del paciente [12].

#### **5.1.4 Safinamida (XADAGO®)**

Es una terapia oral complementaria a una dosis de levodopa sola o en combinación con otros medicamentos, aprobada por la unión europea para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson fluctuante en la etapa media/tardía. Se trata de un derivado de becilamino con múltiples mecanismos de acción y propiedades antiparkinsonianas y anticonvulsivantes. Proporciona una inhibición altamente selectiva y reversible de MAO-B, bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje y modula los canales de calcio con inhibición de la recaptación de dopamina y la modulación de la liberación de glutamato que involucra sistemas tanto dopaminérgicos como glutaminérgicos. En pacientes con enfermedad de Parkinson, se ha demostrado que mejora significativamente el tiempo "on" sin discinesias y las fluctuaciones motoras cuando se usa como un complemento de la L-dopa durante años. También, ha mostrado resultados positivos en el tratamiento de algunos trastornos del sueño, estado de ánimo y en el dolor. Por lo tanto, se ha visto que tiene un papel muy importante en el tratamiento de los síntomas no motores ya que son síntomas heterogéneos que tienen mucho impacto en la calidad de vida de los pacientes y cuidadores. Podría considerarse una opción terapéutica incluso en las primeras etapas de las fluctuaciones [13].

## **5.2 Tratamientos en revisión para su comercialización**

### **5.2.1 Carbidopa/levodopa oral de liberación mixta (IPX066)**

Se trata de una formulación que contiene una mezcla de levodopa de liberación inmediata y retardada junto con carbidopa, es decir, una parte de los principios activos se libera inmediatamente mientras que el resto lo hace de forma gradual, con esto se consigue que los niveles de levodopa sean más constantes en sangre.

En un estudio en fase III, IPX066 fue más eficaz que el placebo ya que mejoró los síntomas motores y permitió al paciente una mejora en las actividades de la vida diaria después de 30 semanas de tratamiento. Se redujo significativamente la duración de los episodios "off" en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada en comparación con pacientes que fueron tratados con levodopa/carbidopa oral de liberación inmediata.

Los efectos adversos más comunes fueron: náuseas e insomnio en pacientes con enfermedad de Parkinson precoz, y discinesias, en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. El comité de medicamentos de uso humano de la EMA (agencia europea del medicamento)

decidió que los beneficios son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su uso en la unión europea. En EEUU ya está comercializado con el nombre Rytary® <sup>[14][15]</sup>.

### 5.2.2 Levodopa inhalada (CVT-301)

Formulación inhalada de levodopa. Se trata de un aerosol en polvo seco que se administra con el inhalador ARCUS (sistema de administración pasivo que se ha sometido a pruebas clínicas exhaustivas para la administración de agentes inhalados que van desde moléculas pequeñas a proteínas) una dosis precisa de L-Dopa a los pulmones. Las ventajas de ser inhalado son: elevada biodisponibilidad sistémica, rápido inicio de acción, evita el efecto de primer paso y beneficia a los sujetos que temen las inyecciones, ya que el único tratamiento anterior disponible es un agonista dopaminérgico, la apomorfina, que se administra vía subcutánea en pen y requiere la administración conjunta de un antiemético (domperidona) para las náuseas y los vómitos.

Se han realizado varios estudios para demostrar la seguridad y eficacia del nuevo tratamiento. En un estudio en fase IIa, la formulación CVT-301 fue capaz de producir un rápido aumento de la concentración plasmática de levodopa en comparación con levodopa/carbidopa oral. El único efecto adverso más relevante fue la tos y no se informó de ningún efecto adverso grave. En el estudio en fase IIb se asignaron aleatoriamente pacientes a los que se trató con levodopa inhalada o con un placebo, tras cuatro semanas se hicieron pruebas de función pulmonar por espirometría y en todos los casos se demostró que el tratamiento con CVT-301 no está asociado con una obstrucción aguda del flujo de aire <sup>[6]</sup>.

El último ensayo realizado mostró resultados que respaldan los hallazgos de los estudios anteriores, se trata de un estudio en fase III en el que los pacientes reciben CVT-301 a diferentes dosis, o bien, placebo. El objetivo fue que tras doce semanas de tratamiento se observase una reducción en la puntuación de la escala UPDRS (una escala de puntuación motora unificada en la enfermedad de Parkinson en la que cuanto mayor sea la reducción de la puntuación en la escala, mayor es la mejoría de la afectación motora). Se observó que la dosis más alta (84mg) fue la más eficaz y los pacientes mantuvieron la respuesta al fármaco hasta 60 minutos después de la dosificación consiguiendo una reducción de más de 10 puntos en la escala UPDRS. Tras 60 minutos, más de la mitad de los pacientes estaban en episodio “on”. En relación a los efectos secundarios, los presentaron en mayor porcentaje los pacientes que había recibido CVT-301 a dosis altas. La tos fue el más frecuente, pero aparecieron otros como la infección respiratoria, náuseas, caídas y discinesias, solo un porcentaje muy pequeño de pacientes presentaron hipotensión y fibrilación auricular (los investigadores los clasificaron como posible relación con el tratamiento) <sup>[16]</sup>.

CTV-301 actualmente es un desarrollo prometedor para el rápido rescate de los pacientes con episodios “off” con pocos efectos adversos. Después de varios años en investigación, la FDA ha aprobado el inhalador de levodopa INBRIJA para su comercialización en EEUU, se espera que a finales del año 2019 inicios del 2020 el inhalador pueda estar disponible. La compañía que desarrolló la terapia presentó la solicitud de autorización para la comercialización a la EMA, por lo tanto, se espera que en un futuro próximo se apruebe en Europa.

### 5.2.3 Apomorfina sublingual (APL-130277)

APL-130277 está formada por una tira de dos capas, una de las capas contiene apomorfina y la otra capa contiene un tampón que neutraliza rápidamente la generación de ácido durante la absorción del fármaco para evitar la irritación de la mucosa, mientras que al mismo tiempo, potencia la permeabilidad. Los primeros estudios en pacientes demostraron que se trata de un método rápido y fiable para tratar los episodios “off”. La apomorfina ha sido muy difícil de desarrollar para el uso clínico, ya que la apomorfina hidrocloreto usada en la formulación es acida y eso ha contribuido a dificultades en el proceso de desarrollo de los fármacos. Se

realizaron estudios en animales y la formulación no produjo irritación de la mucosa cuando se administró hasta 3 veces al día durante 28 días consecutivos <sup>[17]</sup>.

En general, más de la mitad de los pacientes que participaron en el ensayo clínico presentaron efectos adversos, los más comunes fueron mareos, somnolencia y náuseas. Un porcentaje muy pequeño presentó efectos adversos más graves como trastorno del equilibrio y apatía. El desarrollo de alucinaciones, discinesias e hipotensión ortostática ocurrió en algún paciente puntual del estudio por lo que se catalogó como raro <sup>[18]</sup>.

A día de hoy, la FDA se ha negado a aprobar APL-130277 y ha emitido una carta de respuesta completa en la que solicita información adicional, pero no nuevos ensayos clínicos. La farmacéutica encargada de la formulación se ha comprometido a trabajar con la FDA para atender a sus solicitudes y para que puedan llevar así la apomorfina a los pacientes tan pronto como sea posible.

#### **5.2.4 Amantadina retardada (ADS-5102)**

Se trata de una formulación de amantadina en capsulas de liberación prolongada que se administra a la hora de dormir para que las concentraciones sean altas al despertar y durante todo el día, y bajas por la noche, ya que las complicaciones motoras (discinesias y episodios “off”) suelen aparecer por la mañana y durante el día cuando los pacientes toman levodopa. Los estudios preclínicos y clínicos sugieren que la liberación inmediata de amantadina administrada tres veces al día puede reducir las discinesias en la enfermedad de Parkinson, pero dosis muy altas, están relacionada con efectos adversos en el sistema nervioso central. En los estudios realizados con ADS-5102, a pesar de que la dosis de amantadina usada era alta, las reacciones adversas más frecuentes fueron alucinaciones, mareos, sequedad de boca, edema, estreñimiento e hipotensión ortostática. Durante el día, se consiguen alcanzar concentraciones plasmáticas de 1-1,4 veces más altas en comparación con la amantadina convencional. Por lo tanto, la eficacia de reducir la discinesia, el tiempo off y su tolerabilidad pueden ser debido al perfil farmacocinética único de ADS-5102 <sup>[19]</sup>.

### **5.3 Nuevos tratamientos en investigación**

#### **5.3.1 Levodopa/Carbidopa/entacapona (ODM-101)**

Se trata de una nueva estrategia para tratar las fluctuaciones motoras. En la práctica clínica se usa Stalevo®, que contiene levodopa/carbidopa en proporción 4:1 junto con entacapona. Se planteó una hipótesis inicial en la que si aumentamos la dosis del inhibidor, carbidopa, se podría conseguir más efecto con la misma dosis de levodopa. Los ensayos realizados en un estudio en fase II de esta nueva estrategia demostraron que sí. Los resultados obtenidos fueron: reducción de los periodos “off” (algo menos de una hora) en los pacientes tratados con ODM-101 en comparación con los pacientes tratados con Stalevo y un incremento del tiempo “on” sin discinesias discapacitantes. En pacientes con una alta actividad de la encima COMT, debido a su genotipo, se redujo más el tiempo “off” que con tratamiento de Stalevo®. Los efectos secundarios más frecuentes fueron las náuseas, discinesias, mareos, cefalea, diarrea y ansiedad. Este estudio ha demostrado que no solo es importante la dosis de levodopa que se administre, también es importante conseguir que la mayoría no sea degradada aumentando así la biodisponibilidad y consiguiendo un mayor efecto <sup>[20]</sup>.

#### **5.3.2 Antagonista dopaminérgico (IRL790)**

Es un fármaco que pertenece a una nueva clase de agentes activos del sistema nervioso central llamados estabilizadores psicomotores. In vitro, IRL790 actúa como un antagonista de los receptores D3 de la dopamina, y por lo tanto, podría mejorar las discinesias. En modelos animales se ha demostrado repetidamente que el tratamiento crónico con levodopa induce un aumento en la expresión del receptor D3 de dopamina, este aumento está relacionado con las

discinesias. También se ha demostrado en ratas lesionadas que IRL790 suprime de forma prolongada los movimientos involuntarios en animales y presenta propiedades antipsicóticas demostradas en modelos preclínicos. En un ensayo en fase I los investigadores probaron dosis ascendentes de fármacos en voluntarios sanos, demostrando un buen perfil de seguridad y no aparecieron efectos adversos graves incluso a las dosis más altas. Posteriormente, se desarrolló un ensayo clínico en fase Ib para determinar la seguridad y eficacia del fármaco en pacientes con discinesias inducida por el tratamiento con levodopa, el problema del estudio fue que eran muy pocos paciente e incluso durante el ensayo clínico algunos de los participantes tuvo que abandonarlo por disnea, edema y enrojecimiento de un pie. En el resto de pacientes, el fármaco fue bien tolerado presentando efectos adversos de poca gravedad como cefalea, astenia o fatiga. Por lo tanto, IRL790 es un fármaco seguro y bien tolerado que indica una nueva forma de aliviar los efectos adversos relacionados con el tratamiento a largo plazo con levodopa

Actualmente, se está realizando un nuevo ensayo en fase II (NCT03368170) con un mayor número de pacientes. El propósito principal del ensayo es investigar si el fármaco administrado como tratamiento adyuvante puede reducir las discinesias. El ensayo también ayudará a establecer la dosificación más óptima del compuesto <sup>[21]</sup>.

## **5.4 Nuevas alternativas para frenar o enlentecer la enfermedad**

### **5.4.1 Inmunización activa: vacunas AFFITOPE® (PD01A y PD03A)**

Estas vacunas han demostrado que inducen anticuerpos que atacan preferentemente a la  $\alpha$ -syn agregada que forma las fibrillas. Se han realizado dos estudios clínicos (NCT02216188 y NCT02267434) donde el objetivo principal era mostrar la seguridad, tolerabilidad y la capacidad de general una respuesta inmune del tratamiento. En general, las vacunas han demostrado no tener efectos adversos graves o sospechas de reacciones adversas graves. Las vacunas inducen respuesta inmune y producen anticuerpos que se detectan en sangre y en el sistema nervioso central (que aparezcan en el líquido cefalorraquídeo indica que podrían actuar contra la alfa-sinucleína depositada en el cerebro).

### **5.4.2 Inmunización pasiva (PRX022)**

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado diseñado para actuar frente al extremo C de las formas agregadas neurotóxicas de  $\alpha$ -syn. El anticuerpo tiene una afinidad mucho mayor por formas agregadas de  $\alpha$ -syn que por las monoméricas y es capaz de acceder al sistema nervioso central, ya que los niveles detectados en líquido cefalorraquídeo se correlacionan con los niveles de suero del paciente semanas después de la terapia. Al final lo que se consigue es protección neuronal y una progresión de la enfermedad mucho más lenta. Ensayos *in vivo* e *in vitro* realizados con modelos murinos homólogos (9E4), ha demostrado que el anticuerpo homólogo bloqueó la transmisión célula a célula de alfa-sinucleína, redujo su patología intracelular, protegió contra la pérdida sináptica y mejoró el déficit de comportamiento cognitivo y motor.

Se realizó un ensayo clínico doble-ciego controlado con placebo administrando dosis ascendentes del anticuerpo. El objetivo principal del estudio fue evaluar la seguridad y tolerabilidad del anticuerpo monoclonal en pacientes con la enfermedad de Parkinson.

Los resultados del estudio demostraron que fue seguro y bien tolerado por los pacientes ya que no hubo efectos adversos serios ni fallecimientos. Los efectos adversos que aparecieron fueron estreñimiento, reacción en el lugar de infusión, diarrea, edema periférico, cefalea, infección respiratoria y síndrome del dolor post-lumbar, sin embargo, en el grupo de pacientes que recibieron la mayor dosis de PRX022 desarrollaron una reacción en el lugar donde se realiza la infusión y tuvieron que abandonar el estudio. Además, se recogieron datos sobre los signos vitales, exploración física, neurológica, cardíaca y pruebas de laboratorio donde al

final, ninguno mostró complicaciones y no se detectaron anticuerpos contra PRX002 (producen una neutralización de la terapia). El tratamiento mostró:

- Un aumento de la actividad dopaminérgica cerebral frente al placebo
- Una Reducción drástica de los niveles de  $\alpha$ -syn libre en suero en los tratados con PRX002 frente al placebo <sup>[22]</sup>.

Actualmente se está realizando un ensayo clínico (NCT03100149) para demostrar desde un punto de vista clínico si el anticuerpo monoclonal es capaz de frenar la progresión del párkinson ya que a día de hoy no existen pruebas de imagen para detectar los depósitos de  $\alpha$ -syn en el tejido cerebral.

### 5.4.3 Terapia génica con nanoanticuerpos (VH14 y NbSyn87)

Los nanoanticuerpos son fragmentos de anticuerpos de un solo dominio capaces de unirse con la misma especificidad que un anticuerpo. Tienen como objetivo dirigirse al interior de la célula e impedir la inducción intracelular de proteinopatías en el cerebro, de esta manera, se está actuando más precozmente evitando que el problema se expanda. Los nanoanticuerpos que están probándose son: VH14 y NbSyn87. Son seleccionados y probados *in vitro* para dirigirse contra diferentes formas de presentación de la alfa-sinucleína (formas oligoméricas, monoméricas, protofibrilares y fibrilares). Un trabajo publicado realizado con un modelo de rata *in vivo* intenta explicar la importancia de la terapia génica con nanoanticuerpos para evitar la agregación de alfa sinucleína. A las ratas se les inyectó AAV5-alfa-sinucleína ( $\alpha$ -syn con un adenovirus asociado) en la sustancia negra y tres semanas después se les trató con genes que expresaban VH14 o con NbSyn87, o bien suero salino. 10 semanas más tarde las ratas fueron sacrificadas con el objetivo de detectar la cantidad de  $\alpha$ -syn agregada en el cerebro mediante serina-129 fosforilada. Del trabajo se pudo concluir que:

- Ambos nanoanticuerpos redujeron la cantidad de  $\alpha$ -syn en comparación con los animales tratados con suero salino.
- Mejora en la función dopaminérgica en los tratados con VH14 en comparación con NbSyn87 y suero salino.
- La acumulación microglial y la respuesta inflamatoria aumentaron en las ratas inyectadas con NbSyn87 pero no en ratas tratadas con VH14 o solución salina
- Los test motores realizados antes y durante todo el ensayo fueron mejores en las ratas tratadas con nanoanticuerpos.

Actualmente se quiere empezar la investigación en humanos para ir avanzando en la cura de la enfermedad <sup>[23]</sup>.

### 5.4.4 Terapia génica con VY-AADC

VY-AADC está formado por un vector viral (virus modificado usado como vehículo para introducir el material genético exógeno en el núcleo de la célula al que se le han eliminado todos los genes que tienen capacidad infecciosa y patógena) y un trasgen (segmento de ADN que contiene una secuencia del gen de la enzima AADC, L-aa aromático descarboxilasa). El objetivo de la terapia es aumentar la actividad de la AADC, ya que esta enzima se encuentra en las neuronas del putamen y convierten la levodopa en dopamina. La pérdida progresiva de la enzima AADC, puede explicar la reducción de la eficacia del tratamiento con levodopa. VY-AADC01 se inyecta directamente en el cuerpo estriado durante un procedimiento neuroquirúrgico que se realiza con imágenes en tiempo real. Se realizó la terapia a un grupo de pacientes que continuaron tomando medicamentos para la enfermedad de Parkinson, incluida levodopa. En general, el tratamiento fue bien tolerado sin efectos adversos importantes. Se observó una reducción del tiempo “off” en todos los casos, lo que se tradujo en un incremento del tiempo “on” sin discinesias discapacitantes. Además, se demostró que el incremento en el



tiempo “on” fue de 3 horas después de 2 años con una reducción del tratamiento dopaminérgico [24].

Actualmente, se está reclutando gente para un estudio (NCT03562494) cuyo objetivo es evaluar la distribución, eficacia y seguridad de VY-AADC02 en pacientes con enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras. Posteriormente está previsto desarrollar un ensayo en fase 3 con un mayor número de pacientes

#### 5.4.5 NPT-200-11 (Inhibidor)

Es un nuevo inhibidor oral del plegado y agregación de  $\alpha$ -syn. Estudios realizados en modelos de ratón transgénico que sobreexpresaban  $\alpha$ -syn de tipo humano dieron como resultado:

- Una reducción de la neuroinflamación asociada a la presencia de  $\alpha$ -syn (astrogliosis)
- Normalización de los niveles estriatales del transportador de dopamina
- Mejora de la función motora, demostrando un mejor desempeño del equilibrio y la marcha
- Disminución de la acumulación de los niveles totales de  $\alpha$ -syn y agregados

Estudios realizados demostraron que es biodisponible por vía oral y que penetra en el cerebro. La acción beneficiosa se consigue a pesar de que la vida media en plasma es corta. No aparecieron efectos adversos importantes.

Durante el estudio, se planteó la posibilidad de que un metabolito del inhibidor NPT-200-11, biológicamente activo de larga duración, se acumule en el cerebro durante mucho tiempo. Pero a día de hoy no se tiene evidencias de acumulación en el cerebro del fármaco [25].

#### 5.4.6 Nilotinib (Inhibidor)

Fármaco aprobado para tratar pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC). Es un inhibidor de la enzima tirosina quinasa, enzima que promueve la agregación de  $\alpha$ -syn, pero se considera en investigación porque no ha sido aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Se está realizando un ensayo clínico (actualmente en estado activo, NCT03205488) para determinar si nilotinib es seguro para los pacientes con enfermedad de Parkinson y saber si tiene la posibilidad de ayudar a mejorar los síntomas motores asociados con la enfermedad. Actualmente hay datos que demuestran que incrementa el metabolismo de la dopamina y reduce los niveles de  $\alpha$ -syn ya que activa la autofagia vía Beclin-1 [26].

#### 5.4.7 Estimulación de la macroautofagia.

La autofagia es un proceso intracelular para degradar proteínas anormales, entre ellos, los agregados de  $\alpha$ -syn. Resultados de diferentes estudios han demostrado que inducir la macroautofagia sería una estrategia para disminuir la cantidad de  $\alpha$ -syn en el interior de la célula. Además, su activación farmacológica través de diversas vías de señalización es efectiva para proteger a las neuronas dopaminérgicas humanas contra la toxicidad inducida por  $\alpha$ -syn. Se realizó un estudio con diferentes moléculas y se demostró que todas ellas fueron efectivas a concentraciones bajas:

- L-690,330: inhibidor de la inositol-monofosfatasa. Se investigó la forma de reducir los niveles de inositol, un regulador negativo de la autofagia. Curiosamente L-690,330 fue efectivo en líneas celulares.
- PI-103: inhibidor de la vía P13K/Mtor, es capaz de activar la autofagia en líneas celulares y proteger a la célula de la toxicidad inducida por alfa-sinucleína. Estos resultados demuestran que la estimulación farmacológica de la autofagia dependiente de mTOR podría ser efectiva en las neuronas
- NF 449: inhibidor de la estimulación de  $G\alpha$  y de FGFR3. Se demostró que FGFR3 es un inhibidor de la autofagia, por lo tanto, con NF449 se conduce a la activación de esta [26].

#### 5.4.8 PBT (fenilbutirato-triglicerido)

Se está realizando un ensayo clínico de fase I (NCT02046434) para ver si el compuesto fenilbutirato-triglicerido puede aumentar la eliminación de  $\alpha$ -syn del cerebro al torrente sanguíneo. En el laboratorio se ha visto que este compuesto elimina los agregados de  $\alpha$ -syn, los investigadores creen que podría evitar que  $\alpha$ -syn tenga efectos tóxicos en las células del cerebro. Un ensayo reciente buscó aprobar esta teoría en personas. En la mitad de los participantes, los niveles de  $\alpha$ -syn en sangre se midieron durante un periodo de cuatro semanas y se observó un aumento de  $\alpha$ -syn en sangre. Esto es prometedor ya que sugiere que la  $\alpha$ -syn tóxica se ha movido fuera del cerebro, donde está causando problemas. Posteriormente, se necesitará un ensayo clínico más extenso y prolongado para evaluar si el tratamiento es seguro y beneficioso en pacientes con la enfermedad de Parkinson.

#### 5.4.9 Células madre “reprogramadas”.

Se trata de una terapia experimental realizada por primera vez a un paciente donde neurocirujanos han implantado esas células en el cerebro. La terapia se realiza con células madre reprogramadas (iPS) para producir dopamina, estas células se obtienen de la piel de un donante anónimo. Se implantaron 2,4 millones de células en 12 áreas del cerebro conocidos como centros de actividad de dopamina. Anteriormente, ya se demostró que las células precursoras de dopamina mejoraron los síntomas de la enfermedad de Parkinson en monos. La intervención fue satisfactoria pero aún queda la seguridad y el beneficio a corto, medio y largo plazo, ya que actualmente, no ha habido reacciones adversas importantes. Durante seis meses se observará al paciente y si no aparecen complicaciones se implantarán otros 2,4 millones de células precursoras de dopamina en el cerebro. Se está planteando la posibilidad de tratar a siete pacientes más para probar la seguridad y la eficacia de la técnica y se espera que a finales de 2020 estén los resultados disponibles. Si el ensayo sale bien y se tienen pruebas suficientes se cree que se podrá ofrecer a los pacientes a partir de 2023 <sup>[27]</sup>.

#### 5.4.10 Exosomas transportadores de dopamina

Se realizó una publicación donde se explicaba el transporte de dopamina a través de la barrera hematoencefálica con exosomas en sangre periférica. Los exosomas han sido estudiados a lo largo del tiempo como posible sistema de liberación de fármacos, pero en todas las veces que se usaban líneas celulares que no fuesen de la sangre, se ha visto que es poco efectivo el mecanismo y no han llegado suficientes cantidades de fármaco a su diana terapéutica. En investigación, se ha descubierto que los exosomas que provienen de células de la sangre sí que tienen afinidad por llegar al cerebro. El objetivo era incorporar dopamina al interior de los exosomas y analizar la cantidad que llegaba al cerebro. En el estudio, se observó que la cantidad era mayor en comparación con la dopamina libre administrada. Tras finalizarlo, se descubrió que los exosomas eran capaces de llegar a áreas profundas del cerebro y de cara al futuro tiene mucha importancia a la hora de poder tratar otras enfermedades <sup>[28]</sup>.

#### 5.4.11 Neuroprotector NLY01

Es un agonista de GLP-1R de acción prolongada y elevada vida media. El mecanismo por el que los agonistas de GLP-1R son neuroprotectores no se sabe, pero se ha visto que NLY01 protege contra la pérdida de neuronas de dopamina. También prolonga la vida y reduce los problemas relacionados con los desórdenes neurológicos caracterizados por la activación microglial, ya que la activación de la microglia por mediadores inflamatorios puede desarrollar una gran cantidad de enfermedades neurológicas <sup>[29]</sup>.

#### 5.4.12 Neuroprotector Espermina (poliaminas)

Las poliaminas (entre ellas, la espermina) tienen varias funciones en las células y pueden influir en funciones celulares. Se ha observado que los niveles más altos de espermina se encuentran en personas que viven más años, por lo que su presencia es fundamental para prolongar la longevidad en la célula. Se realizó un estudio con dos sistemas modelos ambos expresando  $\alpha$ -syn para demostrar si las poliaminas podían prevenir la toxicidad inducida por manganeso. Los resultados indicaron:

- Que las poliaminas influyen positivamente en la protección neuronal incluso cuando las neuronas se exponen a altos niveles de manganeso. Es bastante probable que estas poliaminas aumenten la protección de los mecanismos de respuesta antioxidante en la célula.
- La suplementación de poliaminas a través de la dieta podría retrasar la aparición de enfermedades que impliquen la degeneración, entre ellas la enfermedad de Parkinson.
- La posibilidad de que las poliaminas puedan regular la expresión de proteínas relevantes para la autofagia como una respuesta al estrés.

Sin embargo, los resultados se contradicen con los de un estudio donde la adición de concentraciones de espermina en células de levadura que expresan  $\alpha$ -syn aumentó la toxicidad, lo que indica que los efectos de las poliaminas pueden depender de la concentración y del tipo de célula. Actualmente, la investigación nos está proporcionando nuevos puntos de vista sobre el papel funcional de la espermina en la prevención de la toxicidad <sup>[30]</sup>.

## 6 CONCLUSIÓN

En estos últimos años, han aparecido nuevas formas de afrontar la enfermedad de Parkinson. Los últimos estudios se centran en tratarla desde su origen, e intentar detectarla precozmente, para conseguir los mejores resultados del tratamiento y evitar que avance. Actualmente, se están realizando nuevas formulaciones con principios activos ya utilizados desde el inicio, por ejemplo, levodopa. Este avance ha conseguido que los pacientes mejoren las fluctuaciones y las discinesias discapacitantes. Otros tratamientos como la apomorfina subcutánea, gel intestinal (Duodopa) y cirugías como la estimulación cerebral profunda, no están indicados exclusivamente para pacientes en estado avanzado, pero si han mejorado su calidad de vida. La inmunoterapia y las terapias con células madres están aún en investigación, se tienen muchas esperanzas de cara al futuro ya que han conseguido ver la enfermedad desde otro punto de vista, pero se necesita seguir investigando. A parte de los nuevos avances en la farmacoterapia del Parkinson, se han descubierto nuevas maneras de detectarlo en fase inicial, nuevas dianas terapéuticas, terapias complementarias (música y fisioterapia) y nuevos posibles orígenes que desencadenan la enfermedad. Todo lo descubierto hasta ahora ha mejorado la vida de algunos pacientes, pero se tiene la esperanza de que con el paso de los años se esté muy cerca de una cura definitiva.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

<sup>[1]</sup> Gil, Carmen and Ana Martínez. El Parkinson [internet]. Madrid: Editorial CSIC Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 2015. Available on: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/universidadcomplutense-ebooks/detail.action?docID=3429872>

<sup>[1.1]</sup> Ingelsson, Martin. Alpha-Synuclein Oligomers-Neurotoxic Molecules in Parkinson's Disease and Other Lewy Body Disorders." *Frontiers in neuroscience* [internet] 2016 Sep 5; 10: 408. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5011129/figure/F1/>

<sup>[2]</sup> Benigno Lorenzo-Velázquez, Pedro Lorenzo Fernández. *Farmacología Básica Y Clínica*. 19ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2017.

- [3] Harrison, Dennis Kasper, McGraw-Hill. *Harrison. Principios de medicina interna* [internet]. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana 19th ed; 2019. Available on: <https://harrisonmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1717>
- [4] Vincow ES, Thomas RE, Merrihew G, Shulman NJ, Bammler TK, MacDonald JW, et al. Autophagy accounts for approximately one-third of mitochondrial protein turnover and is protein selective. *Autophagy* [Internet]. 2019 Mar 13:1-14 Available on: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15548627.2019.1586258>
- [5] Cheheltani R, Ezzibdeh RM, Chhour P, Pulaparthy K, Kim J, Jurcova M, et al. A Central Role for LRRK2 in Idiopathic Parkinson Disease. *Science translational medicine*. [Internet] 2018 10(451):87–97. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6344941/pdf/nihms-1005186.pdf>
- [6] Stocchi F, Vacca L, Stirpe P, Torti M. Pharmacokinetic drug evaluation of CVT-301 for the treatment of Parkinson’s disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2018 Dec;14(12):1189–1195. Available on: <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1550483>
- [7] Ferreira JJ, Lees AJ, Poewe W, Rascol O, Rocha J-F, Keller B, et al. Effectiveness of opicapone and switching from entacapone in fluctuating Parkinson disease. *Neurology*. [internet] 2018 May 22; 90(21): e1849-e1857. Available on: <https://n.neurology.org/content/90/21/e1849.long>
- [8] Ferreira JJ, Lees A, Rocha J-F, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P. Long-term efficacy of opicapone in fluctuating Parkinson’s disease patients: A pooled-analysis of data from two Phase 3 clinical trials and their open-label extensions. *Eur J Neurol*. [internet] 2019 Jan 25.;0–3. Available on: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.13914>
- [9] Cruse B, Morales-Briceño H, Chang FCF, Mahant N, Ha AD, Kim SD, et al. 24-hour levodopa-carbidopa intestinal gel may reduce troublesome dyskinesia in advanced Parkinson’s disease. *npj Park Dis* [internet] 2018 Nov 20; 4(1):1–5. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6243994/?report=reader>
- [10] Katzenschlager R, Poewe W, Rascol O, Trenkwalder C, Deuschl G, Chaudhuri KR, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson’s disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. [internet] 2018 Sep; 17(9):749-759. Available on: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(18\)30239-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(18)30239-4/fulltext)
- [11] Sesar Á, Fernández-Pajarín G, Ares B, Relova JL, Arán E, Rivas MT, et al. Continuous subcutaneous apomorphine in advanced Parkinson’s disease patients treated with deep brain stimulation. *J Neurol* [Internet]. 2019 Mar ;266(3):659–66. Available on: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-019-09184-5>
- [12] Papuč E, Trzciniecka O, Rejdak K. Continuous subcutaneous apomorphine monotherapy in Parkinson’s disease. *Ann Agric Environ Med*. [internet] 2018;26(1):133–7. Available on: <http://www.aem.pl/Continuous-subcutaneous-apomorphine-monotherapy-in-Parkinson-s-disease.99699.0.2.html>
- [13] Bianchi MLE, Riboldazzi G, Mauri M, Versino M. Efficacy of safinamide on non-motor symptoms in a cohort of patients affected by idiopathic Parkinson’s disease. *Neurol Sci*. [internet] 2019 Feb; 40(2):275–9. Available on: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10072-018-3628-3>
- [14] Müller T, Möhr JD. Efficacy of carbidopa-levodopa extended-release capsules (IPX066) in the treatment of Parkinson Disease. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2018;19(18):2063–71. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1538355>
- [15] Greig SL, McKeage K. Carbidopa/Levodopa ER Capsules (Rytary®, Numient™): A Review in Parkinson’s Disease. *CNS Drugs*. [internet] 2016 Jan; 30(1):79–90. Available on: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40263-015-0306-3>
- [16] LeWitt PA, Hauser RA, Pahwa R, Isaacson SH, Fernandez HH, Lew M, et al. Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson’s disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019 Feb ;18(2):145–54. Available on: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30405-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30405-8)
- [17] Fujimoto I, Takei Y. Buccal mucosal irritation studies of sublingual apomorphine film (APL-130277) in syrian golden hamsters. *Ther Deliv* [internet] 2016 Sep; 7(2):117–38. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27506115>
- [18] Hauser RA, Olanow CW, Dzyngel B, Bilbault T, Shill H, Isaacson S, et al. Sublingual apomorphine (APL-130277) for the acute conversion of OFF to ON in Parkinson’s disease. *Mov*

Disord. [internet] 2016 Sep; 31(9):1366–72. Available on: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.26697>

<sup>[19]</sup> Hauser RA, Pahwa R, Wargin WA, Souza-Prien CJ, McClure N, Johnson R, et al. Pharmacokinetics of ADS-5102 (Amantadine) Extended Release Capsules Administered Once Daily at Bedtime for the Treatment of Dyskinesia. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2019;58(1):77–88. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0663-4>

<sup>[20]</sup> Trenkwalder C, Kuoppamäki M, Vahteristo M, Müller T, Ellmén J. Increased dose of carbidopa with levodopa and entacapone improves “off” time in a randomized trial. *Neurology* [Internet]. 2019 Available on: <https://n.neurology.org/content/92/13/e1487>

<sup>[21]</sup> Svenningsson P, Johansson A, Nyholm D, Tsitsi P, Hansson F, Sonesson C, et al. Safety and tolerability of IRL790 in Parkinson’s disease with levodopa-induced dyskinesia—a phase 1b trial. *npj Park Dis* [Internet]. 2018 Dec; 4(1):1–5. Available on: <http://dx.doi.org/10.1038/s41531-018-0071-3>

<sup>[22]</sup> Jankovic J, Goodman I, Safirstein B, Marmon TK, Schenk DB, Koller M, et al. Safety and Tolerability of Multiple Ascending Doses of PRX002/RG7935, an Anti--Synuclein Monoclonal Antibody, in Patients with Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* [Internet] 2018 Oct; 75(10):1206–1214. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6233845/>

<sup>[23]</sup> Chatterjee D, Bhatt M, Butler D, De Genst E, Dobson CM, Messer A, et al. Proteasome-targeted nanobodies alleviate pathology and functional decline in an  $\alpha$ -synuclein-based Parkinson’s disease model. *npj Park Dis* [Internet]. 2018 Oct 1; 4(1):1–10. Available on: <http://dx.doi.org/10.1038/s41531-018-0062-4>

<sup>[24]</sup> Larson P, Bankiewicz K, Laar A Van, Richardson R, Ravina B, Kells A. VY- AADC01 gene therapy in Parkinson ’ s disease : Interim results of the on-going Phase 1b PD-1101 trial.international Parkinson and movement disorder society [internet] 2018 Oct 6. Available on: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/vy-aadc01-gene-therapy-in-parkinsons-disease-interim-results-of-the-on-going-phase-1b-pd-1101-trial/>

<sup>[25]</sup> Price DL, Koike MA, Khan A, Wrasidlo W, Rockenstein E, Masliah E, et al. The small molecule alpha-synuclein misfolding inhibitor, NPT200-11, produces multiple benefits in an animal model of Parkinson’s disease. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):1–12. Available on: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-34490-9>

<sup>[26]</sup> Höllerhage M, Fussi N, Rösler TW, Wurst W, Behrends C, Höglinger GU. Multiple molecular pathways stimulating macroautophagy protect from alpha-synuclein-induced toxicity in human neurons. *Neuropharmacology* [Internet]. 2019; May 1;149:13-26. Available on: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.01.023>

<sup>[27]</sup> David Cyranoski. “Reprogrammed” stem cells implanted into patient with Parkinson’s disease. [internet] *Nature international journal of science*; 14 Noviembre 2018 disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-018-07407-9>

<sup>[28]</sup> Qu M, Lin Q, Huang L, Fu Y, Wang L, He S, et al. Dopamine-loaded blood exosomes targeted to brain for better treatment of Parkinson’s disease. *J Control Release.* [internet] 2018 Oct 10; 287:156–66. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30165139>

<sup>[29]</sup> Yun SP, Kam T, Panicker N, Kim S, Oh Y. HHS Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models os Parkinson`s disease.[internet] 2018 jul;24(7):931–8. Available on: <https://www.nature.com/articles/s41591-018-0051-5>.

<sup>[30]</sup> Vijayan B, Raj V, Nandakumar S, Kishore A, Thekkuveetil A. Spermine protects alpha-synuclein expressing dopaminergic neurons from manganese-induced degeneration. *Cell Biol Toxicol.* [internet] 2019 Apr; 35(2):147-159. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30673990>