



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
ÚLTIMOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Autor: Laura Barriuso Pastor

Tutor: Karla Slowing Barillas

Convocatoria: Junio 2018

1. RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una de las enfermedades neurodegenerativas más incapacitantes y por lo tanto desencadena una importante pérdida de calidad de vida en los individuos que la padecen. El tratamiento clásico utilizado permite controlar los síntomas de la enfermedad. No obstante, a largo plazo aparecen complicaciones motoras. Han surgido otros fármacos más recientes que presentan menos efectos secundarios que los clásicos y son más fáciles de administrar. Cabe destacar que actualmente existen líneas de investigación abiertas con el objetivo de encontrar mejores alternativas terapéuticas. A pesar de los avances, es importante averiguar cuál es la causa principal que desencadena la enfermedad para poder desarrollar un medicamento que cure la EP y no se limite a reducir las manifestaciones clínicas que la enfermedad produce.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is one of the most disabling neurodegenerative diseases. The PD leads to a life quality loss in people who suffer from it. The classic treatment controls disease's symptoms. Nevertheless, in the long term it often appears motor complications. More recent drugs have emerged and they present less side effects and an easier way of administration in comparison to classic drugs. It should be noted that it also exists researching programmes with the aim of achieve a better pharmacological treatment. Despite the advances on the issue, it is important to discover what causes PD in order to develop a medicine that not only reduce clinical symptoms but also reaches the cure of PD.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las **enfermedades neurodegenerativas** se dan a causa de la muerte progresiva de neuronas en distintas partes del sistema nervioso. Esta pérdida de las células nerviosas es lo que origina las manifestaciones clínicas características de cada una de ellas. El progreso de este tipo de enfermedades en la actualidad es inevitable, sin embargo existe la posibilidad de ralentizar el deterioro cognitivo y funcional.

La **enfermedad de Parkinson** (EP), también llamada parkinsonismo idiopático o parálisis agitante, es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente por detrás de la enfermedad de Alzheimer. ^[1]

Este trastorno es ocasionado por la lesión de los ganglios basales, la cual deriva de la destrucción de la sustancia negra que envía fibras nerviosas secretoras de dopamina hacia el núcleo caudado y el putamen.

2.1 Manifestaciones clínicas de la enfermedad

La EP se caracteriza por los siguientes síntomas:

- Rigidez de gran parte de la musculatura corporal.
- Temblor involuntario incluso cuando la persona está en reposo.
- Problemas serios para iniciar el movimiento, lo que se denomina acinesia.
- Inestabilidad postural causada por reflejos posturales deteriorados, lo que conduce a problemas de equilibrio y caídas.
- Otros síndromes motores como disfagia (deterioro en la capacidad de deglución), trastornos del habla, trastornos en la marcha y fatiga.

La dopamina segregada en el núcleo caudado y en el putamen presenta un efecto inhibitor, por lo tanto, la destrucción de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del enfermo parkinsoniano provocaría una emisión continuada de señales excitadoras hacia el sistema de control motor corticoespinal. Estas señales tendrían la capacidad de estimular en exceso muchos de los músculos del cuerpo o incluso todos, lo que desembocaría en una **rigidez**. Además se va a producir una hiperactividad de la transmisión colinérgica en las neuronas del estriado debido a la reducción de la dopamina, lo cual podría ser la causa del **temblor** involuntario típico de la enfermedad. La secreción de dopamina en el sistema límbico, en muchos casos está reducida al igual que en los ganglios basales. Se cree que este fenómeno podría causar una disminución en los impulsos psíquicos que controlan la actividad motora y provocar una **acinesia**. Por todo esto los movimientos de un enfermo de Parkinson, suelen tener un carácter rígido y entrecortado en vez de ser suaves. ^[2]

2.2 Prevalencia e incidencia de la enfermedad

Se estima que la prevalencia de la EP es de aproximadamente 6.2 millones de personas a nivel mundial, sin embargo, la cifra puede ser superior debido a la existencia de casos no diagnosticados. La incidencia de la enfermedad se incrementa significativamente con la edad. La población cada vez vive más años por lo que se prevee que en 2040 habrá 13 millones de personas con Parkinson. ^[3]

2.3 Etiopatogenia de la enfermedad

Se desconoce con exactitud la causa de la EP. Sin embargo, se considera que podría deberse a una combinación de factores genéticos, medioambientales y los derivados del propio envejecimiento del organismo.

La EP se caracteriza por la formación de inclusiones intracelulares conocidas como **cuerpos de Lewy**. Los cuerpos de Lewy son depósitos de proteínas que se acumulan en el cerebro de los enfermos e impiden el normal funcionamiento cerebral. Están compuestos principalmente por α -sinucleína. Cuando tienen lugar **mutaciones del gen PARK1** se produce α -sinucleína mal plegada. Esto genera una acumulación de la dopamina en el citoplasma a causa del mal funcionamiento de las vesículas sinápticas. Por lo tanto se produce un incremento del estrés oxidativo en las terminaciones nigroestriadas.

La **mutación de genes que codifican la parkina o la UCHL1** también puede dar lugar a la acumulación citoplasmática de dopamina. En condiciones normales las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra se protegen de los efectos dañinos de la oxidación de la dopamina, pero en EP las neuronas dopaminérgicas se ven expuestas a un estrés oxidativo aumentado. La exposición a toxinas ambientales que promueven el estrés oxidativo también puede ser nociva, por ejemplo el MPTP que puede penetrar en las vesículas dopaminérgicas dando lugar a la liberación de la dopamina en el citoplasma y su consiguiente oxidación. Los pesticidas tienen un efecto similar al MPTP. El estrés oxidativo puede promover el mal plegamiento proteico y exacerbar la agregación de la α -sinucleína en el citoplasma. Las proteínas mal plegadas se degradan en el sistema ubiquitina-proteosoma (SUP). El UCHL1 (codificado por PARK5) recicla la ubiquitina usada. La parkina (codificada por PARK2) prepara las proteínas para su degradación en el SUP. ^[4] Un defecto en el metabolismo energético puede dar lugar a la despolarización neuronal y al incremento de los niveles de calcio intracelular. Cuando se incrementan los niveles de calcio mitocondrial se intensifica la formación de radicales libres. El ADN mitocondrial es particularmente susceptible de estrés oxidativo y hay evidencias de daño dependiente de la edad y de deterioro de la actividad de las enzimas respiratorias. ^[5]

La edad media de inicio de la EP se sitúa entre los 55-60 años. La prevalencia aumenta exponencialmente a partir de la sexta década de vida. Por tanto **la edad es un factor de riesgo**. Cuando la EP aparece antes de los 50 años, se denomina EP de Inicio Temprano.

El 90% de los casos de párkinson no se deben a una alteración genética concreta. No obstante, se estima que entre el 15- 25% de las personas que desarrollan la enfermedad cuentan con algún familiar que la ha padecido. Además algunos estudios citan como factor de riesgo el consumo continuado a lo largo de los años de agua de pozo o haber estado expuesto a pesticidas y herbicidas. [6]

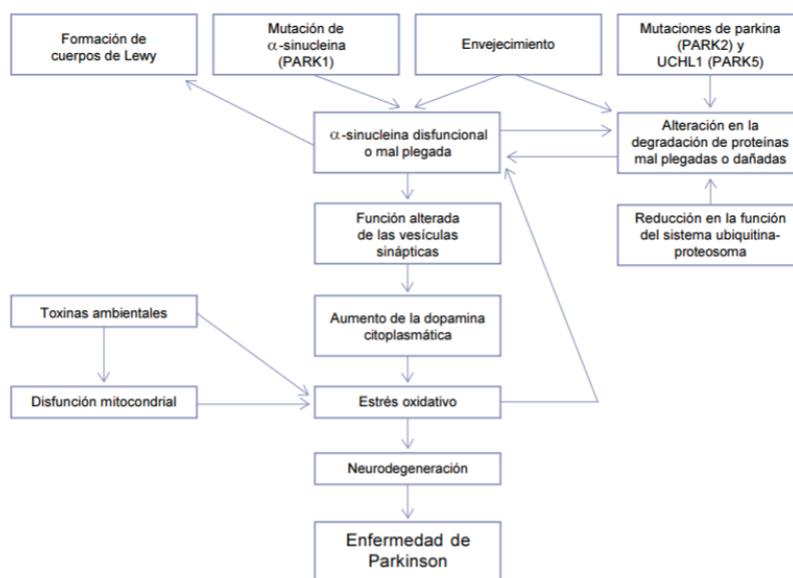


Imagen tomada de «Patogénesis de la enfermedad de Parkinson» Sociedad Neurológica Argentina. Javier Halfón. [4]

2.4 Tratamiento clásico de la enfermedad

En la actualidad no se dispone de un tratamiento curativo para la EP. El objetivo del tratamiento es mantener la autonomía del paciente el mayor tiempo posible mediante el control de los síntomas, por lo que la medicación se centra en reestablecer el contenido de dopamina en el cerebro. La elección del medicamento depende de factores como la edad, las características clínicas, la gravedad de la EP y los trastornos asociados. En ocasiones se emplea una combinación de fármacos. [7] El tratamiento clásico abarca los siguientes grupos de fármacos:

Basados en la dopamina

La **levodopa** es un fármaco que en el cerebro se transforma en dopamina por la enzima dopa descarboxilasa. Se suele administrar junto a otros medicamentos para que su eficacia sea mayor. La aparición de complicaciones motoras limita parcialmente su uso en personas jóvenes y/o con síntomas leves. Además su efectividad se ve reducida con el paso de los años.

Sinemet® y Madopar® son dos medicamentos comercializados en España que contienen levodopa. En concreto Sinemet® combina **carbidopa y levodopa**. La carbidopa (la cual no atraviesa la BHE) evita el metabolismo de levodopa a dopamina en los tejidos extracerebrales ya que inhibe la enzima dopa descarboxilasa. La carbidopa reduce la dosis requerida de levodopa, disminuyendo así los efectos secundarios gastrointestinales o cardiovasculares. Es un fármaco particularmente útil para el tratamiento de la bradicinesia y la rigidez. Por otro lado Madopar® es una combinación de levodopa y benserazida. La benserazida presenta el mismo mecanismo de acción que la carbidopa. [8]

Agonistas dopaminérgicos

Se utilizan sobre todo los principios activos rotigotina, ropinirol, pramiprexol y en menor medida apomorfina.

Estos fármacos actúan como si fueran dopamina, activando sus receptores. Resultan eficaces para controlar los síntomas en estadios iniciales de la EP. Pueden administrarse solos o en combinación con dosis bajas de levodopa, lo cual permite reducir sus efectos secundarios. Son menos eficientes que la levodopa pero actúan en períodos de tiempo más largos. [8]

Inhibidores de la MAO-B

Los principios activos de este grupo que más se utilizan son rasagilina y selegilina. Inhiben selectivamente, en el cerebro, la monoamino oxidasa B que es la responsable principal de la degradación de la dopamina. Mediante esta acción, se produce un aumento de la concentración de dopamina en el cerebro, lo cual tiene como consecuencia una mejoría de la función motora. De esta manera se prolonga y refuerza el efecto de la levodopa, administrada simultáneamente al paciente. Puede utilizarse como monoterapia en estadios iniciales de la enfermedad de Parkinson y también como coadyuvante de la levodopa. [8]

Inhibidores de la COMT

En presencia de un inhibidor de la dopa descarboxilasa (IDDC), la COMT se convierte en la principal enzima metabolizante de la levodopa. El fármaco más utilizado de este grupo es la entacapona que está indicada, en combinación con preparados convencionales de levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa, para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Parkinson y con fluctuaciones motoras de final de dosis que no puedan ser estabilizados con estas combinaciones.

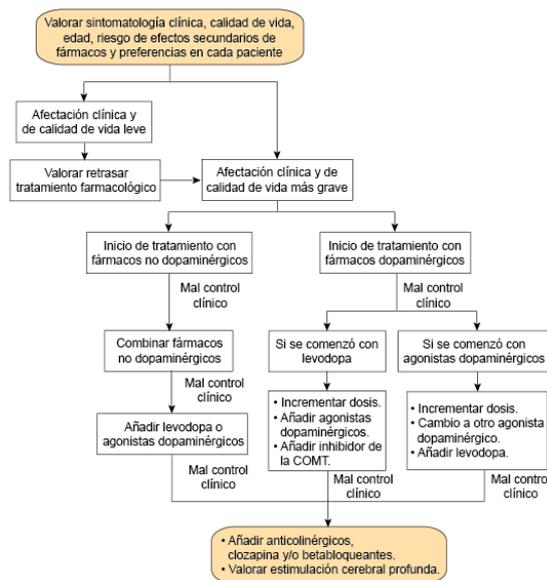
Otro fármaco de este grupo es la tolcapona que presenta riesgo de daño hepático agudo y es potencialmente mortal, por lo tanto no se debe considerar como un tratamiento de primera línea. ^[8]

Anticolinérgicos

Algunos ejemplos son el biperideno y la prociclidina. En el parkinsonismo se altera el equilibrio entre la función dopaminérgica y colinérgica, debido a la falta de dopamina en el estriado. Alivian el temblor y la rigidez. Tienen un efecto menor sobre la lentitud de los movimientos. Presentan efectos adversos tales como sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, trastornos de memoria, retención de orina, alucinaciones y confusión. ^[8]

Amantadina

Es un fármaco antiviral con aplicación en tratamiento de la EP porque aumenta la liberación de dopamina y disminuye las discinesias. Se suele administrar en etapas tempranas para retrasar el inicio del tratamiento con levodopa. Su principal inconveniente es que al cabo de pocos meses se reduce su eficacia hasta un 50%. ^[8]



Algoritmo tratamiento de la EP. Imagen tomada de «Fisterra Guías clínicas» Castiñeira Pérez C. Costa Ribas C. ^[7]

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre los últimos avances acerca del tratamiento farmacológico de la EP. Para ello es conveniente conocer previamente el tratamiento clásico de la enfermedad así como los principales inconvenientes que éste presenta y por los cuales se siguen buscando alternativas terapéuticas más eficaces.

4. METODOLOGÍA

Para la revisión bibliográfica se han utilizado bases de datos como Pubmed y Scholar Google. Además se han utilizado libros facilitados por distintas bibliotecas de la Universidad Complutense. También se ha utilizado CIMA (Centro de información de medicamentos de la AEMPS) para obtener las fichas técnicas de los medicamentos comercializados en España y sus respectivos informes de posicionamiento. Por último se accedió al registro anual de consumo de medicamentos en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario Infanta Sofía.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cuando la EP progresa algunos pacientes desarrollan fluctuaciones motoras, de tal forma que a lo largo del día alternan momentos *off* (la medicación no les funciona y empeoran, reapareciendo síntomas como el temblor y la rigidez) con momentos *on* (la medicación funciona y hay una mejora de los síntomas). ^[9] Los efectos secundarios aparecen a partir

de los 2-3 años de iniciarse el tratamiento y, normalmente tras 5 años el 59% de los pacientes presentan fluctuaciones motoras y el 41% discinesias. Suelen presentarse en pacientes bajo tratamiento con levodopa y en aquellos que desarrollan la enfermedad en la juventud. No obstante, se puede retrasar la aparición de las complicaciones motoras utilizando fármacos antiparkinsonianos de otros grupos terapéuticos o mediante la combinación de éstos con levodopa. [10]

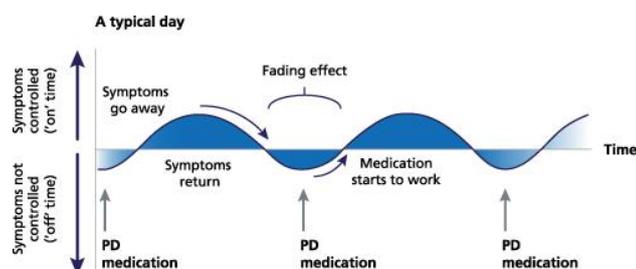


Imagen tomada de Orion Pharma. «Wearing off» [11]

Fármacos más recientes

Las fluctuaciones motoras presentan una mejoría cuando los pacientes de EP utilizan fármacos más novedosos que los que forman parte del tratamiento clásico de la EP. Entre estos fármacos comercializados más recientemente se encuentran:

Stalevo®

Stalevo® está compuesto por **levodopa, carbidopa y entacapona** y está indicado en adultos para el tratamiento de la EP y fluctuaciones motoras de final de dosis no estabilizadas con el tratamiento con levodopa/IDDC. Stalevo® permite aumentar el tiempo *on* del paciente, y puede ser una buena opción de tratamiento cuando el paciente presenta deterioro de fin de dosis, es decir, la reaparición de diferentes síntomas propios de la EP antes de la siguiente toma de levodopa. El objetivo será reducir este tiempo en *off* y que el paciente mantenga el estado *on* entre toma y toma, permaneciendo estable a lo largo del día. [8]

Se llevaron a cabo una serie de estudios farmacocinéticos los cuales demostraron la bioequivalencia entre Stalevo® y las dosificaciones correspondientes de levodopa/carbidopa más entacapona. No obstante, Stalevo® presenta ventajas clínicas. En primer lugar los pacientes toman un comprimido en lugar de dos y los comprimidos de Stalevo® 50 y 100 son más pequeños que los comprimidos de entacapona. Estas ventajas pueden ser particularmente beneficiosas para los pacientes que toman muchos medicamentos, así como para aquellos con dificultad para tragar. [12]

Por todo ello y a pesar de la inexistencia de una diferencia significativa entre Stalevo® y levodopa/IDDC más entacopona en relación a una mejora motora y a una disminución de efectos adversos se prefiere el tratamiento con Stalevo® en lugar del tratamiento con levodopa/carbidopa más entacopona en comprimidos diferentes. [13]

Duodopa®

Este fármaco es una combinación de **levodopa y carbidopa** en una proporción 4 a 1 en un gel para la perfusión enteral continua. Está indicado en estadios avanzados de la EP con fluctuaciones motoras graves e hipercinesia o discinesia cuando las combinaciones de medicamentos disponibles para el Parkinson no han proporcionado resultados satisfactorios.

El uso simultáneo de ICOMT o IMAO-B con Duodopa® aumenta la biodisponibilidad de la levodopa por lo que la dosis de Duodopa® puede necesitar ser ajustada. Las reacciones adversas medicamentosas que se producen frecuentemente en el tratamiento con Duodopa® incluyen náuseas y discinesia. [8]

Xadago®

Safinamida es el principio activo de Xadago®. Es un fármaco que está indicado en pacientes adultos con EP en fase media o avanzada con fluctuaciones como tratamiento complementario a una dosis de levodopa. La safinamida presenta doble mecanismo de acción. Por un lado es un inhibidor reversible y altamente selectivo de la MAO tipo B y por lo tanto produce un aumento en los niveles extracelulares de la dopamina en el cuerpo estriado (mecanismo dopaminérgico) y por otro lado la safinamida actúa sobre los canales de sodio dependientes del voltaje y sobre la modulación de la liberación de glutamato (mecanismo glutamatérgico). [8]

Se han llevado a cabo ensayos clínicos que han demostrado su eficacia a la hora de controlar los síntomas y complicaciones motoras a corto y largo plazo (2 años). En estos estudios la safinamida parece presentar efectos notables en las fluctuaciones motoras de fin de dosis, sin aumentar el riesgo de desarrollar problemas de discinesia. Este efecto positivo puede estar relacionado con el hecho de que presenta doble mecanismo de acción. [14]

Safinamida se tolera fácilmente y es de fácil uso puesto que solo requiere una dosis por día, además tampoco requiere un ajuste de la dosis de levodopa y no provoca interacciones farmacológicas graves. Entre sus efectos adversos más frecuentes se encuentra la discinesia, las náuseas o la hipotensión ortostática. [8]

Ongentys®

Opicapona es el principio activo de Ongentys® es un inhibidor de la COMT periférico, selectivo y reversible. Además es considerado ICOMT de larga duración puesto que su efecto inhibitor se prolonga aproximadamente 24 horas, lo que permite ser administrado solo una vez al día. Esto supone una ventaja clínica con respecto a la entacapona la cual debe administrarse varias veces al día. Además el efecto de la entacapona es menos potente que el de la opicapona. [9]

Con respecto a la tolcapona, es un fármaco seguro que ha demostrado no producir hepatotoxicidad, en cambio con la tolcapona es necesario hacer un control analítico periódico.

Por todo ello, parece suponer una mejora en cuanto al perfil de seguridad y eficacia con respecto a los fármacos previos del grupo de los ICOMT. La opicapona está indicado como terapia añadida a las preparaciones de levodopa/ IDDC en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras de final de dosis que no puedan ser estabilizados con esas combinaciones. Este fármaco permite aumentar el tiempo *on* del paciente. [8]

Todos los medicamentos tras ser comercializados en la Unión Europea se someten a un seguimiento riguroso, pero si un fármaco está marcado con un triángulo negro, significa que está sujeto a un seguimiento todavía más intenso que el resto de medicamentos. Esto es lo que ocurre en el caso de Ongentys® y Xadago® puesto que son medicamentos comercializados recientemente y la información de la que se dispone sobre su uso a largo plazo es limitada. Sin embargo esto no significa que el medicamento sea menos seguro, puesto que son dos de los fármacos más utilizados actualmente. [15]

Fármacos con posible utilidad en tratamiento de la EP

Además se estudian fármacos con otras indicaciones terapéuticas que pueden ser útiles para el tratamiento de la EP. El hecho de que ya estén comercializados garantiza que su uso es seguro, entre ellos destacan:

Exenatida

En las primeras etapas de la EP muchos de los síntomas pueden ser aliviados de forma eficaz con tratamiento de reemplazamiento de dopamina. No obstante, el uso crónico de levodopa da lugar a la aparición de fluctuaciones motoras y discinesias. En la actualidad el objetivo es encontrar un agente con capacidad neuroprotectora.

Exenatida es un agonista sintético del receptor de GLP-1, por lo que tiene efecto insulino-sensibilizador y actúa sobre las mitocondrias. Es un fármaco suficientemente seguro en humanos ya que su uso está totalmente autorizado en tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, puede atravesar la BHE lo cual demuestra que puede ser administrada a nivel periférico, en teoría puede alcanzar el cerebro en concentraciones requeridas para mostrar eficacia.

Exenatida demostró proteger contra el daño excitotóxico. También presenta efectos sobre el número de mitocondrias y la expresión génica mitocondrial lo cual desencadena una recuperación de la actividad enzimática mitocondrial. Por otro lado promueve la neurogénesis y tiene un impacto en la función sináptica (potenciándola a largo plazo). Exenatida además incrementa la supervivencia celular a través de la reducción de la apoptosis. En resumen, los datos extensos de laboratorio indican efectos beneficiosos en modelos animales de EP. ^[16] En 2017 comenzó un ensayo clínico de fase II con exenatida.

Tasigna®

Nilotinib es el principio activo de Tasigna® se utiliza como inhibidor de la tirosina quinasa para adultos con leucemia mieloide crónica en dosis diarias de entre 600 y 800 mg por vía oral. Los inhibidores de tirosina quinasa inducen autofagia para destruir rápidamente las células tumorales en la LMC.

En la EP existe una acumulación de α -sinucleína mal plegada y una degeneración neuronal en el sistema nervioso. En estudios preclínicos se ha visto que una dosis baja de Nilotinib (1-10 mg/kg peso al día) atraviesa la BHE y degrada la α -sinucleína mal plegada por autofagia. Nilotinib también incrementa los niveles de dopamina y mejora los resultados motores y cognitivos en los enfermos de Parkinson. Este fármaco inhibe la tirosina quinasa Abl, dando lugar a la reducción del estrés oxidativo y la protección de las neuronas dopaminérgicas. Por lo tanto la importancia del nilotinib para el tratamiento de la EP es por su capacidad de inhibición de la tirosina quinasa Abl ya que se han llevado a cabo estudios en personas fallecidas con EP analizando células y tejidos del cerebro y se ha observado que la muerte de las células nerviosas activa la tirosina quinasa Abl. Al

activarse genera cambios en la proteína parkina (la cual muta en EP). Cuando la parkina está alterada origina grupos nocivos para la neurona lo que desencadena una muerte neuronal progresiva.^[17] En 2017 comenzó un ensayo clínico de fase II con Nilotinib.

Ursobilane®

Es un fármaco conocido como ácido ursodesoxicólico. Es un ácido biliar que se encuentra en la bilis humana. Se ha usado durante años para tratar enfermedades a nivel hepático. La importancia de este fármaco con respecto a la EP es que parece frenar la progresión de la enfermedad. El uso del AUDC presenta cada vez mayor evidencia en cuanto a su efecto como antiparkinsoniano en ratas en las que se ha inducido la EP previamente con rotenona.

El AUDC mejora las capacidades motoras y frena el declive del contenido de dopamina en el estriado. Además mejora la función mitocondrial porque incrementa los niveles de ATP que se asocian con la preservación de la integridad mitocondrial. Este fármaco también tiene potencial antiinflamatorio ya que reduce la expresión del factor κ B inducido por la rotenona y los niveles del factor de necrosis tumoral alfa. Además se reduce la actividad de las caspasas por lo que se suprime la apoptosis inducida por la rotenona vía intrínseca y extrínseca. En conclusión el AUDC puede constituir un nuevo tratamiento.^[18]

Alternativas terapéuticas en proceso de estudio

También se están buscando nuevas alternativas de tratamiento de la enfermedad. Algunas de estas líneas de investigación pasan por utilizar principios activos que se encuentran ya comercializados y en uso, pero modificando la forma farmacéutica de tal manera que se obtengan ventajas terapéuticas como es el caso de las **nanopartículas de ropinirol**. Este principio activo está indicado como monoterapia en EP temprana y como coadyuvante en terapia con levodopa. El ropinirol se administra vía oral y existe de liberación inmediata (se administran tres dosis al día) y de liberación prolongada (se administra una dosis al día).

Cuando el ropinirol es formulado en comprimidos de liberación inmediata vía oral, el fármaco es rápidamente absorbido por completo. Sin embargo debido al efecto de primer

paso hepático, la biodisponibilidad vía oral solo alcanza un 45% aproximadamente y la semivida de eliminación plasmática es corta (5-6 horas). La cantidad de ropinirol que puede acceder al SNC es baja.

La utilización de sistemas de liberación sostenida de fármacos tienen algunas ventajas como la reducción de la dosis y la frecuencia con que esta se administra lo cual resulta en menos efectos adversos, mayor eficacia terapéutica y la posibilidad de prevenir el efecto de primer paso en el metabolismo. Sin embargo en el caso concreto del ropinirol, la biodisponibilidad en los comprimidos de liberación inmediata y prolongada es comparable. En ambos casos, gran parte del ropinirol no alcanza el cerebro debido al efecto de primer paso del hígado. Además la administración de ropinirol una vez al día en comprimidos de liberación prolongada puede producir concentraciones nocturnas inferiores a las obtenidas con la administración de 3 dosis al día de los comprimidos de liberación inmediata. Durante la noche los síntomas típicos del periodo *off* serían más graves en el caso de la liberación prolongada que en la inmediata.

El desarrollo de nuevos sistemas de liberación de fármacos con habilidad de atravesar la BHE puede ser muy interesante a la hora de buscar nuevas estrategias terapéuticas para las enfermedades neurodegenerativas como la EP. La BHE es una barrera altamente selectiva que representa el principal obstáculo para que los fármacos accedan al SNC. Entre las estrategias usadas para acceder al cerebro, destaca el uso de nanopartículas poliméricas que están siendo investigadas debido al hecho de que permiten la llegada de agentes terapéuticos a áreas dañadas del cerebro.

En concreto, se están estudiando las nanopartículas de ropinirol las cuales deben ser biodegradables para llevar el fármaco hasta el lugar de acción. Las formulaciones desarrolladas se caracterizan y se evalúan en un modelo animal en el que se induce el Parkinson con rotenona. La rotenona es una neurotoxina natural usada como pesticida, la cual produce síntomas parkinsonianos en las ratas. Hasta la fecha se desconoce de manera exacta el mecanismo de la rotenona, se cree que es capaz de inhibir el complejo mitocondrial I (NADH-ubiquinona-reductasa), mostrando una relativa especificidad por las neuronas dopaminérgicas. ^[19]

Otro ejemplo de modificación de la forma farmacéutica podría ser el **CVT-301** que es una formulación de levodopa para inhalación. Está siendo estudiada para el tratamiento de los síntomas típicos de períodos *off* en personas con Parkinson que están siendo tratadas con un régimen oral de carbidopa/levodopa.

La formulación CVT-301 está diseñada para llevar una dosis precisa de formulación de levodopa al pulmón. El fin de esta fórmula inhalada es entrar en el cuerpo a través de los pulmones para alcanzar el cerebro ya que la medicación vía oral puede presentar un inicio de acción variable ya que es absorbida a través del tracto gastrointestinal antes de alcanzar el cerebro.

Se han obtenido resultados de ensayos clínicos de fase III con pacientes que recibieron CVT-301 o placebo para observar la seguridad y la eficacia de CVT-301. ^[20]

Por otro lado, dentro de las estrategias que se encuentran en desarrollo para cubrir algunas lagunas de la terapia actual se encuentra la **neuroprotección**. Los factores de crecimiento o tróficos son los que durante el desarrollo del embrión, hacen que las células no diferenciadas se vayan especializando. Los factores necesarios para la supervivencia de las neuronas se conocen como factores neurotróficos.

Los **factores neurotróficos** regulan la proliferación, supervivencia, migración y diferenciación de todos los tipos celulares del sistema nervioso y también el establecimiento de las conexiones adecuadas tanto en fases del desarrollo embrionario como en el adulto. Por todo esto los factores neurotróficos se consideraron los candidatos ideales para el desarrollo de terapias neuroprotectoras para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. En concreto el GDNF es el más apropiado para el tratamiento de la EP ya que es el factor neurotrófico dopaminérgico más potente descrito hasta la fecha. Al tratarse de una molécula de naturaleza proteica su administración no es sencilla porque se degrada con facilidad y es incapaz de atravesar la BHE en cantidad suficiente. Para solventar estos problemas se han intentado llevar a cabo distintas estrategias como el empleo de vectores virales o de micropartículas. ^[21]

En estudios con roedores y primates con parkinsonismo inducido se ha observado que el GDNF administrado por vía intracerebroventricular aliviaba los síntomas de la enfermedad, promovía el recrecimiento de las neuronas dañadas y aumentaba los niveles de dopamina. Estos resultados dieron lugar a ensayos clínicos en fase I y en fase II para

testar en humanos la eficacia y seguridad de la administración de GDNF mediante bombas de infusión. Los resultados obtenidos en los distintos ensayos fueron distintos. Esto puede deberse a diferencias en la dosis de GDNF utilizada, en el catéter y en los métodos de infusión. Además, el sistema elegido para administrar el GDNF puede ocasionar daños en el sitio de implantación y riesgos de infección así como una pobre difusión del factor neurotrófico. Por todo ello se concluyó que era necesario buscar nuevas estrategias para administrar dicha proteína. El uso de micropartículas parece ser la estrategia más apropiada.

Estas nuevas formas farmacéuticas son capaces de producir una liberación controlada del medicamento en el lugar designado. Estos sistemas permitirían proteger al GDNF de su degradación así como conseguir la liberación sostenida del mismo durante varios meses. Estas micropartículas pueden prepararse con polímeros biodegradables tipo PLGA cuyos productos de degradación son totalmente atóxicos y se pueden administrar fácilmente mediante cirugía mínimamente invasiva depositando las micropartículas en las zonas concretas del cerebro donde deben ejercer su acción.

Los resultados obtenidos son ya que se observa una regeneración del tejido dañado en el estriado de esos animales tras la administración y liberación del GDNF a partir de las micropartículas. En un futuro próximo estudiaremos la eficacia de las micropartículas cargadas con GDNF en monos parkinsonianos.^[22]

6. CONCLUSIONES

Cuando la EP avanza algunos pacientes desarrollan fluctuaciones motoras, es decir, a lo largo del día alternan momentos *off* (en los cuales la medicación no les funciona y los síntomas de la enfermedad reaparecen) con momentos *on* (en los que la medicación funciona correctamente).

Las fluctuaciones motoras se suelen dar en pacientes tratados con levodopa al cabo de unos años de tratamiento. Por tanto cuanto más joven es el paciente, más posibilidades hay de que se desencadenen fluctuaciones motoras (períodos de mala y buena movilidad alternantes a lo largo del día) a largo plazo y discinesias (movimientos involuntarios) durante la fase de buena movilidad. Para retrasar la aparición de estas fluctuaciones se suele recurrir a fármacos antiparkinsonianos de otros grupos terapéuticos o la combinación de estos con levodopa. Además de la terapia clásica descrita se dispone de

otros fármacos comercializados de manera más reciente. A continuación se resumen sus principales características:

Stalevo®

Principio activo **Levodopa+carbidopa+entacapona.**

Indicado en Adultos con fluctuaciones motoras de fin de dosis, cuando no se puedan estabilizar con levodopa+ IDDC.

Ventajas

- Mantiene el estado ON.
- Solo hay que tomar un comprimido al día.

Inconvenientes No hay diferencia en la disminución de los efectos adversos cuando se compara con levodopa/IDDC + entacapona por separado.

Duodopa®

Principio activo **Levodopa+carbidopa**

Indicado en Fluctuaciones motoras, cuando no se puedan estabilizar con otras combinaciones.

Ventajas Tratamiento de pacientes cuando otras combinaciones no les sirven.

Inconvenientes Discinesias y náuseas. Caduca rápidamente.

Xadago®

Principio activo **Safinamida.**

Indicado en EP media/avanzada. Efectos notables en las fluctuaciones motoras de fin de dosis, sin aumentar el riesgo a desarrollar discinesia.

Ventajas

- Se tolera fácilmente
- No presenta interacciones graves
- Sólo requiere una dosis al día.

Inconvenientes

- Precio mayor que los fármacos de tratamiento clásico.
- También presenta efectos adversos, los más frecuentes son la discinesia, náuseas o la hipotensión ortostática.

Principio activo	Opicapona.
Indicado en	Adultos con fluctuaciones motoras de fin de dosis, sin aumento de riesgo a desarrollar discinesia, cuando no se puedan estabilizar con otras combinaciones. Combinar con levodopa/IDDC.
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> • Sólo se administra una dosis al día (ventaja sobre la entacapona) • Más seguro y eficaz (la tolcapona es hepatotóxica). • Aumenta el tiempo <i>on</i>. • Buen perfil de seguridad.
Inconvenientes	Precio mayor que los fármacos de tratamiento clásico.

Además se están llevando a cabo ensayos sobre fármacos ya comercializados para tratamiento de otras patologías, pero que pueden ser de utilidad en el tratamiento de la EP. Algunos de estos fármacos son:

Exenatida® (MSDC-0160) es un fármaco indicado para el tratamiento diabetes mellitus 2. Se han llevado a cabo estudios con este principio activo y parece desencadenar una mejoría a nivel motor y un aumento en la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas del paciente.

Tasigna® (nilotinib) se utiliza en el tratamiento de la leucemia. En los estudios llevados a cabo con este fármaco se observa mejoría a nivel cognitivo y también sobre las funciones motoras.

Ursobilane® (ácido ursodesoxicólico) utilizado en el tratamiento de enfermedades a nivel hepático. Se han llevado a cabo estudios en los que se observa una mejoría de la función mitocondrial.

Otra alternativa es investigar acerca de cambios en la forma farmacéutica para observar si se mejora la eficacia de un fármaco ya existente. Fundamentalmente se está ensayando con nanopartículas que transporten principios activos o factores neurotróficos al lugar de acción, pero también se está estudiando sobre formas de levodopa para inhalación.

Por tanto, con todo lo descrito se puede afirmar que los avances en la terapéutica de la EP consisten en una mejor utilización de los fármacos ya conocidos o en la incorporación de

medicamentos que optimizan los efectos dopaminérgicos. Pero el objetivo de las nuevas estrategias debe ser el tratar de modificar el proceso patológico que hace de la EP una enfermedad hasta el momento incurable.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] «Neuron up S.L» Neurorrehabilitación, 2012-2018. [En línea]. Disponible en: <https://www.neuronup.com/es/neurorrehabilitacion/disease>. [Último acceso: Febrero 2018].
- [2] Hall J. «GUYTON & HALL: TRATADO DE FISIOLOGIA MEDICA» S.A. ELSEVIER ESPAÑA, 2011, pp. 691-693.
- [3] «European Parkinson's Disease Association (EPDA),» 2017. [En línea]. Disponible en: <http://www.epda.eu.com/about-parkinsons/what-is-parkinsons/>. [Último acceso: Febrero 2018].
- [4] Javier Halfón M. «Patogénesis de la enfermedad de Parkinson» *Sociedad Neurológica Argentina*.
- [5] Beal M. F. «Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases» *Annals of Neurology*, 1995.
- [6] «Federación Española de Parkinson» [En línea]. Disponible en: www.esparkinson.es/espacio-parkinson/conocer-la-enfermedad/. [Último acceso: Marzo 2018].
- [7] Castiñeira Pérez C. Costa Ribas C. «Fisterra Guías clínicas» Elsevier España S.L.U, 2018. [En línea]. Disponible en: www.fisterra.com/guias-clinicas/enfermedad-parkinson/#21451. [Último acceso: Marzo 2018].
- [8] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios «CIMA» [En línea]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/buscadoravanzado.html>. [Último acceso: Marzo 2018].
- [9] Santos D. «Fundación Curemos el Parkinson» 29 Mayo 2017. [En línea]. Disponible en: <https://www.curemoselparkinson.org/articulos-cientificos/ongentys-todo-lo-que-debes-saber-sobre-el-nuevo-farmaco-disponible-para-la-enfermedad-de-parkinson-en-espana/>. [Último acceso: Marzo 2018].
- [10] «Clínica Versailles. Guía de manejo médico. Enfermedad de Parkinson.» 22 Agosto 2014. [En línea]. Disponible en: <http://www.clinicaversalles.com.co/cms3Mar2017/images/ymolina/GuiasDeManejo/NEUROLOGIA/cv-gm-neur-003%20parkinson%20v3.pdf>. [Último acceso: Marzo 2018].
- [11] Orion Pharma «Wearing off» 2013. [En línea]. Disponible en: <http://www.wearingoff.eu/wearing-off/index.html>. [Último acceso: Marzo 2018].
- [12] Hauser R. A. «Levodopa/carbidopa/entacapona,» *American Academy of Neurology*, 2004.
- [13] Brooks D.J., Agid Y., Eggert K., Widner H., Ostergaard K., Holopainen A., «Treatment of End-of-Dose Wearing-Off in Parkinson's Disease: Stalevo® (Levodopa/Carbidopa/Entacapone) and Levodopa/DDCI Given in Combination with Comtess®/Comtan® (Entacapone),» *European Neurology*, 2005.

- [14] «Zambon Pharma,» 2017. [En línea]. Disponible en: <http://www.zambon.es/sala-de-prensa/notas-de-prensa/zambon-lanza-xadago-safinamida-para-pacientes-con-enfermedad-de-parkinson-en-estadio-medio-o-avanzado-en-espana/>. [Último acceso: Marzo 2018].
- [15] «Registro anual de consumo: Servicio de Neurología, Hospital Infanta Sofía.» 2017.
- [16] Foltynie T., Aviles-Olmos I. «Exenatide as a potential treatment for patients with Parkinson's disease: First steps into the clinic,» *Alzheimer's and Dementia*, 2014.
- [17] Pagan F., Hebron M., Valadez E.H., Torres-Yaghi Y., Huang X., Mills R., Wilmarth B. «Nilotinib Effects in Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies,» *Journal of Parkinson's Disease*, 2016.
- [18] Abdelkader N.F., Safar M.M., Salem H.A. «Ursodeoxycholic Acid Ameliorates Apoptotic Cascade in the Rotenone Model of Parkinson's Disease: Modulation of Mitochondrial Perturbations,» *Molecular Neurobiology*, 2014.
- [19] Boeva L., García L., Slowing K., Fernández-Carballido A., Casanova Y., Barcia E., «Nanotechnology-based drug delivery of ropinirole for Parkinson's disease,» *Drug Delivery*, 2017.
- [20] «Acorda Therapeutics,» [En línea]. Disponible en: <http://www.acorda.com/products/research-development/cvt-301>. [Último acceso: Abril 2018].
- [21] Ansorena E., Blanco-Prieto M.J., Garbayo E. «Neuroprotective and neurorestorative therapies for the treatment of Parkinson's disease,» *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 2011.
- [22] Garbayo E., Ansorena E., Lana H., Carmona-Abellan M.D., Marcilla I., Lanciego J.L., Luquin M.R., Blanco-Prieto M.J. Garbayo E. «Brain delivery of microencapsulated GDNF induces functional and structural recovery in parkinsonian monkeys,» *Biomaterials*, 2016