



Baliarda en NEUROLOGÍA

Año 7 • Vol. 7, Nº 1 • Abril 2017



Eficacia y Seguridad de la Rasagilina en Pacientes con Enfermedad de Parkinson
JCNS Drugs 28(1):1083-1097, Nov 2014. Pág. 3

Acción Neuroprotectora de la Rasagilina
International Review of Neurobiology 100:127-149, 2011. Pág. 7

Efecto Rápido de la Rasagilina en Pacientes con Enfermedad de Parkinson
J Neurological Sciences 34(11):2007-2013, Nov 2013. Pág. 10

Beneficios Significativos de la Rasagilina en Pacientes con Enfermedad de Parkinson
Neurology and Therapy 3(1):41-66, Jun 2014. Pág. 13

La Rasagilina Mejora los Síntomas Depresivos Asociados con la Enfermedad de Parkinson
Clinical Neuropharmacology 35(3):121-124, May-Jun 2012. Pág. 17

Fuente: JCNS Drugs
28(1):1083-1097, Nov 2014
Autor: McCormack PL
Institución: Springer,
Auckland, Nueva Zelanda
Título: Rasagiline: A
Review of its Use in the
Treatment of Idiopathic
Parkinson's Disease

Eficacia y Seguridad de la Rasagilina en Pacientes con Enfermedad de Parkinson

La rasagilina es un inhibidor selectivo e irreversible de la monoaminoxidasa B, eficaz para el tratamiento sintomático de los pacientes con enfermedad de Parkinson, como monoterapia o en combinación con agonistas dopaminérgicos o levodopa.

Introducción y objetivos

La prevalencia de la enfermedad de Parkinson (EP) aumenta con la edad y, en la mayoría de los casos, tiene origen idiopático. Se caracteriza por la pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia *nigra pars* compacta y la acumulación intracelular de cuerpos de Lewy. La disminución del nivel de dopamina resulta en la aparición de síntomas motores, como la bradicinesia, la hipocinesia, la rigidez, el temblor y la inestabilidad postural. Además, los pacientes con EP presentan síntomas no motores, como la disfunción autonómica, la hipotensión ortostática, la demencia, la depresión, la ansiedad y los trastornos del sueño. Además de la afectación de las regiones cerebrales dopaminérgicas, durante las últimas etapas de la enfermedad se observa la afeción de regiones cerebrales no dopaminérgicas.

Hasta el momento del presente estudio (2014) no se contaba con tratamientos que modificaran el curso clínico o tuvieran un efecto neuroprotector en pacientes con EP. En general, el tratamiento inicial tiene el objetivo de mejorar la función motora mediante la recuperación del nivel estriatal de dopamina. Las drogas utilizadas en esta instancia incluyen la levodopa, el pramipexol y el ropinirol (agonistas dopaminérgicos) y la rasagilina y la selegilina (inhibidores de la monoaminoxidasa B [MAO-B]). La inhibición selectiva de la MAO-B tiene la ventaja de aumentar el nivel cerebral de dopamina, sin afectar la actividad de la MAO-A. La rasagilina es un inhibidor de la MAO-B, selectivo e irreversible, que se administra por vía

oral y puede utilizarse como monoterapia en pacientes con cuadros de inicio reciente o en combinación con otras drogas en pacientes con EP avanzada.

El objetivo de la presente revisión fue evaluar las propiedades farmacológicas, la eficacia y la tolerabilidad de la rasagilina en pacientes con EP idiopática.

Farmacología Farmacodinamia

Como ya se mencionó, la rasagilina inhibe a la MAO-B en forma selectiva e irreversible. Esta enzima se halla en la membrana mitocondrial externa e interviene en el metabolismo de la dopamina. A diferencia de la MAO-A, que está principalmente en el intestino y las neuronas catecolaminérgicas, la MAO-B se halla en el cerebro, a nivel de las neuronas serotoninérgicas e histaminérgicas y los astrocitos. El aumento del nivel de la MAO-B con la edad se asocia con la aparición de trastornos neurodegenerativos como la EP.

La administración de dosis altas de rasagilina se relaciona con la inhibición de la MAO-A y de la MAO-B. No obstante, el tratamiento con dosis terapéuticas, empleadas en pacientes con EP, sólo se asocia con la inhibición de la MAO-B. Este régimen no aumenta la presión arterial ante el consumo de tiramina; en consecuencia, generalmente no es necesario aplicar una restricción alimentaria. La potencia de la rasagilina para inhibir la MAO-B es 5 a 10 veces superior en comparación con la de la selegilina. Además, a diferencia de la selegilina, el metabo-

lismo de la rasagilina no genera anfetaminas, con lo cual no produce efectos neurológicos y simpaticomiméticos.

Asimismo, la administración de rasagilina se asoció con efectos neuroprotectores que parecen depender de la molécula propargilo y no se relacionarían con la inhibición de la MAO-B. El metabolito principal de la droga, el l-aminoindán, también parece contribuir con la acción neuroprotectora. Si bien se desconoce el mecanismo exacto de acción neuroprotectora de la rasagilina, se propuso que la droga disminuye el estrés oxidativo, estabiliza las membranas mitocondriales e inhibe la apoptosis. Dichos efectos tendrían lugar mediante la inducción de la proteína antiapoptótica Bcl-2 y de los factores neurotróficos. Además, la rasagilina parece favorecer la recuperación neuronal. El tratamiento con dosis de hasta 6 mg de rasagilina no afectó la repolarización cardíaca; tampoco se observaron trastornos relacionados con la frecuencia cardíaca o la presión arterial.

Farmacocinética

La rasagilina tiene una cinética lineal al emplearse en dosis de 0.5 mg a 10 mg. Luego de su administración por vía oral, es absorbida en forma rápida y alcanza la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) a la 0.5 hora ($T_{m\acute{a}x}$). La biodisponibilidad absoluta de la droga es del 36%. Los alimentos no afectan el $T_{m\acute{a}x}$ de la rasagilina, pero la toma junto con comidas ricas en grasas disminuye la $C_{m\acute{a}x}$ y el área bajo la curva (ABC) un 60% y 20%, respectivamente. De todos modos, la droga puede administrarse con alimentos o sin ellos. La distribución de la rasagilina es generalizada. La droga circula unida a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en un 88% a 94%.

El metabolismo de la rasagilina tiene lugar en el hígado mediante la acción de la isoenzima 1A2 del sistema enzimático citocromo P450 (CYP1A2). Entre los metabolitos principales se incluye el l-aminoindán, compuesto que no inhibe a la MAO-B, pero ejerce una acción neuroprotectora. La eliminación de la rasagilina tiene lugar principalmente mediante excreción urinaria de conjugados con glucurónido. La vida media de eliminación es de 3 horas. Los pacientes con insuficiencia hepática leve pueden presentar aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ y del ABC de la rasagilina. Se contraindica el uso de la droga en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; en cambio, no es necesario ajustar

la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se observan cambios farmacocinéticos relacionados con el sexo o la edad, aunque es necesario contar con más estudios al respecto. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones farmacocinéticas con drogas que modifiquen la actividad del CYP1A2. También se recomienda precaución al administrar rasagilina junto con otros inhibidores de la MAO, debido a la posibilidad de toxicidad del sistema nervioso central.

Eficacia terapéutica

La eficacia de la rasagilina en pacientes con EP se evaluó en diferentes estudios. La administración de la droga como monoterapia se analizó en los estudios TEMPO y ADAGIO con el fin de conocer su efecto en el curso clínico y la eficacia en comparación con el placebo. Los pacientes fueron evaluados mediante la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS).

El tratamiento con 1 o 2 mg/día de rasagilina resultó significativamente más eficaz que el placebo para prevenir el empeoramiento del resultado de la UPDRS en ambos estudios, sin diferencias entre ambas dosis durante la primera mitad del período de seguimiento. En el estudio ADAGIO, la aplicación de la *Parkinson's Fatigue Scale* indicó un deterioro significativamente superior entre los pacientes que recibieron placebo en comparación con los tratados con rasagilina. En cuanto a la calidad de vida de los pacientes, la aplicación del cuestionario *32-item Parkinson's Disease Quality of Life* indicó la superioridad de la rasagilina.

Una vez finalizado el estudio TEMPO, se aplicó una fase de extensión abierta durante la cual se administró rasagilina, en algunos casos combinada con otras drogas antiparkinsonianas, durante un período medio de 3.6 años. El tratamiento con rasagilina desde el inicio del estudio se asoció con ventajas en términos de la evolución clínica en comparación con la administración de la droga únicamente durante la etapa de seguimiento. En cambio, en el estudio ADAGIO, el inicio temprano del tratamiento sólo brindó ventajas ante la administración de 1 mg/día de rasagilina.

El uso de rasagilina como complemento del tratamiento con otras drogas antiparkinsonianas fue evaluado en el estudio ANDANTE, de 18 semanas de duración, realizado en pacientes con EP que no logran un buen

control sintomático al recibir monoterapia con agonistas dopaminérgicos. El parámetro principal de evaluación fue el cambio del puntaje de la UPDRS luego de 18 semanas de seguimiento. En segundo lugar, se aplicaron otras escalas, como la *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I), la *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S) y la *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I). El tratamiento complementario con rasagilina se asoció con una mejoría significativamente superior del puntaje de la UPDRS en comparación con la administración de placebo. La droga también mejoró el resultado de la subescala de funcionamiento motor de la UPDRS, en tanto que no se observaron cambios significativos en la subescala de funcionamiento cotidiano o en las escalas CGI-I, CGI-S o PGI-I. Los grupos tampoco difirieron en términos de mejoría del resultado de la *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition* o del *39-item Parkinson's Disease Questionnaire*.

En los estudios LARGO y PRESTO se evaluó el tratamiento complementario con rasagilina en pacientes con EP idiopática que presentaban fluctuaciones motoras relacionadas con el uso de levodopa. En el estudio LARGO, los pacientes recibieron tratamiento con rasagilina, entacapona o placebo, en tanto que en el estudio PRESTO se administró rasagilina o placebo. El parámetro principal de evaluación en ambos estudios fue la modificación del tiempo medio total diario en estado *off*. Los resultados del estudio LARGO indicaron que tanto la rasagilina como la entacapona fueron significativamente más eficaces que el placebo para disminuir el período *off* total diario. Asimismo, las drogas fueron significativamente superiores en comparación con el placebo ante la evaluación de los parámetros secundarios. Un análisis posterior de los resultados del estudio LARGO sobre la función motora durante el estado *off* indicó que la rasagilina tuvo un efecto más duradero que la entacapona. En el estudio PRESTO, el uso de rasagilina en dosis de 0.5 y 1 mg/día fue significativamente más eficaz que el placebo para disminuir el período *off* total diario. Dicha reducción fue máxima a las 6 semanas y se sostuvo durante las 26 semanas de seguimiento. De igual modo, ambas dosis de rasagilina fueron significativamente superiores en comparación con el placebo ante la evaluación del cambio del puntaje de otras escalas, como la CGI-I.

En un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, realizado en China, se evaluó el empleo complementario de 1 mg/día de rasagilina en pacientes tratados con levodopa durante un período medio de 3.9 a 4.1 años. La administración de rasagilina disminuyó en forma significativa las fluctuaciones motoras en comparación con el placebo, además de mejorar el temblor, la rigidez y la bradicinesia. En otro estudio poblacional, no comparativo, de 12 semanas de duración, se informó que la administración de rasagilina se asoció con la mejoría de la bradicinesia, tanto al ser empleada como monoterapia como al administrarse en combinación con otras drogas dopaminérgicas. Otros autores observaron una mejoría significativa del puntaje de la UPDRS III luego de una y 4 semanas de tratamiento con rasagilina sola o en combinación con otras drogas antiparkinsonianas en pacientes con EP que no habían alcanzado un control sintomático apropiado o que no habían recibido tratamiento alguno.

Tolerabilidad

En diferentes estudios se evaluó la tolerabilidad del tratamiento con 0.5 o 1 mg/día de rasagilina en pacientes con EP. La monoterapia no se asoció con diferencias significativas frente al placebo en términos de la incidencia de eventos adversos. En el estudio TEMPO, los eventos adversos más frecuentes de la droga incluyeron las infecciones, la dorsalgia, las cefaleas, el daño no intencional, los mareos, las náuseas, la artralgia y la astenia. En el estudio ADAGIO, los eventos adversos más frecuentes con el tratamiento con rasagilina fueron la dorsalgia, la nasofaringitis, la artralgia, las cefaleas, las caídas, la hipertensión y las náuseas y vómitos, entre otros.

La administración de rasagilina como complemento del tratamiento con otras drogas antiparkinsonianas fue, en general, bien tolerada. La mayoría de los eventos adversos observados fue leve o moderada. Los cuadros más frecuentes incluyeron los edemas periféricos, los mareos, la somnolencia, las náuseas, las cefaleas, las caídas y los temblores. Además, se observó que la administración de rasagilina se asoció con un nivel mayor de continuidad del tratamiento en comparación con el empleo de entacapona o placebo. La incidencia de eventos adversos no difirió según la edad mayor o menor de 70 años. Como ya se destacó, la rasagilina resultó

segura en términos cardíacos. Finalmente, se informó que si bien la administración de rasagilina se asocia con la aparición de diferentes eventos adversos, dichos cuadros no difieren significativamente en comparación con lo observado ante el empleo de placebo.

Posología y administración

El tratamiento con rasagilina como monoterapia o en combinación con otras drogas antiparkinsonianas se indica en pacientes que cursan diferentes estadios de la EP. La dosis recomendada es de 1 mg por día en pacientes que no reciben levodopa y de 0.5 mg/día en sujetos tratados con levodopa sola o en combinación con otras drogas antiparkinsonianas. No obstante, en este último caso, la dosis puede aumentarse hasta 1 mg diario. No se recomienda el uso de dosis mayores debido al riesgo de hipertensión. Tampoco se aconseja el empleo de rasagilina en pacientes que presentan insuficiencia hepática leve o moderada. Finalmente, se contraindica la combinación de rasagilina con meperidina, tramadol, metadona, dextropropoxifeno, otros inhibidores de la MAO, hierba de San Juan y ciprofloxacina, entre otras drogas.

Conclusión

La rasagilina es un inhibidor selectivo e irreversible de la MAO-B, eficaz para el tratamiento sintomático de los pacientes con EP, como monoterapia o en combinación con agonistas dopaminérgicos o levodopa, según el estadio clínico que curse el paciente. En general, la droga es bien tolerada.

El autor concluye que la rasagilina es una opción terapéutica a considerar en pacientes que cursan diferentes estadios de la EP.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en **siicsalud**



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales del autor, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/154673

Fuente: International Review of Neurobiology 100:127-149,2011

Autores: Weinreb O, Amit T, Mandel SA y colaboradores

Institución: Technion-Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Haifa, Israel y otros centros participantes

Título: Neuroprotective Profile of the Multitarget Drug Rasagiline in Parkinson's Disease

Acción Neuroprotectora de la Rasagilina

La rasagilina se emplea en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Su administración se asocia con un efecto neuroprotector más potente en comparación con lo observado ante el uso de selegilina.

Introducción y objetivos

La selegilina es un inhibidor irreversible de la monoaminoxidasa B (MAO-B), cuya introducción tuvo lugar inicialmente como complemento del tratamiento con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP); luego, al emplear la droga como monoterapia, en estos pacientes se observó su efecto neuroprotector. Estos hallazgos suscitaron la creación de nuevos inhibidores de la MAO-B, como la rasagilina. Los beneficios de la selegilina se asocian con la acción de algunos metabolitos; no obstante, entre estos se incluyen la L-anfetamina y la L-metanfetamina, que pueden interferir con el efecto neuroprotector de la selegilina.

La rasagilina es un inhibidor potente, selectivo e irreversible de la MAO-B, que no se metaboliza a L-anfetamina. Su acción farmacológica es similar a la de la selegilina; concretamente, ambas drogas protegen a las neuronas ante la muerte celular. No obstante, la rasagilina inhibe a la MAO-B con una potencia 10 veces mayor en comparación con la selegilina. La administración de dosis bajas de rasagilina resulta útil en pacientes con EP de diferente gravedad, como monoterapia o en combinación con levodopa. Entre las ventajas de la rasagilina, en comparación con la selegilina, se destaca la ausencia de potenciación simpaticomimética tiramínica, la ausencia de metabolitos anfetamínicos y la eficacia del tratamiento con dosis bajas.

De acuerdo con los resultados obtenidos en estudios preclínicos, la rasagilina ejerce actividad neuroprotectora y antiapoptótica. También, la droga mejoró la recuperación neuronal en la sustancia *nigra pars compacta*, efecto acompañado por la activación del

receptor tirosina quinasa y la estimulación de diferentes vías de transducción de señales. También se observó la regulación del procesamiento de la proteína precursora de amiloide en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Los resultados obtenidos en diferentes estudios indicaron la posibilidad de que la rasagilina sea la primera droga que disminuya la progresión de la EP.

A diferencia de la selegilina, la rasagilina es metabolizada por la isoenzima 1A2 del sistema enzimático citocromo P450 (CYP1A2) a nivel hepático. El metabolito resultante no es tóxico, se denomina 1-(R)-aminoindán e inhibe a la MAO en forma débil y reversible. Los efectos farmacológicos del aminoindán, observados en modelos de EP, fueron beneficiosos y contribuyeron con la acción neuroprotectora y antiapoptótica de la droga.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las características farmacológicas y el mecanismo de acción neuroprotectora de la rasagilina y sus metabolitos en pacientes con EP. Además, se evaluó el efecto modificador de la enfermedad que la droga podría tener.

Acciones de la rasagilina Inhibición de la MAO-B

La rasagilina ejerce actividad inhibitoria de la MAO-B, potente, selectiva e irreversible. Además, la selectividad de la rasagilina se mantiene en el hígado y el cerebro durante el tratamiento crónico. La inhibición irreversible de la MAO-B tiene lugar mediante uniones covalentes ubicadas en el centro activo de la enzima. En voluntarios sanos y en pacientes con EP, la administración de rassa-

gilina por vía oral se asoció con la inhibición casi completa de la actividad de la MAO-B plaquetaria luego de una semana de tratamiento. La recuperación de la actividad de la droga luego de la inhibición generada por la rasagilina tiene lugar mediante la síntesis de la enzima y, en consecuencia, difiere según el tejido considerado.

Protección y reparación neuronal en cultivos celulares y modelos de neurodegeneración

Los resultados obtenidos en estudios preclínicos permiten indicar que la rasagilina ejerce actividad neuroprotectora y reparadora ante la exposición a diferentes toxinas; esto podría contribuir con la modificación del curso de la EP. Por ejemplo, en modelos de EP realizados en animales de experimentación se observó neuroprotección ante la exposición a tóxicos, isquemia focal y traumatismo neuronal. La rasagilina ejerció una actividad reparadora en neuronas de la sustancia *nigra pars compacta* luego de la exposición a la N-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). La protección brindada por la droga incluye la disminución de la muerte celular y la promoción de la supervivencia celular. Este efecto no se relaciona con la inhibición de la MAO-B.

Acción antiapoptótica

Los mecanismos involucrados en la apoptosis se relacionan con la función y la integridad mitocondrial, entre otros factores. En estudios anteriores se demostró que la rasagilina interviene en el mantenimiento de la integridad mitocondrial y de las proteínas y enzimas relacionadas con ella. Entre otros mecanismos, la rasagilina aumenta la actividad de las enzimas antioxidantes. El efecto neuroprotector de la droga tiene lugar en presencia de numerosos procesos vinculados con la citotoxicidad. Además, el fármaco regula la expresión de genes y vías de señalización relacionadas con familias de proteínas antiapoptóticas, como la Bcl-2 y la proteína quinasa C (PKC), entre otras.

Diferentes líneas de investigación indicaron que la rasagilina puede ejercer su efecto antiapoptótico mediante la interacción con la gliceraldehído trifosfato deshidrogenasa (GAPDH). Esta enzima interviene en la glucólisis y la iniciación de la apoptosis o la muerte celular programada. Durante la apoptosis, la GAPDH se acumula en el núcleo y promueve la muerte celular. La rasagi-

lina se uniría a un canal central formado por un tetrámero de GAPDH y parece inhibir la translocación al núcleo, con el aumento consiguiente de las moléculas protectoras, como la Bcl-2 y la superóxido dismutasa, la prevención del estrés oxidativo, el mantenimiento del potencial de la membrana mitocondrial y la inhibición de la apoptosis.

Inducción de factores neurotróficos

La rasagilina puede aumentar la expresión de los genes que codifican para el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF [*brain-derived neurotrophic factor*]) y aquel derivado de la glía (GDNF [*glial cell line-derived neurotrophic factor*]). En consecuencia, el mecanismo neuroprotector de la droga se asociaría con el aumento del nivel de los factores neurotróficos. Tanto el BDNF como el GDNF parecen desempeñar un papel importante en los procesos de neuroprotección y reparación de las neuronas dopaminérgicas y colinérgicas, entre otras. Además, en pacientes con EP se observó la disminución del nivel de ambos factores neurotróficos en el estriado, lo que indica una posible participación en la fisiopatología de la EP.

Regulación del procesamiento de la proteína precursora de amiloide

La rasagilina parece regular el procesamiento de la proteína precursora de amiloide (PPA) mediante su acción sobre la vía de la alfa secretasa. La forma soluble de la PPA ejerce una acción neurotrófica y neuroprotectora. La rasagilina aumentaría la secreción de la PPA soluble mediante la activación de diferentes vías celulares, con lo cual parece tener un efecto neuroprotector. Las vías involucradas en dicha acción serían las asociadas con la PKC y la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK [*mitogen-activated protein kinase*]).

En animales de experimentación, la rasagilina disminuye el nivel de PPA en el hipocampo. Este efecto parece acompañarse por la aceleración de la vía no amiloidogénica de procesamiento de la PPA y con la consiguiente reducción de los niveles de beta amiloide. Además, la administración crónica de rasagilina se asoció con la modificación del procesamiento de la PPA mediante un efecto sobre la señalización asociada con la PKC. La molécula N-propargil, incluida en la estructura de la rasagilina, parece desempeñar un papel importante para la acción reguladora del procesamiento de la PPA.

Esto se debe a que la propargilamina, por sí sola, induce la secreción de PPA soluble y aumenta la fosforilación de la MAPK con una potencia similar a la observada ante el uso de rasagilina.

1-(R)-aminoindán es el metabolito principal de la rasagilina

Como ya se mencionó, el metabolismo hepático de la rasagilina genera 1-(R)-aminoindán debido a la N-desalquilación mediada por la isoenzima CYP1A2. El 1-(R)-aminoindán es un inhibidor reversible y débil de la MAO y ejerce efectos farmacológicos beneficiosos en modelos de EP. El efecto neuroprotector del 1-(R)-aminoindán se observó ante la exposición a la neurotoxina parkinsoniana 6-OHDA con la consiguiente inhibición de la muerte celular. También se observó la protección ante el daño inducido por el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en diferentes modelos celulares.

Según los resultados de estudios más recientes, el 1-(R)-aminoindán disminuye la muerte celular inducida por el etanol mediante la inhibición de la vía de señalización apoptótica mediada por la GAPDH y la MAO-B. Además, en modelos de EP realizados en ratas se observó que la administración crónica de 1-(R)-aminoindán *in vivo* inhibió la disminución de los niveles de dopamina y sus metabolitos ácido dihidroxifenilacético (DOPAC) y ácido homovanílico (HVA) en el estriado y aumentó el recambio del neurotransmisor en dicha región cerebral.

En coincidencia con lo antedicho, otros autores demostraron que el 1-(R)-aminoindán retrasa la afectación de las respuestas conductuales relacionadas con la función de la dopamina inducidas por la 6-hidroxidopamina y la lactacistina. En consecuencia, los autores sugieren que el efecto del 1-(R)-aminoindán puede contribuir con la actividad neuroprotectora de la rasagilina.

Discusión y conclusión

Hasta el momento del presente estudio (2011), los datos disponibles indicaban la existencia de un mecanismo neuroprotector intrínseco relacionado con la inhibición de la apoptosis ante la administración de rasagilina. Dicho mecanismo resultaba en la estabilización de la permeabilidad de la membrana mitocondrial y en la inducción de la proteína antiapoptótica Bcl-2 y de los factores neurotróficos. También se observaba la disminución de la translocación de la

GAPDH al núcleo y la regulación de la acción de enzimas antioxidantes.

En estudios sobre la actividad estructural de la rasagilina y otros compuestos relacionados se vio que la molécula N-propargil favorece la supervivencia celular mediante mecanismos antiapoptóticos de protección y rescate neuronal, similares a los observados ante el empleo de rasagilina. Lo antedicho indica la importancia de la molécula N-propargil para favorecer la supervivencia neuronal. En coincidencia, la rasagilina ejerce una acción neuroprotectora, observada en diferentes modelos de EP realizados en animales de experimentación, así como en modelos de otras enfermedades asociadas con neurodegeneración, como la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica.

Si bien no se conocen por completo los mecanismos involucrados en la acción de la rasagilina, la modulación de las vías de señalización relacionadas con la PKC y la MAPK, entre otras, parece fundamental para la acción protectora. La potencia neuroprotectora de la rasagilina es mayor en comparación con aquella de la selegilina; esto podría deberse, entre otros motivos, a los diferentes compuestos generados durante el metabolismo de las drogas. El 1-(R)-aminoindán es el metabolito principal de la rasagilina y ejerce efectos neuroprotectores en modelos en animales de experimentación y en cultivos celulares. En consecuencia, el papel neuroprotector del 1-(R)-aminoindán y de la propargilamina, además del efecto de la rasagilina, parecen cruciales para aumentar la acción de las neurotrofinas y de los mediadores involucrados en las vías de supervivencia celular. Como resultado, se observaría la modificación de la actividad de la enfermedad y la mejoría clínica de los pacientes con EP.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,
palabras clave, patrocinio, conflictos
de interés, especialidades médicas,
autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/154667

Fuente: J Neurological Sciences 34(11):2007-2013, Nov 2013

Autores: Zambito Marsala S, Vitaliani R, Antonini A y colaboradores

Institución: San Martino Hospital, Belluno; Cà Foncello Hospital, Treviso; RCCS San Camillo Venice, Venecia y otros centros participantes; Italia

Título: Rapid Onset of Efficacy of Rasagiline in Early Parkinson's Disease

Efecto Rápido de la Rasagilina en Pacientes con Enfermedad de Parkinson

Los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática pueden recibir monoterapia o tratamiento complementario con rasagilina, un inhibidor de la monoaminoxidasa B selectivo, cuyo empleo puede resultar eficaz en forma rápida, además de asociarse con un buen perfil de tolerabilidad.

Introducción y objetivos

Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) presentan un nivel considerable de discapacidad. Al momento del presente estudio (2013) se contaba con tratamientos cuya administración, durante los primeros estadios de la EP, se asociaban con la disminución de la progresión y, en consecuencia, del costo económico de la enfermedad. No obstante, aún se discute cuál es el mejor tratamiento inicial para los pacientes con EP, dado que debería asociarse con la mejoría a corto plazo de los síntomas motores y del riesgo de efectos adversos a largo plazo.

La administración de levodopa es la estrategia estándar para mejorar el funcionamiento motor de los pacientes con EP; sin embargo, su empleo a largo plazo se asocia con complicaciones motoras. Los agonistas dopaminérgicos, los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) B y los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa son drogas que parecen ejercer un efecto favorable sobre las complicaciones motoras y la aparición de discinesias inducidas por la levodopa.

Los pacientes con EP idiopática pueden recibir monoterapia o tratamiento complementario con rasagilina, un inhibidor de la MAO-B selectivo, cuyo empleo puede reducir las fluctuaciones de fin de dosis asociadas con el uso de levodopa. Los resultados de diferentes estudios clínicos indicaron que la monoterapia con una toma diaria de rasagilina resulta eficaz y bien tolerada en pacientes con EP de inicio reciente. Asimismo, la droga es de utilidad como complemento del

tratamiento con levodopa en pacientes que presentan fluctuaciones motoras. La rasagilina también se relacionó con una mejoría sintomática rápida y brindó beneficios a largo plazo sobre los síntomas motores y no motores de la EP. Dicho efecto fue superior en comparación con lo observado al iniciar el tratamiento en forma más tardía.

El presente estudio de observación se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la rapidez del efecto de la rasagilina sobre los síntomas motores observados en pacientes con EP. En segundo lugar, los autores evaluaron la eficacia de la droga en pacientes sin antecedente de tratamiento o en aquellos que habían recibido levodopa, agonistas dopaminérgicos o ambos. También se evaluó la eficacia del tratamiento según la edad de los pacientes.

Pacientes y métodos

Participaron pacientes ambulatorios, atendidos en diferentes hospitales de Italia, que habían recibido el diagnóstico de EP. Algunos participantes no tenían antecedente de tratamiento farmacológico, en tanto que otros ya recibían drogas antiparkinsonianas. No obstante, no se incluyeron pacientes con antecedente de tratamiento con rasagilina. La eficacia del tratamiento sobre la función motora se evaluó mediante la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS III) y la escala de Hoehn y Yahr. Las evaluaciones se efectuaron al inicio del estudio y luego de una semana y un mes de tratamiento con rasagilina. Los resultados obtenidos se analizaron en la muestra completa de pacientes

y en diferentes subgrupos. Por ejemplo, se evaluaron los pacientes sin antecedente de tratamiento o que recibieron rasagilina en combinación con otras drogas; también se analizaron los resultados según el sexo y la edad. La comparación entre los subgrupos tuvo lugar mediante un análisis de varianza (ANOVA). Los cambios medios observados luego de una y 4 semanas se estimaron con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados

El tratamiento con rasagilina se inició en 102 pacientes (55 hombres y 47 mujeres), de 70.4 ± 8.7 años. Veintiséis participantes no tenían antecedentes de tratamiento farmacológico con antiparkinsonianos y 76 recibían rasagilina como complemento de otro esquema terapéutico. Dicho esquema consistió en la administración de levodopa, agonistas dopaminérgicos o ambos tipos de drogas. El período medio transcurrido desde el diagnóstico de la EP fue de 4.7 años.

El puntaje medio inicial de la UPDRS III fue similar entre ambos grupos. La administración de rasagilina se asoció con la disminución significativa del puntaje inicial total, tanto en la muestra completa de pacientes como en cada grupo por separado. La mejoría significativa del puntaje inicial de la UPDRS III, luego de una y 4 semanas de tratamiento, tuvo lugar en la población total al evaluar cada ítem de la escala.

El puntaje medio de la escala de Hoehn y Yahr al inicio del estudio fue significativamente mayor entre los pacientes que recibieron rasagilina como complemento del tratamiento preexistente en comparación con aquellos que no tenían antecedente de tratamiento farmacológico. La reducción significativa de dicho puntaje luego de una y 4 semanas de seguimiento tuvo lugar tanto en la muestra completa como en cada grupo por separado. No obstante, la mejoría fue más marcada entre los pacientes que recibieron rasagilina como complemento de un tratamiento anterior.

El análisis de los resultados según la edad de los participantes indicó la obtención de un puntaje significativamente superior en la UPDRS III entre aquellos de 71 años en adelante, en comparación con los participantes más jóvenes. El puntaje medio de la escala disminuyó en forma significativa en ambos grupos luego de una y 4 semanas de seguimiento, pero dicha disminución fue algo superior en la cohorte de mayor edad. No

obstante, el porcentaje de cambio del puntaje no difirió significativamente entre ambos grupos, tanto en la semana 1 como en la semana 4 de seguimiento.

En cuanto a la escala de Hoehn y Yahr, el puntaje medio inicial fue significativamente superior entre los pacientes de mayor edad en comparación con aquellos más jóvenes. La disminución fue significativa en ambos subgrupos, aunque más marcada en el subgrupo de mayor edad, tanto en la semana 1 como en la semana 4 de seguimiento. Los subgrupos no difirieron en forma significativa en términos de cambio del puntaje desde el inicio del estudio.

El análisis de subgrupos según el sexo no arrojó diferencias significativas en términos de disminución del puntaje medio de la UPDRS III: en cambio, el puntaje de la escala de Hoehn y Yahr disminuyó en mayor medida entre las mujeres en comparación con los hombres. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con rasagilina como monoterapia o como complemento del tratamiento con otras drogas.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la administración de rasagilina se asoció con la mejoría estadísticamente significativa de los síntomas motores, que pudo observarse luego de una semana de tratamiento ante la aplicación de la UPDRS III y de la escala de Hoehn y Yahr. La mejoría apreciada mediante esta última herramienta tuvo lugar tanto al evaluar los síntomas axiales como los bilaterales. Además, se observó un aumento de la mejoría al mes de seguimiento. Los hallazgos mencionados coincidieron con lo informado en estudios anteriores efectuados en los EE.UU.

El puntaje inicial de la UPDRS III y de la escala de Hoehn y Yahr en la población evaluada fue 22.4 y 2.28, respectivamente. Dichos resultados indicaron afectación motora y de salud significativa. Además, el estado de salud inicial de los pacientes tratados con rasagilina en combinación con otras drogas fue significativamente peor en comparación con aquellos que recibieron la droga como monoterapia.

Lo mismo se observó entre los participantes de mayor edad en comparación con los sujetos más jóvenes, tanto en el puntaje de la UPDRS III como de la escala de Hoehn y Yahr.

La mejoría del resultado de la UPDRS III luego de una y 4 semanas fue similar entre los pacientes tratados con rasagilina sola o en combinación con otras drogas, aunque los pacientes que ya recibían tratamiento farmacológico presentaron un beneficio superior en la aplicación de la escala de Hoehn y Yahr; es decir, el efecto de la rasagilina es independiente del de otras drogas, en tanto que el uso de fármacos dopaminérgicos no modifica la posibilidad de obtener un beneficio ante la administración de rasagilina. La mejoría observada fue significativa, sin importar la edad de los pacientes.

Los resultados obtenidos permitieron indicar que la rasagilina ejerce un efecto clínico rápido, puede administrarse en forma inmediata y no causa complicaciones motoras graves. Esto es importante si se tiene en cuenta que la administración es simple y que la droga no causa efectos adversos graves, aun en pacientes mayores de 70 años. Lo antedicho resulta importante en términos de cumplimiento terapéutico y mantenimiento del funcionamiento de los pacientes que reciben tratamiento crónico. Las limitaciones del presente estudio incluyen el diseño abierto y

de observación; además, la cantidad de participantes fue limitada.

Conclusión

El tratamiento con una dosis diaria de rasagilina es eficaz para mejorar el funcionamiento motor de los pacientes con EP. La mejoría se observa luego de una y 4 semanas de tratamiento con la droga sola o en combinación con otros fármacos antiparkinsonianos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en **siicsalud**



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,
palabras clave, patrocinio, conflictos
de interés, especialidades médicas,
autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/154666

Fuente: Neurology and Therapy 3(1):41-66, Jun 2014

Autores: Pistacchi M, Martinello F, Gioulis M, Zambito Marsala S

Institución: Santorso Hospital, Vicenza; Rehabilitation Hospital of High Specialization, Neurology and

Neurophysiology, Motta di Livenza; San Martino Hospital, Belluno; Italia

Título: Rasagiline and Rapid Symptomatic Motor Effect in Parkinson's Disease: Review of Literature

Beneficios Significativos de la Rasagilina en Pacientes con Enfermedad de Parkinson

La rasagilina es un inhibidor selectivo e irreversible de la monoaminoxidasa B, más potente que la selegilina, que se administra en pacientes con enfermedad de Parkinson, solo, en combinación con levodopa o con agonistas dopaminérgicos.

Introducción y objetivos

Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) presentan un cuadro motor caracterizado por bradicinesia, rigidez muscular y temblor de reposo. Esta enfermedad se asocia con la degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia *nigra pars compacta*.

El tratamiento farmacológico de los pacientes con EP generalmente consiste en la administración de drogas que aumentan el nivel estriatal de dopamina, como la levodopa y los agonistas dopaminérgicos. También pueden emplearse drogas que inhiben las enzimas responsables de la degradación de la levodopa. En este sentido, se destaca la rasagilina, un inhibidor selectivo e irreversible de la monoaminoxidasa B (MAO-B), 5 veces más potente que la selegilina, que se administra solo, en combinación con la levodopa o con los agonistas dopaminérgicos. El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las propiedades farmacológicas de la rasagilina, empleada en pacientes con EP.

Métodos

Los autores llevaron a cabo una búsqueda de estudios en las bases de datos Medline y Pubmed (1992-2013). Sólo se incluyeron estudios a doble ciego, controlados con placebo o abiertos y aleatorizados. También se evaluaron revisiones.

Resultados Estudio TEMPO

En este estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo se eva-

luó el tratamiento con rasagilina en 404 pacientes con EP de inicio reciente. La droga se administró en dosis de 1 o 2 mg/día. Luego de una semana de titulación, el período de mantenimiento se prolongó por 25 semanas. La eficacia del tratamiento se evaluó mediante la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS). En segundo lugar se evaluaron parámetros como el déficit cognitivo, las dificultades relacionadas con el desempeño cotidiano y las subescalas de la UPDRS correspondientes a diferentes aspectos del funcionamiento motor. Otros parámetros de evaluación aplicados incluyeron la escala de Hoehn y Yahr (H&Y), la escala *Schwab and England ADL*, el *Beck Depression Inventory*, la *Mini Mental State Examination* y la escala *PD Quality of Life* (PDQUALIF).

El puntaje medio de la UPDRS, obtenido a las 26 semanas de seguimiento, fue 24.8 entre los pacientes que recibieron 1 mg/día de rasagilina, 26.6 entre los tratados con 2 mg/día de la droga y 28.4 en el grupo placebo; es decir, los grupos que recibieron tratamiento activo obtuvieron un beneficio en comparación con el grupo placebo. La respuesta al tratamiento tuvo lugar en el 49%, 66% y 67% de los pacientes que recibieron placebo y rasagilina en dosis de 1 mg/día y 2 mg/día, respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la necesidad de recibir tratamientos complementarios, a la aparición de eventos adversos o a la interrupción temprana del estudio. Los eventos adversos más frecuentes fueron las infecciones y las cefaleas.

Estudio PRESTO

Este estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego se llevó a cabo en 472 pacientes con EP. Todos permanecían al menos 2.5 horas diarias en estado *off* a pesar del tratamiento con levodopa. Los participantes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir rasagilina en dosis de 1 o 0.5 mg/día o placebo. El criterio principal de eficacia fue la modificación del período *off* luego de 6, 14 y 26 semanas de tratamiento. Entre las escalas aplicadas se incluyeron la UPDRS-ADL y la PDQUALIF. El nivel de cumplimiento del tratamiento fue elevado, ya que el 95% de los pacientes tomó al menos el 90% de las dosis planificadas. Además, se observó una disminución de la dosis diaria de levodopa, tanto en los pacientes que recibieron placebo como en los tratados con rasagilina, aunque dicha reducción fue superior en estos últimos. La mayoría de los pacientes recibía otras drogas antiparkinsonianas, como la entacapona y la amantadina.

La disminución total diaria del período *off* fue de 1.85, 1.41 y 0.91 horas entre los pacientes tratados con 1 mg/día, 0.5 mg/día de rasagilina y placebo, respectivamente. Estas diferencias se mantuvieron durante todo el período de seguimiento. En comparación con el empleo de placebo, el uso de rasagilina se asoció con la mejoría significativa de las escalas de evaluación aplicadas. Asimismo, se observó una tendencia de mejoría de la calidad de vida, aunque únicamente en el grupo tratado con 0.5 mg/día de rasagilina, en comparación con el grupo placebo. Ambas dosis de rasagilina aumentaron significativamente el tiempo *on* y disminuyeron el tiempo *off*. No obstante, la dosis de 0.5 mg/día se asoció con un menor nivel de discinesias en comparación con la dosis más elevada. El tratamiento con rasagilina en dosis de 1 mg/día se asoció con la mejoría significativa del resultado de la escala *Schwab and England ADL* durante el período *off*. Dicha mejoría no se observó con la administración de 0.5 mg/día de la droga en estudio. El análisis del resultado de la UPDRS indicó la mejoría significativa de la rigidez, la bradicinesia y el temblor en pacientes tratados con 1 mg/día de rasagilina, y de la inestabilidad postural, la marcha y el temblor en sujetos que recibieron 0.5 mg/día de la droga.

El 87% de los pacientes refirió eventos adversos, generalmente de índole gastrointestinal, y relacionados con la dosis de rasagilina. Las discinesias tuvieron lugar en el 10% de los participantes que recibieron placebo y en el

18% de los asignados a rasagilina. Por último, la rasagilina no afectó en forma negativa la presión arterial o la frecuencia cardíaca.

Estudio LARGO

Este estudio aleatorizado, a doble ciego, multicéntrico y en fase III, denominado LARGO, se llevó a cabo en 687 pacientes ambulatorios con EP, tratados con levodopa, que fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir 1 mg/día (n = 231) de rasagilina, 200 mg de entacapona con cada dosis de levodopa (n = 227) o placebo (n = 229). El criterio principal de evaluación fue la modificación del período *off*. En segundo lugar, se evaluó el resultado de las escalas *Clinical Global Improvement* y UPDRS.

El tratamiento con rasagilina se asoció con una disminución 3 veces mayor del período *off* en comparación con la administración de placebo, además de incrementar el tiempo *on* en ausencia de discinesias. La eficacia del tratamiento con rasagilina coincidió con la disminución significativa de la dosis de levodopa, en tanto que el grupo placebo requirió el aumento de la dosis de esta droga.

Tanto la rasagilina como la entacapona generaron la mejoría significativa del resultado de la UPDRS correspondiente al funcionamiento motor y cotidiano. Dicha mejoría se observó al evaluar el temblor, la rigidez y la bradicinesia, en tanto que no fue significativa ante la evaluación de las discinesias. Las mejorías observadas no difirieron de manera sustancial según la edad de los pacientes. Finalmente, la rasagilina fue bien tolerada y tuvo un perfil de seguridad similar al del placebo, sin diferencias según la edad de los pacientes.

Análisis post hoc de los resultados de los estudios PRESTO y LARGO

El análisis conjunto de los resultados de los estudios PRESTO y LARGO, correspondientes al tratamiento con 1 mg/día de rasagilina, fue posible debido a las coincidencias de diseño entre ambos trabajos. De acuerdo con lo observado, el agregado de 1 mg/día de rasagilina al tratamiento dopaminérgico se asoció con la disminución del tiempo *off* total diario en comparación con la administración de placebo. La rasagilina también mejoró significativamente el período *on* en ausencia de discinesias graves. El agregado de rasagilina al tratamiento mejoró en forma significativa los síntomas cardinales motores de la EP durante el período *on*, en tanto que disminuyó de manera sustancial el período *off*.

Los autores concluyeron que la rasagilina es una opción adecuada para el tratamiento complementario de los pacientes con EP que reciben levodopa. Los beneficios de la droga sobre el funcionamiento motor se asociaron con la mejoría de todos los síntomas cardinales. Además, la droga fue bien tolerada en combinación con la levodopa y los agonistas dopaminérgicos, entre otros fármacos. Por lo tanto, el agregado de rasagilina al tratamiento dopaminérgico en pacientes con fluctuaciones motoras relativamente leves es una estrategia recomendable.

Estudio ADAGIO

El diseño de este estudio fue a doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado y se llevó a cabo en 1176 pacientes con EP de inicio reciente que no requerían tratamiento con levodopa. Los participantes recibieron 1 o 2 mg/día de rasagilina durante 72 semanas o placebo por 36 semanas, seguido por 1 o 2 mg/día de rasagilina durante 36 semanas más. Se aplicó este diseño con el fin de evaluar los efectos neuroprotectores potenciales de la rasagilina.

De acuerdo con los resultados obtenidos, los grupos no difirieron en forma significativa al inicio del tratamiento. La administración de 1 mg/día de rasagilina se asoció con la disminución de la progresión de la enfermedad en comparación con el empleo de placebo tanto a las 12 como a las 36 semanas de seguimiento. La eficacia del tratamiento con 1 mg/día de rasagilina fue mayor en comparación con el placebo. En cuanto a los pacientes que recibieron 2 mg/día de la droga, se observó una disminución de la progresión de la enfermedad entre las semanas 12 y 36, aunque el efecto observado al finalizar el período de seguimiento fue menor en comparación con la administración de 1 mg de la droga. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la seguridad del tratamiento entre los distintos grupos. Los autores concluyeron que el tratamiento temprano con 1 mg diario de rasagilina ejerce un efecto beneficioso que coincide con una posible acción neuroprotectora. Esto no se observó ante la administración temprana de 2 mg diarios de la droga. Ambas dosis fueron útiles para mejorar la sintomatología en comparación con el placebo.

Resultado a largo plazo del inicio temprano o diferido del tratamiento con rasagilina en pacientes con EP de corta evolución

En un estudio se evaluaron los resultados de

la fase de extensión a largo plazo del estudio TEMPO con el fin de comparar el efecto del tratamiento temprano o diferido con rasagilina en pacientes con EP de inicio reciente. La administración de rasagilina tuvo lugar durante un período máximo de 6.5 años. Los 404 participantes recibieron rasagilina en dosis de 1 o 2 mg/día ($n = 266$) o placebo ($n = 138$), durante 6 meses, seguidos por el tratamiento con rasagilina durante una fase de extensión abierta.

El período completo de observación tuvo una duración de 6.5 años y permitió apreciar una diferencia de 2.5 unidades en el puntaje total de la UPDRS a favor del grupo que inició el tratamiento con rasagilina en forma temprana. Estos pacientes presentaron un nivel menor de deterioro, que pudo apreciarse al efectuar evaluaciones cada 6 meses. Los grupos no difirieron significativamente al analizar la administración de otras drogas dopaminérgicas. La aparición de fluctuaciones motoras tuvo lugar luego de 6.1 y 6 años en los grupos tratados en forma temprana y diferida, respectivamente. Debe destacarse que todos los pacientes que presentaron efectos adversos motores, incluidas las discinesias, recibían tratamiento con otras drogas dopaminérgicas.

Eficacia y tolerabilidad de la rasagilina en la práctica clínica

La realización de un estudio de observación y posterior a la comercialización permitió evaluar la eficacia y la tolerabilidad de la rasagilina en la práctica clínica, así como la calidad de vida de los pacientes con EP tratados con la droga. Las herramientas de evaluación aplicadas incluyeron la *Columbia University Rating Scale (CURS)*, la *UPDRS* y el *PD Questionnaire-39 (PDQ-39)*. La información recabada correspondió a una población de 754 pacientes. El tratamiento con rasagilina, sola o en combinación con otras drogas, durante 4 meses, se asoció con la mejoría significativa del puntaje total de la CURS. También se observó una mejoría sustancial al analizar el puntaje de la escala correspondiente a los síntomas motores. El resultado de la UPDRS indicó una disminución significativa de la frecuencia y la duración de los períodos *off* durante el día. La eficacia general del tratamiento fue buena o muy buena en el 67% de los pacientes tratados con monoterapia con rasagilina y en el 55% de los que recibieron tratamiento combinado. El resultado del PDQ-39 indicó una mejoría significativa ante la monoterapia

o el tratamiento combinado con rasagilina, especialmente en las subescalas correspondientes a la estigmatización, las emociones, la movilidad, la interacción social y la comunicación.

Tiempo transcurrido hasta el inicio del efecto antiparkinsoniano

En un estudio realizado en 272 pacientes con EP se evaluó el tiempo necesario hasta la aparición del efecto terapéutico de la rasagilina, así como la magnitud de este efecto. Los autores concluyeron que la rasagilina ejerce un efecto beneficioso sobre los síntomas asociados con la EP que puede observarse en la primera semana de tratamiento. No se verificaron diferencias entre la monoterapia o el tratamiento combinado en cuanto a los beneficios del tratamiento. Tampoco se detectaron efectos adversos dopaminérgicos graves ni interacciones con otras drogas.

Eficacia de la rasagilina sobre los síntomas motores

En un estudio efectuado en 102 pacientes ambulatorios se evaluó la administración de rasagilina sola o como complemento del tratamiento administrado con anterioridad. El empleo de rasagilina se asoció con la disminución significativa del puntaje medio de la UPDRS III. La mejoría significativa pudo apreciarse luego de una y 4 semanas de tratamiento, tanto al evaluar el puntaje de la UPDRS como de la escala de H&Y. El nivel de mejoría fue mayor entre los pacientes que recibieron tratamiento complementario en comparación con los participantes que no tenían antecedente de tratamiento. No obstante, no se observaron diferencias significativas al respecto entre ambos grupos.

Discusión y conclusión

Los resultados obtenidos en diversos estudios clínicos permitieron indicar la utilidad de la rasagilina como monoterapia o en combinación con la levodopa en pacientes con

EP de inicio reciente, moderada o grave. La administración de rasagilina se asoció con la mejoría significativa de los síntomas motores, el funcionamiento cotidiano y la calidad de vida de los pacientes. Además, el tratamiento con rasagilina desde las primeras etapas de la enfermedad se relacionó con el retraso de la progresión sintomática. En pacientes con EP avanzada, la rasagilina mejoró significativamente los síntomas motores principales y disminuyó el período *off* diario en pacientes con fluctuaciones motoras. Debe destacarse que la rasagilina fue bien tolerada en todos los estudios evaluados.

Los autores concluyen que existe información suficiente para indicar la eficacia y la tolerabilidad adecuadas de la rasagilina en pacientes con síntomas motores asociados con la EP. Dichos beneficios se suman a los efectos cognitivos positivos de la droga y a la probabilidad de neuroprotección asociada con su empleo. La eficacia de la rasagilina sobre los síntomas motores se observó en diferentes estudios, en los que también se halló una respuesta duradera al tratamiento y un inicio rápido de acción. Finalmente, la rasagilina tuvo un buen perfil al efectuar estudios farmacoeconómicos. Lo antedicho indica la importancia de la rasagilina para el tratamiento de los pacientes que cursan los diferentes estadios de la EP.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,
palabras clave, patrocinio, conflictos
de interés, especialidades médicas,
autoevaluación.

www.siicsalud.com/dato/resic.php/154669

Fuente: Clinical Neuropharmacology 35(3):121-124, May-Jun 2012
Autores: Korchounov A, Winter Y, Rössy W
Institución: Marienhospital Kevelaer, Kevelaer; Philips University of Marburg, Marburg; Clinic for Neurology Bad Schönborn, Bad Schönborn; Alemania
Título: Combined Beneficial Effect of Rasagiline on Motor Function and Depression in de *Novo PD*

La Rasagilina Mejora los Síntomas Depresivos Asociados con la Enfermedad de Parkinson

La administración de rasagilina en pacientes con enfermedad de Parkinson de inicio reciente, en comorbilidad con síntomas depresivos, se asoció con la mejoría de los síntomas motores y de la depresión.

Introducción y objetivos

El trastorno neuropsiquiátrico comórbido más frecuente en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) es la depresión. En comparación con los pacientes sin depresión, aquellos con EP y depresión presentan deterioro cognitivo y funcional rápido, una necesidad mayor de recibir tratamiento con drogas antiparkinsonianas y una progresión más acelerada de los estadios de Hoehn y Yahr.

De acuerdo con lo informado, la administración de selegilina o lazabemida, inhibidores de la monoaminoxidasa B (MAO-B), mejora el puntaje de la *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) en pacientes con EP de inicio reciente. No obstante, esta información se obtuvo en estudios que excluyeron a los pacientes con depresión grave.

La rasagilina es un inhibidor de la MAO-B que se asocia con la mejoría del funcionamiento motor de los pacientes con EP de inicio reciente. Los autores del presente estudio analizaron si la rasagilina mejora los síntomas depresivos de un modo dependiente de la dosis en pacientes con EP de inicio reciente. Con este fin, llevaron a cabo un estudio piloto en 6 pacientes con EP de inicio reciente y depresión, evaluados antes de iniciar el tratamiento con rasagilina y luego de 8 semanas de tratamiento con 1 o 2 mg/día de la droga.

Pacientes y métodos

Participaron 3 hombres y 3 mujeres que recibían atención en un servicio hospitalario especializado en EP, que fueron reclutados entre mayo de 2008 y abril de 2009. Se incluyeron pacientes con EP idiopática en comorbilidad con depresión clínica grave, sin antecedentes de tratamiento con drogas antiparkinsonianas o antidepressivas. El diagnós-

tico de EP coincidió con los criterios elaborados por el *UK Brain Bank*. Todos presentaban estadio I o II de acuerdo con la escala de Hoehn y Yahr modificada.

En todos los casos, la administración de una sola dosis de 200 mg de levodopa por vía oral se asoció con la mejoría clínicamente notoria de la función motora. La depresión clínica se definió de acuerdo con los criterios incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Asimismo, se aplicó la HDRS con el fin de seleccionar a los pacientes con un puntaje mayor de 15. Sólo se incluyeron sujetos con un puntaje mayor o igual a 25 en la *Mini Mental State Examination*.

La evaluación del cuadro depresivo se efectuó con el DSM-IV y la HDRS de 17 ítems. Para conocer la afectación clínica relacionada con el funcionamiento motor y cotidiano generada por la EP se aplicó la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS). En principio, todos los pacientes fueron evaluados mediante un examen neurológico, electrocardiográfico y de laboratorio. Luego, se llevó a cabo la distribución aleatoria para administrar 1 o 2 mg/día de rasagilina en horario matutino, una hora antes de ingerir alimentos.

Resultados

Cada grupo estuvo integrado por 3 pacientes. No se registraron diferencias significativas entre ambos grupos en términos de la mejoría del funcionamiento motor al final del estudio. Todos los grupos presentaron una mejoría del puntaje de la UPDRS correspondiente a la bradicinesia y la rigidez; no obstante, sólo en un paciente mejoró el temblor. La mejoría del puntaje de la UPDRS fue mayor entre los su-

jetos con bradicinesia y rigidez como síntomas principales en comparación con lo observado en participantes con cuadros asociados principalmente con temblor.

La mejoría del puntaje de la HDRS y del funcionamiento cotidiano fue mayor entre los pacientes que recibieron 2 mg de rasagilina. Este tratamiento mejoró todos los síntomas depresivos principales, aun aquellos no influenciados por el funcionamiento motor, como el estado de ánimo, la culpa y la ansiedad psíquica. Un paciente presentó mejoría de la libido, en tanto que en 2 sujetos se observó la desaparición de la hipocondría. No se registraron efectos adversos o cuadros de insomnio entre los participantes evaluados.

Discusión y conclusión

Los resultados indican que el tratamiento con rasagilina en pacientes con EP de inicio reciente en comorbilidad con depresión se asocia con la mejoría del estado de ánimo y del funcionamiento motor. Los autores destacaron que la mejoría del estado de ánimo, observada en pacientes tratados con 2 mg/día de la droga, fue mayor en comparación con aquella detectada entre los que recibieron 1 mg diario; en cambio, no se verificaron diferencias entre ambas dosis al evaluar el funcionamiento motor.

Es posible que la mejoría del estado anímico, asociada con la administración de rasagilina en pacientes con EP de inicio reciente en comorbilidad con depresión, no aparezca como consecuencia de la mejoría de los síntomas motores. Los autores propusieron la existencia de mecanismos de acción neurofarmacológica diferentes, asociados con el plano afectivo y motor; ante la administración de dosis bajas o elevadas de la droga. La acción procinética de la rasagilina se asocia con la inhibición de la MAO-B y el aumento consiguiente del nivel nigroestriatal de dopamina. Dicha inhibición es completa ante la administración de 1 mg diario de rasagilina, en tanto que el uso de dosis más elevadas no mejoró el funcionamiento motor. Los efectos antidepresivos de la rasagilina parecen relacionarse con diferentes mecanismos. En este sentido, los autores destacaron que los efectos de la droga tuvieron lugar sobre los síntomas no influenciados por la función

motora, como el estado anímico, la culpa, la ansiedad psíquica y la hipocondría. Dichos efectos fueron similares frente a los observados ante el tratamiento con antidepresivos psicoactivadores, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina.

La rasagilina tiene un metabolito activo, el aminoindán, que inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina y, en consecuencia, incrementa el nivel cerebral de estos neurotransmisores. Dicho efecto parece responsable de la acción antidepresiva de la rasagilina. El incremento de la dosis de la droga coincidiría con el aumento de la concentración cerebral de aminoindán y de la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina. La EP se asocia con la pérdida de la innervación dopaminérgica del sistema límbico. Así, la mejoría del estado de ánimo, asociada con el uso de rasagilina, se debería a la optimización del metabolismo dopaminérgico a nivel de las estructuras del sistema límbico involucradas en el control de las emociones. Otra posibilidad es que el efecto placebo y la mejoría espontánea de los síntomas depresivos hayan contribuido con los resultados obtenidos. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan esclarecer estas cuestiones.

La mejoría de los síntomas depresivos asociada con la administración de dosis elevadas de rasagilina no parece relacionarse con la de los síntomas motores.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en **siicsalud**



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/154668

Investigación+Documentación S.A.
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430
(C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por el Laboratorio Baliarda. El arte y el diseño de la portada fueron realizados por Laboratorio Baliarda. Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Baliarda en Neurología es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre.

Los conceptos expresados en los resúmenes son de exclusiva responsabilidad de los autores de los artículos fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones del Laboratorio Baliarda ni de SIIC, quienes declinan toda responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura.

Colección **Baliarda en Neurología**, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.