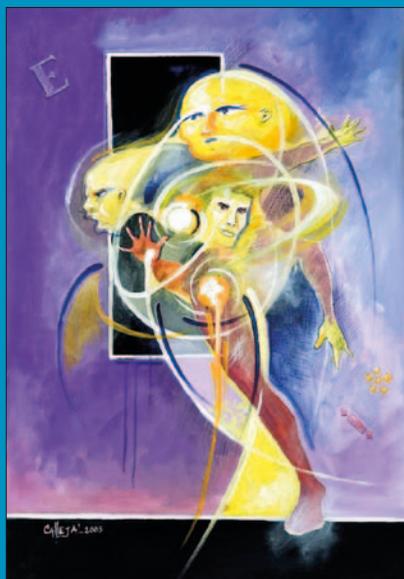


Serie  
**Tratamiento  
de la Enfermedad  
de Parkinson**



Ezequiel Calleja Pérez, «Hombre antropocéntrico», acrílico sobre tela, 2006.

**Monoterapia con Rasagilina en Enfermedad de Parkinson**

University of South Florida, Tampa; Teva Pharmaceuticals,  
Frazer, EE.UU. Pág. 3

**Rasagilina como Fármaco Coadyuvante de la Levodopa  
en la Enfermedad de Parkinson Idiopática**

Fujian Medical University, Fuzhou, China Pág. 5

**Tratamiento con Rasagilina  
para la Enfermedad de Parkinson**

IRCCS San Raffaele, Roma, Italia Pág. 7

**Rasagilina y Selegilina en la Enfermedad de Parkinson**

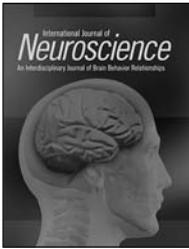
IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; Pini-CTO, Milán, Italia Pág. 10

**Efecto de la Rasagilina en la Calidad del Sueño  
en la Enfermedad de Parkinson**

Université de Montréal, Montréal, Canadá Pág. 12



# Monoterapia con Rasagilina en la Enfermedad de Parkinson



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

## Efficacy of Rasagiline in Early Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Data From the TEMPO and ADAGIO Studies

de Hauser R, Abler V, Eyal E, Eliaz R

integrantes de University of South Florida, Tampa; Teva Pharmaceuticals, Frazer, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por International Journal of Neuroscience 126(10):942-946, Oct 2016

**Este metanálisis fue diseñado para comparar los resultados de los estudios TEMPO y ADAGIO respecto de la eficacia de la rasagilina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson temprana.**

### Introducción

La rasagilina es un fármaco que posee un efecto inhibitorio de la enzima monoaminoxidasa tipo B, empleado en monoterapia y como coadyuvante de agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP).

Su eficacia fue comprobada en dos estudios clínicos aleatorizados de gran tamaño muestral: los estudios ADAGIO y TEMPO. Los resultados obtenidos en estos estudios fueron empleados en revisiones de medicina basada en la evidencia y guías clínicas.

Las numerosas similitudes entre estos ensayos posibilitan que se realice un metanálisis para obtener más información de la magnitud del efecto de este fármaco. Análisis previos han señalado que esta droga tiene mayor efecto sobre pacientes con síntomas más graves al momento de comenzar el estudio.

El objetivo de este metanálisis fue evaluar la eficacia de la rasagilina en la EP, en comparación con placebo, de acuerdo con los criterios de la Unified *Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) en la población con la enfermedad en estadios iniciales. Además, se realizó un análisis de la eficacia en pacientes del mayor cuartil de puntaje.

### Metodología

Tanto el estudio ADAGIO como el TEMPO fueron controlados con placebo, aleatorizados, a doble ciego y ejecutados de acuerdo con la *Good Clinical Practice* y *International Conference on Harmonization*. Brevemente, los dos estudios incorporaron a pacientes con EP temprana que fueron distribuidos aleatoriamente en grupos que recibieron placebo, 1 mg de rasagilina diario o 2 mg de rasagilina diarios. En ambos casos se empleó la escala UPDRS para evaluar los síntomas. La fase controlada con placebo fue de 26 semanas en el estudio TEMPO y 36 semanas en el ADAGIO; los pacientes que requirieron medicación adicional pasaron a la fase ac-

tiva del estudio. El metanálisis incluyó las observaciones de eficacia con la escala antes mencionada de las semanas 12, 24 y 36 del estudio ADAGIO y 14 y 26 del estudio TEMPO; se agruparon las semanas 12 y 14 y 26 y 24 de ambos estudios, respectivamente. Se evaluaron los cambios en la actividad mental, la actividad cotidiana y la motricidad con modelos mixtos de mediciones repetidas; se emplearon como efectos fijos variables como edad, sexo, tratamiento, semana del estudio, tratamiento por semana y eficacia al momento de iniciada la terapia. Estos análisis se repitieron en los pacientes con puntaje total de UPDRS del cuartil superior.

### Resultados

Del total de 1578 pacientes incorporados, 1546 participantes tuvieron más de una medición de eficacia y fueron incluidos en este metanálisis. Al momento de la incorporación, estos pacientes tuvieron un puntaje promedio de 21.6 con una mediana de 20. Los pacientes del cuartil superior tuvieron un puntaje mayor o igual a 27 ( $n = 402$ ; 147 del estudio TEMPO y 255 del estudio ADAGIO).

El metanálisis realizado demostró que los efectos sobre el puntaje de la UPDRS total, de actividad mental, calidad de vida cotidiana y motricidad fueron significativamente superiores, en comparación con placebo, en todas las semanas evaluadas. Los pacientes del cuartil superior demostraron un efecto de mayor magnitud comparado con el resto de la población; estos beneficios fueron aún mayores en la semana 36 con 2 mg diarios de rasagilina, aunque encontraron una meseta en la semana 24/26 con la dosis de 1 mg diario.

### Discusión

Este metanálisis es el resultado de la combinación de los datos de dos estudios de gran escala aleatorizados y controlados con placebo. Los datos analizados confirman la

eficacia sintomática de la rasagilina en la EP en estadios iniciales durante un período de entre seis y nueve meses de tratamiento. En pacientes con enfermedad temprana esta droga demostró un alivio sintomático mayor de 3 puntos en la UPDRS con mejoras significativas en la actividad mental, la actividad cotidiana y la motricidad. Existe un rango de puntajes que representan la mínima diferencia clínica en los valores de esta escala para pacientes con enfermedad de Parkinson, y que varía de 1.5 a 8 puntos; el puntaje de este estudio se encuentra dentro de este rango y puede ser considerado como un beneficio leve.

Sin embargo, es importante resaltar que estos estudios incorporaron a pacientes con enfermedad muy temprana que no requerirían tratamiento sintomático por algún tiempo, por lo que el puntaje de la UPDRS fue menor que en otros ensayos que evaluaron agentes como monoterapia; en estos casos los puntajes iniciales fueron de 25 a 35 puntos.

Los pacientes con puntajes mayores presentaban una manifestación más grave de la enfermedad y fueron incluidos en el cuartil superior. La administración de 1 mg diario de rasagilina tuvo una mejora mayor de 5 puntos, que es considerada como un beneficio moderado. Estos resultados se encuentran en línea con lo informado por otros autores. Este efecto es sumamente importante en la práctica clínica debido a que muchos pacientes no realizarán una visita a un neurólogo hasta que sus signos y síntomas sean de gravedad. Es decir, la rasagilina podría ser útil para estos individuos. Este metanálisis ha encontrado que los tres componentes (actividad

motora, mental y actividad cotidiana) evaluados por la UPDRS tuvieron mejoras significativas; estos resultados también han sido informados por otros autores que encontraron que este fármaco alivia los síntomas motores y no motores.

Si bien la magnitud de la eficacia sintomática de la dosis de 2 mg/día pareció ser significativamente mayor que la de 1 mg/día, es importante resaltar que ninguna de las dos investigaciones fue diseñada para comparar dosis; en el caso del estudio TEMPO, no se encontraron diferencias.

Este metanálisis tiene algunas limitaciones relacionadas con su carácter retrospectivo. Aunque los datos de la semana 36 son del estudio ADAGIO, el número de pacientes que continuaron fue lo suficientemente grande como para incluirlos en el trabajo. Los hallazgos sobre la eficacia en los individuos en el cuartil superior deben ser considerados exploratorios debido a la escasa cantidad de pacientes.

### **Conclusión**

La administración de una dosis diaria de 1 mg de rasagilina, durante un período de seis a nueve meses, alivió los síntomas de la EP en no menos de 3 puntos de la escala UPDRS en pacientes con la enfermedad en estadios iniciales (puntaje total de la UPDRS de 21-22 puntos) y de más de 5 puntos en sujetos con un puntaje mayor de 27.

Este beneficio tiene relevancia clínica y provee pruebas científicas sobre el empleo de este fármaco como monoterapia en pacientes con EP en estadios iniciales.

# Rasagilina como Fármaco Coadyuvante de la Levodopa en la Enfermedad de Parkinson Idiopática



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

## Safety and Efficacy of Rasagiline in Addition to Levodopa for the Treatment of Idiopathic Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials

de Cai J, Chen W, Wang N y colaboradores  
integrantes de Fujian Medical University, Fuzhou, China

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por **European Neurology** 73(1-2):5-12, 2015

**La rasagilina es un inhibidor de la monoaminoxidasa B con efectos beneficiosos sobre la función motora en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática.**

### Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno crónico e idiopático producido por la pérdida de la función dopaminérgica en el núcleo estriado cerebral y que tiene consecuencias sobre el sistema motor. Fue caracterizada por primera vez en el siglo XIX y tiene cuatro síntomas motores característicos: temblor involuntario, bradicinesia o acinesia, rigidez e inestabilidad postural. Su incidencia global es del 4.5 a 19 por 100 000 por año, con un máximo en pacientes de 70-79 años. La prevalencia global es de 18 a 328 por 100 000 individuos, aunque existen variaciones regionales debido a factores demográficos, ambientales, sanitarios y genéticos.

La EP es tratada principalmente con levodopa como agente de reemplazo de la dopamina, aunque su empleo de forma crónica provoca fluctuaciones motoras y discinesia. La rasagilina es un inhibidor selectivo e irreversible de la monoaminoxidasa B, análogo de la selegilina, con una potencia mucho mayor. Algunos autores han informado su empleo en los estadios tempranos de la EP como monoterapia y combinada con levodopa para controlar las fluctuaciones motoras.

El objetivo de esta revisión sistemática fue cotejar las pruebas existentes de ensayos clínicos aleatorizados que compararon cualquier dosis de rasagilina contra placebo en pacientes con EP idiopática tratados con levodopa.

### Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos aleatorizados que probaron el empleo de rasagilina en pacientes con EP. Se incluyeron todos aquellos que fueran ensayos clínicos aleatorizados, que compararan el empleo de rasagilina contra placebo en pacientes que se encontraran bajo tratamiento con levodopa en cualquier estadio de la enfermedad.

El criterio principal de valoración fue cualquier mejora en la función motora. Los criterios secundarios de valoración fueron: alivio en los síntomas, mejora en la calidad de vida, efectos adversos, otros síntomas motores, efectos que modifican la enfermedad, medicación adicional o cambio de dosis, muerte y abandono del estudio.

Se calcularon los *risk ratios* (RR), el intervalo de confianza (IC) del 95% y se estableció la significación estadística en  $p = 0.05$ .

### Resultados

Se identificaron 709 artículos de los cuales 14 se excluyeron y solo tres cumplieron todos los criterios preestablecidos. Todos estos estudios fueron multicéntricos, con una relación hombres/mujeres de 630/372 y una edad promedio de 60.9 años. La enfermedad llevaba  $7.82 \pm 4.8$  años de diagnosticada; este parámetro fue comparable entre ensayos. Todos los pacientes se encontraban estabilizados con levodopa por al menos dos semanas antes de comenzar el estudio, y llevaban  $6.7 \pm 4.75$  años en tratamiento con este fármaco, con una dosis diaria promedio de  $756.32 \pm 330.73$  mg/día, mientras que la dosis de rasagilina fue de 0.5 a 2 mg/día.

Dentro del criterio principal de valoración, se registraron mejoras significativas en el tiempo sin discinesia a mediano plazo en los pacientes con EP tratados con levodopa y 0.5 mg diarios de rasagilina comparado con placebo ( $n = 282$ , IC 95%: 0 a 1.03,  $p = 0.05$ ). Hubo también mejoras en el corto plazo en pacientes que recibieron dosis de 1 mg diario de rasagilina ( $n = 712$ , IC 95%: 0.45 a 1.15,  $p < 0.00001$ ). Dos ensayos emplearon la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS); hubo una mejora significativa en el tiempo sin discinesia a mediano plazo con 0.5 mg diarios de rasagilina ( $n = 282$ , IC 95%: -4.59 a -1.23,

$p < 0.00001$ ) y en el corto y mediano plazo con 1 mg diario de rasagilina ( $n = 712$ , IC 95%: -4.02 a -1.80,  $p < 0.00001$ ).

Un ensayo describió los cambios motores ( $n = 414$ ) y registró una mejoría significativamente mayor en los pacientes tratados con levodopa y placebo comparado con los individuos que recibieron levodopa y 1 mg diario de rasagilina (IC 95%: 0.04 a 0.70,  $p = 0.03$ ); no hubo mejora significativa en los pacientes que recibieron 0.5 mg diarios. Sin embargo, estos sujetos tuvieron mejorías significativas en la estabilidad postural ( $n = 282$ , IC 95%: -0.79 a -0.03,  $p = 0.03$ ) y en los puntajes de temblores (IC 95%: -1.25 a -0.33,  $p = 0.0008$ ). Los pacientes que recibieron 1 mg de rasagilina diario también tuvieron mejoras significativas en la bradicinesia (IC 95%: -1.77 a -0.01,  $p = 0.05$ ) y en los puntajes de temblores (IC 95%: -1.19 a -0.27,  $p = 0.05$ ).

Dentro de los criterios secundarios de valoración, se analizó el tiempo de pérdida de efecto de la medicación en dos ensayos. Hubo mejoras significativas en el corto y mediano plazo en los pacientes que recibieron levodopa y 1 mg diario de rasagilina comparado con placebo (IC 95%: -1.15 a 0.56,  $p < 0.00001$ ), aunque no hubo mejoría significativa en los pacientes que recibieron 0.5 mg diarios de esta droga. También mejoraron los puntajes en la UPDRS relacionados con la calidad de vida en estos individuos; la mejora fue a mediano plazo en pacientes que recibieron 0.5 mg diarios de rasagilina y en el corto y mediano plazo en sujetos que recibieron 1 mg diario (IC 95%: -2.08 a -0.32,  $p = 0.008$ ; IC 95%: -2.25 a -0.62,  $p = 0.005$ , respectivamente).

En cuanto al alivio sintomático, un ensayo informó el tiempo durante el cual la medicación fue eficaz, y no encontró diferencias en este criterio entre los pacientes tratados con cualquier dosis de rasagilina comparado con placebo, como tampoco hubo mejoras en la calidad de vida.

Respecto de los cambios en la dosis de levodopa, la dosis inicial promedio de esta sustancia fue similar en los grupos tratados con rasagilina y placebo, aunque fue necesario un aumento en este último grupo; los pacientes que recibieron rasagilina pudieron disminuir la dosis. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a los efectos adversos.

## Discusión

Esta es la primera revisión sistemática que provee un metanálisis de las pruebas actuales del empleo de rasagilina en pacientes con EP que se encuentran en tratamiento con levodopa. Sólo tres ensayos cumplieron los criterios de inclusión preestablecidos, aunque ninguno de ellos evaluó el efecto modificador sobre la enfermedad. Los resultados de los ensayos incluidos sugieren que el empleo de dosis de

0.5 a 2 mg diarios de rasagilina son seguros y bien tolerados en pacientes con EP idiopática tratados con levodopa.

Dos de los ensayos incluidos informaron datos relacionados con la mejora de la función motora, que fue el criterio principal de valoración en este trabajo. Estos resultados indican que la administración de dosis de 1 mg/día de rasagilina se asoció con mejoras significativas en el tiempo sin discinesia y que dosis de 0.5 a 1 mg/día de rasagilina se asociaron con mejoras significativas en el puntaje de función motora de la UPDRS durante el período de efecto de la medicación.

Un ensayo encontró un cambio pequeño y sin significación estadística en la dosis de levodopa promedio, con una reducción en los pacientes que recibieron de forma concomitante rasagilina. Este hallazgo es sumamente importante a pesar de su falta de rigor estadístico y debe ser investigado en ensayos futuros con el fin de evaluar la posibilidad de disminuir efectivamente la dosis de levodopa en pacientes con EP idiopática.

La muestra total de los tres ensayos tuvo una proporción de hombres mucho mayor que de mujeres. Este dato concuerda con lo señalado por otros autores en estudios epidemiológicos y metanálisis, que indica que los hombres tienen 1.5 veces más posibilidades de presentar EP. Existen numerosas hipótesis al respecto: podría deberse a los traumas encefálicos y exposición a tóxicos asociados al estilo de vida masculino, al efecto neuroprotector de los estrógenos presente en pacientes del sexo femenino y a factores de susceptibilidad genética vinculados con el al cromosoma X.

La limitación principal de esta revisión fue la inclusión de estudios que se encontraran publicados en revistas científicas; podrían existir investigaciones no publicadas que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos por los autores.

## Conclusión

La facilidad de administración de la rasagilina como terapia coadyuvante para la EP la vuelve atractiva tanto para los médicos prescriptores como para los pacientes; requiere una sola toma diaria y no es necesario realizar un ajuste de la dosis.

Sin embargo, son necesarios más estudios para detectar los efectos crónicos de este fármaco, como la tolerancia. Los ensayos revisados no informaron efectos sobre la calidad de vida y son necesarias más investigaciones que incluyan este criterio de valoración.

En conclusión, la rasagilina, en dosis de 0.5 a 1 mg diarios y asociada con levodopa, es segura y bien tolerada para el tratamiento de la EP idiopática; son necesarios más estudios para conocer los efectos sobre la calidad de vida y la posibilidad de reducir la dosis de levodopa.

## Tratamiento con Rasagilina para la Enfermedad de Parkinson



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

### Rasagiline for the Treatment of Parkinson's Disease: An Update

de Stocchi F, Fossati C, Torti M

integrantes de IRCCS San Raffaele, Roma, Italia

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 16(14):2231-2241, 2015

**La rasagilina puede usarse en cualquier estadio de la enfermedad de Parkinson, requiere una sola dosis diaria y su perfil de seguridad es adecuado. Este fármaco mejora las funciones motoras y, en estadios avanzados, se puede combinar con levodopa, agonistas dopaminérgicos, o ambos, y mejora las fluctuaciones motoras y la eficacia del tratamiento, además de ciertos síntomas no motores.**

### Introducción y métodos

La enfermedad de Parkinson (EP) es un cuadro neurodegenerativo crónico y progresivo en el que hay alteraciones en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia *nigra* y acumulación intracelular de cuerpos de Lewy que provoca muerte neuronal. La mayoría de las opciones terapéuticas se basan en el aporte complementario o el reemplazo de la dopamina en el cerebro. El fármaco más utilizado con este fin es la levodopa, un precursor de este neurotransmisor; luego de su aparición se diseñaron compuestos como los agonistas dopaminérgicos, los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa y los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) B. El objetivo de estos últimos fármacos es mejorar el tratamiento de los síntomas motores y no motores y buscar alternativas neuroprotectoras que modifiquen el curso de la enfermedad. La MAO es la enzima que inactiva las catecolaminas; la tipo A desamina la noradrenalina y la serotonina, mientras que la tipo B metaboliza la dopamina (80% de la de los seres humanos) y la feniletilamina. Esta última enzima está presente principalmente en los ganglios basales, y su inhibición selectiva tiene efectos terapéuticos en la EP. En la actualidad existen dos inhibidores de este tipo: la selegilina y la rasagilina. La primera es un inhibidor selectivo (excepto a dosis altas) irreversible que potencia la función dopaminérgica cerebral y se usa como monoterapia en la EP en estadios iniciales o, en combinación con levodopa, en estadios posteriores (potencia la acción de la dopamina endógena y la de la derivada de la levodopa).

En varios estudios se observó que la selegilina es beneficiosa sobre los síntomas de la EP, tanto en estadios tempranos como en los avanzados, pero su uso se asocia con efectos adversos relacionados con sus metabolitos tipo anfetaminas (intranquilidad e insomnio) y no hay pruebas

suficientes sobre sus efectos neuroprotectores. La rasagilina es un inhibidor similar capaz de inhibir, además, a la MAO A en dosis altas (10 mg/kg), que no son usadas en los seres humanos. En estudios preclínicos se halló que tanto la rasagilina como su metabolito principal (el aminoindán) tendrían efectos neuroprotectores, puesto que pueden mejorar la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas, protegerlas contra la neurotoxicidad inducida por glutamato y bloquear la neurotoxicidad en modelos experimentales de EP (inhibición de la apoptosis neuronal, incluso en forma independiente de la inhibición de la MAO B). El objetivo de la presente revisión fue describir los efectos sintomáticos de la rasagilina en pacientes con EP temprana y EP avanzada, como monoterapia o como tratamiento adyuvante, sobre la base de los hallazgos de los ensayos clínicos realizados sobre este fármaco. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en bases de datos informatizadas y se revisaron las referencias de cada artículo identificado.

### Resultados

En un estudio se evaluó el efecto de la monoterapia inicial con rasagilina durante seis meses, en pacientes con EP en estadios tempranos, en forma aleatorizada y a doble ciego. Se observó que esta estrategia se asociaba con mejoría en los puntajes de sintomatología, en comparación con placebo (-4.20 y -3.56 puntos en la *Unified Parkinson Disease Rating Scale* [UPDRS]) en los sujetos tratados con 1 y 2 mg diarios del compuesto, respectivamente), con mejoría en la calidad de vida, sin diferencias significativas según la dosis usada. En otro ensayo clínico, de 72 semanas de duración, hubo progresión de  $4.27 \pm 0.26$ ,  $1.26 \pm 0.36$  y  $1.11 \pm 0.36$  puntos en quienes recibieron placebo y 1 o 2 mg diarios de rasagilina, en ese orden ( $p < 0.001$ ). En esta investigación se observó,

además, que el inhibidor retrasaba la necesidad de agregar otros antiparkinsonianos para el tratamiento sintomático de los pacientes, con *odds ratio* de la necesidad de agregar fármacos de 0.41 en ambos grupos de tratamiento activo, en comparación con placebo, y *hazard ratio* de entre 0.38 y 0.39 de inicio temprano de otros fármacos, en los pacientes tratados con rasagilina, en comparación con placebo ( $p < 0.001$ ). En análisis posteriores de estos resultados se observó que la rasagilina era superior al placebo en cuanto a la eficacia sobre los temblores, la bradicinesia, la rigidez y la inestabilidad postural, y la primera intervención mantuvo la función motora a los mismos niveles basales durante al menos un año. En otro estudio se agregó 1 mg diario de rasagilina a la terapia con agonistas dopaminérgicos (ropinirol o pramipexol) en pacientes con EP idiopática precoz, durante 18 meses, en forma aleatorizada, a doble ciego y controlada con placebo, y se permitió el uso de amantadina o anticolinérgicos.

Tras 18 semanas, se observaron resultados clínicamente importantes en los puntajes totales de la UPDRS en los sujetos tratados con rasagilina además de los agonistas, en comparación con placebo ( $-3.6 \pm 0.68$  contra  $-1.2 \pm 0.68$  puntos, respectivamente), si bien en varias escalas, incluidas la *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI) o la *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I), no hubo diferencias significativas. La rasagilina fue bien tolerada; los efectos adversos asociados con su uso fueron mareos, somnolencia y cefaleas, aunque las tasas fueron similares a las del otro grupo. No se observó empeoramiento de los efectos adversos de los agonistas dopaminérgicos.

En dos ensayos clínicos grandes se analizó la eficacia de la rasagilina en pacientes tratados con levodopa por EP avanzada, con fluctuaciones motoras. En uno de estos la duración fue de 18 semanas, y se comparó el uso del inhibidor con entacapona o placebo, además de la levodopa; en los dos primeros grupos se observó reducción del tiempo con discinesia y mejoría en varios síntomas, en comparación con placebo. En la otra investigación, los participantes recibieron 0.5 o 1 mg diarios de rasagilina o bien placebo por seis meses, y las dos dosis del fármaco mejoraron varios de los síntomas, en comparación con placebo (la dosis de 1 mg fue superior en los puntajes de rigidez, temblor y bradicinesia). En un subanálisis de esta investigación se evaluó el efecto de la rasagilina como adición a otros antiparkinsonianos, y se detectó que era una estrategia eficaz para reducir las fluctuaciones motoras en individuos que recibían previamente levodopa únicamente o bien en combinación con otros compuestos de este tipo, si bien no hubo diferencias significativas entre los distintos grupos en los efectos del tratamiento. En un análisis combinado de los últimos dos estudios, con un total de 768 pacientes incluidos, se halló que el uso de 1 mg diario de rasagilina era más eficaz que el placebo en la mejoría en los síntomas cardinales y el tiempo con síntomas negativos cuando los individuos recibían previamente levodopa (un tercio del total) y cuando había fluctuaciones leves. En el subgrupo de sujetos que recibían agonistas dopaminérgicos, la rasagilina, en la misma dosis, redujo significativamente el tiempo con síntomas negativos, en comparación con placebo, tanto en individuos que además recibían levodopa como en los no tratados con este fármaco; la rasagilina se asoció, también, con mejoría en síntomas cardinales de la enfermedad, como la inestabilidad postural y la bradicinesia. En una investigación de pacientes

chinos con EP, se probó el uso de 1 mg diario de rasagilina como adyuvante de la levodopa durante 12 semanas, en forma aleatorizada, a doble ciego y comparada con placebo. De los 244 individuos incluidos, 119 recibieron rasagilina; la media de la dosis de levodopa utilizada fue de 515.2 y 521 mg en los que recibieron el fármaco o placebo, respectivamente. En este estudio se detectó reducción del tiempo diario con síntomas negativos en ambos grupos, pero en los pacientes que recibieron el inhibidor fue posible, además, reducir la dosis de levodopa en  $11.55 \pm 46.00$  mg diarios, frente a  $4.50 \pm 27.7$  mg diarios en el grupo placebo.

El porcentaje de individuos en esos grupos con mejoría de al menos 20% en los síntomas de la EP fue de 52.94% y 29.6%, en ese orden ( $p < 0.001$ ), con reducción de  $8.33 \pm 5.98$  y  $4.22 \pm 6.21$  puntos en la escala, respectivamente ( $p = 0.001$ ). No se hallaron diferencias en la estabilidad postural en ninguno de los grupos, pero en ambos hubo mejoría en el temblor, la rigidez y la bradicinesia. Tampoco hubo diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos.

Los períodos matutinos tempranos con síntomas negativos de EP representan una causa importante de discapacidad, afectan considerablemente la calidad de vida de los pacientes y están presentes en hasta el 60% de ellos. Este fenómeno puede provocar ansiedad, peor estado de ánimo, parestesias y dolor en el 88% de las personas afectadas, por lo que se evaluó si la rasagilina era capaz de aliviar este problema. En un subanálisis de 105 pacientes de uno de los estudios descritos previamente, el uso adyuvante de este fármaco, pero no el de entacapona, se asoció con mejoría del tiempo con síntomas negativos, en 5.64 puntos ( $p = 0.013$  en comparación con placebo), además de mejoría en la bradicinesia ( $p = 0.001$ ).

El tratamiento de los síntomas no motores también es importante para los pacientes con EP, puesto que impactan sobre la calidad de vida, por lo que en el subanálisis de algunos de los estudios sobre la rasagilina se evaluó específicamente su efecto sobre estos síntomas. Los puntajes de este tipo de síntomas empeoraron significativamente en el grupo de individuos expuestos a placebo de los 1150 pacientes con EP no tratada previamente, que fueron seguidos por nueve meses ( $0.34 \pm 0.10$  puntos,  $p < 0.001$ ), mientras que en quienes recibieron 1 o 2 mg diarios de rasagilina, los puntajes no se modificaron significativamente con respecto a los valores iniciales. La diferencia entre los sujetos tratados con 1 mg diario de este fármaco (pero no en el grupo de 2 mg) y aquellos que recibieron placebo fue significativa ( $p < 0.05$ ). Otro autor investigó el efecto de la rasagilina sobre la depresión, la cognición y otros síntomas no motores de la EP, para lo que evaluó específicamente a individuos que recibieran antidepresivos y hubieran sido expuestos a rasagilina o placebo. Tras 36 semanas, se observó significativamente menor empeoramiento de este tipo de síntomas en los sujetos tratados con el inhibidor, en comparación con placebo. No se detectó correlación entre los cambios en los puntajes de depresión o cognición y los de los síntomas motores, por lo que se sugirió que el efecto sobre los primeros parámetros no dependería del efecto sobre los síntomas motores. La fatiga y la somnolencia diurna también empeoraron significativamente menos en los pacientes tratados con rasagilina, en comparación con placebo; asimismo, en los primeros hubo tendencia a menos empeoramiento de la apatía. En un estudio reciente

se observó que la rasagilina no tendría efectos significativos sobre los síntomas depresivos o la cognición, en comparación con placebo, pero los resultados no fueron corregidos por variables múltiples.

La fatiga representa un problema frecuente en la EP y tiene características clínicas diferentes a las de la manifestada en la población general. Este problema se observa en individuos con EP en estadios tempranos (hasta en un tercio de los casos), y no solo en aquellos con enfermedad avanzada. Se diseñó un estudio longitudinal para valorar la prevalencia y la gravedad de la fatiga en pacientes con EP idiopática, y se detectó que la fatiga era más grave en individuos de mayor edad y con mayor duración de la enfermedad, así como en aquellos con puntajes más altos de síntomas de EP. Todos los síntomas motores se relacionaron en forma significativa con la fatiga clínicamente importante, excepto por el temblor de reposo y la rigidez de miembros inferiores; asimismo, la presencia de fatiga se asoció con peor calidad de vida y peor percepción subjetiva de bienestar. La fatiga se correlacionó con el menor nivel educativo, el sexo femenino, la presencia de hipertensión arterial y la mayor gravedad de los síntomas depresivos y trastornos del sueño. No se detectaron diferencias en la fatiga según los esquemas terapéuticos utilizados, pero en los individuos sin niveles clínicamente importantes de fatiga había menor proporción de sujetos tratados con inhibidores de la MAO-B combinados con levodopa o bien agonistas dopaminérgicos. En el subanálisis del efecto de la rasagilina sobre la fatiga de uno de los estudios descritos previamente, se halló que, de 1076 individuos seguidos por hasta 9 meses, con valoraciones luego del inicio de la terapia, de los cuales el 13.7% informaba niveles basales problemáticos de fatiga, en aquellos que habían recibido placebo el deterioro había sido mayor, en comparación con el uso de 1 o 2 mg diarios del inhibidor ( $0.17 \pm 0.03$ ,  $0.03 \pm 0.04$  y  $-0.02 \pm 0.04$  puntos, en ese orden). Se detectó la misma tendencia en los individuos que recibían antidepresivos además de la rasagilina ( $p < 0.001$  en comparación con placebo).

En pacientes con EP en distintas etapas, es posible detectar deterioro cognitivo; a su vez, la presencia de formas leves de disfunción cognitiva en estadios tempranos predice la aparición posterior de demencia. En un estudio se analizó el efecto de la rasagilina sobre el deterioro cognitivo secundario a esta enfermedad, con al menos dos dominios afectados (atención, funciones ejecutivas, memoria y funciones visuoespaciales) al inicio de la investigación.

Un total de 55 sujetos seguidos por 12 semanas recibieron 1 mg diario de rasagilina o bien placebo y el fármaco tuvo un efecto positivo en algunos aspectos de la atención y la función ejecutiva.

Tanto la monoterapia con rasagilina como su uso combinado con levodopa parecen ser bien tolerados, con pocos efectos adversos asociados (principalmente cefaleas, mareos, insomnio y depresión), incluso en combinación con antidepresivos. En sujetos tratados con inhibidores de la enzima del sistema citocromo (CYP) P450 CYP1A2 se sugiere administrar dosis de 0.5 mg diarios de rasagilina, y se debe tener precaución en caso de insuficiencia hepática.

### Conclusiones

La rasagilina representa una alternativa útil en pacientes con EP temprana o EP avanzada, y puede usarse en cualquier estadio de la enfermedad, requiere una sola dosis diaria y su perfil de seguridad es adecuado. Esta mejora las funciones motoras y, en estadios avanzados, se puede combinar con levodopa, agonistas dopaminérgicos o ambos, y mejora las fluctuaciones motoras y la eficacia del tratamiento. La rasagilina parece ser eficaz para tratar los síntomas negativos matutinos precoces y la acinesia matutina temprana, lo que mejora considerablemente la calidad de vida de los pacientes con EP. Por otro lado, se asoció con menor deterioro de los síntomas no motores, tales como la fatiga, las funciones ejecutivas y la atención, y es posible que mejore la depresión o la cognición, si bien existen dudas sobre estos resultados.

# Rasagilina y Selegilina en la Enfermedad de Parkinson



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

## **Efficacy of Rasagiline and Selegiline in Parkinson's Disease: A Head-to-Head 3-Year Retrospective Case-Control Study**

de **Cereda E, Cilia R, Pezzoli G** y colaboradores  
integrantes de **IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; Pini-CTO, Milán, Italia**

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por **Journal of Neurology**  
**264(6):1254-1263, Jun 2017**

***El uso de inhibidores de la monoaminoxidasa B, como selegilina o rasagilina, a largo plazo en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios intermedios se asocia con reducción significativa en los requerimientos de levodopa y menor frecuencia de discinesias.***

### **Introducción**

En individuos con enfermedad de Parkinson (EP), la levodopa representa el tratamiento de elección, pero en los últimos años los neurólogos han retrasado el tratamiento con este compuesto dado que su duración se relaciona con el riesgo de aparición de discinesia. Sin embargo, otros autores recientemente sugirieron que este riesgo depende fundamentalmente de la dosis de levodopa administrada y de la progresión de la enfermedad, más que de la duración de la terapia, por lo que en las estrategias actuales se recomienda usar dosis menores y no retrasar el inicio del tratamiento.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa B (MAO-B) son compuestos indicados para prolongar la actividad antiparkinsoniana de la levodopa, y su acción depende del aumento de los niveles de dopamina en la sinapsis y su tiempo de vida media (por bloqueo de su degradación).

La selegilina fue el primer fármaco de este tipo que se comercializó, seguido por la rasagilina. Este tipo de compuestos permiten a los neurólogos retrasar el inicio de la terapia con levodopa y optimizar el tratamiento de las complicaciones relacionadas con este último fármaco (como fluctuaciones y discinesia) en estadios avanzados. En un estudio se observó que la rasagilina se asociaba con mayores costos generales que la selegilina, pero no hay pruebas de que su eficacia sea mejor.

El objetivo del presente estudio retrospectivo de casos y controles de la práctica clínica real fue comparar la eficacia de estos fármacos sobre el control de los síntomas motores en pacientes con EP, seguidos durante tres años.

### **Métodos**

Para el estudio, se incluyeron pacientes con EP idiopática, diagnosticada sobre la base de los criterios del *UK Brain Bank*, seguidos en un instituto especializado en este cuadro

y en el que se registran datos demográficos, clínicos y del estilo de vida de los pacientes seleccionados. Se excluyeron los individuos con parkinsonismo vascular sobre la base de los resultados de la resonancia magnética nuclear, así como aquellos sometidos a terapias para estadios avanzados, como la estimulación cerebral profunda, la infusión continua de apomorfina o la infusión duodenal de levodopa.

Todos los pacientes incluidos debían haber sido evaluados tres años ( $\pm$  seis meses) luego del inicio del tratamiento con 5 o 10 mg diarios de selegilina o 0.5 o 1 mg diarios de rasagilina. Se seleccionaron sujetos tratados con alguno de estos compuestos, que fueron pareados por sexo, duración de la enfermedad y edad al inicio de la terapia; se seleccionaron también individuos de control con EP que nunca habían recibido estos inhibidores.

Se registraron diversos datos demográficos y clínicos, así como las dosis diarias de levodopa y de los inhibidores administradas, al inicio del tratamiento y tras tres años, y se usó la *Unified Parkinson Disease Rating Scale* y el sistema de Hoehn y Yahr para valorar cada caso de EP (incluidos la gravedad y los síntomas dopaminérgicos y no dopaminérgicos predominantes) y las complicaciones del tratamiento. El criterio principal de valoración fue la eficacia a largo plazo comparativa entre selegilina y rasagilina.

Para el análisis estadístico se usó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, la de Kruskal-Wallis, análisis de varianza y pruebas de regresión logística, y se consideraron significativos valores de  $p < 0.05$ .

### **Resultados**

Un total de 217 individuos incluidos en el estudio recibieron selegilina, 503 pacientes recibieron rasagilina y 1799 no fueron tratados con estos inhibidores; el 80% de los primeros recibió la mitad de la dosis recomendada (5 mg

en lugar de 10 mg), mientras que todos los tratados con el segundo compuesto recibieron la dosis máxima recomendada (1 mg diario).

Tras una mediana de seguimiento de 37 a 38 meses, no se observaron diferencias en los marcadores de progresión de la enfermedad (incluidos los síntomas motores y los no motores) entre los grupos de tratamiento con inhibidores y los no tratados, ni entre los dos tipos de fármacos usados. Esta falta de diferencia no fue afectada por la edad o la duración de la enfermedad al momento del inicio del tratamiento con los inhibidores. Sin embargo, el uso de estos fármacos se asoció con menor aumento en los puntajes de discinesia ( $p = 0.028$ ) y menor prevalencia de discinesias durante el seguimiento, con *odds ratio* (OR) para la rasagilina de 0.47 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.28 a 0.81,  $p = 0.006$ ) y OR para la selegilina de 0.53 (IC 95%: 0.31 a 0.90,  $p = 0.019$ ). Los OR de discinesias durante el seguimiento fueron de 0.54 (IC 95%: 0.29 a 0.98,  $p = 0.045$ ) y 0.56 (IC 95%: 0.30 a 0.99,  $p = 0.049$ ) para estos dos fármacos, respectivamente.

Se halló una tendencia a la significación estadística en la diferencia de prevalencia de discinesias clínicamente problemáticas al finalizar el estudio, con OR de 0.29 (IC 95%: 0.06 a 1.33,  $p = 0.111$ ) y 0.30 (IC 95%: 0.07 a 1.35,  $p = 0.116$ ) para rasagilina y selegilina, en este orden. No se detectaron diferencias significativas en la prevalencia de fluctuaciones motoras durante el seguimiento, con OR de 0.82 (IC 95%: 0.48 a 1.39,  $p = 0.457$ ) en los tratados con rasagilina y OR de 0.84 (IC 95%: 0.49 a 1.44,  $p = 0.529$ ) en quienes recibieron selegilina.

El uso de IMAO-B durante tres años se relacionó con reducción significativa de la dosis diaria administrada de levodopa ( $p < 0.001$ ), sin diferencias entre los inhibidores, con el doble de dosis usada en los sujetos no tratados con estos inhibidores (resultado ajustado por la administración de inhibidores de catecol-O-metiltransferasa).

## Discusión

En el presente estudio de comparación directa en la práctica clínica real se evaluó la eficacia de la selegilina contra la de la rasagilina en cuanto a las características clínicas, las complicaciones motoras y los esquemas terapéuticos.

Los resultados indican que la administración a largo plazo de IMAO-B en estadios intermedios de la EP reduce en forma significativa los requerimientos de levodopa (en 70 a 100 mg diarios) y se asocia con menor frecuencia de discinesias.

Sin embargo, estos fármacos no mejoran en forma significativa los síntomas motores o los no motores ni las activi-

dades de la vida diaria, en comparación con los sujetos no tratados, ni existen diferencias entre los compuestos utilizados (rasagilina o selegilina). Estos hallazgos sugieren que la terapia combinada es eficaz para reducir los requerimientos de levodopa y optimizar el tratamiento, con mejor control de la discapacidad asociada con los síntomas (por menor riesgo de discinesia).

En estudios previos sobre este tema se habían constatado los menores requerimientos de levodopa en los tratados con estos inhibidores, pero no se había observado menor tasa de discinesia en comparación con placebo; incluso, un autor halló mayor tasa de esta complicación en fases iniciales de la terapia en quienes recibieron selegilina. En la presente investigación, la media de tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad fue de 6.5 años, momento en el que las fluctuaciones motoras y las discinesias son más frecuentes.

Los IMAO-B pueden ser administrados como monoterapia en estadios tempranos de la enfermedad y como adyuvantes en sujetos que reciben levodopa en estadios posteriores. Los autores sugieren que, en estadios avanzados, la optimización de las dosis usadas de levodopa es mejor si este fármaco se combina con IMAO-B.

En metanálisis previos en los que se compararon distintos tipos de inhibidores de este tipo, los resultados fueron incongruentes, dado que algunos investigadores concluyeron que la eficacia sobre los síntomas motores era similar pero un investigador sugirió que la selegilina sería superior en cuanto a la reducción de las dosis de levodopa utilizadas.

## Conclusiones

En el presente estudio de tres años de tratamiento en condiciones de práctica clínica real no se hallaron diferencias entre los dos compuestos analizados. La interpretación de los datos de eficacia de la rasagilina y la selegilina es compleja, dado que hay factores de confusión relacionados con los efectos sintomáticos de estos fármacos y el poco tiempo de seguimiento en los estudios tradicionales.

En esta investigación, los efectos sobre la sintomatología de la EP no fueron diferentes en comparación con los sujetos no tratados con estos fármacos.

Algunas limitaciones del presente estudio son los posibles sesgos de selección y de prescripción, que no pudieron ser evitados.

Los autores concluyen que el uso de IMAO-B a largo plazo en pacientes con EP en estadios intermedios se asocia con reducción significativa en los requerimientos de levodopa y menor frecuencia de discinesias, en forma independiente del tipo de inhibidor administrado (selegilina o rasagilina). La eficacia de estos fármacos parece ser similar.

## Efecto de la Rasagilina en la Calidad del Sueño en la Enfermedad de Parkinson



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo

### Open-Label Study of Sleep Disturbances in Patients with Parkinson's Disease Treated with Rasagiline

de Panisset M, Stril J, Chouinard S y colaboradores  
integrantes de **Université de Montréal, Montréal, Canadá**

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por **Canadian Journal of Neurological Sciences 43(6):809-814, Nov 2016**

**Los trastornos del sueño, como el insomnio, son los síntomas no motores más frecuentes en la enfermedad de Parkinson. El presente estudio abierto demostró que el tratamiento con rasagilina a corto plazo mejoró el sueño en los pacientes.**

### Introducción

Los trastornos del sueño son los síntomas no motores más frecuentes en la enfermedad de Parkinson (EP); afectan del 37% al 98% de los pacientes y pueden asociarse con la reaparición de los síntomas de la enfermedad, ansiedad, nocturia (la necesidad del paciente de levantarse por las noches para ir a orinar), los fármacos para el tratamiento de la EP o un trastorno del sueño en sí.

El insomnio es el trastorno del sueño más frecuente en la EP y se relaciona con la disminución de la calidad de vida de los pacientes que tienen esta enfermedad. No obstante, el tratamiento de los trastornos del sueño en este contexto no ha sido bien estudiado.

La doxepina demostró mejorar el insomnio, en tanto que los efectos de la levodopa sobre el sueño son discutibles, dado que algunos estudios demostraron la interrupción del sueño frecuente, mientras que otros probaron su mejoría. Los agonistas dopaminérgicos, los anticolinérgicos, la selegilina y la amantadina también parecen afectar el sueño nocturno. Algunas publicaciones recientes señalaron que las terapias para la EP también pueden contribuir con los trastornos del sueño.

La rasagilina, un inhibidor selectivo e irreversible de la enzima monoaminoxidasa-B (MAO-B), se emplea para el tratamiento de la EP tanto como monoterapia como en combinación. Su efecto sobre el sueño fue evaluado en un estudio de observación, de ocho semanas, en 26 pacientes, y no mostró una mejoría estadísticamente significativa en la *Parkinson's Disease Sleep Scale* (PDSS). También se evaluó el cambio de selegilina a rasagilina, que mejoró significativamente el sueño en los pacientes con EP.

Los autores realizaron el presente estudio para analizar el efecto de la rasagilina sobre la calidad del sueño, evaluado mediante la PDSS, como criterio principal de valoración.

### Métodos

El estudio comprendió a 16 centros de Canadá que participaron entre diciembre de 2009 y marzo de 2011. Los participantes tenían diagnóstico de EP idiopática y no habían recibido selegilina o rasagilina en los 60 días previos al inicio del estudio.

La rasagilina se indicó en todos los participantes, como monoterapia o en combinación con otros fármacos. El diseño fue abierto, de un solo grupo y multicéntrico.

Los pacientes fueron seguidos en forma prospectiva durante dos meses. Durante el estudio se administró una dosis diaria de 0.5 mg o 1 mg de rasagilina. La dosis se elevó de 0.5 mg a 1 mg de acuerdo con el criterio del médico tratante. La evaluación inicial de los pacientes incluyó la PDSS, la *Epworth Sleep Scale* (ESS) y la escala de estadificación de Hoehn y Yahr (H&Y). La última visita, en el segundo mes, incluyó la evaluación con la PDSS, la ESS, la escala *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I) y el *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM); además, se analizó la adhesión al tratamiento, según el informe del paciente, y la seguridad y la tolerabilidad del fármaco.

La PDSS es un cuestionario autoadministrado, diseñado para evaluar la frecuencia y la naturaleza de los trastornos del sueño durante la semana previa, que incluye ocho subescalas: calidad del sueño general, inicio y permanencia del insomnio, inquietud nocturna, psicosis nocturna, nocturia, síntomas motores nocturnos, sueño reparador y somnolencia diurna.

La gravedad de cada síntoma se validó con una escala visual analógica (EVA; entre 0 y 100, los puntajes más altos indican mejor calidad del sueño).

En tanto la ESS también es un cuestionario autoaplicado, de ocho ítems, que evalúa el nivel general de somnolencia diurna. Los puntajes más elevados indican un nivel mayor de somnolencia.

En cuanto a la CGI-I, es el médico quien la aplica. Este escala es un instrumento que confiere una estimación de la mejoría o el empeoramiento de los síntomas del paciente con el paso del tiempo. La versión 1.4 del TSQM analiza de manera general 14 ítems y también es, como la PDSS y la ESS, una herramienta autoadministrada para evaluar la satisfacción con los fármacos. Por último, la H&Y permite la estratificación del parkinsonismo, que guarda relación con la evolución natural de la enfermedad y es independiente de la respuesta al tratamiento (fluctuaciones).

El criterio principal de valoración fue la modificación en el puntaje total de la PDSS entre el inicio del estudio y el segundo mes de tratamiento. El criterio secundario de valoración fue la modificación en el puntaje de la ESS en los mismos momentos de evaluación. Los criterios exploratorios de valoración comprendieron la modificación entre el inicio y el segundo mes en las subescalas de la PDSS, entre otras. La seguridad y la tolerabilidad se determinaron mediante el informe de eventos adversos, eventos adversos graves, discontinuación prematura de la rasagilina e interrupción por efectos adversos.

## Resultados

En total fueron incluidos 120 pacientes; 110 de ellos recibieron rasagilina. Los motivos para no recibir el tratamiento fueron el retiro del consentimiento ( $n = 5$ ), la decisión del médico ( $n = 1$ ) y el no cumplimiento de los requisitos del estudio ( $n = 1$ ), entre otros ( $n = 3$ ). En total, 97 (88%) de los pacientes tratados completaron el estudio.

El motivo más frecuente para la discontinuación prematura de la rasagilina en 13 pacientes (11.8%) fueron los efectos adversos ( $n = 11$ ; 10%). Un paciente interrumpió la droga en estudio el segundo día y otro, retiró el consentimiento. Un paciente fue excluido del análisis principal de la PDSS y cuatro pacientes fueron excluidos del análisis de la ESS por falta de datos.

La edad promedio de los 110 pacientes fue 67 años; el 75% eran de sexo masculino. El diagnóstico de EP llevaba una mediana de tres años antes de la inclusión; la mayoría de los pacientes tuvo un puntaje de 1 a 1.5 o 2 a 2.5 en la H&Y (síntomas bilaterales con inestabilidad postural o sin ella). La mayoría de los pacientes recibía terapia combinada.

De acuerdo con los resultados de la PDSS, los trastornos del sueño mejoraron significativamente luego de dos meses de tratamiento. Al inicio, el puntaje promedio total fue de 96.2, que mejoró a 105.5 en el segundo mes, con una mejoría promedio de 9.11 puntos ( $p = 0.003$ ). Así, se alcanzó el criterio principal de valoración del estudio.

Al inicio, las subescalas con peores puntajes para los pacientes fueron el sueño reparador, la calidad general del sueño, la nocturia y la somnolencia diurna (puntaje  $< 6$  en la EVA), en tanto que la psicosis nocturna y los síntomas motores nocturnos fueron los menos problemáticos (puntaje  $> 7$  en la EVA).

El puntaje promedio de la ESS mejoró ligeramente, desde 10 al inicio a 9.4 en el segundo mes. En general, los pacientes tratados con rasagilina estuvieron satisfechos con el tratamiento, con un puntaje total promedio de 68% en el TSQM en el segundo mes. Los pacientes informaron mayor satisfacción con rasagilina respecto de la conveniencia (82.3%) y los efectos colaterales (85.4%) que sobre la eficacia (53.9%) o la satisfacción general (51%). Respecto de la CGI-I, en el segundo mes, los investigadores consideraron

que el 65.9% de los pacientes presentó mejoría al menos mínima respecto del inicio y el 27.8% no mostró modificaciones, en tanto que solo el 6.2% de los pacientes empeoró.

En el análisis *post hoc* de la modificación del puntaje total de la PDSS, los grupos con trastornos graves ( $PDSS < 96.9$ ) y leves ( $PDSS \geq 96.9$ ) del sueño presentaron una mejoría estadísticamente significativa al segundo mes de estudio.

El efecto del tratamiento en el segundo mes, según el puntaje total de la PDSS, fue mayor para los pacientes con trastornos del sueño más graves (12 puntos; mediana del porcentaje de cambio: 15.6;  $p = 0.0013$ ) respecto de los pacientes con trastornos leves del sueño (5.9 puntos; modificación porcentual mediana: 5.2;  $p = 0.0099$ ) al inicio.

En cada una de las subescalas de la PDSS, la modificación –estratificada por un puntaje inicial ( $< 5$ ,  $\geq 5$ )– fue significativa en el segundo mes para los pacientes con trastornos graves del sueño ( $< 5$ ). Los participantes con trastornos leves del sueño ( $\geq 5$ ) no presentaron la misma mejoría estadística en ninguna de las subescalas, con la excepción de los síntomas motores nocturnos, que mejoraron significativamente.

El 38.2% de los pacientes informó al menos un efecto adverso durante el estudio. Los más frecuentes fueron las náuseas (5.5%), los mareos (3.6%), la constipación (2.7%), la diarrea (2.7%), las alucinaciones visuales (2.7%) y la somnolencia (2.7%). La mayoría de los eventos adversos fue leve o moderada y todos, con la excepción de los mareos y la diarrea, se consideraron posiblemente relacionados con la rasagilina.

En el 2.7% de los pacientes ( $n = 3$ ) se produjeron efectos adversos graves que condujeron a la discontinuación del tratamiento; solo uno de ellos se consideró posiblemente relacionado con la rasagilina (una caída grave en el noveno día de estudio; el paciente fue internado).

El 12% de los pacientes interrumpió la rasagilina por un efecto adverso. El 10% de los efectos adversos que condujo a la discontinuación se consideró posiblemente relacionado con la rasagilina.

## Discusión

Los autores del presente estudio hallaron que la rasagilina fue eficaz para mejorar la calidad del sueño en los pacientes con EP idiopática. Luego de dos meses, en los participantes tratados con rasagilina en monoterapia o en combinación se observó la reducción significativa en los trastornos del sueño en general y la mejoría en la calidad del sueño, la inquietud nocturna, los síntomas motores nocturnos y el sueño reparador. Además, la mayoría de los pacientes informó satisfacción con el tratamiento; en particular, con su perfil de efectos adversos y conveniencia. De acuerdo con la calificación del médico en la CGI-I, el 66% de los pacientes mostró mejoría a los dos meses de tratamiento. En general, los efectos adversos fueron leves o moderados.

Aunque, según aclaran los autores, en el presente estudio no se evaluó de manera específica el mecanismo por el cual la rasagilina mejora la calidad del sueño, es probable que la inhibición irreversible de la MAO-B extienda sus beneficios durante la noche. La mayoría de los trastornos del sueño asociados con la EP se debe a la reaparición de los síntomas parkinsonianos durante este período. La rasagilina demostró la mejoría de los puntajes motores durante el estado de "apagado" (*off*), lo que indica que el tratamiento con rasagilina una vez por día ejerce un efecto clínico continuo de 24 horas o más.

Otros fármacos dopaminérgicos de acción prolongada, la infusión de levodopa/carbidopa y la cirugía cerebral profunda demostraron efectos similares en poblaciones afectadas con puntajes similares de sueño.

Los autores también observaron que los pacientes responden en forma diferente a la rasagilina de acuerdo con la gravedad de los síntomas. Los pacientes con trastornos graves del sueño se asociaron con mejoría considerable, mientras que aquellos con trastornos más leves mostraron

menor grado de mejoría, aunque también estadísticamente significativa.

### Conclusión

El presente estudio abierto, diseñado para analizar el efecto de la rasagilina sobre la calidad del sueño, evaluado mediante la PDSS, demostró que el tratamiento con rasagilina a corto plazo mejora el sueño de los pacientes con EP idiopática.

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



**Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)**

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

**SIIC, Consejo de Dirección:**  
Edificio Calmer, Avda. Belgrano  
430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
comunicaciones@siicsalud.com  
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante. Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, septiembre de 2017. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.