



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

GRADO EN FARMACIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Nuevos avances en el tratamiento
farmacológico de la Enfermedad de
Parkinson**

Autor: Ana Belén Tendero Mira

Tutelado por: Francisco Navarrete Rueda

San Juan de Alicante, 21 Junio de 2017

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo en el cual se produce una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la vía nigroestriatal, dando lugar a un conjunto de cuatro síntomas característicos: temblor en reposo, bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural. A día de hoy, el tratamiento está primordialmente dirigido al alivio de la sintomatología motora, siendo la levodopa (L-Dopa) el fármaco con mayor eficacia en el manejo terapéutico de la EP. Sin embargo, no se dispone de terapias farmacológicas que estén dirigidas hacia la etiología de la enfermedad y puedan conseguir modificar su curso.

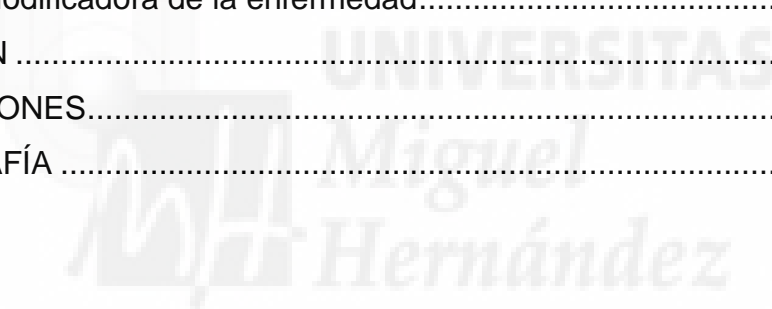
El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los estudios más recientes que describen nuevas terapias para el tratamiento de la EP. Para ello se ha empleado la base de datos *Medline* (buscador *PubMed*) de la que se han obtenido las referencias que versan sobre la temática propuesta.

En primer lugar, se recopilarán las nuevas formulaciones farmacéuticas de L-Dopa que proporcionan un efecto más mantenido y controlado en el tiempo, evitando así los periodos ON/OFF y las discinesias que caracterizan el tratamiento crónico con este fármaco. También se mencionarán nuevos medicamentos dopaminérgicos que prolongan la respuesta de L-Dopa cuando se utilizan como terapia coadyuvante, y que además mejoran las discinesias inducidas por ésta. En un segundo bloque, se hace un repaso de todos aquellos fármacos no dopaminérgicos que, actuando por medio de otras dianas, han sido propuestos para el tratamiento de los síntomas motores de la EP. Finalmente, en un tercer bloque, se incluirán algunas de las últimas terapias que serían capaces de modificar el progreso de la enfermedad, orientadas a conseguir al menos la ralentización del proceso neurodegenerativo.

Teniendo en cuenta la información manejada en el presente trabajo, en los últimos años se han desarrollado nuevas herramientas farmacoterapéuticas que serían útiles no solo para la mejora del perfil farmacocinético/farmacodinámico de las ya existentes, sino incluso para lograr modificar el curso de la EP, impidiendo su progresión, aspecto que constituye una opción muy prometedora dentro del arsenal terapéutico de esta enfermedad. A pesar de ello, son necesarios más estudios tanto a nivel preclínico como clínico que ayuden a conocer mejor los mecanismos neurobiológicos de la EP para poder diseñar nuevas herramientas farmacoterapéuticas.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
MATERIALES Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	16
Nuevas estrategias farmacológicas – sistema dopaminérgico.....	16
Nuevas formulaciones de L-Dopa.....	16
Fármacos que actúan sobre el sistema dopaminérgico	22
Nuevas estrategias farmacológicas – sistema no dopaminérgico.....	24
Antagonistas de los receptores A2A de Adenosina	24
Antagonistas adrenérgicos.....	26
Antagonistas glutamatérgicos	27
Fármacos implicados en el sistema serotoninérgico.....	28
Terapia modificadora de la enfermedad.....	29
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES.....	35
BIBLIOGRAFÍA	36



INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa, descrita por primera vez por el médico británico James Parkinson en 1817, quien la denominó en primera instancia *parálisis agitante* y que, más tarde, recibiría su denominación actual por parte del neurólogo francés Charcot ¹. La EP es el segundo trastorno neurodegenerativo más común después de la enfermedad de Alzheimer que afecta a más de 5 millones de casos en todo el mundo y casi a 1 millón de pacientes sólo en los Estados Unidos ². La EP afecta a más de 160.000 españoles sin tener en cuenta los casos no diagnosticados ³⁻⁵. Su prevalencia es del 0,3% de la población general, y la frecuencia de aparición aumenta con el avance de la edad, siendo más incidente en hombres que en mujeres ^{6, 7}. Normalmente comienza en la quinta o sexta década de vida, aunque uno de cada cinco pacientes es diagnosticado antes de los cincuenta años (EP temprana). En el último documento publicado sobre los patrones de mortalidad en España, se destaca que la EP fue una de las principales causas de muerte en 2011 ⁶. Dado que el envejecimiento de la población afecta a todos los países en diversos niveles de desarrollo, es probable que el número de casos de EP crezca de manera significativa. De hecho, se espera que los gastos económicos de la enfermedad aumenten considerablemente, dada la duplicación estimada de las poblaciones afectadas en las próximas décadas ⁸.

Los síntomas de la enfermedad se clasifican en motores y no motores. Entre los síntomas motores se incluyen cuatro características cardinales o típicas que definen la enfermedad. En primer lugar, la *bradicinesia*, que consiste en la lentitud para realizar los movimientos. En segundo lugar, se encuentra la *rigidez muscular*, produciéndose un aumento del tono muscular de manera que los músculos no pueden relajarse adecuadamente. Por otro lado, tenemos el *temblor en reposo*, apareciendo como primer síntoma en el 70% de los afectados. Y, por último, la *inestabilidad postural*, debido a que con la evolución de la enfermedad estos pacientes adoptan una postura encorvada, lo que contribuye al desequilibrio provocando mayor riesgo de caídas. Además de estos síntomas, también se producen *discinesias*, movimientos musculares

involuntarios, como consecuencia del tratamiento farmacológico y de la evolución de la enfermedad. En cuanto a los síntomas no motores, éstos también constituyen una parte muy importante de la enfermedad, ya que interfieren de forma significativa en la vida cotidiana de los pacientes disminuyendo su calidad de vida más allá de la problemática derivada de las alteraciones motoras. Las características no motoras suelen preceder a los síntomas motores e incluyen trastornos autonómicos (estreñimiento, hipotensión, trastornos de la deglución, disfunción urinaria), trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos (depresión, ansiedad, psicosis, demencia, trastornos del sueño) y trastornos sensoriales (pérdida del olfato, parestesias, disestesias), entre otros ^{1,9}.

El diagnóstico de la EP sigue siendo fundamentalmente clínico, mediante la exploración física y la presencia de determinados síntomas. El neurólogo puede apoyarse en otras pruebas complementarias para confirmar el diagnóstico. Entre éstas podemos encontrar la analítica de biomarcadores sanguíneos o en líquido cefalorraquídeo (LCR), las pruebas de neuroimagen cerebral funcional (escáner cerebral (TAC) o resonancia magnética (RMN)) o las pruebas neurofisiológicas, que pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de EP y diferenciarlo de otras entidades como el temblor esencial o el parkinsonismo inducido por fármacos. Por otra parte, el diagnóstico de la EP se confirma por la buena respuesta del paciente a la farmacoterapia antiparkinsoniana y por la evolución esperable del cuadro clínico a lo largo de los años ^{1,7}. En la figura 1 se muestran las diferentes escalas que se emplean para valorar el grado de afectación de la enfermedad (tanto en la dimensión motora como la no motora) y realizar el diagnóstico. Además, también son de gran utilidad para hacer un seguimiento de la evolución de la enfermedad, de manera que se puedan tomar las decisiones adecuadas en cuanto al abordaje farmacoterapéutico. Por ejemplo, los neurólogos Margaret Hoehn y Melvin Yahr establecieron en 1967 cinco estadios de progresión de la enfermedad, aunque sólo hacen referencia a los problemas motores. Otras corrientes, sin embargo, prefieren sintetizar la enfermedad de Parkinson en tres niveles: inicial de plena evolución (nivel II de dicha escala) y avanzado (el III, IV y V). Por lo tanto, se trata de una enfermedad

crónica y progresiva, ya que los síntomas empeoran con la evolución de la misma. Asimismo, presenta un curso gradual, afectando inicialmente a un solo lado del cuerpo y posteriormente al otro lado también ¹⁰.

OBJETIVOS	ESCALAS
Clasificación del estadio evolutivo	Clasificación de Hoehn y Yahr
Escala global de discapacidad	Schwab y England
Escala multidimensional	Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS)
Síntomas no motores	Non-Motor Symptoms Scale (NMSS)
Impresión clínica global (específica para EP)	Clinical Impression of Severity Index for PD (CGIS)
Estado cognitivo	Minimental State Examination (MMSE)

Figura 1. Clasificación de las escalas de evaluación de la enfermedad de Parkinson. Adaptado de Guía Oficial de Práctica Clínica en la Enfermedad de Parkinson, Sociedad Española de Neurología, 2009.

Entre los principales factores implicados en el desarrollo de la enfermedad se puede destacar el envejecimiento, ya que la edad media del diagnóstico es en torno a los 55-60 años. Asimismo, son relevantes los factores genéticos, estimándose que entre el 15 y 25% de las personas con EP tiene algún pariente con la enfermedad. Las formas hereditarias de EP representan sólo un 5-10% de todos los casos, sin embargo, el 90% de éstos no se deben a una alteración genética concreta. Y, por último, cabe mencionar los factores ambientales, dado que determinadas sustancias químicas tóxicas como algunos pesticidas pueden producir síntomas parkinsonianos. Además, algunos factores físicos como el traumatismo craneoencefálico también se han relacionado con el riesgo de desarrollar EP en edades avanzadas ^{1,7}.

Para entender los aspectos neuropatológicos de la enfermedad es relevante mencionar brevemente la organización funcional de los ganglios basales, ya que son las estructuras cerebrales encargadas de regular el movimiento. Los ganglios basales se componen principalmente de la Sustancia Negra (SN), que

se divide en pars compacta (SNc) y pars reticulata (SNr), donde se localizan los somas de las neuronas dopaminérgicas que proyectan hacia los núcleos caudado y putamen (también denominados de forma conjunta cuerpo estriado). Éstos se interconectan a su vez con otras regiones como el Globo Pálido (GP), subdividido en un segmento interno (GPint) y externo (GPext), y el núcleo subtalámico (NST), entre otros. Desde la SNc se libera dopamina a través de la proyección nigroestriatal estimulando las vías directa e indirecta, encargadas de regular el movimiento. En la vía directa, el cuerpo estriado inhibe el GPint mediante la liberación del neurotransmisor GABA, permitiendo que el tálamo pueda activar la corteza cerebral y se facilite el movimiento. Por el contrario, en la vía indirecta se produce una estimulación del GPext mediada por el NST, que produce la inhibición del tálamo y se traduce en la ausencia de activación de la corteza cerebral, impidiéndose el movimiento ¹¹ (Ver figura 2).

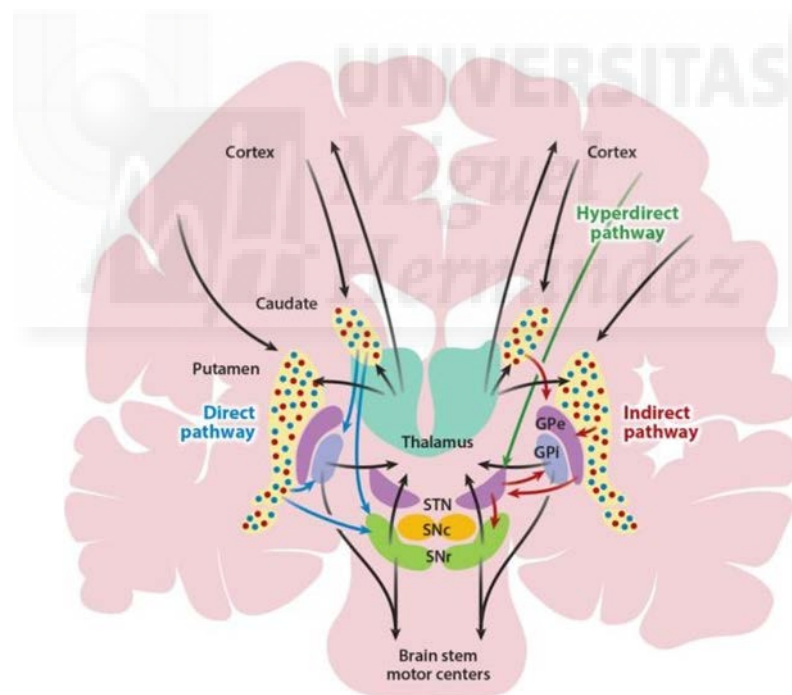


Figura 2: Representación gráfica de la interconexión funcional de los ganglios basales implicada en la regulación del movimiento, a través de las vías directa e indirecta. Imagen extraída del artículo “Reassessing Models of Basal Ganglia Function and Dysfunction. Nelson, A.B. and A.C. Kreitzer. Annual Review of Neuroscience, 2014. Vol.37 p. 531¹².

Esta regulación funcional fina del movimiento se pierde en la EP debido a que se produce una pérdida progresiva de las neuronas dopaminérgicas que proyectan desde la SNc hacia el cuerpo estriado, a través de la vía nigroestriatal, dando lugar a un déficit de dopamina muy importante que origina la sintomatología motora característica. De hecho, para que se den los síntomas clínicos típicos de la enfermedad se suele producir una pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales por encima del 70% ¹¹. Entre las causas anatomopatológicas del proceso neurodegenerativo de la EP, hay que destacar la presencia de pequeñas inclusiones neuronales compuestas por una proteína llamada α -sinucleína. Estas inclusiones se conocen como cuerpos de Lewy, y constituyen un hallazgo histológico post-mortem en la vía nigroestriatal que determina el diagnóstico definitivo de la enfermedad ¹³.

La EP es un trastorno muy heterogéneo, de manera que cada paciente presenta unos síntomas y proceso muy variable, por lo que el tratamiento es individualizado ¹. El manejo terapéutico de la EP incluye estrategias farmacológicas, neurocirugía (estimulación cerebral profunda) y terapia de apoyo como fisioterapia, terapia del habla y medidas dietéticas. A continuación, nos centraremos principalmente en la terapia farmacológica que hasta la fecha ha estado orientada principalmente hacia el alivio sintomatológico tanto de los trastornos de tipo motor como aquellos de índole no motora. El primer tratamiento sintomático que se empezó a utilizar para la EP, y sigue siendo actualmente el que demuestra una mayor eficacia para compensar el déficit dopaminérgico que acontece en ésta, es la L-Dopa (levodopa). Este fármaco siempre se combina con un inhibidor de la enzima descarboxilasa (LAAD), entre los que se encuentran la carbidopa y la benserazida (ver Figura 4). Éstos se utilizan para evitar que la L-Dopa se descarboxile a nivel periférico antes de alcanzar el sistema nervioso central produciendo principalmente una pérdida de su eficacia, además de efectos no deseados como náuseas y vómitos. La L-Dopa no retrasa la progresión de la enfermedad y sus efectos son dosis-dependientes. Posee una elevada eficacia terapéutica en cuanto al alivio de la sintomatología motora, y produce menos efectos secundarios en monoterapia y

a corto plazo que el resto de medicamentos para la EP caracterizándose por una buena adherencia terapéutica. La introducción de la terapia con L-Dopa aumentó sustancialmente la calidad de vida de los pacientes con EP, pero recientemente se ha cuestionado si también aumenta la esperanza de vida evitando complicaciones médicas relacionadas con la enfermedad (neumonía, fracturas como resultado de caídas, etc.)¹⁴. A pesar de ser el tratamiento más utilizado presenta una limitación muy importante, ya que después de varios años en tratamiento con L-Dopa (entre 5 y 10 años) la respuesta deja de ser uniforme, apareciendo las **fluctuaciones motoras o periodos ON/OFF, deterioro de fin de dosis y discinesias (ver Figura 3)**. Sin embargo, durante los primeros años de terapia (1-4 años), la respuesta clínica (medida como fase ON) es constante, hecho que ha motivado la denominación de este periodo como "período de luna de miel". Las fluctuaciones tipo ON/OFF se refieren a que habrá periodos del día en que el paciente notará el efecto de la medicación (fase ON), y periodos en los que los síntomas vuelven a aparecer (fase OFF). Esto se puede deber a que la medicación ha dejado de hacer efecto (deterioros de fin de dosis), tarda en hacer efecto (OFF retrasado) o, incluso, estas fluctuaciones pueden ser erráticas y no estar en relación con la toma de medicación. Por otro lado, las discinesias son movimientos involuntarios asociados al momento en el que se alcanza el efecto máximo del fármaco. Las medidas iniciales para el **control de las fluctuaciones motoras** consisten en ajustes de la medicación con el objetivo de estabilizar los niveles de L-Dopa, ajustando su dosis, acortando el tiempo entre las tomas, o añadiendo otros tratamientos dopaminérgicos. Para los **periodos OFF** no muy prolongados existe la opción de la administración subcutánea de apomorfina o de amantadina^{1, 9, 11}.

Es importante señalar que la L-Dopa tiene dos vías principales de metabolismo: la descarboxilación (80%) y la O-metilación (10%) (ver Figura 4). Como la L-dopa se suele utilizar con un inhibidor de la LAAD, la L-Dopa se desplaza en mayor proporción hacia la vía de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), una enzima que O-metila a la L-Dopa, transformándola en un metabolito inactivo llamado 3-O-metildopa (3-OMD). Por ello, el uso de

inhibidores selectivos e irreversibles de esta enzima permite prolongar la respuesta a L-Dopa, teniendo como fármacos representativos de este grupo la entacapona y la tolcapona. El efecto adverso más frecuente de la entacapona son las discinesias, por lo que habría que reducir la dosis de L-Dopa. La tolcapona puede producir también discinesias, así como náuseas, anorexia, diarrea y alteraciones hepáticas.

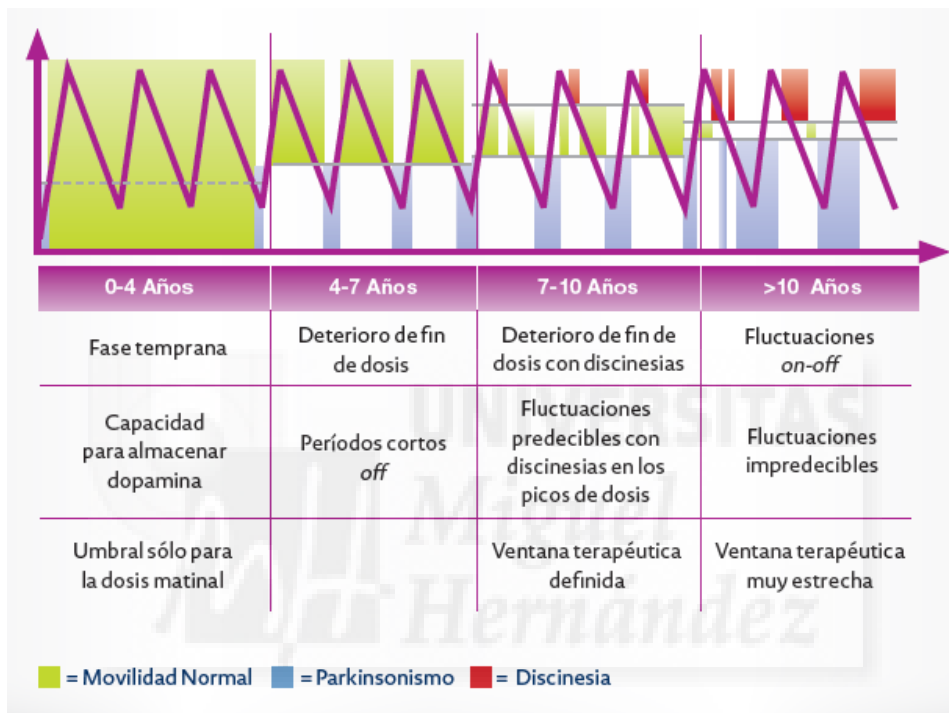


Figura 3: Progresión temporal del control de la sintomatología motora en la EP durante el tratamiento prolongado con L-Dopa. Extraído de la guía informativa de la Enfermedad de Parkinson. Federación Española de Parkinson ¹.

Otro de los tratamientos ampliamente utilizados son los agonistas dopaminérgicos (ver Figura 4), que se dividen en derivados ergóticos y no ergóticos. Dentro de los derivados ergóticos se encuentran: bromocriptina, lisurida, cabergolina y pergolida; y entre los derivados no ergóticos se incluyen: ropirinol, pramipexol, apomorfina y rotigotina. El uso de agonistas dopaminérgicos derivados de la ergotamina se asocia con una elevada incidencia de fibrosis en diferentes localizaciones (pulmonar, abdominal y cardiaca), convirtiéndolos en fármacos de segunda línea. En cambio, los

derivados no ergóticos presentan comparativamente un mejor perfil de seguridad no estando exentos de producir las reacciones adversas típicas de la acción dopaminérgica. El uso de agonistas dopaminérgicos está recomendado en los pacientes con EP temprana como monoterapia, como terapia complementaria (en los pacientes con fluctuaciones o sin fluctuaciones de la EP junto con la terapia con L-Dopa), y en los estados avanzados de la enfermedad. Se requiere precaución especial si se aplican agonistas dopaminérgicos en las etapas avanzadas de EP en las que aumenta la probabilidad de deterioro cognitivo o incluso de desarrollo de demencia. De hecho, en los pacientes con EP y deterioro cognitivo, los agonistas dopaminérgicos tienen claramente el potencial de inducir alucinaciones o potenciar las alucinaciones existentes ¹⁵, por lo que no deben usarse o retirarse de forma progresiva.

La amantadina (ver Figura 4) es un antiviral que se utiliza también para tratar la EP. Su actividad antiparkinsoniana se debe a su capacidad para liberar dopamina y de inhibir su recaptación en las terminaciones sinápticas. Además, también se han demostrado sus efectos anticolinérgicos, así como su actividad antiglutamatérgica, ya que es antagonista de los receptores NMDA. La amantadina puede producir edema y *livedo reticularis* (decoloración rojiza y azulada de la piel) en el dorso del pie y las manos. Cuando se acumula en el organismo puede ocasionar confusión, alucinaciones, psicosis tóxica y convulsiones.

Una estrategia farmacológica que también resulta eficaz para el manejo de la EP es la inhibición de la enzima monoaminoxidasa B (MAO B), que interviene principalmente en la metabolización de dopamina a nivel del sistema nervioso central. Dentro de este grupo se encuentran la selegilina y la rasagilina, siendo esta última 10 veces más potente (ver Figura 4). Con su administración se consigue aumentar la cantidad de dopamina en el cerebro, empleándose como coadyuvantes de la L-Dopa en estados avanzados de la enfermedad. Además, la administración de selegilina en estadios tempranos de la EP retrasa el inicio del tratamiento con L-Dopa, por ello se ha llegado a pensar que podría

ejercer un efecto neuroprotector. Estos fármacos son bien tolerados a dosis terapéuticas, sin embargo, si se administran junto con L-Dopa pueden aparecer los efectos típicos derivados de la hiperactividad dopaminérgica.

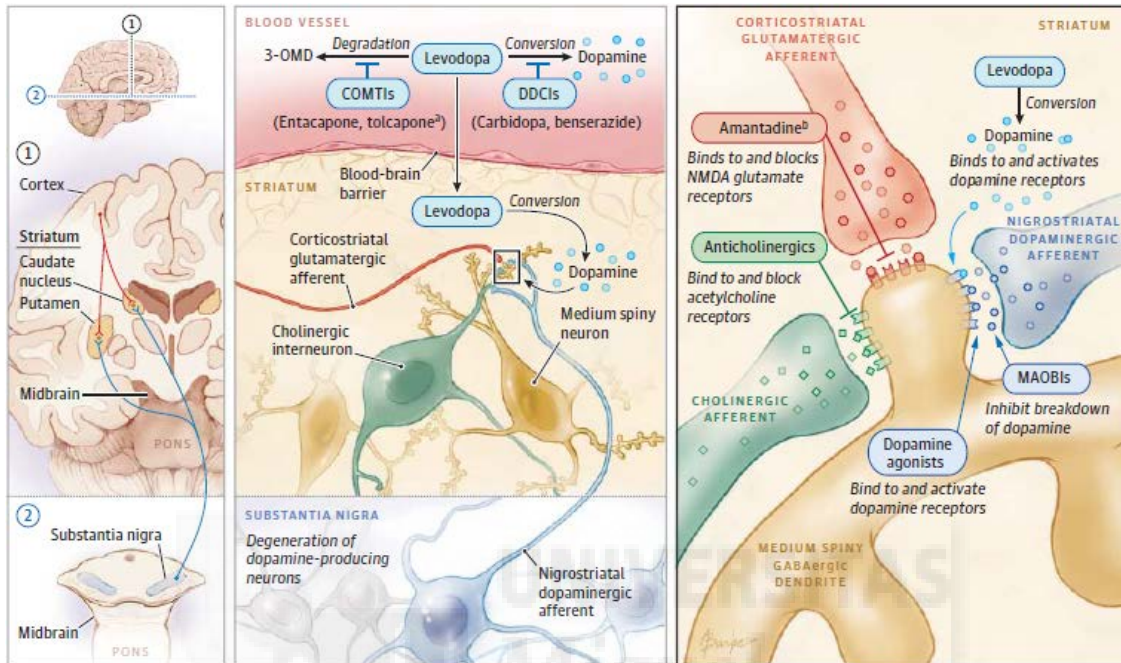


Figura 4: Representación gráfica de los sitios de acción de los principales fármacos antiparkinsonianos. Extraído del artículo “Pharmacological Treatment of Parkinson Disease. Barbara S. Connolly, M.A.E.L., MD, JAMA, 2014”¹⁶.

También se utilizan fármacos de acción anticolinérgica central, entre ellos se encuentran: trihexifenidilo, biperideno, prociclidina y un anticolinérgico con actividad antihistamínica, la benztropina. Esta acción anticolinérgica resulta útil en el tratamiento ya que parte de las células dopaminérgicas de la sustancia negra proyectan hacia las células colinérgicas. Por lo tanto, la hipofunción dopaminérgica da lugar a una hiperfunción colinérgica que produce un empeoramiento de los síntomas motores. Por lo tanto, el bloqueo de los receptores colinérgicos mejora algunos síntomas, especialmente el temblor y la rigidez. Las reacciones adversas son las propias derivadas del antagonismo de los receptores muscarínicos (sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria y problemas oculares), destacando la confusión mental acompañada de

pérdida de memoria. La aparición de estos efectos aumenta con la edad, la dosis de fármaco anticolinérgico y la evolución progresiva de la enfermedad^{9, 11, 16}.

A pesar del arsenal terapéutico del que disponemos actualmente para el manejo de la EP, siguen surgiendo numerosas limitaciones para conseguir un buen control de la sintomatología de la enfermedad pudiendo destacar las fluctuaciones motoras derivadas del tratamiento prolongado con L-Dopa, la aparición de reacciones adversas como consecuencia del propio tratamiento farmacológico, o las dificultades en el manejo de la sintomatología no motora que padecen los pacientes conforme la EP avanza. Además, es importante destacar que las terapias actuales están centradas en paliar la sintomatología, mientras que no disponemos de estrategias centradas en la etiología de la enfermedad que traten de modificar su evolución, consiguiendo al menos ralentizar su progresión. Este hecho ha motivado la realización del presente trabajo de revisión con el objetivo de valorar las ventajas que los nuevos tratamientos farmacológicos nos ofrecen en el control de la sintomatología motora de la enfermedad. Por otro lado, también se mencionarán los fármacos que se están estudiando para tratar de modificar el curso de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica de los estudios más recientes sobre los avances en las terapias farmacológicas de la EP. Esta información ha sido obtenida de la base de datos Medline, a través del buscador PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), siendo la principal base de datos que recoge la bibliografía publicada en el campo de la biomedicina. Debido a la amplia información que existe acerca de esta temática, se ha acotado la búsqueda de manera que se pueda obtener una información más selectiva y relevante para el objetivo principal de la revisión.

Los criterios de inclusión que se han utilizado para realizar la búsqueda han sido:

- Se aceptan revisiones sistemáticas o meta-análisis recientes para orientar la búsqueda de aquellos tratamientos más recientes en el manejo de la EP.
- Artículos originales basados en ensayos clínicos realizados en pacientes con EP o sus respectivos controles (estudios de seguridad).
- Artículos publicados en los últimos 5 años.

Y los criterios de exclusión:

- Artículos relacionados con otras enfermedades neurodegenerativas de tipo motor o no centrados en el manejo terapéutico de la EP.
- Artículos que no estuviesen escritos en lengua inglesa o española.
- Artículos de los que no se tuviera acceso al PDF completo a través de la UMH.

A continuación, se mencionan las palabras clave utilizadas en cada apartado, unidas por los operadores booleanos “AND” u “OR”, utilizados como conectores de dos o más palabras clave para realizar la búsqueda de forma más selectiva. Las palabras clave que se han utilizado son descriptores que se obtienen de la base de datos “Descriptores en Ciencias de la Salud, DeCS” (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>). De esta manera, se obtiene el descriptor en español y también su equivalencia en inglés, llamados *Medical Subject Heading* (MeSH).

- Sistema dopaminérgico:
 - Nuevas formulaciones de Levodopa: **"Parkinson Disease" AND ("carbidopa, levodopa drug combination") OR "duodopa" OR "XP21279" OR ("levodopa" AND "inhaled") OR "rytary" OR "DM-1992" OR "Microtablets"**
 - Nuevos fármacos dopaminérgicos: **"Parkinson's disease" AND ("safinamide" OR "opicapone")**
- Sistema no dopaminérgico
 - Antagonistas de los receptores A2A de adenosina:
 - Istradefilina: **"Adenosine A2 Receptor Antagonists" AND "Parkinson Disease"[Mesh]**
 - Preladenant: **"Antiparkinsonian Agents/therapeutic use"[Mesh] AND "Parkinson Disease/drug therapy"[Mesh] AND "Triazoles/therapeutic use"[Mesh]**
 - Tozadenant: **"Parkinson Disease"[Mesh] AND "Benzothiazoles/therapeutic use"[Mesh]**
 - Antagonistas adrenérgicos:
 - Fipamezol: **"Imidazoles/therapeutic use"[Mesh]) AND "Parkinson Disease"[Mesh]**
 - Antagonistas glutamatérgicos:
 - Amantadina: **("Parkinson Disease"[Mesh]) AND "Amantadine/therapeutic use"[Mesh]**
 - Mavoglurant: **("Parkinson Disease"[Mesh]) AND "Indoles/therapeutic use"[Mesh]**
 - Sistema serotoninérgico:
 - Eltoprazine: **("Parkinson Disease"[Mesh]) AND "eltoprazine" [Supplementary Concept] Filters: Clinical Trial; published in the last 5 years; Humans**
- Terapia modificadora de la enfermedad:
 - **"disease modifying therapy" AND "parkinson disease"**
 - **"parkinson disease" AND "PRX002"**

RESULTADOS

A continuación, se mostrarán los resultados obtenidos a partir de la búsqueda bibliográfica realizada, clasificados en tres grandes bloques. En los dos primeros se ha establecido una diferenciación conforme al sistema de neurotransmisión o neuromodulación hacia el que se dirigen las nuevas terapias farmacológicas, teniendo un primer bloque relacionado con el sistema dopaminérgico (nuevas formulaciones de L-Dopa o fármacos que inhiben las enzimas de metabolización de dopamina o L-Dopa) y un segundo bloque relacionado con otros sistemas de neurotransmisión/neuromodulación diferentes al dopaminérgico (sistemas adenosinérgico, adrenérgico, glutamatérgico y serotoninérgico). Por último, en el tercer bloque se incluyen las terapias modificadoras del curso de la enfermedad orientadas a intervenir sobre el proceso neurodegenerativo de la EP.

Nuevas estrategias farmacológicas – sistema dopaminérgico

Nuevas formulaciones de L-Dopa

Como se ha comentado previamente, uno de los problemas principales que acontecen durante un tratamiento prolongado con L-Dopa es la aparición de diferentes complicaciones en cuanto al control de la sintomatología motora, como los períodos ON/OFF o las discinesias. Por ello, el objetivo que se persigue con nuevas formulaciones de L-Dopa es prolongar la respuesta de esta ya que presentan una acción sostenida en el tiempo mediante la liberación controlada del fármaco, alcanzando niveles plasmáticos mantenidos en el tiempo. De esta forma, logran evitar la aparición de las complicaciones motoras descritas durante la terapia prolongada con las formulaciones convencionales de L-Dopa.

Formulaciones orales:

IPX066 (comercializada como Rytary en EE.UU y Numient en la U.E) es una formulación oral de liberación prolongada (en inglés ER: *extended release*)

de carbidopa/levodopa diseñada para alcanzar rápidamente las concentraciones terapéuticas de L-Dopa en el plasma y mantenerlas durante un período prolongado ¹⁷, permitiendo intervalos de dosificación de 6 horas en pacientes con EP temprana o avanzada ¹⁸. La formulación es una combinación de L-Dopa y carbidopa en una proporción 4:1 que contiene cuatro componentes: un componente de liberación inmediata (en inglés IR: *immediate release*), un componente ER 1, un componente ER 2 y un cuarto componente que es el excipiente (ácido tartárico). La combinación del componente IR y dos componentes de formulación ER permite el logro del perfil farmacocinético deseado de L-Dopa, caracterizado por un aumento inicial rápido de las concentraciones de levodopa, seguido de concentraciones sostenidas ¹⁹. Un estudio de 9 meses proporcionó evidencia sobre la seguridad del IPX066 como tratamiento a largo plazo en pacientes con EP temprana y avanzada ²⁰. En otro estudio se sustituyó el tratamiento con formulaciones convencionales de L-Dopa por el tratamiento con IPX066. Participaron dos grupos, uno de ellos estaba siendo tratado previamente con carbidopa/L-Dopa IR, y el otro grupo con carbidopa/L-Dopa IR + Entacapona. Después de la conversión, el tiempo OFF diario disminuyó significativamente, sin aumento significativo en la discinesia problemática ¹⁸.

En segundo lugar, tenemos la molécula **XP21279**, un nuevo profármaco de L-Dopa. Se trata de una formulación oral de liberación sostenida que se absorbe a través del intestino delgado y grueso y finalmente se convierte en L-Dopa. Este mecanismo único aborda las limitaciones farmacocinéticas de las fórmulas de carbidopa/L-Dopa IR, ya que éstas solo pueden ser transportadas a través de un segmento corto del intestino delgado. XP21279 se puede absorber a través del colon también, permitiendo el mantenimiento de las concentraciones terapéuticas de L-Dopa en el plasma. Un estudio reciente doble ciego comparó el tratamiento con carbidopa/L-Dopa IR y el profármaco XP21279 en pacientes con EP con fluctuaciones motoras. La XP21279-carbidopa administrada tres veces al día produjo una reducción en el tiempo OFF similar a la de la carbidopa-L-Dopa administrada cuatro o cinco veces al día, aunque la diferencia no fue

estadísticamente significativa. Además, XP21279-carbidopa redujo significativamente la variabilidad en las concentraciones de L-Dopa en comparación con la carbidopa/L-Dopa ²¹. Aunque el resultado del análisis no es estadísticamente significativo, y el número de participantes no es lo suficientemente grande para extrapolarlo a otros casos clínicos, la disminución de los periodos OFF y las discinesias sería un resultado lógico de disminución de la variabilidad en las concentraciones plasmáticas de L-Dopa.

Por otro lado, **DM-1992** es una formulación de dos capas de carbidopa/L-Dopa con una capa de IR y un núcleo gastroretentivo de liberación prolongada. Cada comprimido contiene 7,5 mg de carbidopa / 30 mg de L-dopa en la capa de IR y 65 mg de carbidopa/ 200 mg de L-dopa en el núcleo gastroretentivo ²². Los comprimidos de carbidopa/ L-dopa formulados con esta tecnología se hinchan en contacto con los jugos gástricos hasta un tamaño que promueve la retención en el estómago durante un período de 8 a 9 horas ²³. Desde el estómago, las tabletas liberan lentamente L-dopa que es absorbida por sus transportadores ubicados en una porción definida del intestino delgado ²⁴. Esta liberación gradual de L-dopa durante un período prolongado compensa la corta vida media de L-dopa, maximiza su absorción y permite una dosificación menos frecuente al tiempo que proporciona concentraciones plasmáticas de L-dopa relativamente más constantes ^{24, 25}. En un estudio de fase II se observó que los pacientes tratados con DM-1992 tuvieron una reducción significativa de los periodos OFF en comparación con la formulación carbidopa/L-Dopa IR. El fármaco fue bien tolerado y no se reportaron eventos adversos graves. DM-1992 está actualmente en condiciones de entrar en la fase III del desarrollo clínico ²².

También son muy novedosas las **microtabletas de carbidopa/L-Dopa**, una estrategia de tratamiento que permite la dosificación repetida de microtabletas de carbidopa/L-Dopa a una concentración estandarizada y subterapéutica (5/1,25 mg) por medio de un dispensador de dosis electrónico con un diario incorporado para registrar los síntomas y los efectos adversos ²⁶. La dosis individual se ajusta y el dispensador cuenta y entrega el número

correcto de microtabletas. El dispositivo dispensador de dosis (ver figura 5) consiste en un casete lleno de microtabletas (A), componentes de plástico (B), motor electrónico (C) y una fotocélula (D) que controla el número de microtabletas transportadas desde el casete al compartimiento receptor. El accionamiento de un pulsador (F) libera las microtabletas en un recipiente o un vaso de agua. La pantalla digital (G) y los botones (H) se utilizan para ajustar la dosis ²⁷.



Figura 5: Dispositivo dispensador de dosis. Extraído del artículo “An automatic dose dispenser for microtablets: a new concept for individual dosage of drugs in tablet form” ²⁷.

Las microtabletas fueron utilizadas por primera vez en un estudio clínico en Suecia. Se consideró beneficioso el efecto de las microtabletas en seis de cada nueve pacientes que fueron tratados. Entre estos pacientes, un tercio afirmó que su bradicinesia había mejorado, y la discinesia permanecía sin cambios según la mayoría de los pacientes. Sin embargo, algunos refirieron que la duración y la magnitud de la discinesia problemática eran superiores. Los cuatro informes del dispensador de dosis obtenidos mostraron un 97 % de adherencia total. Aun así se necesitan más estudios con una mayor población para confirmar los resultados ²⁸.

Formulaciones no orales:

El gel intestinal de carbidopa/L-Dopa (en inglés LCIG: *levodopa/carbidopa intestinal gel*) ha sido aprobado en otros países como DUODOPA, aunque en los EE. UU fue aprobado por la FDA como DUOPA. Se trata de un gel acuoso de carboximetilcelulosa que se administra en el yeyuno proximal a través de un tubo de gastroeyunostomía endoscópica percutánea (PEG-J) conectado a una bomba de infusión portátil ²⁹. La infusión se administra durante 16 horas al día, normalmente durante las horas de reposo, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de la administración de 24 horas ³⁰. Se ha demostrado en estudios previos que el tratamiento con LCIG reduce significativamente los periodos OFF ³¹ durante 12 meses ^{32, 33}. Se realizó un estudio abierto de 12 meses en el que se sometieron 15 pacientes con EP avanzada a tratamiento con LCIG 16 horas al día durante 12 meses. Se produjo una reducción de los periodos OFF diarios, y además aumentaron los periodos ON sin discinesias problemáticas. El efecto adverso más frecuente fue la neuropatía periférica secundaria a deficiencia de vitamina B12 y B6 (40%), obstrucción de la sonda PEG-J (40%) y trastorno de control de impulsos (27%). Antes y durante la infusión duodenal de LCIG, los médicos deben monitorizar la deficiencia de vitamina B12 y B6, ya que la suplementación puede revertir la neuropatía periférica ³⁴. La infusión de LCIG es una alternativa en el tratamiento de la EP avanzada, cuando los pacientes dejan de responder al tratamiento, especialmente para los pacientes en los que la estimulación cerebral profunda está contraindicada ³⁵.

Otra forma de administrar la L-Dopa es mediante inhalación. **CVT-301** es una formulación inhalada de L-Dopa que se autoadministra en forma de polvo seco. Se está desarrollando para la restauración rápida de la función motora en los pacientes con EP que experimentan periodos OFF. Los resultados de un estudio ³⁶ en voluntarios sanos demostraron concentraciones plasmáticas de levodopa de aumento rápido y proporcionales a la dosis, con concentraciones terapéuticas logradas en 5 minutos y un aumento más rápido y menos variabilidad en comparación con la carbidopa/L-Dopa oral convencional. En otro

estudio de CVT-301 controlado con placebo en 24 pacientes con EP y fluctuaciones motoras ³⁷, la Cmax y AUC de L-Dopa aumentaron proporcionalmente a la dosis (25 mg o 50 mg). Con la dosis de 50 mg, el inicio del beneficio motor se produjo a los 5 minutos. A pesar de ello, se está poniendo en marcha un ensayo clínico de fase III de esta nueva formulación inhalada, ya que se trata de un fármaco muy prometedor.



Figura 6. Imagen en la que se muestra el dispositivo de infusión del gel que contiene carbidopa/L-Dopa a través de una sonda de gastrostomía por vía endoscópica y percutánea.

CVT-301 podría ser una alternativa a la terapia de rescate actualmente disponible, las inyecciones de hidroclicloruro de apomorfina, posiblemente con una mayor facilidad de administración, un comienzo más rápido del beneficio y un efecto mejorado. Aun así, es necesario realizar estudios comparativos para explorar las preferencias y los resultados de los pacientes en cuanto a la eficacia relativa sobre el manejo de los períodos OFF.

Otras de las alternativas disponibles dentro de las formulaciones no orales de L-Dopa es el dispositivo **NeuroDerm** (ND0612), que permite la administración subcutánea continua de L-Dopa/Carbidopa en forma líquida a través de una bomba de cinturón o también denominada “bomba parche”. Esta formulación de administración subcutánea evita la absorción intestinal descontrolada y el metabolismo de primer paso hepático de la L-Dopa, de manera que mejora su biodisponibilidad ^{30, 38}. Se realizó un estudio de fase II que evaluó la seguridad, la tolerancia y la farmacocinética en pacientes con EP avanzada ³⁹. En este

estudio, dos tipos de formulación según la dosificación de L-Dopa: ND0612L (dosis baja) y ND0612H (dosis alta), demostraron alcanzar un nivel de L-Dopa relativamente estable por encima del umbral terapéutico. Aunque se produjeron reacciones en el lugar donde se aplicó la “bomba parche” en algunos pacientes, no se produjeron efectos secundarios sistémicos. Además, el tiempo OFF disminuyó según los diarios clínicos, junto con la mejora demostrada en la calidad del sueño y la calidad de vida.

Fármacos que actúan sobre el sistema dopaminérgico

Entre los nuevos fármacos que actúan a nivel del sistema dopaminérgico se encuentra la **Safinamida** (Xadago®). Se trata de un inhibidor reversible y selectivo de la MAO-B y que también se ha descrito como antagonista de los canales de calcio, inhibidor de la recaptación de la dopamina y antagonista de la liberación de glutamato. Sin embargo, el principal efecto farmacológico de la safinamida se debe a la modulación del sistema dopaminérgico. Actualmente existen otros inhibidores de la MAO-B para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson pero que no combinan el resto de mecanismos de acción citados para safinamida. Safinamida no parece estar asociado con alteraciones en el control de los impulsos, reacción adversa sí descrita para rasagilina en combinación con L-Dopa y para otros agonistas dopaminérgicos, lo que puede suponer un aspecto positivo respecto a otros medicamentos dopaminérgicos ⁴⁰. Actualmente no se dispone de comparaciones directas con otras alternativas y no se ha podido establecer que el control motor de estos pacientes sea mejor respecto al efecto que producen otros IMAOs-B con un perfil de seguridad similar ⁴¹. Se evaluó su eficacia como tratamiento complementario de L-Dopa en pacientes con EP temprana sin fluctuaciones motoras en el estudio MOTION ⁴². Fue un estudio donde se incluyeron 679 pacientes en tres grupos de tratamiento (safinamida 50 mg/día, o 100 mg/día, y placebo) en el que los resultados no mostraron una mejoría clínica en los pacientes tratados con el fármaco, no alcanzando significación estadística para ninguna de las dosis de safinamida empleadas. Por otra parte, se comprobó la eficacia de safinamida en pacientes de EP en estados

avanzados de la EP mediante dos estudios de fase III controlados con placebo de 24 semanas ^{43,44}, que luego se extendieron durante 18 meses adicionales ⁴⁵. En uno de estos estudios, denominado SETTLE ⁴⁴, se asignaron los pacientes a dos grupos de tratamiento (safinamida 50 mg/día o 100 mg/día, y placebo). En esta ocasión la diferencia entre safinamida y placebo fue estadísticamente significativa, con un aumento de los periodos ON sin discinesias en el grupo tratado con safinamida. Los resultados positivos obtenidos en los ensayos clínicos realizados motivaron que la safinamida fuera autorizada por la EMA (European Medicines Agency) para el tratamiento de pacientes adultos con EP idiopática como tratamiento complementario a una dosis estable de L-Dopa sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos, en pacientes en fase media o avanzada con fluctuaciones.

En relación a los fármacos inhibidores de la COMT, actualmente sólo hay dos disponibles para su uso clínico (tolcapona y entacapona), y ambos tienen algunas limitaciones clínicas. Entre éstas, destacar que el uso de tolcapona requiere la supervisión de la función hepática y por lo tanto se limita a los pacientes con fluctuaciones mal controlados con otras terapias ⁴⁶. Por su parte, la entacapona se considera un fármaco seguro ⁴⁷, pero su eficacia es limitada y requiere dosis frecuentes ⁴⁸⁻⁵⁰. Además entacapona es un compuesto que actúa periféricamente, mientras que tolcapona cruza la barrera hematoencefálica y también ejerce efectos inhibitorios de la COMT en el cerebro ⁴⁹. Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores COMT más eficaces y más seguros. En este sentido, la **opicapona** es un nuevo inhibidor de la COMT de tercera generación actualmente en la fase III de desarrollo clínico para su uso como terapia adyuvante en pacientes tratados con L-Dopa ^{49,51}. La opicapona proporciona una alta potencia inhibidora de la COMT y evita la toxicidad celular ^{52,53}. En un ensayo en el que se administró opicapona, tolcapona y entacapona, se demostró que opicapona tiene un efecto inhibidor de la COMT más potente y sostenido ⁵⁴. Una hora después de la administración, la inhibición de la COMT fue de 99% con opicapona frente a 82% con tolcapona y 68% con entacapona. En un estudio reciente se investigó los efectos de opicapone en la respuesta motora a L-Dopa

en pacientes con EP que padecían fluctuaciones motoras⁵⁵. El estudio se realizó en cuatro grupos de pacientes asignados aleatoriamente a placebo o 5, 15 y 30 mg de opicapona una vez al día durante 28 días. Al final del estudio se observó que la opicapona aumentó la exposición sistémica de L-Dopa en un 24,7%, 53,9% y 65,6% para las dosis de 5, 15 y 30 mg, respectivamente. Aunque este estudio no estuviese diseñado para detectar diferencias significativas en la eficacia, se pudo comprobar mediante los diarios de los pacientes (donde registraban las fluctuaciones motoras diarias), que hubo una disminución de los periodos OFF, y un aumento de los periodos ON en aquellos que fueron tratados con opicapona. Esta mejora en la respuesta motora fue mayor para la dosis más alta del fármaco (30mg).

Nuevas estrategias farmacológicas – sistema no dopaminérgico

Antagonistas de los receptores A2A de Adenosina

Recientemente se propuso al receptor de adenosina A2A como una posible diana terapéutica para el tratamiento de la EP^{56, 57}. Estos receptores están localizados en su mayor parte en los ganglios basales y específicamente a la vía de salida indirecta, que es muy importante en el control del movimiento voluntario. Los antagonistas de los receptores A2A pueden modular a nivel de los ganglios basales la liberación del ácido gamma-aminobutírico (GABA), glutamato y otros neurotransmisores implicados en la regulación de la actividad motora. Tanto en los modelos animales de EP realizados en roedores así como en primates, los antagonistas del receptor A2A produjeron mejorías en el comportamiento motor, ya sea solo o en combinación con fármacos dopaminérgicos, lo que sugirió su posible utilidad en el tratamiento sintomático de la EP⁵⁸.

La **istradefilina** es un antagonista selectivo de los receptores de adenosina A2A que se desarrolló como terapia coadyuvante de la L-Dopa en la EP con complicaciones motoras^{59, 60}. Los ensayos clínicos de fase IIb y III doble

ciego controlados con placebo que se realizaron en Japón, demostraron que las dosis de 20 y 40 mg al día de istradefilina reducen significativamente los periodos OFF diarios y al mismo tiempo aumentan los periodos ON, en comparación con el placebo ^{61, 62}. Asimismo, se realizó otro estudio⁶³ para examinar la seguridad y la eficacia de la istradefilina a largo plazo administrada en combinación con L-Dopa en pacientes con EP que presentan deterioro de fin de dosis. La seguridad se evaluó utilizando la incidencia de efectos adversos, y la eficacia midiendo los cambios en los periodos OFF diarios. Un total de 308 pacientes fueron incluidos en este estudio. Todos los pacientes recibieron istradefilina una vez al día durante 52 semanas a una dosis inicial de 20 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes fueron nasofaringitis y discinesia. Este estudio demostró que la administración a largo plazo de la istradefilina es segura y eficaz en pacientes con EP avanzada tratados con L-Dopa y tratados concomitantemente con otros fármacos.

El **preladenant** es otro antagonista del receptor de adenosina A2A. Un estudio de fase II de determinación de dosis en 253 pacientes con EP, asignados al azar a la administración de diferentes dosis de preladenant (1, 2, 5 y 10 mg), obtuvo que las dosis de 5 y 10 mg administradas dos veces al día redujeron significativamente los periodos OFF ⁶⁴. Además, se realizaron dos ensayos durante 12 semanas. Los participantes fueron pacientes con EP moderada o severa, que tomaban L-Dopa y que estaban experimentando fluctuaciones motoras. En el ensayo 1, un total de 778 pacientes fueron asignados al azar a la administración de tres dosis de preladenant (2, 5 o 10 mg dos veces al día), placebo, o mesilato de rasagilina (1 mg /día). En el ensayo 2, un total de 476 pacientes fueron asignados al azar a la administración de preladenant (2 mg o 5 mg dos veces al día) o placebo. En ninguno de los dos ensayos se encontraron diferencias significativas del tratamiento con preladenant frente al placebo, y la rasagilina tampoco demostró una reducción significativa de los periodos OFF, sugiriendo que el diseño del estudio podría no haber sido adecuado y haber afectado a los resultados de estos ensayos ⁶⁵. En otro estudio de fase II se administró una dosis de 5 mg de preladenant dos veces al día durante 36

semanas como coadyuvante de L-Dopa en 106 pacientes con fluctuaciones motoras que completaron el estudio. El preladenante fue bien tolerado, proporcionando reducciones de los periodos OFF y un incremento de los periodos ON a lo largo del tratamiento de 36 semanas ⁶⁶.

El **tozadenant** (SYN115) también es un antagonista selectivo del receptor de adenosina A2A del que se evaluó la seguridad y la eficacia como tratamiento complementario a la L-Dopa en pacientes con EP que tienen fluctuaciones motoras. Se realizó un ensayo clínico internacional para la búsqueda de dosis de tozadenant en pacientes con EP y fluctuaciones motoras, tratados con L-Dopa. Los pacientes elegidos fueron asignados al azar para recibir 60, 120, 180 o 240 mg de tozadenant, o un placebo dos veces al día durante 12 semanas. En comparación con el placebo, el promedio de periodos OFF disminuyó significativamente para las dosis de 120 y 180 mg. Los eventos adversos más frecuentes en estos grupos fueron la discinesia, náuseas y mareos. Por otra parte, la dosis de 60 mg no se asoció con una reducción significativa de los periodos OFF, y la de 240 mg se relacionó con una mayor tasa de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos. La limitación principal de este estudio fue que la reducción de los periodos OFF que se obtuvo dependía de la capacidad de los pacientes para comprender e identificar los estadios de la EP (particularmente en el contexto de las fluctuaciones motoras) y completar con precisión los diarios, debido a que no se hizo ninguna observación ni valoración objetiva sobre los cambios en los periodos OFF. Sin embargo, las reducciones de los periodos OFF evaluadas por los diarios fueron apoyadas por la escala de valoración clínica Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), dando una cierta validez al ensayo ⁶⁷.

Antagonistas adrenérgicos

Se ha propuesto que la activación de los receptores adrenérgicos α_2 facilita el movimiento mediante la activación de la vía directa a través de la modulación GABAérgica. Por lo tanto, se pensó que la modulación farmacológica

de estos receptores podría tener utilidad terapéutica en los casos de discinesia producida por levodopa en pacientes con EP⁶⁸. De esta forma, el **fipamezol** (JP-1730) es uno de los primeros antagonistas selectivos del receptor $\alpha 2$ -adrenérgico con el que se llevó a cabo un ensayo clínico en 10 sujetos con EP utilizando una dosis de 90 mg⁶⁹, demostrando buena tolerabilidad y supresión de la discinesia inducida por L-Dopa. Sobre esta base, se hizo otro estudio de fase II para evaluar un grupo más grande de pacientes con dosis repetidas de fipamezol. Fue un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de 28 días en 115 pacientes tratados con L-Dopa, que sufrían discinesias inducidas por el tratamiento prolongado con ésta, y que fue realizado en Estados Unidos y en la India. La población total del estudio, incluyendo ambos países, no mostró diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, debido a la heterogeneidad entre las poblaciones de estudio de EE.UU. e India, se realizó un análisis de subgrupos seleccionando solo a los sujetos estadounidenses, demostrando que fipamezol a 90 mg reducía la discinesia inducida por L-Dopa. Por otro lado, fipamezol indujo la elevación leve de la presión arterial y se asoció con un perfil aceptable de efectos adversos⁷⁰.

Antagonistas glutamatérgicos

Se ha visto que los pacientes que tienen EP con complicaciones motoras, tienen mayor densidad de receptor 5 de glutamato metabotrópico en el cerebro⁷¹. Además, se ha demostrado que los antagonistas del receptor 5 de glutamato metabotrópico reducen las discinesias inducidas por L-dopa en modelos de EP de roedor⁷² y primate⁷³. Por lo tanto, estos fármacos podrían resultar útiles en el manejo de las complicaciones motoras de la EP.

El AFP056 o también denominado **mavoglurant**, es un antagonista selectivo del receptor 5 de glutamato (mGlu5). Dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, demostraron la eficacia de AFQ056 en pacientes con EP que presentaban discinesias inducidas por L-Dopa⁷⁴. Se realizó otro estudio de 13 semanas, doble ciego y controlado con placebo en 197 pacientes con EP (de moderada a severa o severa) y discinesia inducida por L-

Dopa. Estos pacientes fueron asignados al azar para recibir AFQ056 (a dosis de 20, 50, 100, 150 ó 200 mg al día) o placebo durante 12 semanas, y la valoración de los efectos clínicos se realizó empleando la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales modificada. Los pacientes asignados al azar a AFQ056 200 mg diarios administrados en 2 dosis demostraron mejoras significativas en la semana 12 en comparación con el placebo. El AFQ056 fue capaz de reducir las discinesias en esta población sin empeorar los síntomas motores subyacentes, sirviendo estos resultados para guiar la selección de dosis en futuros ensayos clínicos ⁷⁴.

El **dipraglurant** (ADX48621) es un nuevo y potente modulador alostérico negativo del receptor 5 de glutamato (mGluR5) que consiguió reducir la gravedad de las discinesias inducidas por L-Dopa en macacos bajo los efectos del MPTP, neurotoxina cuya administración simula la EP, produciendo una lesión selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la vía nigroestriatal. El efecto fue dosis-dependiente sin que se viera afectada la eficacia de la L-Dopa⁷⁵. Hasta ahora solo se ha llevado a cabo un estudio clínico cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de dipraglurant en 76 personas con EP moderada que sufrían discinesias inducidas por L-Dopa. Consistió en un estudio multicéntrico, de fase IIa, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en proporción 2:1 (dipraglurant vs placebo) durante 4 semanas. El dipraglurant redujo significativamente la discinesia en el día 1 (a una dosis de 50 mg) y en el día 14 (a una dosis de 100 mg), y demostró ser seguro y bien tolerado, aunque son necesarios más estudios con un mayor número de pacientes para comprobar su utilidad terapéutica ⁷⁶.

Fármacos implicados en el sistema serotoninérgico

Existe evidencia de que el sistema serotoninérgico está implicado en la EP y puede proporcionar beneficios en el tratamiento de la EP a través de sus diversas funciones. En estudios de modelos animales con EP, los agonistas de los receptores 5-HT1A y 5-HT1B actúan sinérgicamente y pueden eliminar

completamente las discinesias inducidas por L-DOPA⁷⁷. De esta forma, se empezó a valorar la utilidad terapéutica de la **eltoprazina**, un agonista selectivo mixto de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B} que ha demostrado en estudios previos ser seguro y bien tolerado en personas con EP que sufrían discinesias inducidas por L-Dopa⁷⁸. Además, en un estudio reciente de fase I y IIa, doble ciego y controlado con placebo, en el que se incluyeron 24 pacientes con EP y que presentaban discinesias inducidas por L-Dopa, se compararon tres dosis de eltoprazina (2,5, 5 y 7,5 mg) en combinación con L-Dopa frente a placebo. El resultado final de este estudio fue que la eltoprazina, administrada a dosis de 5 mg, causó una reducción significativa de las discinesias inducidas por L-Dopa mostrando un buen perfil de seguridad ⁷⁹.

Terapia modificadora de la enfermedad

A pesar del avance terapéutico en la EP en los últimos años, todavía no existe tratamiento para detener la progresión de la enfermedad. La mayoría de las estrategias para frenar este progreso han fracasado debido a que es necesario un mejor conocimiento de los procesos neuropatológicos implicados en la EP, siendo necesaria la búsqueda de biomarcadores específicos sobre los que dirigir posibles nuevas herramientas farmacológicas ^{80, 81}. Entre los objetivos terapéuticos que se han planteado hasta el momento, destaca la consecución de un efecto neuroprotector que evite o al menos reduzca la muerte neuronal. Para ello se han diseñado distintas estrategias que se comentarán a continuación.

Una de estas estrategias consiste en incrementar los niveles plasmáticos de urato. Este compuesto, resultado del metabolismo de las purinas, posee propiedades antioxidantes y quelantes de iones metálicos *in vitro* ^{82, 83} que confieren neuroprotección contra la muerte neuronal dopaminérgica inducida por estrés oxidativo. Este efecto se ha podido evidenciar en modelos de EP llevados a cabo en roedores. A nivel clínico, los ensayos PRECEPT⁸⁴ y DATATOP⁸⁵ demostraron que los pacientes con un alto nivel de urato en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) presentaban menor riesgo de padecer EP y la progresión de la enfermedad era más lenta comparativamente. En un estudio reciente ⁸⁶ se

evaluó la seguridad y la tolerabilidad de la inosina, un compuesto precursor del urato. La inosina demostró seguridad y eficacia para elevar los niveles de urato en el suero y el LCR en la EP temprana. Estos resultados serán útiles en las próximas investigaciones orientadas a explorar la utilidad de la inosina como terapia potencial en la modificación del progreso de la EP.

Por otro lado, los agregados de la proteína tóxica α -sinucleína, intervienen en la patogénesis de la EP. Por ello, se trata de una diana clave en la investigación de las terapias modificadoras de la enfermedad⁸⁷. El compuesto PRX002 es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1, diseñado para dirigirse fundamentalmente hacia las formas solubles e insolubles de α -sinucleína. En un primer estudio de fase 1, realizado sobre voluntarios sanos⁸⁸, se evaluó la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de PRX002 demostrando que la α -sinucleína en suero puede modularse de forma segura y dependiente de la dosis. Estos hallazgos apoyarían el desarrollo de nuevos ensayos para poder seguir valorando la eficacia y seguridad del PRX002.

El gangliósido GM1 es un componente importante de las membranas plasmáticas neuronales^{89, 90}. Modula varias actividades de la célula y juega un papel importante durante la edad adulta en la función y supervivencia neuronal⁹¹. GM1 es altamente expresado en el cerebro adulto⁹¹, donde modula la homeostasis del Ca^{2+} ⁹² e influye en la función mitocondrial^{92, 93}. En una variedad de estudios preclínicos, la administración de GM1 después de diferentes tipos de lesiones dio lugar a una recuperación significativa a nivel bioquímico y conductual⁹⁴, con buenos resultados en modelos animales de EP⁹⁵⁻⁹⁸. Asimismo, los resultados de dos ensayos clínicos que evaluaron el efecto de GM1 en la EP⁹⁹, sugieren que el uso a largo plazo de GM1 puede resultar en una progresión más lenta en cuanto a la aparición de los síntomas característicos. Los hallazgos actuales a través de imágenes de tomografía de emisión de positrones (PET), proporcionan datos adicionales que sugieren un posible efecto modificador de la enfermedad de GM1 en la EP. Los resultados de las imágenes obtenidas mostraron una disminución significativa de la pérdida del potencial de unión de un radioligando que detecta presencia de neuronas

dopaminérgicas, uniéndose al transportador de dopamina ($[(11)\text{C}]\text{methylphenidate}$) en varias regiones estriatales en sujetos con EP tratados con GM1. Por otro lado, en algunos casos se detectó un aumento del potencial de unión en algunas regiones estriatales después del uso de GM1. Sin embargo, estos resultados deben confirmarse en un mayor número de sujetos y en el contexto de un estudio más amplio y multicéntrico ¹⁰⁰.

Datos recientes sugieren que la pérdida de neuronas dopaminérgicas puede deberse a una alteración en la apertura de los canales de calcio tipo L, lo que conduce a una mayor entrada de calcio en la célula ¹⁰¹. La entrada de calcio a través de estos canales en las neuronas dopaminérgicas aumenta la oxidación de las proteínas de la matriz mitocondrial, lo que contribuye a la muerte acelerada de la célula. La isradipina es un antagonista de los canales de calcio, de tipo dihidropiridina, que ha demostrado tener un efecto neuroprotector en modelos animales *in vitro* e *in vivo* de EP ¹⁰¹⁻¹⁰³. La isradipina, a una dosis de 10 mg al día, fue la dosis máxima tolerada en un estudio con pacientes de EP temprana ¹⁰⁴. Actualmente, se necesita realizar un estudio controlado con placebo de mayores dimensiones para que se pueda extrapolar a la clínica, evaluando la eficacia de isradipina sobre el retraso de la progresión de la enfermedad.

Fármaco	Mecanismo de acción	Acciones terapéuticas	Referencias
Nuevas estrategias farmacológicas – Sistema dopaminérgico			
Nuevas formulaciones L-Dopa			
IPX066 (L-Dopa/ carbidopa) – v.o.	↑ disponibilidad dopamina SNC	↓ Períodos OFF = discinesias problemáticas	1,2
XP21279 (profármaco de L-Dopa) – v.o.	↑ disponibilidad dopamina SNC	↓ Períodos OFF y discinesias	5
DM-1992 (L-Dopa/ carbidopa) – v.o.	↑ disponibilidad dopamina SNC	↓ Períodos OFF	6-9
Microtabletas L-Dopa/carbidopa – v.o.	↑ disponibilidad dopamina SNC	↓ Bradicinesia = Discinesias problemáticas	10-12
Gel intestinal de L-Dopa/carbidopa – v.int.	↑ disponibilidad dopamina SNC	↓ Períodos OFF ↑ Períodos ON = Discinesias problemáticas	13-19
CVT-301 – v. inh.	↑ disponibilidad dopamina SNC	↑ Terapia rescate en períodos OFF	20-22
NeuroDerm / ND0612 (L-Dopa/carbidopa) – s.c.	↑ disponibilidad dopamina SNC	↓ Períodos OFF	23-24
Fármacos que actúan sobre el sistema dopaminérgico			
Safinamida – v.o.	Inhibición MAO-B	↑ Períodos ON ↓ Discinesias	25-30
Opicapona – v.o.	Inhibición COMT	↓ Períodos OFF ↑ Períodos ON	31-40
Nuevas estrategias farmacológicas – Sistema no dopaminérgico			
Istradefilina – v.o.	Antagonista receptores A2A	↓ Períodos OFF ↑ Períodos ON	61-62
Preladenant – v.o.	Antagonista receptores A2A	↓ Períodos OFF ↑ Períodos ON	66
Tozadenant – v.o.	Antagonista receptores A2A	↓ Períodos OFF	67
Fipamezol – v.o.	Antagonista α2-adrenérgico	↓ Discinesias	69-70
Mavoglurant – v.o.	Antagonista mGlu5	↓ Discinesias	74
Dipaglurant – v.o.	Antagonista mGlu5	↓ Discinesias	76
Eltoprazina – v.o.	Antagonista 5-HT1A y 5-HT1B	↓ Discinesias	79
Terapia modificadora de la enfermedad			
Inosina – n/d	Precursor de urato	Enlentecimiento de la progresión de la EP	86
PRX002 – n/d	Anticuerpo monoclonar de inmunoglobulina G1	Enlentecimiento de la progresión de la EP	88
GM1 – n/d	Modula homeostasis de Ca ²⁺	Enlentecimiento de la progresión de la EP	94-100
Isradipina – n/d	Antagonista de los canales de Ca ²⁺	Enlentecimiento de la progresión de la EP	101-104

Tabla 1. Resumen de las estrategias terapéuticas para el manejo de la EP, recogidas en el trabajo. v.o.: vía oral, v.int.: vía intestinal, v.inh.: vía inhalada, s.c.: vía subcutánea, n/d: vía no disponible, SNC: Sistema Nervioso Central.

DISCUSIÓN

Casi 200 años después de la descripción inicial de la EP, se están desarrollando innovadores tratamientos que mejoran la calidad de vida de los pacientes con EP, controlando principalmente la sintomatología motora que resulta más evidente a nivel clínico y que guía su diagnóstico. Asimismo, la investigación de nuevos compuestos que sean capaces de producir un efecto neuroprotector mediante mecanismos diversos, posiblemente ofrecerá resultados alentadores sobre la ralentización de la progresión de la EP.

Aunque la L-Dopa es el tratamiento más eficaz contra la EP, está asociada con una variedad de complicaciones motoras, por lo que se están desarrollando y evaluando nuevos tratamientos para optimizar los resultados del tratamiento. Por ejemplo, IPX066 consigue un aumento inicial rápido de las concentraciones de L-Dopa, seguido de concentraciones sostenidas. Por otro lado, el profármaco XP21279 permite una absorción a través del colon a diferencia de la L-Dopa convencional que solo se absorbe en una porción del intestino delgado, de manera que permite una concentración terapéutica de L-Dopa más mantenida en el tiempo. DM-1992 contiene un núcleo gastroretentivo que permite también una liberación más prolongada. Dentro de estas formulaciones también se encuentran las microtabletas de L-Dopa/carbidopa, que permite la dosificación individualizada y gracias al dispositivo electrónico se mejora la adherencia al tratamiento. En cuanto a las formulaciones de L-Dopa no orales, la más representativa es el gel intestinal de carbidopa/L-Dopa, utilizado en pacientes con EP en estados avanzados y que ya no responden a ningún otro tratamiento. La forma de administración inhalada mediante CVT-310 proporciona una restauración rápida de la función motora por lo que podría ser una alternativa a la terapia de rescate con las inyecciones de apomorfina, ya que también es más fácil de administrar. La administración de ND0612 (NeuroDerm) a través de una bomba parche evita el fenómeno de primer paso hepático y la absorción descontrolada en el intestino, de manera que se mejora así su biodisponibilidad.

Dentro de los nuevos fármacos dopaminérgicos se encuentra la safinamida, un nuevo inhibidor de la MAO-B, cuya ventaja es que a diferencia de los otros inhibidores de la MAO-B (selegilina y rasagilina) también posee otros

mecanismos como el antagonismo de los canales de calcio, el antagonismo de la liberación de glutamato y la inhibición de la recaptación de serotonina. En cuanto a los inhibidores de la COMT, la opicapona es un nuevo fármaco de tercera generación que no presenta las limitaciones clínicas que tienen los inhibidores de COMT convencionales (tolcapona y entacapona).

Por otro lado, encontramos todos aquellos fármacos que intervienen en otras vías implicadas en este trastorno. Por un lado, se encuentran los antagonistas de los receptores de Adenosina A2A, destacando la istradefilina ya que reduce significativamente los periodos OFF y ha demostrado ser segura y eficaz a largo plazo. En el grupo de los antagonistas adrenérgicos destaca el fipamezol, que reduce las discinesias asociadas al tratamiento con L-Dopa, y que además presenta un perfil aceptable de reacciones adversas. Por otro lado, tenemos el mavoglurant, un antagonista glutamatérgico que disminuye las discinesias asociadas al tratamiento con L-Dopa.

Finalmente es necesario destacar las terapias modificadoras de la enfermedad que suponen un cambio de dirección hacia un punto de vista terapéutico que incida en el propio proceso neurodegenerativo. La primera estrategia es la inosina, que ha demostrado ser segura y eficaz para aumentar los niveles de urato en el suero y en el LCR en la EP temprana, siendo estos datos útiles para las próximas investigaciones. El anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 (PRX002) se ha desarrollado para romper las formas solubles e insolubles de la α -sinucleína. La administración de gangliósido GM1 en pacientes con EP sugiere que una administración a largo plazo reduce la aparición de síntomas característicos de la enfermedad. Por último, la isradipina ha demostrado tener un efecto neuroprotector en modelos animales in vitro. Hasta ahora se han realizado ensayos de dosis máxima tolerada en personas con EP. Sin embargo, se necesita de estudios adicionales que puedan aportar más información sobre la seguridad y eficacia de estas nuevas aproximaciones terapéuticas, que podrían constituir el futuro del tratamiento de la EP.

CONCLUSIONES

- La EP es un trastorno neurodegenerativo de tipo motor caracterizado por un complejo manejo terapéutico, ya que afecta a múltiples circuitos neuronales y requiere de un tratamiento farmacológico que sea capaz de aliviar los síntomas motores para poder mejorar la calidad de vida de los pacientes.
- Las nuevas formulaciones del fármaco de primera elección, la L-Dopa, suponen un gran avance en la terapéutica de la EP, consiguiendo evitar la aparición de fluctuaciones motoras o discinesias en el contexto de tratamientos prolongados.
- La modulación farmacológica de otros sistemas diferentes al dopaminérgico supone una estrategia interesante para el desarrollo de terapias combinadas que mejoren la eficacia y el perfil de seguridad de los tratamientos disponibles.
- A pesar de las limitaciones existentes actualmente, tales como el desconocimiento de todos los factores etiológicos de la enfermedad, el desarrollo de complicaciones motoras relacionadas con el tratamiento con L-Dopa o la heterogeneidad clínica de la enfermedad y su progresión, se están realizando esfuerzos continuos para poder desarrollar nuevas y mejores estrategias terapéuticas que no sólo alivien la sintomatología motora, sino que también vayan dirigidas a modificar el curso de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fages, D.B.d.I.C., *Guía Informativa de la Enfermedad de Parkinson*.
2. Olanow, C.W., Stern, M.B., Sethi, K., *The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease*. *Neurology*, 2009. **72**: p. S1–136.
3. Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Rodríguez, J., Molina, J.A., Gabriel, R., Morales, J.M., *Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain*. *Movement disorders*, 2003.
4. Criado-Álvarez, J.J., Romo-Barrientos, C., Martínez-Hernández, J., González-Solana, I., *Use of antiparkinsonian agents in Castilla-La Mancha. Estimate of prevalence of Parkinson disease*. *Revista de Neurología*, 1998.
5. Clavería, L.E., Duarte, J., Sevillano, M.D., Pérez-Sempere, A., Cabezas, C., Rodríguez, F., de Pedro-Cuesta, J., *Prevalence of Parkinson's Disease in Cantalejo, Spain. A door-to-door survey*. . . *Movement disorders*, 2002.
6. Ministerio de Sanidad, S.S.e.I., *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson*, 2014.
7. Domingo, E.P., *El Libro Blanco del Parkinson en España. Aproximación, Análisis y Propuesta de futuro*.
8. Kowal, S.L., Dall, T.M., Chakrabarti, R., Storm, M.V., Jain, A., *The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States*. *Mov Disord*, 2013. **28**: p. 311–318.
9. Ashish Kumar Kakkar, N., *Management of Parkinson's disease: Current and future pharmacotherapy*. *European Journal of Pharmacology*, 2015: p. 74-81.
10. Hoehn, M., Yahr M., *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. *Neurology*, 1967.
11. Flórez, J., *Farmacología Humana*.
12. Nelson, A.B. and A.C. Kreitzer, *Reassessing Models of Basal Ganglia Function and Dysfunction*. *Annual Review of Neuroscience*, 2014. **Vol.37** p. 531.
13. Dickson, D.W., *Parkinson's Disease and Parkinsonism: Neuropathology*. Cold Spring Harbor Perspective in Medicine.
14. Macleod A. D., T.K.S.a.C.C.E., *Mortality in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. *Mov Disord*, 2014. **29**: p. 1615-1622.
15. W., P., *When a Parkinson's disease patient starts to hallucinate*. *Pract. Neurol.*, 2008. **8**: p. 238-241.
16. Barbara S. Connolly, M.A.E.L., MD, *Pharmacological Treatment of Parkinson Disease*. *JAMA*, 2014.
17. Hauser RA, E.A., Metman LV, Hsu A, O'Connell MJ, Modi NB, Yao HM, Kell SH, & Gupta SK *Crossover comparison of IPX066 and a standard levodopa formulation in advanced Parkinson's disease*. . *Mov Disord*, 2011. **26**,: p. 2246-2252.
18. Paul A. Nausieda, A.H., Lawrence Elmer, Ramon A. Gil, Joerg Spiegel, Carlos Singer, Sarita Khanna, Robert Rubens, Sherron Kell, Nishit B. Modi and Suneel Gupta, *Conversion to IPX066 from Standard Levodopa Formulations in Advanced Parkinson's Disease: Experience in Clinical Trials*. *Journal Of Parkinson's Disease*, 2015. **4**: p. 837-45.
19. Aravind Mittur, S.G., Nishit B. Modi, *Pharmacokinetics of Rytary, An Extended-Release Capsule Formulation of Carbidopa–Levodopa*. *Clin Pharmacokinet*, 2017: p. 16.

20. Waters CH, N.P., Dzyak Let al. CNS drugs, *Long-Term Treatment with Extended-Release Carbidopa-Levodopa (IPX066) in Early and Advanced Parkinson's Disease: A 9-Month Open-Label Extension Trial*. CNS drugs, 2015. **29(4)**: p. 341-50.
21. LeWitt, P.A., Huff,F.J.,Hauser,R.A.,Chen,D.,Lissin,D.,Zomorodi,K.,Cundy,K.C., *Double-blind study of the actively transported levodopa prodrug XP21279 in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2014. **29**: p. 75-82.
22. Leo Verhagen Metman, M., PhD, Natividad Stover, MD, Cuiping Chen, PhD, Verne E. Cowles, PhD, and Michael Sweeney, MD3, *Gastroretentive Carbidopa/Levodopa, DM-1992, for the Treatment of Advanced Parkinson's Disease*. Movement disorders, 2015. **30(9)**.
23. Hou SY, C.V., Berner B. , *Gastric retentive dosage forms: A review*. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst, 2003. **20**: p. 459-497.
24. Wade DN, M.P., Morris JL. , *Active transport of L-dopa in the intestine*. Nature, 1973. **242**: p. 463-465.
25. Nyholm D, A.S., *Levodopa infusion therapy in Parkinson disease: state of the art in 2004*. Clin Neuropharmacol, 2004. **27**: p. 245-256.
26. Bredenberg S, N.D., Aquilonius SM, et al. , *An automatic dose dispenser for microtabletsVa new concept for individual dosage of drugs in tablet form*. . Int J Pharm, 2003. **261(1Y2)**: p. 137Y146.
27. Susanne Bredenberg, D.N., Sten-Magnus Aquilonius, Christer Nyström, *An automatic dose dispenser for microtablets—a new concept for individual dosage of drugs in tablet form*. International Journal of Pharmaceutics, 2003. **261**: p. 137–146.
28. M. Senek, M.H., J. Albo, P. Svenningsson, D. Nyholm, *First clinical experience with levodopa/carbidopa microtablets in Parkinson's disease*. Acta Neurologica Scandinavica, 2017.
29. Fernandez HH, O.P., *Levodopa-carbidopa intestinal gel for treatment of advanced Parkinson's disease*. Curr. Med. Res. Opin., 2011. **27(5)**: p. 907–919.
30. Jimenez-Shahed, J., *A review of current and novel levodopa formulations for the treatment of Parkinson's disease*. Therapeutic Delivery, 2016. **7**.
31. Nyholm D, A.H., Gomes-Trolin C, et al. , *Optimizing levo-dopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets*. . Clin Neuropharmacol, 2003. **26**: p. 156-163.
32. Fernandez HH, S.D., Hauser RA, et al. , *Levodopa-carbi-dopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results*. . Mov Disord. **30(4)**: p. 500-509.
33. Slevin JT, F.H., Zadikoff C, et al. , *Long-term safety and maintenance of efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel: an open-label extension of the double-blind pivotal study in advanced Parkinson's disease patients*. J Parkinsons Dis, 2014. **5(1)**: p. 165-174.
34. Florence C.F. Chang , V.K., David van der Poorten , Neil Mahant , Nigel Wolfe , Ainhoa D. Ha , Jane M. Griffith , David Tsui , Samuel D. Kim , Victor S.C. Fung, *Intraduodenal levodopa-carbidopa intestinal gel infusion improves both motor performance and quality of life in advanced Parkinson's disease*. Journal of Clinical Neuroscience, 2016. **25**: p. 41-45.
35. Buongiorno M, A.F., Camara A et al. , *Long-term response to continuous duodenal infusion of levodopa/carbidopa gel in patients with advanced Parkinson disease: The Barcelona registry*. Parkinsonism Relat Disord., 2015. **21(8)**: p. 871-6.
36. Freed M, B.R., Merica E. , *Safety, tolerability and levodopa pharmacokinetics following inhaled administration of CVT-301, a levodopa dry powder aerosol, in healthy, adult subjects*. Mov. Disord., 2013. **28**: p. S154.

37. Freed M, G.D., Worth P et al., , *Rapid levodopa augmentation following inhaled CVT-301 results in rapid improvement in motor response when administered to PD patients in the OFF state.* . Neurology, 2014. **82(Suppl. 10)**.
38. MD, M.L.M.J.J., *New and Emerging Medical Therapies in Parkinson's Disease.* Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2016. **17(7)**: p. 895-909
39. Giladi N, C.Y., Gurertch Tet al. , *Pharmacokinetics and safety of ND0612L (levodopa/carbidopa for subcutaneous infusion): Results from a phase II study in moderate to severe Parkinson's disease.* Neurology, 2015. **84**.
40. Vitale C, S.G., Erro R, Errico D, Manganelli F, Improta I, et al., *Impulse control disorders induced by rasagiline as adjunctive therapy for Parkinson's disease: report of 2 cases.* . Parkinsonism Relat Disord, 2013 **19(4)**: p. 483-484.
41. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, C.A.d.A., Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud, *Informe de Posicionamiento Terapéutico de safinamida* 2015.
42. Barone P, F.H., ferreira J et al. . *Safinamide add - on to a stable dose of a single dopamine agonist: results from a randomized, placebocontrolled, 24-week multi-center trial in early idiopathic Parkinson's disease (PD) patients (MOTION).* Neurology, 2013. **80 (Meeting Abstracts)**: p. P01.061.
43. Borgohain R, S.J., Stanzione P et al. , *Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations.* Mov Disord, 2014. **29(2)**: p. 229-237.
44. Schapira AH, F.S., Hauser RA et al. , *Safinamide add - on to L-dopa: a randomized, placebo-controlled, 24-week global trial in patients with Parkinson's disease (PD) and motor fluctuations (SETTLE).* Neurology, 2013. **80**: p. P01.062.
45. Cattaneo C, S.M., Bonizzoni E., *Safinamide as Add-On Therapy to Levodopa in Mid- to Late-Stage Parkinson's Disease Fluctuating Patients: Post hoc Analyses of Studies 016 and SETTLE.* J Parkinsons Dis., 2016. **6(1)**: p. 165-73.
46. Lang AE, L.A., *Management of Parkinson's disease: an evidence-based review.* Mov Disord, 2002. **17**: p. 45-51.
47. DJ., B., *Safety and tolerability of COMT inhibitors.* Neurology, 2004. **62(S39-S46)**.
48. J., D., *Issues important for rational COMT inhibition.* Neurology, 2000. **55**: p. S24-S27.
49. Ceravolo R, P.P., Bailey DL, Jorga KM, Bryson H, Brooks DJ. , *18F-dopa PET evidence that tolcapone acts as a central COMT inhibitor in Parkinson's disease.* . Synapse, 2002. **43**: p. 201-207.
50. Bet L, B.S., Pacci F, Bondiolotti G, Meola G, Schapira AH., *Bimodal administration of entacapone in Parkinson's disease patients improves motor control.* Eur J Neurol, 2008. **15**: p. 268-273.
51. Kiss LE, S.-d.-S.P., *Medicinal chemistry of catechol O-methyltransferase (COMT) inhibitors and their therapeutic utility.* J Med Chem, 2014. **57**: p. 8692–8717.
52. Kiss LE, F.H., Torrao L, et al. , *Discovery of a long-acting, peripherally selective inhibitor of catechol-O-methyltransferase.* J Med Chem, 2010. **53**: p. 3396–3411.
53. Palma PN, L.K., Soares-da-Silva P. , *Catechol-O-methyltransferase inhibitors: present problems and relevance of the new ones.* In: Martinez A, Gil C, eds. *Emerging Drugs and Targets for Parkinson's Disease.* Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2013: p. 83– 109.
54. Bonifacio MJ, T.a.L., Loureiro AI, Wright LC, , *Opicapone: characterization of a novel peripheral long-acting catechol-O-methyltransferase inhibitor.* . Parkinsonism Relat Disord, 2012. **18(S2)**: p. S125.

55. Ferreira JJ, R.J., Falcao A, et al., *Effect of opicapone on levo-dopa pharmacokinetics, catechol-O-methyltransferase activity and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease*. Eur J Neurol Clin, 2015. **22(5)**: p. 815-25.
56. Armentero MT, P.A., Ferré S, Lanciego JL, Müller CE, Franco R. , *Past, present and future of A2A adenosine receptor antagonists in the therapy of Parkinson's disease*. Pharmacol Ther., 2011. **132(3)**: p. 280-299.
57. Kulisevsky J, P.M., *Adenosine A2A-receptor antagonism and pathophysiology of Parkinson's disease and drug-induced movement disorders*. Eur Neurol., 2012. **67(1)**: p. 4-11.
58. Morelli M, C.A., Jenner P., *Adenosine A2A receptors and Parkinson's disease*. Handb Exp Pharmacol., 2009. **193**: p. 589-615.
59. Hauser RA, H.J., Truong DD, et al. , *Randomized trial of the adenosine A2A receptor antagonist istradefylline in advanced PD*. Neurology, 2003. **61(3)**: p. 297–303.
60. Park A, S.M., *Istradefylline for the treatment of Parkinson's disease*. Expert Opin Pharmacother, 2012. **13(1)**: p. 111–114.
61. Mizuno Y, H.K., Kondo T, et al., *Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease: a randomized, controlled study*. Mov Disord, 2010. **25(10)**: p. 1437–1443.
62. Yoshikuni Mizuno, M., Tomoyoshi Kondo, MD, and the Japanese Istradefylline Study Group, *Adenosine A2A Receptor Antagonist Istradefylline Reduces Daily OFF Time in Parkinson's Disease*. Movement disorders, 2013. **28(8)**: p. 1138-41.
63. Kondo T, M.Y.J.I.S.G., *A long-term study of istradefylline safety and efficacy in patients with Parkinson disease*. Clinical PHarmacology, 2015. **38(2)**: p. 41-6.
64. Hauser RA, C.M., Pourcher E et al. , *Preladenant in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 2, double-blind, randomised trial*. . The Lancet Neurology 2011. **10(3)**: p. 221-29.
65. Robert A. Hauser, M.F.S., MD; Olivier Rascol, MD; Susan B. Huyck, DrPH; Rachel Capece, BS; Tony W. Ho, MD; Peter Sklar, MD; Christopher Lines, PhD; David Michelson, MD; David Hewitt, MD, *Preladenant as an Adjunctive Therapy With Levodopa in Parkinson Disease Two Randomized Clinical Trials and Lessons Learned*. JAMA neurology, 2015. **72(12)**: p. 1491-500.
66. Factor SA, W.K., Togasaki DM, Huyck S, Cantillon M, Ho TW, Hauser RA, Pourcher E., *Long-term safety and efficacy of preladenant in subjects with fluctuating Parkinson's disease*. Movement disorders, 2013. **28(6)**: p. 817-20.
67. Robert A Hauser, C.W.O., Karl D Kieburtz, Emmanuelle Pourcher, Any Docu-Axelerad, Mark Lew, Olexandr Kozyolkin, Ann Neale, Chris Resburg, Uwe Meya, Christopher Kenney, Stephen Bandak, *Tozadenant (SYN115) in patients with Parkinson's disease who have motor fluctuations on levodopa: a phase 2b, double-blind, randomised trial*. The Lancet. Neurology, 2014. **13(8)**: p. 767-76.
68. Savola J-M, H.M., Engstrom Met al. , *Fipamezole (JP-1730) is a potent α 2 adrenergic receptor antagonist that reduces levodopa-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned primate model of Parkinson's disease*. Movement disorders, 2003. **18(8)**: p. 872-83.
69. Dimitrova TD, B.-J.W., Savola J-M, et al. , *Alpha-2 adrenergic antagonist effects in Parkinson's dis-ease*. Movement disorders, 2009. **24(suppl 1)**: p. S261.
70. Lewitt PA, H.R., Lu M, Nicholas AP, Weiner W, Coppard N, Leinonen M, Savola JM., *Randomized clinical trial of fipamezole for dyskinesia in Parkinson disease (FJORD study)*. Neurology, 2012. **79(2)**: p. 163-9.
71. Ouattara B, G.L., Morissette M, et al., *Metabotropic glutamate receptor type 5 in levodopa-induced motor complications*. . Neurobiol Aging, 2011. **32**: p. 1286–1295.

72. Mela F, M.M., Dekundy A, Danysz W, Morari M, Cenci MA. , *Antagonism of metabotropic glutamate receptor type 5 attenuates L-DOPA-induced dyskinesia and its molecular and neurochemical correlates in a rat model of Parkinson's disease*. J Neurochem, 2007. **101**: p. 483–497.
73. Johnston TH, F.S., McIlldowie MJ, Piggott MJ, Brotchie JM., *Reduction of l-dopa-induced dyskinesia by the selective metabo-tropic glutamate receptor 5 (mGlu5) antagonist MTEP in the MPTP-lesioned macaque model of Parkinson's disease*. . J Pharma-col Exp Ther, 2010. **333**: p. 865–873.
74. Berg D, G.J., Trenkwalder C, et al. , *AFQ056 treatment of levodopa-induced dyskinesias: results of two randomized con-trolled trials*. Movement disorders, 2011. **26**: p. 1243-1250.
75. Neurology Service A, H.G.M., Clermont Ferrand, France (Franck Durif, MD).
76. Tison F, K.C., Wakefield M, Durif F, Corvol JC, Eggert K, Lew M, Isaacson S, Bezard E, Poli SM, Goetz CG, Trenkwalder C, Rascol O, *A Phase 2A Trial of the Novel mGluR5-Negative Allosteric Modulator Dipraglurant for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease*. Mov Disord, 2016. **31(9)**: p. 1373-80.
77. Carta M, C.T., Kirik D, Bjo"rklund A. , *Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in par-kinsonian rats*. 2007. **130**: p. 1819-33.
78. Raghoobar M, M.M., Cournot A, Pistorius MC, Van Harten J, Roseboom H., *Pharmacokinetics of eltoprazine in healthy male sub-jects after single dose oral and intravenous administration*. Br J Clin Pharmacol, 1990. **30**: p. 879–83.
79. Per Svenningsson, C.R., Karolina af Edholm Arvidsson, Klas Wictorin, Charlotte Keywood, Bavani Shankar, David A. Lowe, Anders Bjorklund and Ha"kan Widner, *Eltoprazine counteracts L-DOPA-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a dose-finding study*. A journal of neurology, 2015. **138**: p. 963-973.
80. AlDakheel A, K.L., Lang A. , *Pathogenesis-Targeted, Disease-Modifying Therapies in Parkinson Disease*. . Neurotherapeutics, 2014. **11(1)**: p. 6-23.
81. Wu Y, L.W., Jankovic J. , *Preclinical biomarkers of Parkinson disease*. Arch Neurol, 2011. **68(1)**: p. 22-30.
82. Ames BN, C.R., Schwiers E, Hochstein P. , *Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis*. . Proc Natl Acad Sci U S A, 1981. **78(11)**: p. 6858-6862.
83. Davies KJ, S.A., Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P. Biochem J. , *Uric acid-iron ion complexes: a new aspect of the antioxidant functions of uric acid*. 1986. **235(3)**: p. 747-754.
84. Investigators., P.S.G.P., *Mixed lineage kinase inhibitor CEP-1347 fails to delay disability in early Parkinson disease*. . Neurology, 2007. **69(15)**: p. 1480-1490.
85. Group., P.S., *Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease*. N Engl J Med, 1993. **328(3)**: p. 176-183.
86. S-PDI., T.P.S.G., *Inosine to increase serum and cerebrospinal fluid urate in parkinson disease: A randomized clinical trial*. JAMA neurology, 2014. **71(2)**: p. 141-50.
87. Dehay B, B.M., Gorry Pet al., *Targeting α -synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations*. The Lancet Neurology, 2015. **14(8)**: p. 855-66.
88. Dale B. Schenk, P., Martin Koller, MD, MPH, Daniel K. Ness, DVM, PhD, Sue G. Griffith, MD, PhD, MRCP, Michael Grundman, MD, MPH, Wagner Zago, PhD, Jay Soto, BS, George Atiee, MD, Susanne Ostrowitzki, MD, PhD, and Gene G. Kinney, PhD1, *First-in-Human Assessment of PRX002, an Anti α -Synuclein Monoclonal Antibody, in Healthy Volunteers*. Mov Disord, 2016.
89. V. Michel, M.B., *Lipid rafts in health and disease*. Biol. Cell, Mar 2007. **99 (3)**: p. 129–140.

90. L.D. Zajchowski, S.M.R., . () 737–752., *Compartmentalized signal-ling in membrane microdomains, Lipid rafts and little caves*. Eur. J. Biochem, 2002. **269 (3)**.
91. Itokazu RKYaY, *Glycolipid and glycoprotein expression during neural development*, in: *Schengrund RKYaC-L. Glycobiology of the Nervous System*, Springer, 2014: p. 185–222.
92. R.W. Ledeen, G.W., *Ganglioside function in calcium homeostasis and signaling*. Neurochem. Res., 2002. **27 (7-8)**: p. 637–647.
93. A.J. Shield, T.P.M., P.G. , *Board, Functional characterisation of ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 as a glutathione transferase*. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2006. **347 (4)**: p. 859–866.
94. G. Jonsson, A.G., H. Hallman, et al., *Effects of GM1 ganglioside on developing and mature serotonin and noradrenaline neurons lesioned by selective neurotoxins*. J. Neurosci. Res., 1984. **12 (2-3)**: p. 459-475.
95. G. Toffano, G.S., F. Moroni, G. Lombardi, L. Calza, L.F. , *Agnati, GM1 ganglioside stimulates the regeneration of dopaminergic neurons in the central nervous system*. Brain Res., 1983. **261 (1)** p. 163–166.
96. J.S. Schneider, A.P., K. Simpson, J. Taggart, M.G. Smith, L. DiStefano, , *Recovery from experimental parkinsonism in primates with GM1 ganglioside treatment*. Science, 1992. **256 (5058)**: p. 843–846.
97. J.S. Schneider, A.K., L. DiStefano, *GM1 ganglioside rescues substantia nigra pars compacta neurons and increases dopamine synthesis in residual nigrostriatal dopaminergic neurons in MPTP-treated mice*. J. Neurosci. Res., 1995. **42 (1)**: p. 117–123.
98. L.F. Agnati, K.F., L. Calza, et al, *Gangliosides increase the survival of lesioned ni-gral dopamine neurons and favour the recovery of dopaminergic synaptic function in striatum of rats by collateral sprouting*. Acta Physiol. Scand., 1983. **119 (4)** p. 347–363.
99. J.S. Schneider, S.M.G., S. Sendek, A. Colcher, F. Cambi, W. Du, , *A randomized, controlled, delayed start trial of GM1 ganglioside in treated Parkinson's disease patients*, . J. Neurol. Sci., 2013. **324 (1-2)**: p. 140–148.
100. Jay S. Schneider, F.C., Stephen M. Gollomp, Hiroto Kuwabara, James R. Brašić, Benjamin Leiby, Stephanie Sendek, Dean F. Wong *GM1 ganglioside in Parkinson's disease: Pilot study of effects on dopamine transporter binding*. Journal of the Neurological Sciences, 2015.
101. Chan CS, G.J., Ilijic E, et al., *“Rejuvenation” protects neu-rons in mouse models of Parkinson’s disease*. Nature, 2007. **447**: p. 1081–1086.
102. Ilijic E, G.J., Surmeier DJ. , *The L-type channel antagonist isradipine is neuroprotective in a mouse model of Parkinson’s dis-ease*. . Neurobiol Dis, 2011. **43(364-371)**.
103. Sulzer D, S.D., *Neuronal vulnerability, pathogenesis, and Parkinson’s disease*. Mov Disord., 2013. **28**: p. 41–50.
104. Group, P.S., *Phase II Safety, Tolerability, and Dose Selection Study of Isradipine as a Potential Disease-Modifying Intervention in Early Parkinson’s Disease (STEADY-PD)*. Mov Disord, 2013. **28(13)**: p. 1823-31.