



CONOCE EL

PARKINSON

NUEVOS TRATAMIENTOS A CORTO Y LARGO PLAZO

María José Martí Domenech

Unidad de Parkinson y Trastornos del Movimiento,
Servicio de Neurología, Instituto Clínico de Neurociencias (ICN),
Hospital Clínic, Barcelona.

CEP



curamos el
parkinson

1

INTRODUCCIÓN






Desde que **la levodopa revolucionó el tratamiento del párkinson** hace ya más de tres décadas, los fármacos en los que hemos basado su tratamiento, actúan **intentando suplir** la pérdida de dopamina, **aumentando** la dopamina disponible en el cerebro (levodopa) o **estimulando** directamente los receptores dopaminérgicos en el cerebro (agonistas dopaminérgicos).

En los últimos años los **avances en biología molecular**, los estudios clínicos y genéticos, y el conocimiento creciente de los núcleos cerebrales implicados en el funcionalismo motor del párkinson, han contribuido a un mayor conocimiento de las vías moleculares involucradas, han revelado posibles nuevas dianas y potenciales modelos animales para los estudios preclínicos o de laboratorio.

Otro aspecto importante que ha cambiado el paisaje clínico de la enfermedad es la **caracterización de los síntomas no-motores** y el hecho que muchos de ellos se presentan ya en lo que se ha llamado la fase prodrómica de la enfermedad o premotora. Este conocimiento ha incentivado la investigación en la búsqueda de marcadores de riesgo de la enfermedad con la idea de intervenciones terapéuticas tempranas dirigidas a modificar su curso.



¿Qué es un ensayo clínico?

En la última década se han desarrollado y probado mediante un ensayo clínico diversos fármacos, aunque algunos de ellos no han llegado a ser comercializados. El proceso que se sigue en un ensayo clínico puede ser tan largo como 12-15 años y abarca diversas fases, cada una de ellas basada en los resultados de la fase anterior. La **fase 1** sigue a un período de investigación del fármaco en el laboratorio y en modelos animales, y es la primera vez que el fármaco se prueba en humanos, en general en sujetos sanos. El objetivo de esta fase es averiguar si un medicamento es seguro y cuál es su mejor vía de administración. La **fase 2**, tiene lugar en personas afectas y constituyen la etapa fundamental en la que se eligen fármacos con verdadero potencial de desarrollo. En esta fase se investiga los beneficios terapéuticos de un fármaco y se evalúa de forma más concluyente la seguridad del fármaco a través de una monitorización rigurosa de cada paciente.

Los estudios de **fase 3** valoran eficacia y seguridad en una población más amplia y representativa de los pacientes a los que irá destinado el medicamento; confirman la eficacia de un tratamiento, comparado con tratamientos disponibles. En general, los estudios de fase 3 se hacen con un gran número de personas y se realizan en varios lugares del mundo (estudios internacionales). Un estudio de fase 3 es el último paso de un nuevo tratamiento antes de que sea aprobado por los organismos competentes.



Tratamientos futuros

Actualmente una variedad de potenciales fármacos están en desarrollo pero aún no han sido comercializados, y si lo han sido aun no se ha aprobado su uso en la enfermedad de Parkinson. Muchos de estos tratamientos en estudio y potenciales terapias, tanto dopaminérgicas como no dopaminérgicas, están dirigidas a mejorar las fluctuaciones motoras y los síntomas no motores. Pero también, y muy importante, se están llevando a cabo ensayos clínicos para investigar la eficacia de diversos fármacos como modificadores de la enfermedad y los efectos clínicos de la inmunización contra la alfa-sinucleína, tanto en modelos experimentales (estudios preclínicos) como con pacientes con párkinson (investigación clínica).

Finalmente, cuando un fármaco sale al mercado y está comercializado, también se puede investigar. Son los estudios fase 4, que son con el fármaco aprobado e indicación concreta. Son importantes este tipo de estudios porque ayudan a conocer el comportamiento del fármaco cuando no hay experiencia clínica.





Fármacos **sustitutivos** del déficit dopaminérgico

La **levodopa**, que es el compuesto que se convierte en dopamina en el cerebro, sigue siendo el mejor tratamiento para aliviar los síntomas motores. Pero después de años de utilizarla, las personas pueden experimentar fluctuaciones en la movilidad (periodos de “mejoría o periodos On” y de “empeoramiento, o periodos Off”) y también movimientos anormales o discinesias. Estas fluctuaciones de la movilidad están relacionadas con fluctuaciones de los niveles del fármaco en la sangre. Para mejorar este problema, se intenta cambiar la presentación de la levodopa con la idea de lograr niveles más estables y continuos del fármaco. Así, por ejemplo, actualmente hay un estudio en fase III (estudio Accordance) de levodopa en comprimidos que actúa con un mecanismo de retención gástrica y que pretende tanto actuar de forma inmediata pero también lenta y controlada. Pero también, y para pacientes con fluctuaciones intensas se está estudiando la levodopa en formulación parenteral, como es el caso del estudio Beyond, en fase II, con infusión subcutánea continua de levodopa, o levodopa inhalada para revertir rápidamente un periodo OFF (estudio CIVITAS), entre otros.

También hay en estudio fármacos agonistas dopaminérgicos, que son fármacos que imitan el efecto de la dopamina en el cerebro. En general no son tan efectivos como la levodopa pero, solos y al inicio de la enfermedad, producen menos complicaciones del tipo de los movimientos anormales. En

estos momentos hay, entre otros, en estudio en fase II, un fármaco, el B7601003, que actúan sobre todo en un tipo de receptores de la dopamina, los D1, tanto para pacientes en estadios iniciales de la enfermedad como avanzada. Se cree que la activación selectiva de los receptores D1 produce un beneficio robusto y mantenido sobre el movimiento, y quizás un menor número de efectos secundarios, que los que activan receptores D2 y D3, los más utilizados en estos momentos. Otros como el pramipexol, eficaz en la función motora y con efecto antidepressivo y ansiolítico, se encuentran en fase 3 de estudio. Otro agonista dopaminérgico, la apomorfina, que actualmente se utiliza en inyección subcutánea tanto de forma intermitente como en perfusión continua, está siendo comparada con una nueva formulación sublingual en un estudio en fase III. Si su eficacia fuera igual o superior representaría una mejora clara en cuanto a comodidad y menos invasiva. El objetivo que se pretende con estos nuevos agonistas, que se sumarían a los existentes, es lograr una mayor eficacia y tolerabilidad, con menos efectos secundarios.

Otros fármacos como los inhibidores de las enzimas MAO-B o la COMT, aumentan la cantidad de dopamina que está disponible para las neuronas. En Junio del 2016 la Agencia Europea del Medicamento aprobó el uso de la opicapona, un nuevo inhibidor de la COMT, que se suma a los que se utilizan actualmente, la tolcapona y la entacapona,





Fármacos no dopaminérgicos

y que ya está disponible para ser utilizada en España en pacientes con Parkinson y fluctuaciones motoras. Tanto estudios preclínicos como clínicos han mostrado una mayor eficacia, efecto más duradero y menor toxicidad que los previos. Recientemente se ha publicado los resultados de un estudio en fase III internacional en el que una dosis de 50 mg una vez al día de opicapona se asocia a una reducción significativa del tiempo off.

Además de investigarse sobre la **dopamina**, los esfuerzos se dirigen al estudio de otros neurotransmisores como la **adenosina** y el **glutamato**. Se investiga si modificando la producción o bien modulando sus receptores (proteínas de la superficie de las células que captan la presencia del neurotransmisor y envían señales a otras células) mejoran los síntomas del párkinson y sus complicaciones motoras. Entre los fármacos relacionados con la adenosina, además de la **cafeína**, se encuentra el **tozadenant**, actualmente en estudio en fase 3, que tiene como objetivo evaluar su eficacia comparando con placebo (molécula no activa) en pacientes tratados con levodopa y fluctuaciones motoras. En un estudio de Fase 2 publicado en 2014, tozadenant fue bien tolerado y efectivo para disminuir la duración del tiempo OFF. Otra molécula de la misma familia como la **istradefilina**, ha sido aprobada en Japón para el tratamiento de las fluctuaciones motoras.

Algunos fármacos que actúan sobre los receptores del glutamato o de la serotonina han demostrado un efecto sobre los movimientos anormales o discinecias y que en ocasiones son muy molestos y difíciles de tratar sino es disminuyendo la levodopa con el consiguiente empeoramiento motor. Actualmente se encuentran activos fármacos en fase 3 como la **amantadina**, un viejo conocido, pero en formulación retardada, y también en inicio de fase 2 fármacos que combinan dos moléculas que actúan modulando la serotonina, como el ansiolítico **buspirona** y el **zomilriptán**.



Fármacos modificadores de la enfermedad

Probablemente, el reto más importante en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se encuentra en la **necesidad de buscar, y encontrar estrategias que supongan importantes avances terapéuticos**. En este sentido, un importante avance sería un tratamiento capaz de detener o revertir la progresión de la enfermedad (enfoques conocidos como neuroprotectores y neuroreparadores).

Los siguientes son algunos ejemplos de fármacos en relación a diferentes líneas de investigación que se están llevando a cabo, aunque hay muchos más, prometedores a nivel preclínico o en estudios piloto. Se está estudiando **fármacos que actúan sobre la mitocondria**, que es una parte de la célula semejante a una gran central energética y de la que existen múltiples estudios que indican no funciona adecuadamente en el parkinson. Estudios preclínicos han mostrado que **fármacos que se utilizan en la diabetes del adulto** y que son reguladores de la función mitocondrial como las glitazonas, protegen las neuronas dopaminérgicas en el animal de experimentación. Un estudio piloto con el antidiabético **exanatida** ha mostrado una mejoría tanto motora como cognitiva en pacientes con EP inicial, sugiriendo que puede modificar el curso de la enfermedad. Esto se ha constatado en un estudio más amplio y controlado con placebo para verificar estos resultados positivos. Otros ensayos en fase 2 y 3 están evaluando **fármacos que actúan**

sobre la oxidación, como por ejemplo la **inosina**, precursor del ácido úrico que se cree neuroprotector y cuyos niveles elevados en sangre se han asociado a un menor riesgo de parkinson, o **fármacos que actúan sobre los depósitos anormales de hierro**, que se cree juegan un papel en la degeneración neuronal (estudio FAIRPARK II).

También en la última década se ha desarrollado un nuevo campo de estudio que es el de la terapia génica. La **terapia génica** es la aplicación de un gen o de material genético, capaz de modular la función o la biología celular, con un objetivo terapéutico. Los estudios en humanos realizados hasta ahora han utilizado una técnica en la que información genética se inserta directamente en las propias células del paciente. A pesar de ser un método bastante cruento y aunque no siempre los resultados han mostrado beneficio en estudios de fase II, actualmente se están ensayando diferentes compuestos en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada.





Terapias sobre la alfa-sinucleína

Se cree que **la acumulación de agregados de alfa-sinucleína en las neuronas juega un papel crucial en el origen y desarrollo de la enfermedad**. Por este motivo se están investigando diversos compuestos que tratan de eliminar o inactivar esta proteína, y con ello frenar o revertir la progresión de la enfermedad.

Una línea terapéutica es la de tratar de **reducir el nivel de agregados de alfa-sinucleína** extracelular mediante inmunoterapia activa (vacunas) o pasiva (anticuerpos). En la activa se administran subcutáneamente pequeñas partículas de proteínas, con la idea de que se desarrollen anticuerpos contra la alfa-sinucleína en suero y líquido cefalorraquídeo. Los estudios piloto efectuados han demostrado la seguridad de la molécula en pacientes con parkinson avanzado . Actualmente hay un estudio en fase 2 y en pacientes en estadios iniciales. En la inmunoterapia pasiva se utilizan anticuerpos monoclonales contra la alfa-sinucleína. Actualmente hay diversos estudios en fase 2, en marcha o en vías de inicio, con infusiones mensuales del fármaco, en pacientes en estadio inicial. Es lógico pensar que cuanto antes se administre la vacuna mas posibilidades habrá de respuesta o de lograr el objetivo.

Por último, se están investigando pequeñas moléculas capaces de bloquear, o al menos, modular la agregación de alfa-sinucleína. No se conocen datos en primates o humanos.





Conclusión

A pesar de todas las limitaciones y dificultades ante las que nos encontramos, como son el conocimiento incompleto de las causas de la enfermedad y del desarrollo de complicaciones motoras por el tratamiento crónico con levodopa, la variedad de presentación clínica y la complejidad en llevar a cabo estudios farmacológicos, se continúa invirtiendo y canalizando esfuerzos para desarrollar mejores, y más seguras, estrategias terapéuticas.



CONOCE EL

PÁRKINSON



curemos el
párkinson