

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson. ¿Podemos modificar el curso de la enfermedad?

Carmen Durán-Herrera

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz, España.

Correspondencia:

Dra. Carmen Durán Herrera. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Infanta Cristina. Avda. Elvas, s/n. E-06006 Badajoz.

E-mail:

mduranh@medynet.com

Aceptado:

18.01.10.

Cómo citar este artículo:

Durán-Herrera C. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson. ¿Podemos modificar el curso de la enfermedad? Rev Neurol 2010; 50 (Supl 4): S32-3.

© 2010 Revista de Neurología

El control de los síntomas de la enfermedad de Parkinson (EP) es cada vez más complejo, con un gran número de tratamientos médicos y quirúrgicos disponibles [1]. La mayoría de estos tratamientos se basan en la sustitución de dopamina, lo que, al inicio, mejora notablemente los síntomas motores y la calidad de vida del paciente. Pero el tratamiento crónico y el avance de la enfermedad lleva a complicaciones motoras, trastornos psiquiátricos y síntomas no relacionados con el déficit de dopamina, y que, por tanto, no responden a la administración de esta sustancia, como los trastornos de la marcha y equilibrio, alteraciones autonómicas, dificultades en la deglución y habla, trastornos del humor y, por último, demencia [2].

En estudios prospectivos se ha visto que los trastornos más invalidantes son los que no responden a terapias dopaminérgicas [3].

Es una prioridad encontrar un tratamiento neuroprotector o modificador de la enfermedad que revierta la minusvalía y prevenga el desarrollo de los síntomas más incapacitantes.

Hasta hoy, la mayoría de las terapias neuroprotectoras putativas probadas se han dirigido a factores implicados en la patogénesis de los procesos de muerte celular, como estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, inflamación, excitotoxicidad, deterioro en la eliminación de proteínas con plegamiento anómalo y señales implicadas en la apoptosis [4]. Sin embargo, el mecanismo exacto responsable de la muerte celular en la EP no se conoce, ni tampoco si la intrusión en cualquiera de estos mecanismos se traduciría en una terapia que modificara su evolución.

Aunque los supuestos agentes neuroprotectores han mostrado ser efectivos en modelos de laboratorio, no han podido demostrar en la clínica tener efecto neuroprotector o modificador de la EP.

Varios fármacos, como el tocoferol [5], TCH 346 [6], riluzol [7], CEP 1347 [8], GDNF [9] e inmunofilina [10], que mostraron tener efectos prometedores en el laboratorio, no han sido superiores a placebo en los ensayos clínicos.

A pesar de que en otros ensayos clínicos se había demostrado un efecto neuroprotector del agente en el laboratorio y con resultados positivos en la clínica, no se puede asegurar que el efecto beneficioso se deba a la neuroprotección, por tener efecto sintomático o farmacológico, como ocurre con los siguientes fármacos: selegilina [11], rasagilina [12], coenzima Q [13], pramipexol [14], ropinirol [15] y levodopa [16]. Además, es teóricamente posible que la estimulación o lesión del núcleo subtalámico pueda enlentecer la progresión de la enfermedad [17].

Para solventar el problema del efecto sintomático, se han diseñado ensayos clínicos aleatorizados de inicio retardado, como el TEMPO (rasagilina) [18], con resultados prometedores, pero en la prolongación de este estudio [19] la mitad de los pacientes abandonó, y los que continuaron fueron los que llevaban más tiempo de evolución.

El estudio ADAGIO (rasagilina) [20], con gran número de pacientes y el mismo diseño que el anterior, ha presentado, recientemente, los primeros resultados [21], que parecen proporcionar la evidencia de tener efectos modificadores de la enfermedad. Y, muy recientemente, han aparecido finalmente publicados sus resultados completos [22].

Actualmente, ningún fármaco ha demostrado tener un efecto neuroprotector o modificador de la enfermedad. Los obstáculos para definir una terapia neuroprotectora incluyen:

- La carencia del conocimiento exacto de los mecanismos responsables de la muerte celular.
- La falta de modelos animales pertinentes.
- La incertidumbre de las dosis.
- La ausencia de metodología de ensayo clínico que pueda definir inequívocamente una terapia modificadora de la enfermedad que no se confunda por efecto sintomático o farmacológico [23].

Hay indicaciones sugerentes de que el inicio precoz del tratamiento sintomático puede tener un efecto modificador de la enfermedad y mejorar la evolu-

ción a largo plazo [24]. La ventaja de los tratamientos como levodopa, agonistas dopaminérgicos e inhibidores de la monoaminoxidasa B, citados anteriormente, es que, aunque no han demostrado ser modificadores de la enfermedad, esta posibilidad no ha sido refutada y ahora están disponibles.

Bibliografía

- Olanow CW. The scientific basis for the current treatment of Parkinson's disease. *Ann Rev Med* 2004; 55: 41-60.
- Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006; 21: 916-23.
- Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20: 190-9.
- Olanow CW. Pathogenesis of cell death in Parkinson's disease-2007. *Mov Disord* 2007; 22 (Suppl 17): S335-42.
- Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 176-83.
- Olanow CW, Schapira AHV, Lewitt PA, Kieburtz K, Sauer D, Olivieri G, et al. TCH346 as a neuroprotective drug in Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 1013-20.
- Rascol O, Olanow W, Brooks D. A 2-year multicenter, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study of the effect of riluzole on Parkinson's disease progression. *Mov Disord* 2002; 17 (Suppl 5): S39.
- Parkinson Study Group PRECEPT Investigators. Mixed lineage kinase inhibitor CEP-1347 fails to delay disability in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 1480-90.
- Lang AE, Gill S, Patel NK, Lozano A, Nutt JG, Penn R, et al. Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2006; 59: 459-66.
- Gold BG, Nutt JG. Neuroimmunophilin ligands in the treatment of Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2: 82-6.
- Olanow CW, Hauser RA, Gauger L, Malapira T, Koller W, Hubble J, et al. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 771-7.
- Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed start study of rasagiline in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 561-6.
- Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, Beal ME, Haas R, Plumb S, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol* 2002; 59: 1541-50.
- Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002; 287: 1653-61.
- Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, et al; REAL-PET Study Group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93-101.
- Fahn S. A new look at levodopa based on the ELLDOPA study. *J Neural Transm Suppl* 2006; 70: 419-26.
- Rodriguez MC, Obeso JA. Subthalamic nucleus-mediated excitotoxicity in Parkinson's disease: a target for neuroprotection. *Ann Neurol* 1998; 44: 175-88.
- Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1937-43.
- Hauser RA, Lew ME, Hurtig HI, Ondo WG, Wojcieszek J, Fitzer-Attas CJ; TEMPO Open-Label Study Group. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson disease. *Mov Disord* 2009; 24: 564-73.
- Olanow CW, Hauser RA, Jankovic J, Langston W, Lang A, Poewe W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (the ADAGIO study): rationale, design, and baseline characteristics. *Mov Disord* 2008; 23: 2194-201.
- Rascol O, Olanow CW, for ADAGIO Investigators. The ADAGIO delayed-start study demonstrates that early rasagiline treatment slows UPDRS decline. Poster presented at the 9th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Disease (AD/PD) March 11-15, Prague, Czech Republic.
- Olanow W, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1268-78.
- Kieburtz K, Olanow CW. Translational experimental therapeutics. The translation of laboratory-based discovery into disease-related therapy. *Mt Sinai J Med* 2007; 74: 7-14.
- Schapira AH, Obeso J. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol* 2006; 59: 559-62.