

Rasagilina: eficacia y protección en la enfermedad de Parkinson

Javier Pagonabarraga, Jaume Kulisevsky

Introducción. La enfermedad de Parkinson (EP) representa la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en la población general después de la enfermedad de Alzheimer. Su diagnóstico se basa en la presencia de síntomas motores característicos debido a la depleción dopaminérgica estriatal provocada por la muerte progresiva de las neuronas de la sustancia negra *pars compacta*. Así, no sólo es necesario restituir los déficits neuroquímicos presentes desde las fases iniciales de la enfermedad, sino que también deben desarrollarse estrategias terapéuticas que frenen el proceso degenerativo.

Desarrollo. La rasagilina es un inhibidor de la monoaminoxidasa B cuya estimulación dopaminérgica ha demostrado ser eficaz en monoterapia o en terapia combinada para la mejoría de los síntomas motores en pacientes con EP de inicio y fase avanzada, así como para disminuir las fluctuaciones motoras.

Conclusiones. Comparativamente, la rasagilina ha mostrado ser tan eficaz, al menos, como la entacapona en el control de las fluctuaciones motoras. En cuanto al posible efecto y a las propiedades neuroprotectoras de la rasagilina *in vitro* e *in vivo*, constituye el primer fármaco que ha conseguido mostrar un cambio en el curso evolutivo de la EP tras 72 semanas de tratamiento.

Palabras clave. Enfermedad de Parkinson. Fluctuaciones motoras. Neurodegeneración. Neuroprotección. Rasagilina. Síntomas motores.

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital de Sant Pau (Institut de Recerca Biomèdica Sant Pau), Universitat Autònoma de Barcelona. CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED). Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. Jaume Kulisevsky. Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital de Sant Pau. Sant Antoni M. Claret, 167. E-08025 Barcelona.

E-mail:

jkulisevsky@santpau.cat

Aceptado tras revisión externa: 25.08.10.

Cómo citar este artículo:

Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Rasagilina: eficacia y protección en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2010; 51: 535-41.

© 2010 Revista de Neurología

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno progresivo y degenerativo de etiología desconocida con una incidencia media estimada de 20 casos por 100.000 habitantes y una prevalencia de 150 casos por 100.000 habitantes [1]. La EP representa la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en la población general después de la enfermedad de Alzheimer; aumenta de dos a cinco veces la mortalidad respecto a la población general y se asocia con un incremento significativo de discapacidad personal, social y laboral [2]. Actualmente, el diagnóstico de la EP se basa en la presencia de los síntomas motores cardinales de la enfermedad. Se define clínicamente por la presencia de bradicinesia y rigidez, con o sin temblor de reposo, de inicio unilateral, que mantiene la asimetría al hacerse bilateral, y con afectación más tardía de los reflejos posturales [3].

El desarrollo de los síntomas motores característicos de la enfermedad se explica por la depleción dopaminérgica estriatal provocada por la muerte progresiva de las neuronas de la sustancia negra *pars compacta* [4]. De esta manera, cualquier tratamiento que consiga restituir, al menos en parte, la cantidad de dopamina que llega a los ganglios basales, se acom-

paña de una mejoría de estos síntomas, especialmente de la bradicinesia y la rigidez articular [4].

En los últimos 15 años, además, se ha observado que la gran mayoría de pacientes con EP presenta síntomas no motores que pueden ser tan o incluso más discapacitantes que la clínica motora [5,6]. Estos síntomas no motores se han relacionado con déficits de otros neurotransmisores, como la acetilcolina y la noradrenalina [7], y con la extensión de los procesos neurodegenerativos a otras regiones corticales y subcorticales [8]. La descripción de los cuerpos de Lewy como marcador neuropatológico fundamental de la enfermedad ha permitido describir la EP como un proceso neurodegenerativo que afecta de manera especial los núcleos monoaminérgicos del tronco del encéfalo, pero que según avanza la enfermedad se extiende hacia regiones del sistema temporolímbico y, posteriormente, hacia regiones neocorticales difusas [9].

De esta manera, no sólo es necesario restituir los déficits neuroquímicos presentes desde las fases iniciales de la enfermedad, sino que también deben desarrollarse estrategias terapéuticas que puedan frenar el proceso degenerativo, y en consecuencia, la muerte neuronal progresiva y difusa que explica el amplio espectro de síntomas que se asocian a la EP.

La rasagilina es un inhibidor de la monoaminoxidasa B (MAO-B), selectivo e irreversible, que no se metaboliza a derivados anfetamínicos [10]. La estimulación dopaminérgica de la rasagilina ha demostrado ser eficaz en monoterapia o en terapia combinada para la mejoría de los síntomas motores en pacientes con EP de inicio y fase avanzada, así como para disminuir las fluctuaciones motoras [11]. Además, a falta de marcadores biológicos aceptados de neuroprotección, su uso precoz en pacientes con EP inicial parece añadir a su efecto sintomático un efecto de retraso de la progresión de la enfermedad que podría considerarse neuroprotector [12,13].

Propiedades farmacológicas

El descubrimiento de sustancias capaces de inhibir selectivamente la enzima monoaminoxidasa B (MAO-B) permitió disponer de fármacos que podían incrementar los niveles de dopamina cerebral sin el riesgo de provocar crisis hipertensivas por interacción con la tiramina de la dieta (*cheese-effect*) [14]. De entre estas sustancias, la selegilina demostró un efecto sintomático sobre la clínica motora de la EP, tanto en pacientes iniciales, en monoterapia, como en pacientes en fases más avanzadas, con complicaciones motoras [14-16]. La selegilina, sin embargo, se metaboliza a derivados anfetamínicos, lo que se asociaba a insomnio y trastornos conductuales [17].

El mesilato de rasagilina (n-propargil-1-aminoindano) es un inhibidor selectivo e irreversible de la MAO-B. La rasagilina pertenece a la familia de las propargilaminas y, a diferencia de la selegilina, no se metaboliza a derivados anfetamínicos, sino que su metabolito principal es el aminoindano, una molécula con potencial acción antiparkinsoniana y neuroprotectora [18]. El posible efecto neuroprotector de la rasagilina es independiente de su acción como MAO-B y parece relacionarse con su metabolito, el aminoindano, que induce un bloqueo del poro de transición de la mitocondria y de la translocación nuclear de la glicero-dehidro-3-fosfatodihidrogenasa (GAPDH) [19].

La rasagilina es la propargilamina más potente: ha demostrado ser entre 10 y 20 veces más potente que la selegilina *in vivo*, tanto en controles sanos como en pacientes con EP, sin perder su especificidad por la enzima MAO-B [20].

La actividad inhibitoria de la rasagilina es irreversible y tiene una vida media de 40 horas. En pacientes con EP inicial se ha podido observar que la actividad inhibitoria de la rasagilina se mantenía hasta 48 horas tras la administración de una dosis única de 1

mg de rasagilina [20]. En pacientes que han seguido tratamiento con rasagilina durante más de cuatro semanas, la actividad de la MAO-B vuelve a su normalidad 14 días después de la retirada del fármaco [21].

Al inhibir la MAO-B, la rasagilina consigue aumentar los niveles de dopamina estriatal extracelular a la vez que disminuye los niveles de DOPAC y de ácido homovainílico en el líquido cefalorraquídeo, lo que demuestra que la estimulación dopaminérgica provocada por la rasagilina se debe exclusivamente a su efecto inhibitorio sobre la MAO-B [22].

La rasagilina se absorbe muy rápidamente (semivida: 0,7-2 h) y se metaboliza en el hígado. Por este motivo está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave y debe administrarse cuidadosamente en pacientes con patología hepática, ya que se han demostrado incrementos de un 40-80% de su biodisponibilidad en pacientes con hepatopatía leve y de un 80-500% en pacientes con hepatopatía moderada [11]. La metabolización hepática de la rasagilina depende fundamentalmente del citocromo P450, especialmente a través de la enzima CYP1A2, por lo que cualquier sustancia que inhiba esta enzima, como el ciprofloxacino, aumentará los niveles plasmáticos del fármaco. Otros inhibidores potentes de la CYP1A2 son la fluvoxamina, otras fluoroquinolonas y el verapamilo [11]. En aquellos pacientes que tengan que seguir tratamiento con alguno de estos fármacos, las dosis de rasagilina podrían disminuirse a 0,5 mg/día. A la inversa, el uso concomitante de fármacos inductores de la CYP1A2, como el omeprazol, disminuyen la biodisponibilidad de la rasagilina, si bien no se conoce el impacto de esta asociación en la clínica diaria [11]. La eliminación del fármaco se realiza por vía renal. Sin embargo, el comportamiento farmacodinámico de la rasagilina en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada es la misma que en controles sanos, por lo que en estos casos no es necesario modificar las dosis del fármaco [23].

En cuanto al efecto tiramínico o el riesgo de desarrollar un síndrome serotoninérgico derivado de la combinación de rasagilina con algunos alimentos o con otros fármacos antidepressivos, el control estricto y seriado de la frecuencia cardíaca y la presión arterial en 110 pacientes incluidos en los estudios TEMPO y PRESTO demostró que el riesgo de complicaciones cardiovasculares es muy bajo [24]. Únicamente en el subgrupo con enfermedad avanzada y en tratamiento con diferentes fármacos dopaminérgicos se pudieron observar elevaciones puntuales (aunque ocasionalmente de hasta 30 mmHg) en algunos pacientes. Así, la combinación de rasagilina con otros fármacos o con ciertos productos

dietéticos no supone ningún riesgo relevante, pero se recomienda un control de la presión arterial durante las primeras semanas de tratamiento en pacientes con EP avanzada en tratamiento con varios agentes dopaminérgicos [25].

Hasta el momento, no se ha descrito el desarrollo de un síndrome serotoninérgico en ningún paciente en tratamiento con rasagilina.

Eficacia sobre los síntomas motores de la EP

La eficacia y la seguridad del fármaco se han probado en más de 1.500 pacientes incluidos en varios ensayos clínicos multicéntricos, prospectivos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. El estudio TEMPO analizó el efecto de la rasagilina en monoterapia en pacientes con EP *de novo* [26], mientras que los estudios PRESTO [27] y LARGO [28] evaluaron la eficacia de la rasagilina sobre los síntomas motores de la enfermedad en pacientes con EP de larga evolución en tratamiento con levodopa y que habían desarrollado complicaciones motoras.

En resumen, en pacientes en monoterapia, el tratamiento con rasagilina se acompañó de una mejoría significativa en las puntuaciones de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) –puntuación total, UPDRS-II, UPDRS-III, temblor y bradicinesia– y de la escala funcional *Parkinson's Disease Quality of Life* (PDQUALIF) [26]. Como tratamiento añadido en pacientes con EP y complicaciones motoras, la instauración de rasagilina se acompañó de una mejoría significativa del tiempo *off* diario, tiempo *on* con y sin discinesias, UPDRS-III en *on* y en *off*, así como de la UPDRS-II [27,28] (Tabla).

Rasagilina como fármaco eficaz en monoterapia para la mejoría de los síntomas motores en la EP inicial

El estudio TEMPO [26], doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, incluyó a 404 pacientes a los que se les administró placebo o rasagilina (1 o 2 mg/día) siguiendo una metodología de inicio diferido aleatorizado, de manera que, tras 26 semanas, los pacientes con placebo recibieron rasagilina durante las siguientes 26 semanas. Se incluyeron pacientes con EP inicial (± 1 año de evolución media) que no habían recibido ningún tratamiento dopaminérgico y que presentaban un impacto funcional leve. A las 26 semanas pudo observarse una mejoría significativa ($p < 0,001$) en la puntuación total de la UPDRS (4 puntos respecto al grupo con placebo). Esta mejoría se estimó que era similar a la que

Tabla. Eficacia de la rasagilina sobre los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson.

Monoterapia ^a	
UPDRS total	$p < 0,001$
UPDRS temblor	$p < 0,01$
UPDRS bradicinesia	$p < 0,0001$
UPDRS-II	$p < 0,0005$
PDQUALIF	$p = 0,01$
Terapia combinada ^b	
Tiempo <i>off</i> diario	$p < 0,001$
Tiempo <i>on</i> diario sin discinesias molestas	$p < 0,01$
UPDRS-III en <i>on</i> y <i>off</i>	$p < 0,01$
UPDRS-II en <i>off</i>	$p < 0,01$

^a 1 mg/día de rasagilina frente a placebo a los 6 meses; ^b 1 mg/día de rasagilina frente a placebo a las 18 y 26 semanas.

se hubiera conseguido si a este mismo grupo de pacientes se le hubieran administrado 150 mg/día de levodopa [29]. En el grupo que recibió rasagilina también se observaron mejorías significativas en la escala PDQUALIF y una mayor tasa de respondedores (pacientes con una mejoría > 20% en la UPDRS). Un análisis en mayor detalle de los cambios observados en la UPDRS-III mostró que tanto la bradicinesia como el temblor mejoraron de manera significativa en el grupo tratado con rasagilina [26]. En los pacientes que recibieron 2 mg/día de rasagilina no se observaron mejorías motoras más importantes que en el grupo con 1 mg/día.

Estos resultados confirmaron los hallazgos de un estudio piloto en fase II con un tamaño de la muestra insuficiente para detectar diferencias significativas entre grupos [30].

Recientemente se han publicado los datos sobre la eficacia a largo plazo de la rasagilina en aquellos pacientes que participaron en el estudio TEMPO [31]. Tras un seguimiento de 6,5 años, el 46% y el 17% de los pacientes se mantuvieron en monoterapia con rasagilina dos y seis años después, respectivamente, de iniciar su tratamiento. En la gran mayoría de pacientes en los que fue necesario añadir otro fármaco, la clínica motora pudo controlarse añadiendo únicamente un agonista dopaminérgico, y después de 5,5 años sólo un 25% de los pacientes había progresado a un estadio 3 en la escala de Hoehn y Yahr. En general, la rasagilina se toleró bien

en este grupo de pacientes, con un 11,3% de abandonos del fármaco por efectos secundarios. No se registró ningún efecto secundario grave en relación con la rasagilina, ni se detectaron casos de crisis tiramínica o síndrome serotoninérgico [31].

Así, la rasagilina en dosis de 1 mg/día se muestra como un fármaco eficaz, seguro y bien tolerado en el control de los síntomas motores de pacientes con EP inicial, pudiendo mantenerse como único tratamiento de la enfermedad en casi la mitad de los pacientes tras dos años de seguimiento [32].

Rasagilina como fármaco eficaz en terapia combinada para la mejoría motora en pacientes con EP avanzada y complicaciones motoras

Las guías terapéuticas de la Academia Americana de Neurología recomiendan el uso de 1 mg/día de rasagilina para el tratamiento de las fluctuaciones motoras y la mejoría de la función motora (mejora el síndrome rigidoacínético tanto en *on* como en *off*) en pacientes con EP y fluctuaciones motoras (nivel A, evidencia fuerte).

Estas recomendaciones surgen de los resultados significativos y concordantes observados en dos ensayos clínicos, multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo y entacapona (PRESTO [27] y LARGO [28]), realizados en pacientes con EP que recibían levodopa y presentaban fluctuaciones motoras mal controladas a pesar de la optimización de los diferentes agentes dopaminérgicos.

El estudio PRESTO fue el primero de ambos en publicarse. Se incluyeron 472 pacientes con fluctuaciones motoras y más de 2,5 h en *off* durante el día. La variable primaria del estudio fue el cambio en el número de horas en *off* diarias. Tras 26 semanas, los pacientes en tratamiento con 0,5 y 1 mg/día de rasagilina experimentaron una mejoría del tiempo en *off* diario de 1,41 h (disminución del 23% respecto a la visita basal) y 1,85 h (disminución del 29%), respectivamente. Este cambio en el *off* diario fue significativamente superior al observado en el grupo placebo, que experimentó una reducción del tiempo *off* de 0,9 h al día ($p = 0,02$ para el grupo con 0,5 mg/día y $p < 0,001$ para el grupo con 1 mg/día de rasagilina). Los pacientes que recibieron rasagilina, además, mostraron una mejoría significativa de la función motora en *off* medida tanto con la escala UPDRS (UPDRS-II en *off* y UPDRS-III en *on*) como con la escala de impresión clínica global de cambio, CGI-C ($p < 0,001$).

En el estudio PRESTO pudo observarse también que los pacientes en tratamiento con 1 mg/día de rasagilina experimentaron mejorías más importan-

tes en diferentes parámetros de la UPDRS en comparación con aquellos que recibieron 0,5 mg/día.

En el estudio LARGO no sólo quiso compararse el cambio en el tiempo en *off* diario de pacientes que recibían tratamiento con rasagilina o placebo, sino que se incluyó un tercer brazo en el que se comparó el efecto terapéutico de rasagilina con entacapona para el control de las fluctuaciones motoras. Se incluyeron 687 pacientes con fluctuaciones motoras no controladas a pesar de haberse optimizado el tratamiento dopaminérgico, y de manera aleatoria recibieron placebo, 1 mg/día de rasagilina o 200 mg de entacapona con cada dosis de levodopa. El estudio se extendió 18 semanas, en las que se observó una mejoría significativa del tiempo *off* diario respecto al placebo tanto en el grupo con rasagilina como en el grupo con entacapona. Los pacientes con rasagilina mostraron una reducción del tiempo en *off* diario de 1,18 h, y los del grupo con entacapona, una reducción del *off* de 1,2 h (disminución de 0,4 h en el grupo placebo; $p < 0,001$). De hecho, tanto la rasagilina como la entacapona consiguieron reducir el tiempo diario en *off* en más de 1 h desde la primera visita, realizada a las seis semanas ($p < 0,0001$). La reducción del tiempo en *off* diario se acompañó de un aumento en el número de horas diarias en *on* de buena calidad, ya que aunque se observó un leve incremento en la frecuencia de discinesias (poco molestas), no se registró un aumento en la frecuencia de discinesias molestas (*troublesome dyskinesias*).

Un análisis más pormenorizado de los cambios observados en la UPDRS mostró una mejoría significativa con ambos fármacos respecto a placebo en los ítems 'temblor', 'rigidez' y 'bradicinesia'. Sin embargo, otros ítems, como 'congelación de la marcha', 'trastorno de la marcha' y 'estabilidad' sólo mejoraron con la rasagilina, sin observarse cambios con la entacapona respecto al placebo.

Así, la rasagilina parece al menos tan eficaz como la entacapona en el control de las fluctuaciones motoras asociadas a la EP. La mejoría observada en los bloqueos de la marcha merece una especial atención, sobre todo si se considera que con selegilina, en el estudio DATATOP, también se observaron mejoras en 'congelación de la marcha' en pacientes en los que la levodopa no controlaba esta complicación [33].

En cuanto a los datos de tolerancia y seguridad de la rasagilina en pacientes con EP avanzada y complicaciones motoras, tampoco en este grupo se registraron crisis hipertensivas ni síndrome serotoninérgico, si bien, como se ha indicado, se observaron aumentos transitorios de la presión arterial.

No se registraron efectos secundarios graves, siendo la hipotensión ortostática y las náuseas los efectos secundarios más frecuentes.

Rasagilina como fármaco neuroprotector

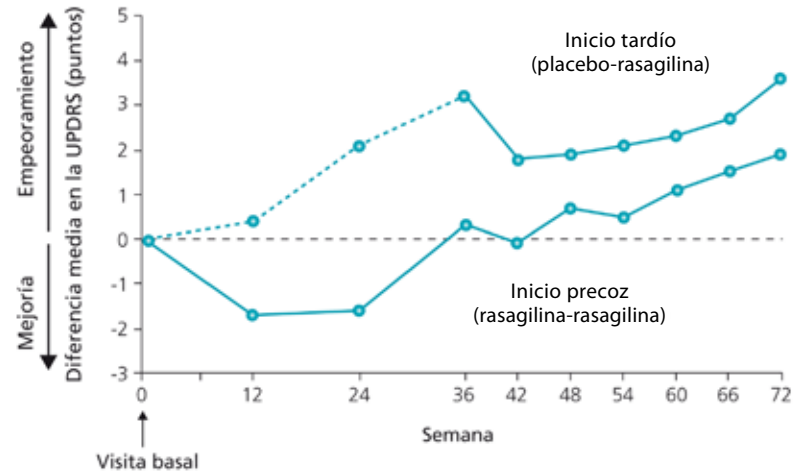
Desde los primeros estudios preclínicos publicados, el principal metabolito de la rasagilina, el 1-(R)-aminoindano, mostró poseer capacidades neuroprotectoras *in vitro* [34]. Posteriormente, en modelos animales parkinsonianos con metil-fenil-tetrahidropiridina (MPTP), la rasagilina también demostró capacidades neuroprotectoras e incluso neurorestauradoras *in vivo* de las neuronas de la sustancia negra *pars compacta* [35].

Las capacidades neuroprotectoras de la rasagilina en estos modelos se han relacionado fundamentalmente con la activación del receptor de la vía de la tirosinasa y con la estimulación de varias señales de transducción celular –GAPDH, superóxido mutasa (SOD), Bcl-2, Bax– [36]. Los procesos de apoptosis y necrosis constituyen vías fundamentales en los mecanismos biológicos de muerte celular que se han visto especialmente implicados en la génesis de diferentes enfermedades neurodegenerativas (Parkinson, Alzheimer, Huntington). Las fases iniciales de la apoptosis neuronal se desencadenan en respuesta a diferentes elementos que generan un mayor estrés oxidativo en la célula. Una consecuencia crucial del estrés oxidativo son las alteraciones en la permeabilidad de la membrana mitocondrial, lo que comporta un deterioro del potencial de esta membrana, la inhibición del complejo ubiquitín-proteosoma, la liberación de citocromo c mitocondrial y la activación de caspasas (especialmente, caspasa 3), lo que induce finalmente una mayor muerte neuronal [37].

Además, estudios *in vivo* han demostrado que tanto la selegilina como la rasagilina son capaces de potenciar la actividad de enzimas antioxidantes, como la SOD y la catalasa [38]. Así, la evidencia acumulada muestra que la rasagilina, como otras propargilaminas, consigue ejercer un papel neuroprotector a través, fundamentalmente, de su capacidad de estabilizar la permeabilidad de la membrana mitocondrial, potenciar la actividad antiapoptótica de las proteínas Bcl-2 y GAPDH, y a través de la regulación de diferentes enzimas antioxidantes [39,40].

Un efecto neuroprotector adicional de la rasagilina que puede tener especial importancia en la EP –habida cuenta de la alta prevalencia de demencia en esta enfermedad– es su demostrada capacidad de regular la producción de sustancia amiloide ce-

Figura. Efecto modificador de la enfermedad de Parkinson. Se observa una diferencia significativa en la puntuación total de la UPDRS entre los grupos con inicio precoz y tardío de 1 mg/día de rasagilina ($2,82 \pm 0,53$ frente a $4,52 \pm 0,56$ puntos; $p = 0,02$).



rebral al activar la vía no amiloidogénica de la proteína precursora de amiloide (PPA) [41].

Mediante la vía no amiloidogénica, la PPA es lisada por la α -secretasa, generando formas solubles de amiloide. La α -secretasa está regulada por la proteínasa activada por mitógeno (MAPK) y por la fosfocinasa C (PKC). Tanto la selegilina como la rasagilina han demostrado en cultivos celulares disminuir la producción de amiloide insoluble a través de la activación conjunta de MAPK y PKC [41,42]. En modelos animales, este efecto antiamiloidogénico se tradujo, además, en la disminución de la densidad de proteína amiloide insoluble en regiones mediales del hipocampo [42].

Ante los datos procedentes de las ciencias básicas y la mejoría de la función motora observada en el estudio TEMPO en el grupo de pacientes que habían recibido rasagilina desde el inicio de éste, se diseñó el estudio ADAGIO para evaluar, con suficiente tamaño de muestra, las capacidades neuroprotectoras de la rasagilina en pacientes con EP en fases iniciales que no habían recibido ningún fármaco antiparkinsoniano [13].

El estudio ADAGIO siguió el diseño de inicio tardío aleatorizado, en el que la mitad de los pacientes recibió tratamiento con rasagilina (1 o 2 mg/día) desde el inicio del estudio (y durante 72 semanas) y la otra mitad, placebo durante las primeras 36 semanas y 1 o 2 mg/día de rasagilina durante las siguientes 36 semanas. De esta manera se evitan equívocos

al anular del análisis los efectos motores sintomáticos de la rasagilina y puede investigarse su potencial capacidad neuroprotectora. En el estudio ADAGIO se incluyeron 1.176 pacientes y se escogieron como variables de eficacia la diferencia en la UPDRS total al final del estudio entre los grupos de inicio precoz y tardío y la no diferencia en la pendiente de la línea que marca los cambios en la UPDRS desde la semana 36 hasta la 72. Así, a la semana 72, se observó un menor deterioro en la puntuación total de la UPDRS en el grupo de inicio precoz respecto al grupo de inicio tardío ($2,82 \pm 0,53$ frente a $4,52 \pm 0,56$ puntos, que corresponde a un 38% de diferencia; $p = 0,02$), y no se observaron diferencias en el cambio observado en la UPDRS a partir de la semana 36 ($0,085 \pm 0,02$ puntos/semana en el grupo de inicio precoz frente a $0,085 \pm 0,02$ puntos/semana en el grupo de inicio tardío). Estos resultados positivos se obtuvieron con la dosis de 1 mg/día. Sin embargo, al comparar los grupos que recibieron 2 mg/día de rasagilina, no se observaron diferencias en la UPDRS a la semana 72. Aunque se han argumentado varias razones para explicar la falta de diferencias neuroprotectoras al doblar la dosis, esta parte de los resultados lleva a los autores a expresar una cierta precaución sobre las conclusiones globales del estudio.

En cualquier caso, el estudio ADAGIO es el primero en el que se ha mostrado la capacidad de un fármaco, en este caso la rasagilina, para modificar el curso evolutivo de la EP.

Conclusiones

La rasagilina es un potente IMAO-B que ha demostrado poseer un consistente efecto sintomático sobre los síntomas motores de la EP. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo han mostrado que la rasagilina resulta eficaz en monoterapia para mejorar la clínica motora de pacientes con EP en la fase inicial, que en terapia combinada es eficaz para mejorar el grado de rigidez, bradicinesia y temblor durante los estados *on* y *off* de pacientes con EP en fase avanzada, y que es eficaz para mejorar las fluctuaciones motoras en pacientes avanzados sin un buen control a pesar de haberse optimizado el tratamiento farmacológico con otros agentes dopaminérgicos. Comparativamente, respecto al control de las fluctuaciones motoras, la rasagilina ha mostrado ser tan eficaz, al menos, como la entacapona.

En cuanto al posible efecto y a las propiedades neuroprotectoras de la rasagilina *in vitro* e *in vivo*, constituye el primer fármaco que ha conseguido

mostrar un cambio en el curso evolutivo de la EP tras 72 semanas de tratamiento.

Bibliografía

- De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 525-35.
- De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 5): S21-3.
- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-4.
- Hornykiewicz O. Biochemical aspects of Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51 (Suppl 2): S2-9.
- Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, García-Sánchez C, Gironell A. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord* 2008; 23: 1889-96.
- Aarsland D, Bronnick K, Ehrst U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 36-42.
- Perry EK, McKeith I, Thompson P, Marshall E, Kerwin J, Jabeen S, et al. Topography, extent, and clinical relevance of neurochemical deficits in dementia of Lewy body type, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 640: 197-202.
- Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 259-72.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
- Youdim MD, Gross A, Finberg JP. Rasagiline (N-propargyl-1R[+]-aminoindan), a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 500-60.
- Chen JJ, Swope DM, Dashtipour K. Comprehensive review of rasagiline, a second-generation monoamine oxidase inhibitor, for the treatment of Parkinson's disease. *Clin Ther* 2007; 29: 1825-49.
- Weinreb O, Amit T, Bar-Am O, Youdim MB. Rasagiline; a novel anti-parkinsonian monoamine oxidase-B inhibitor with neuroprotective activity. *Prog Neurobiol* 2010; Jun 19. [Epub ahead of print].
- Olanow CW, 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.
- Birkmayer W, Riederer P, Ambrozi L, Youdim MBH. Implications of combined treatment with 'Madopar' and L-deprenil in Parkinson's disease. A long-term study. *Lancet* 1977; 1: 439-43.
- Lander CM, Lees A, Stern G. Oscillations in performance in levodopa-treated parkinsonians: treatment with brocriptine and L-deprenyl. *Clin Exp Neurol* 1979; 16: 197-203.
- Parkinson Study Group. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP subjects not requiring levodopa. *Ann Neurol* 1996; 39: 29-36.
- Heinonen EH, Myllylä V. Safety of selegiline (deprenyl) in the treatment of Parkinson's disease. *Drug Saf* 1998; 19: 11-22.
- Chen JJ, Swope DM. Clinical pharmacology of rasagiline: a novel, second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson disease. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 878-94.
- Youdim MBH, Edmondson D, Tipton KF. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 295-309.
- Freedman NM, Mishani E, Krausz Y, Weinger J, Lester H, Blaugrund E, et al. In vivo measurement of brain monoamine

- oxidase B occupancy by rasagiline, using (11)C-l-deprenyl and PET. *J Nucl Med* 2005; 46: 1618-24.
21. Thébault JJ, Guillaume M, Levy R. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 1295-305.
 22. Finberg JP, Youdim MB. Pharmacological properties of the anti-Parkinson drug rasagiline; modification of endogenous brain amines, reserpine reversal, serotonergic and dopaminergic behaviours. *Neuropharmacology* 2002; 43: 1110-8.
 23. TEVA Neuroscience Inc. Azilect®. Prescribing Information [online]. URL: http://www.azilect.com/contentroot/prescribing_information. [21.06.2007].
 24. DeMarcaida JA, Schwid SR, White WB, Blindauer K, Fahn S, Kiebertz K, et al; Parkinson Study Group TEMPO; PRESTO Tyramine Substudy Investigators and Coordinators. Effects of tyramine administration in Parkinson's disease patients treated with selective MAO-B inhibitor rasagiline. *Mov Disord* 2006; 21: 1716-21.
 25. Isaacson SH. Selective MAO-B inhibitors have low potential for the tyramine effect. *Mov Disord* 2010; 25: 123-4.
 26. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002; 59: 1937-43.
 27. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol* 2005; 62: 241-8.
 28. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al; LARGO Study Group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365: 947-54.
 29. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kiebertz K, Rudolph A, Lang A, et al; Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498-508.
 30. Stern MB, Marek KL, Friedman J. Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2004; 19: 916-23.
 31. Lew MF, Hauser RA, Hurtig HI, Ondo WG, Wojcieszek J, Goren T, Fitzer-Attas CJ. Long-term efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 2010; 120: 404-8.
 32. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 561-6.
 33. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Prezbodsky S, Jankovic J, Stern M, et al. Freezing of gait in Parkinson's disease. Prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001; 56: 1712-21.
 34. Heikkilä RE, Duvoisin RC, Finberg JP, Youdim MBH. Prevention of MPTP-induced neurotoxicity by AGN-1133 and AGN-1135, selective inhibitors of monoamine oxidase-B. *Eur J Pharmacol* 1985; 116: 313-7.
 35. Zhu W, Xie W, Pan T, Jankovic J, Li J, Youdim MB, et al. Comparison of neuroprotective and neurorestorative capabilities of rasagiline and selegiline against lactacystin-induced nigrostriatal dopaminergic degeneration. *J Neurochem* 2008; 105: 1970-8.
 36. Sagi Y, Mandel S, Amit T, Youdim MB. Activation of tyrosine kinase receptor signaling pathway by rasagiline facilitates neurorescue and restoration of nigrostriatal dopamine neurons in post-MPTP-induced parkinsonism. *Neurobiol Dis* 2007; 25: 35-44.
 37. Bernardi P, Petronilli V, Di Lisa F, Forte M. A mitochondrial perspective on cell death. *Trends Biochem Sci* 2001; 6: 112-7.
 38. Kitani K, Minami C, Maruyama W, Kanai S, Ivy GO, Carrillo MC. Common properties for propargylamines of enhancing superoxide dismutase and catalase activities in the dopaminergic system in the rat. *J Neural Transm* 2000; 7: 139-56.
 39. Maruyama W, Youdim MBH, Naoi M. Antiapoptotic properties of rasagiline, N-propargylamine-1(R)-aminoindan, and its optical (S)-isomer, TV1022. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 939: 320-9.
 40. Naoi M, Maruyama W. Functional mechanism of neuroprotection by inhibitors of type B monoamine oxidase in Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 1233-50.
 41. Yogev-Falach M, Amit T, Bar-AM O, Youdim MBH. The importance of propargylamine moiety in the anti-Parkinson drug rasagiline and its derivatives for MAPK-dependent amyloid precursor protein processing. *FASEB J* 2003; 17: 2325-7.
 42. Bar-Am O, Amit T, Youdim MBH. Contrasting neuroprotective and neurotoxic actions of respective metabolites of anti-Parkinson drugs rasagiline and selegiline. *Neurosci Lett* 2004; 355: 169-72.

Rasagiline: effectiveness and protection in Parkinson's disease

Introduction. Parkinson's disease (PD) is the second most frequent neurodegenerative disease in the general population after Alzheimer's disease. Its diagnosis is based on the presence of characteristic motor symptoms due to the striatal dopaminergic depletion caused by progressive neuronal death in the pars compacta substantiae nigrae. Thus, not only is it necessary to restore the neurochemical deficits that are present from the initial phases of the disease onwards, but therapeutic strategies also need to be developed to stop the degenerative process.

Development. Rasagiline is a monoamine oxidase-B inhibitor whose dopaminergic stimulation has proved to be effective in monotherapy or in combined therapy for improving the motor symptoms in patients with PD in the initial and advanced phases. Likewise, it is also effective in diminishing motor fluctuations.

Conclusions. Comparatively, rasagiline has proved to be at least as effective as entacapone in the control of motor fluctuations. With regard to the possible effect and the neuroprotective properties of rasagiline *in vitro* and *in vivo*, it is the first pharmaceutical to have displayed a change in the developmental course of PD after 72 weeks' treatment.

Key words. Motor fluctuations. Motor symptoms. Neurodegeneration. Neuroprotection. Parkinson's disease. Rasagiline.