

**11 ABRIL**  
**DÍA MUNDIAL DEL PARKINSON**  
**NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DE LA**  
**ENFERMEDAD DE PARKINSON**



**Dra. Teresa  
Maycas Cepeda  
Servicio de Neurología  
Trastornos del movimiento  
H.U. Quirónsalud Madrid  
Universidad Europea**



1. INTRODUCCIÓN A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

2. MANEJO ACTUAL DE LA EP

3. NUEVAS PERSPECTIVAS NO FARMACOLOGICAS

4. NUEVOS TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS

Opicapona

Safinamida

Ultrasonido focal guiado por resonancia magnetica

5. NUEVOS RETOS

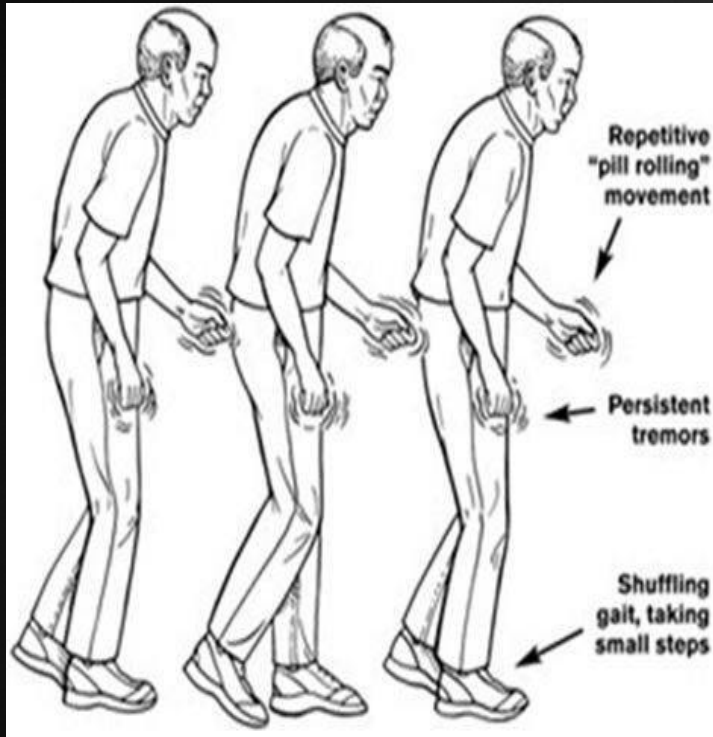
En el diagnóstico: Biomarcadores

Fármacos en estudio (nuevas formulaciones, inmunización....)

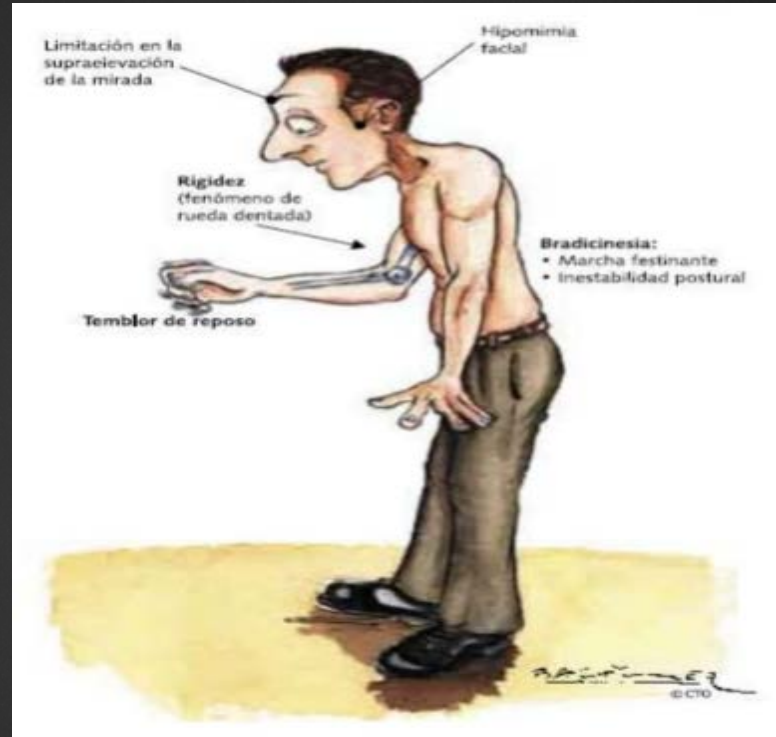
# INTRODUCCIÓN

- ▶ Segunda enfermedad Neurodegenerativa de inicio en edad adulta
- ▶ Pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigroestriada
- ▶ Síntomas:
  - ▶ Motores clásicos: Rigidez, lentitud de movimientos, temblor de reposo e inestabilidad
  - ▶ Síntomas no motores: Dolores, alteraciones urinarias, estreñimiento, trastornos del ánimo, trastornos del sueño...
  - ▶ Síntomas premotores: Trastorno del olfato, trastorno del sueño REM, estreñimiento y alteraciones anímicas
- ▶ Periodo presintomático de años o décadas sin síntomas clásicos pero con pérdida de neuronas dopaminérgicas

# SÍNTOMAS MOTORES



Temblor



Bradicinesia (lentitud)



Rigidez

# SÍNTOMAS MOTORES

Micrografía



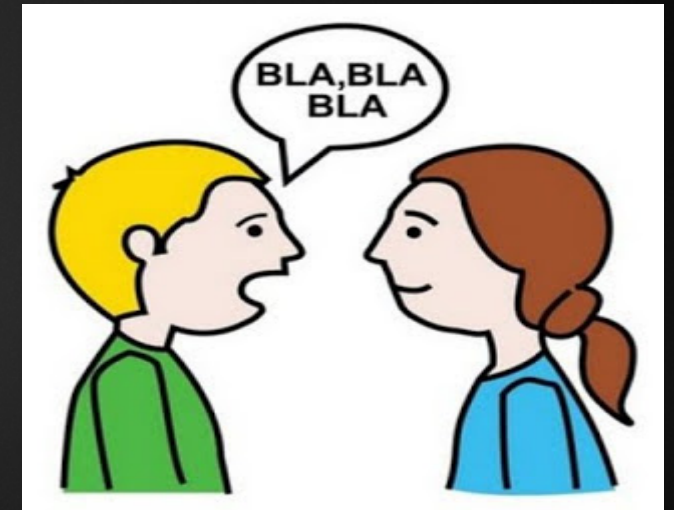
Inexpresividad facial



Alteración de la postura  
y del equilibrio



Alteraciones del habla



# SÍNTOMAS NO MOTORES

Estreñimiento



Hiposmia



Depresión



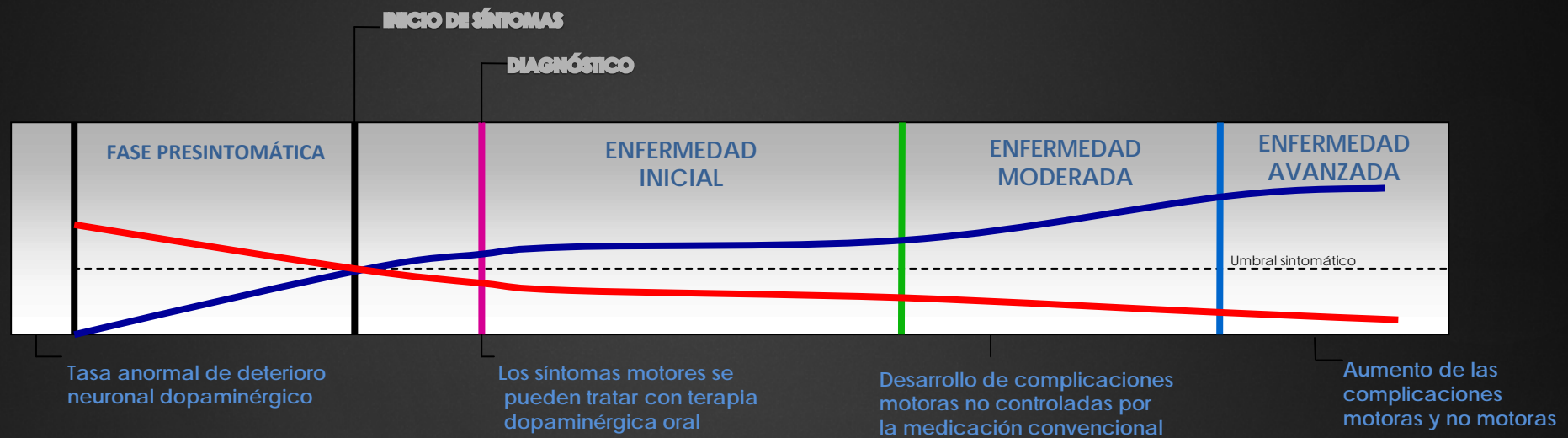
Dolor



Trastorno de la conducta del sueño REM



# Evolución de la Enfermedad de Parkinson



■ Número y funcionalidad de las neuronas dopaminérgicas

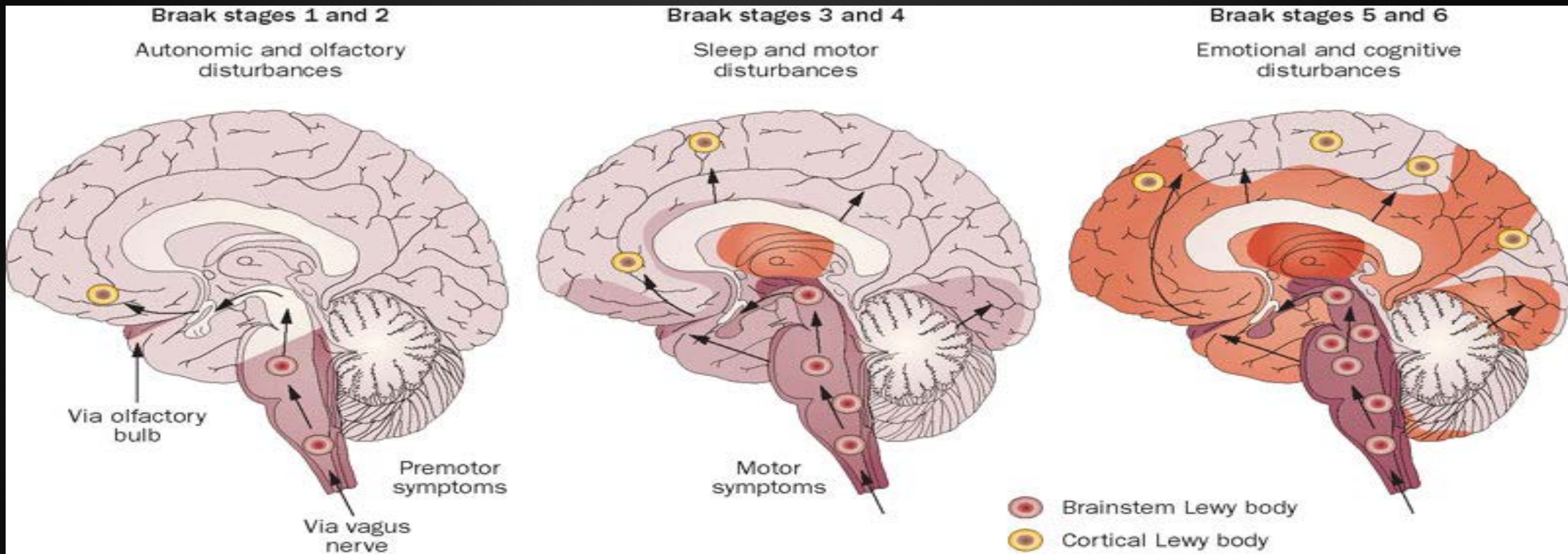
■ Severidad de la enfermedad

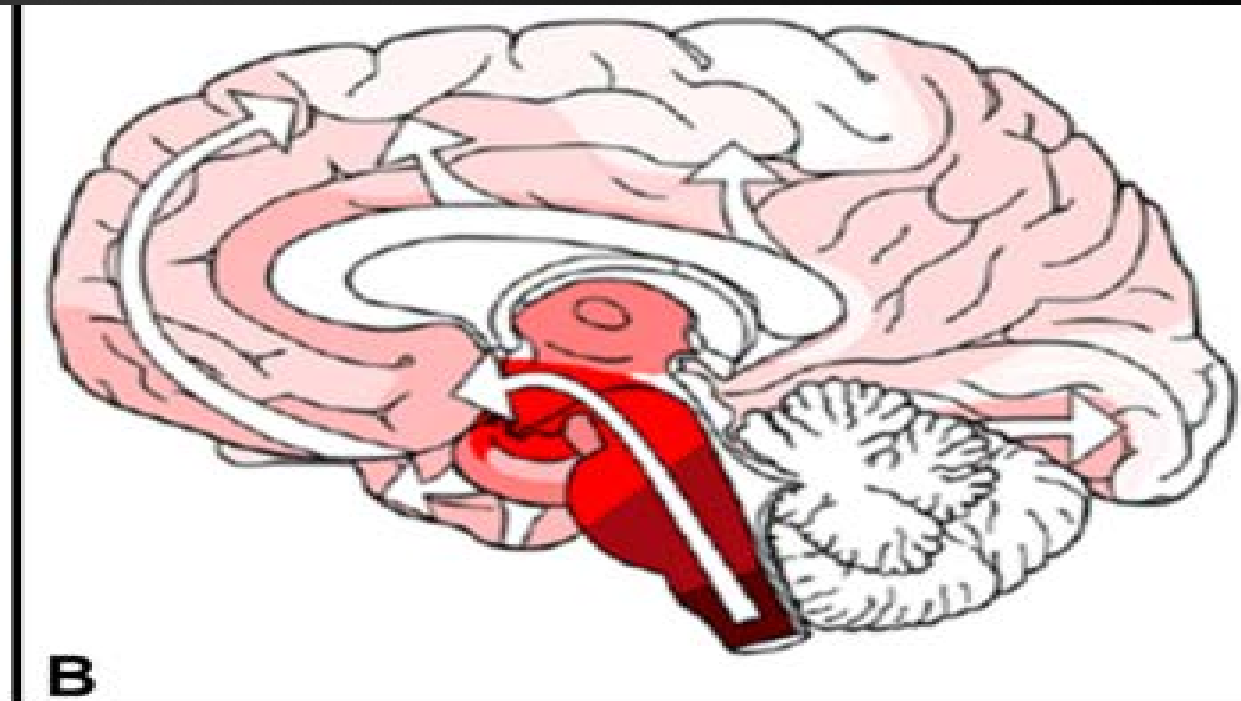
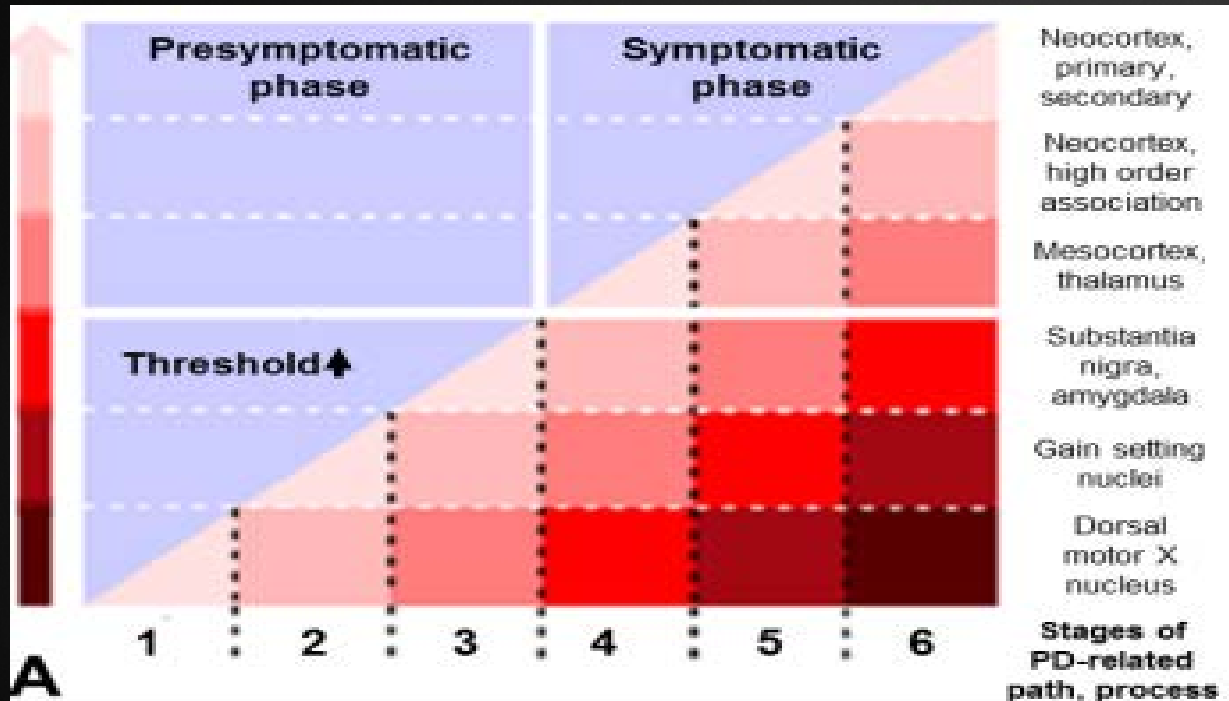
# Fluctuaciones

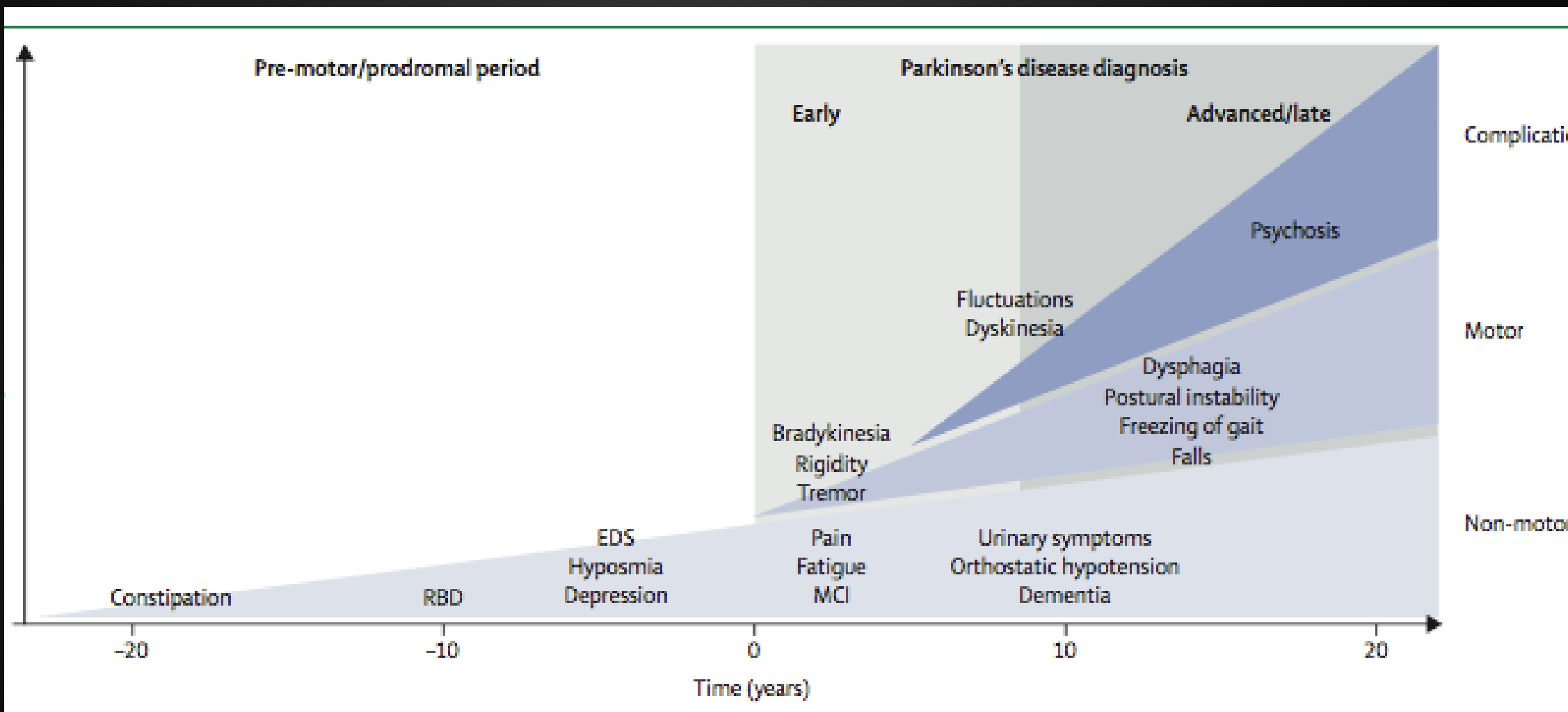




# PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD



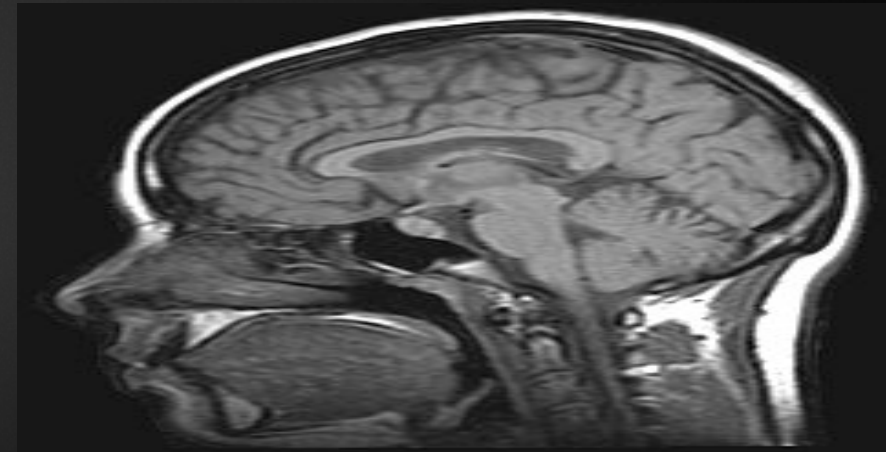




# DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico: basado en los síntomas

En la mayoría de los pacientes no son necesarias las pruebas complementarias



*\*Criterios diagnósticos del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK-PDSBB)*

## 2. MANEJO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

# Generalidades:

- ▶ Tratamiento SINTOMÁTICO encaminado a reponer dopamina
- ▶ Hasta el momento, NO existe ningún tratamiento neuroprotector
- ▶ A. Fármacoterapia para fases iniciales/moderadas de la enfermedad
  - ▶ Levodopa oral
  - ▶ Agonistas dopaminérgicos
  - ▶ Otros fármacos:
    - ▶ IMAO
    - ▶ ICOMT

# 1. Tratamiento no farmacológico

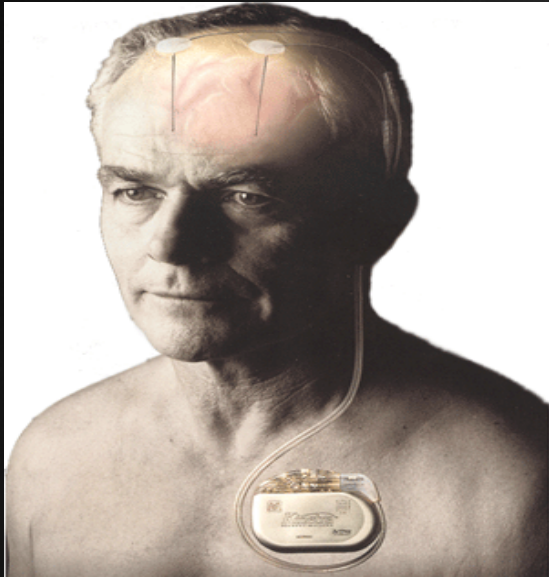


# 2. Tratamiento orales





# 3. Terapias avanzadas



Estimulación  
cerebral  
profunda



Apomorfina  
subcutánea



Levodopa  
intraduodenal

# NUEVOS TRATAMIENTOS DE RECIENTE APARICIÓN

## Fármacos aparecidos recientemente

Opicapona (ongentys)

Safinamida (xadago)

## Nuevas formulaciones de Levo Dopa

## Procedimientos recientes

Ultrasonidos focales guiado por RM (RM-FUS)

# Fármacos de reciente aparición

## 1. OPICAPONA (Ongentys®)

Inhibidor de la COMT

Asociado a Levodopa  
(Sinemet®/Madopar®)

Aumenta ON 20% respecto a  
entacapona

Indicación:

Enfermedad de Parkinson  
moderada/avanzada

Alarga la vida media de la  
levodopa para

Tratamiento de las fluctuaciones  
motoras

## 2. SAFINAMIDA (Xadago®)

Inhibidor de la MAO-B

Asociado a Levodopa/agonistas  
dopaminérgicos

Indicación:

Enfermedad de Parkinson  
moderada/avanzada

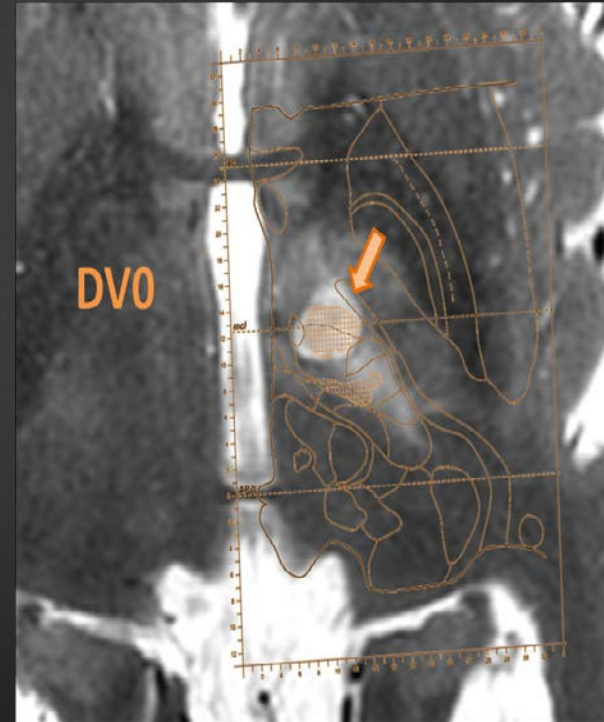
Alarga la vida media de la  
levodopa para

Tratamiento de las fluctuaciones  
motoras

## ✓ Safinamida

- ✓ Antagonista glutaminérgico, IMAOB y agonista dopaminérgico parcial
- ✓ EC sugiere mejoría de la función motora y disminución de las discinesias.
  - ✓ Cierta efecto sobre síntomas no motores
- ✓ Indicaciones: Coadyuvante a LD en pacientes con **EP moderada y avanzada**
- ✓ MOTION (mejoría motora en EP de inicio precoz con ADA) y SETTLE
  - ✓ mejoría fluctuaciones en estadio intermedio – avanzado con LD

► RM guided FUS (ultrasonido focal de alta densidad guiado por RM)

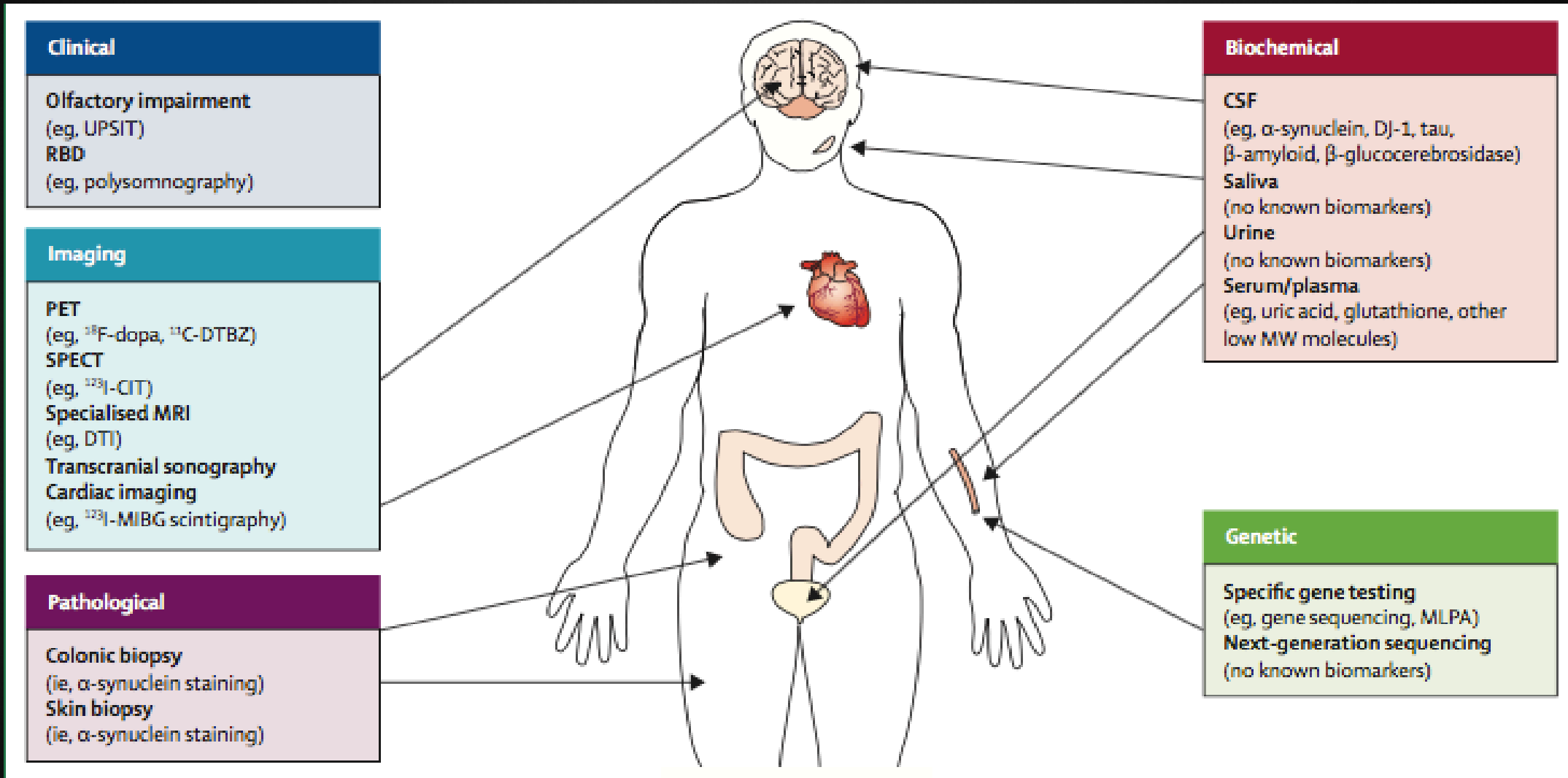


	2 Days Post FUS				3 Months Post FUS
	T2-w	T1-w	SWAN	DTI Isotropic	T2-w
Patient 1					
Patient 5					

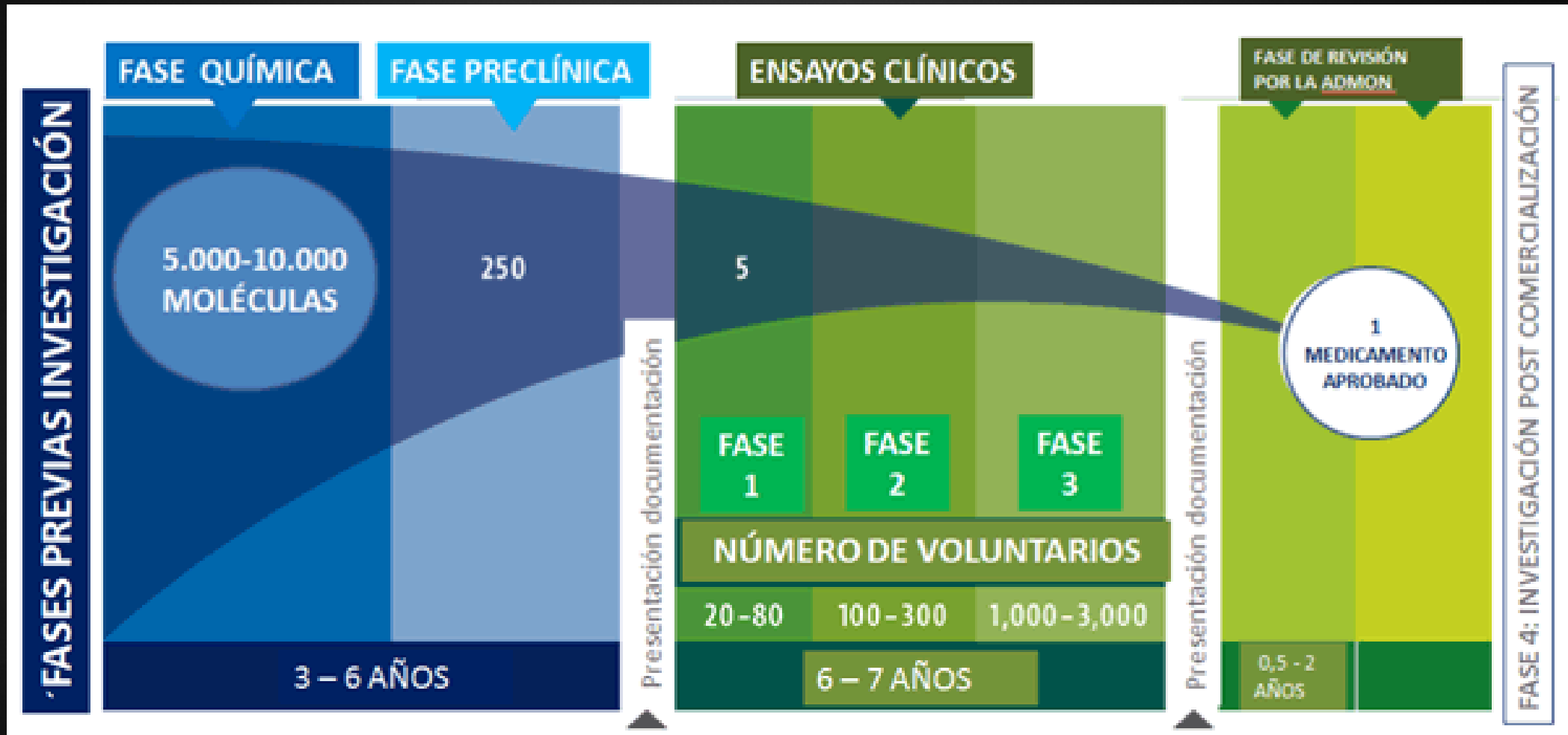
# RETOS FUTUROS EN EP

1. Diagnóstico precoz en fase presintomática  
Importancia de encontrar buenos marcadores indirectos de la enfermedad
2. Nuevas formulaciones
3. Tratamiento neuroprotector o modificador del curso de la enfermedad

# Biomarcadores potenciales



# Desarrollo de un nuevo fármaco





# Nuevas formulaciones de terapias existentes

## LEVODOPA

### IPX066 (Ritary):

Cápsula de LD que contiene LD de liberación inmediata y prolongada

Reducción significativa del tiempo OFF en EP avanzada comparada con LD de liberación inmediata (sinemet/madopar) y con LD/CD(entacapona (stalevo)

Aprobado en EEUU

### Melevodopa:

Levodopa soluble

Solo aprobado en Italia

# Nuevas formulaciones de terapias existentes

## LEVODOPA

- ▶ Levodopa inhalada (CVT-301)
  - ▶ Tratamiento de rescate del off. Efecto rápido
  - ▶ Segura a nivel pulmonar
  - ▶ FASE II
- ▶ Levodopa/carbidopa subcutanea (ND0612)
  - ▶ FASE II
  - ▶ Hasta el momento parece que ha demostrado seguridad, se sugiere mayor estabilidad de los niveles de LD y mayor reducción del tiempo off que el placebo

# Nuevas formulaciones de terapias existentes

## **APOMORFINA**

Actualmente apomorfina se emplea de manera subcutanea

Uso: Rescate del periodo off → Efecto en 10-15 minutos

Problema: Dificultad administración inyección en pacientes en off (temblor, rigidez..)

Administración oral limitada por efectos adversos y metabolismo hepático

### ▶ **Apomorfina inhalada (VR040)**

FASE II

### ▶ **Apomorfina sublingual**

Uso: Rescate del periodo off → Efecto en 10-15 minutos

Problema: Dificultad administración inyección en pacientes en off (temblor, rigidez..)

Administración oral limitada por EA y metabolismo hepatico

# Nuevas formulaciones de terapias existentes

## AMANTADINA

Único fármaco que ha demostrado un potente efecto antidiskinético

Amanatadina de liberación prolongada

Adminsitración 1 vez al día

## ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ADENOSINA A2A

Istradefylline

Aprobado en Japón. En estudio en otros países

Tratamiento fluctuaciones motoras

Tozadenant

Fase III en estudio

# Terapias modificadoras de la enfermedad

## NEUROPROTECCIÓN

Rasagilina (no)

Agonistas dopaminérgicos (no)

Ensayos más recientes (todos ellos fallidos):

Coenzima Q10

Monohidrato de creatina

Pioglitazona

Terapia génica con neurturina

# Ensayos clínicos fallidos en terapias modificadoras de la enfermedad 2013-2015

Study	Drug	Mechanism of Action	Trial Design	Subjects	Follow-up Period	Primary Outcome Measure(s)	Results
Olanow et al., 2015 <sup>6</sup>	AAV2-Neurturin (injection into bilateral SNpc and putamen)	Neurotrophic factor	Multi-center, randomized, double-blind, sham surgery-controlled, phase 2 trial	Advanced PD subjects (n = 51)	15-24 months	Change in UPDRS part 3 in practically defined "off"-state	No statistically significant difference between treated and control groups
PSG et al., 2014 (QE3) <sup>8</sup>	Coenzyme Q10 (1200 mg/d or 2400 mg/d) + vitamin E (1200 IU/d)	Bioenergetic; Antioxidant	Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	Early PD subjects not requiring dopaminergic therapy (n = 600)	16 months (or until requiring dopaminergic therapy if sooner)	Change in total UPDRS score	Prematurely terminated due to futility
NET-PD et al., 2015 (LS1) <sup>9</sup>	Creatine (10 g/d)	Bioenergetic	Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	Early PD subjects receiving dopaminergic therapy (n = 1741)	4 years (median)	Difference in decline of clinical status defined by 5 outcome measures	Prematurely terminated due to futility
Schapira et al., 2013 (PROUD) <sup>13</sup>	Pramipexole (1.5 mg/day)	D2/D3 dopamine receptor agonist	Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed-start trial	Early PD subjects not requiring dopaminergic therapy (n = 535)	15 months	Change in total UPDRS score	No statistically significant difference between early-start and delayed-start groups
NET-PD, 2015 (FS-ZONE) <sup>15</sup>	Pioglitazone (15 mg/d or 45 mg/d)	PPAR- $\gamma$ agonist	Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, futility trial	Early PD subjects on rasagiline or selegiline (n = 210)	44 weeks	Change in total UPDRS score	Futility

Abbreviations: AAV2, adeno-associated virus serotype 2; LS1, Long-term Study 1; PD, Parkinson's disease; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; PRGND, Proneurotrophin-2 Gene Modulator; QE3, Coenzyme Q10 + Vitamin E; PROUD, Pramipexole Onset of Unified Disease; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

# Limitaciones desarrollar nuevos tratamientos

A pesar de los intentos, ningún fármaco ha demostrado hasta el momento efecto modificador del curso de la enfermedad

Dificultad para encontrar un buen modelo animal que refleje cambios premotores (estadios Braak)

Enfermedad heterogénea

# Terapias modificadoras de la EP

## Estudios en curso

Compound	Company sponsor	Indication	Mode of action	Phase of development
Caffeine	Univ. Montreal, Canada	<i>Motor</i> Early PD	Adenosine-receptor antagonist	Phase 3b ongoing
Isradipine	Novartis, NIH, Univ. Chicago	<i>Motor</i> Early PD	Dihydropyridine calcium channel blocker	Phase 3b ongoing
Nicotine	German Parkinson Study Group/Parkinson Study Group US IPF, CNP, DPG, MJFF	<i>Motor</i> <i>de novo</i> PD	Cholinergic, modulation of $\alpha$ -synuclein-aggregation?	Phase 3b ongoing
Immunotherapeutic compounds				
Active immunization	Asfiris	<i>Motor</i>		Phase 2 ongoing
Passive immunization	Biogen, Roche	<i>Motor</i>		Phase 2 in planning
$\alpha$ -synuclein aggregation modulators				
NPT200-11	UCB/Neuropore	<i>Motor ?</i>		Phase I in planning
ANLE 138b	MODAG	<i>Motor ?</i>		Phase I in planning



# Estudios en curso

## Nicotina

- ▶ Estudiado en el pasado como posible tto de la EP
- ▶ Parece que la EP es menos prevalente entre fumadores
- ▶ En modelos animales la nicotina ha mostrado un cierto efecto que podría enlentecer la progresión de la neurodegeneración
- ▶ Podría también tener un efecto sintomático

esgo

# Estudios en curso

## INMUNOTERAPIA ACTIVA

- ▶ FASE I seguridad y tolerancia en pacientes con EP prez. Vacunación durante 1 años a dos dosis diferentes
- ▶ Actualmente FASE II

## INMUNOTERAPIA PASIVA

- ▶ Anticuerpos monoclonales
- ▶ Varias moléculas en estudio
- ▶ Al menos una en fase de ensayo clínico: Segura, bien tolerada, se produce un rápido descenso de los niveles de alfa sinucleína en suero

## MOLÉCULAS MODULADORAS DE LOS AGREGADOS DE ALFA SINUCLEINA

- ▶ Pequeñas moléculas con capacidad de bloquear/modular los agregados de alfa sinucleína
- ▶ Estudios + en ratón. Pendiente estudio en humanos

# Fármacos aprobados para otras enfermedades que se están ensayando en EP

Compound	Company Sponsor	Indication	Mode of action	Phase of development	Commentary
Aripiprazol	Otsuka	ICD and dyskinesia	D2-antagonist antidopaminergic	4 positive	Not useful, as it induces marked akinesia with a latency of weeks
Donepezil	Eisai	<i>Non-motor</i> dementia in PD	Acetylcholinesterase-inhibitor	3b ongoing	
Donepezil	Eisai	<i>Non-motor</i> gait, dementia in PD	Acetylcholinesterase-inhibitor	3 ongoing	
Duloxetine	Univ. Toulouse	<i>Non-motor</i> pain	SSNRI	3 ongoing	
Oxycodon/Naloxon	Mundi Pharma	Pain syndrome in PD	Opioid	3 positive	
Zonisamid	Eisai	Motor UPDRS III wearing off	Antiepileptic drug	3 positive	

A scenic view of a narrow bay with turquoise water, rocky cliffs, and pine trees under a blue sky. The water is clear and shallow, revealing the sandy bottom. The cliffs are rugged and light-colored, with sparse greenery. The sky is a deep blue with some light clouds. The overall atmosphere is peaceful and natural.

Gracias por su atención