

Una perspectiva racional y vigente del uso de los inhibidores de la enzima monoamina-oxidasa tipo B (IMAOs-B) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Silvia García,* Berenice López,** Erika Meza,* Juan Lucino Castillo,*** Asisclo de Jesús Villagómez,** Ramón Coral Vázquez**

RESUMEN

Antecedentes: la parálisis agitante se describió a principios del siglo XIX pero no fue sino hasta fines del mismo siglo cuando se acuñó el epónimo de enfermedad de Parkinson; sin embargo, hay evidencias de que esta enfermedad existía desde tiempos remotos. Puesto que aún es una enfermedad incurable, desde entonces hasta la fecha su tratamiento sigue siendo un reto, pese a los recursos terapéuticos ahora disponibles.

Objetivo: realizar una breve reseña histórica de la enfermedad y sus tratamientos y un análisis del estado actual de los inhibidores de monoamina oxidasa tipo B (IMAOs-B) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Material y métodos: estudio retrospectivo efectuado con base en la búsqueda bibliográfica en la Internet, en los servidores de Google, Pubmed y Ovid con las siguientes palabras: enfermedad de Parkinson, tratamientos de la enfermedad de Parkinson, inhibidores de monoamina oxidasa tipo B, selegilina, rasagilina y enfermedad de Parkinson; de más de 90,000 publicaciones obtenidas solamente se eligieron las que tenían información sólida y artículos médicos con un nivel de evidencia de metanálisis; se reunieron 33 publicaciones para este trabajo.

Conclusiones: se realizó una sinopsis de los diferentes tratamientos indicados a pacientes con enfermedad de Parkinson, la introducción de la L dopa y sus limitaciones en el tratamiento crónico y se hace hincapié en la prescripción racional de los IMAOs-B en este padecimiento.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, tratamiento racional, actualización, IMAOs-B.

ABSTRACT

Background: the agitans paralysis described the early 1800S but it was not until the end of the same century when coined the eponymous of Parkinson's disease; however, there is evidence that this disease there since ancient times. Since it is still an incurable disease, from then until the date your treatment remains a challenge, despite the therapeutic resources now available.

Objective: to realize a short historical review about Parkinson's disease treatments and update analysis about Monoamine Oxidase Inhibitors type B in Parkinson's disease management.

Material y Methods: We made a bibliographic search by internet into *Goglee, Pubmed and Ovid* using following key words: Parkinson's disease, Parkinson's disease options of managements, Monoamine Oxidase Inhibitors type B in Parkinson's disease, selegiline & rasagiline and Parkinson's disease. We got more of 90,000 papers, form them we chose just complete historical treatment compilation and medical articles with evidence label I or Meta analysis. At end 33 papers were chosen.

Conclusions: We made different treatments synopsis used for Parkinson's disease, the beginning of levodopa use and Monoamine Oxidase Inhibitors type B in Parkinson's disease update management.

Key words: Parkinson's disease, rational treatment, MAOIs-type B

* Coordinación de Investigación.

** División de Medicina Genómica.

*** Servicio de Neurocirugía.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

**** Unidad de Cuidos Intensivos de Adultos. Hospital Regional 1; de octubre, ISSSTE.

Recibido: 29 de noviembre, 2010. Aceptado: febrero, 2011.

Este artículo debe citarse como: García S, López B, Meza E, Castillo JL, Villagómez AJ, Coral-Vázquez R. Una perspectiva racional y vigente del uso de los inhibidores de la enzima monoamina-oxidasa tipo B (IMAOs-B) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Med Int Mex 2011;27(2):168-178.

Correspondencia: Dra. Silvia García. CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. Av. Coyoacán y Félix Cuevas. México 03100, DF.

La descripción de la enfermedad de Parkinson como una entidad nosológica se atribuye al ilustre médico inglés James Parkinson; sin embargo, es difícil admitir que la enfermedad apareció por primera vez durante la transición de los siglos XVIII al XIX, pese a que hubo quienes así lo aseveraron e inclusive inculparon a los factores ambientales deletéreos producidos por la industrialización de Europa durante la Revolución Industrial como causa de la enfermedad; más allá de ello existen evidencias históricas sólidas de documentos antiguos que hacen referencia a personas con síntomas que podrían corresponder al padecimiento.

Con independencia del momento histórico en que apareció la enfermedad, su tratamiento ha sido un reto para los médicos de todos los tiempos hasta el momento actual en que hemos mejorado la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Parkinson y alargado, por unos años, su esperanza de vida, porque no es posible curar la enfermedad. Hemos atestiguado la forma en que se comportan el padecimiento y los tratamientos ensayados.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson ha tenido modificaciones decisivas en diferentes épocas, dependientes del conocimiento empírico científico de la enfermedad en cada momento histórico. Uno de los primeros tratamientos “médicos” está documentado en escritos vedas (2000-1500 aC) donde se describen personas “temblorosas” con dificultad para la concentración del pensamiento y para quienes se aconsejaban la planta *Mucura pruriens*, (familia de las fabáceas) que contiene alrededor de 3% de L-Dopa. (Figura 1) Para el siglo XIX Jean-Martin Charcot, el padre de la neurología moderna, inventó y recomendó una silla en que el paciente debía ser mecido, también ideó un arnés para colgar y columpiar en el aire a los pacientes; también recomendó el uso de estímulos eléctricos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Figuras 2-5). Utilizó la *Hyoscyamina* (escopolamina) (Figura 6) con la que se observó disminución del temblor, lo que generó que hasta la fecha se utilicen las sustancias con propiedades anticolinérgicas.

En el Manual de Enfermedades del Sistema Nervioso (Manual of Diseases of the Nervous System de 1886 y 1888) escrito por WR Gowers (Figura 7) se lee: “En mi propia experiencia, el arsénico y la indian hemp (marihuana), la última, algunas veces combinada con opio son de mayor utilidad”. En ese momento se iniciaron los tratamientos quirúrgicos de la enfermedad de Par-



Figura 1. *Mucura pruriens*, (familia de las fabáceas) que contiene alrededor de 3% de L-Dopa.



Figura 2. Jean-Martin Charcot (1825-1893). Trabajó en el Hospital de Salpêtrière en París: uno de los neurólogos más ilustres de la historia.

kinson, entre otras cosas fomentados por la ineficacia de los tratamientos disponibles. Estos procedimientos desaparecieron cuando se dispuso de la L-dopa porque que se supuso que este medicamento sería la respuesta para los pacientes con enfermedad de Parkinson. Como no fue el caso se ha retomado la alternativa quirúrgica desde hace algunas décadas.

En 1919 Tretiakoff realizó la primera publicación anatomopatológica de la enfermedad donde asentó que la



Figura 3. Silla con brazos utilizada en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson.



Figura 5. Arnés colgante, se utilizaba para el tratamiento de varias anomalías neurológicas



Figura 4. Tratamiento con estímulos eléctricos



Figura 6. Hyoscyamina (escopolamina) Belladonna

lesión básica se localizaba en la “sustancia nigra”, porción mesencefálica de color oscuro, producto del alto contenido en hierro de las neuronas.

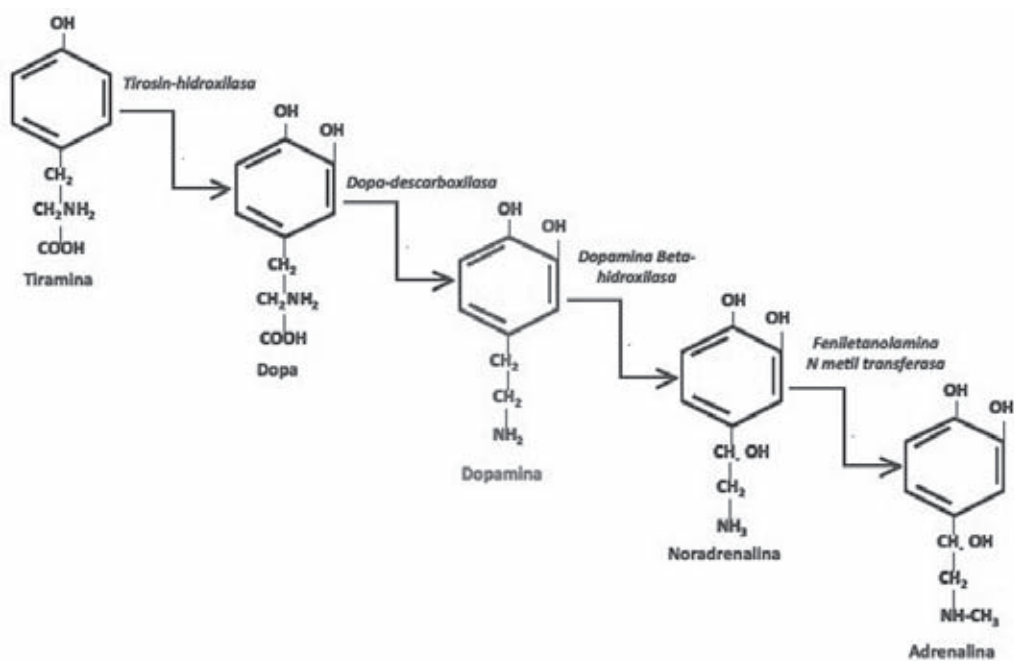
Arvid Carlsson (Figura 8), en 1956, reprodujo un modelo experimental de parkinsonismo en conejos tratados con reserpina. Este investigador estableció que la noradrenalina y dopamina estaban disminuidas en la enfermedad de Parkinson (la dopamina era conocida desde 1913 cuando Marcus Guggenheim la sintetizó) y sostuvo que la dopamina se comportaba y cumplía los criterios de un neurotransmisor y no era sólo uno de los pasos metabólicos para la producción de noradrenalina (Esquema 1) y que los síntomas parkinsonianos se debían a su disminución, ello le valió el premio Nobel, casi 50 años después, en el año 2000. (Figura 9)



Figura 7. William R. Gowers (1845-1915)



Figura 8. Arvid Carlsson (1923-)



Esquema 1. Síntesis de las aminas biogénicas



Figura 9. Arvid Carlsson (recibiendo el premio Nobel 2000)

En 1960 Hornykiewicz y Birkmayer, en la misma línea de Carlsson, demostraron que los cerebros de pacientes que padecieron enfermedad de Parkinson tenían 80 a 90% menos dopamina, comparados con cerebros sin la enfermedad pareados en edad y sexo, con lo que se dedujo que la administración de esta sustancia podría aliviar a estos enfermos. Fue hasta 1967 cuando (1918-1977) (Figura 10) se administró en forma de su precursor L Dopa en dosis crecientes por vía oral, y se obtuvo un método terapéutico efectivo.

Fue en el decenio de 1960 cuando los investigadores identificaron de manera irrefutable al menos un defecto distintivo de la enfermedad: la pérdida selectiva de neuronas productoras de dopamina, sustancia fundamental en los circuitos cerebrales implicados en el control del movimiento. Para entonces, parecía que el problema terapéutico estaba resuelto; esto es, sí faltaba una sustancia y ésta sustituía el problema de manejo que, sin embargo, a la fecha sigue lejos de alcanzarse.

En las décadas subsecuentes se han ensayado diferentes compuestos, pero la L-Dopa sigue siendo el pilar terapéutico en la enfermedad de Parkinson. A pesar de que



Figura 10. George Constantin Cotzias (1918-1977)

se ha logrado mejor control de la enfermedad y aumentar la esperanza de vida de estos pacientes, la resistencia experimentada por muchos y los efectos indeseables encontrados con el tratamiento crónico de este fármaco en otros han limitado su prescripción y han fomentado la búsqueda de otros tratamientos, idealmente curativos, de la enfermedad.

La L-dopa es un precursor de dopamina que requiere acceder al sistema nervioso central sin ser transformada en la sangre periférica a dopamina; además, también precisa del aparato metabólico de la neurona pre-sináptica en el SNC para su biotransformación a dopamina. De manera teórica es la forma más “fisiológica” para restaurar la deficiencia de este neurotransmisor en los circuitos nigroestriales. La respuesta terapéutica favorable a este fármaco ocurre en 94 y 100% de los sujetos con enfermedad de Parkinson y es tan importante que se ha incluido en los criterios diagnósticos de la enfermedad. Además, suele predecir la respuesta a la administración crónica del medicamento; sin embargo, los falsos negativos son hasta 40% en enfermedad de Parkinson temprana, lo que advierte una importante limitación como herramienta diagnóstica.¹

Su gran desventaja estriba en el tratamiento crónico; de 40 a 80% de los consumidores de levodopa padecerán discinesias luego de 5 a 10 años de tratamiento. Esta temida e incapacitante complicación sucede con más frecuencia en los pacientes en quienes se inició la enfermedad antes de los 45 años de edad, o en quienes requieren dosis altas en fases tempranas de la enfermedad y en quienes la han consumido durante un periodo largo.²

Esto ha limitado la prescripción de este fármaco que, aunque es muy eficaz para el control de la enfermedad de Parkinson, tiene grandes desventajas a largo plazo. Por eso la indicación de levodopa como tratamiento en enfermedad temprana se limita a pacientes que no toleren o no consiguen un beneficio clínico suficiente a sus demandas con otros fármacos. Es un hecho que la mayoría de los pacientes con enfermedad de Parkinson recibirán este medicamento en algún momento de su enfermedad.

Monoaminooxidasas (MAOs)

Las monoaminooxidasas son enzimas primordiales en las fases iniciales de la transformación metabólica de las catecolaminas e indolaminas. Estas enzimas catalizan la oxidación de monoaminas y la degradación de neurotransmisores amínicos, se localizan en la membrana externa de la mitocondria. Esta función la realizan catalizando la desaminación oxidativa de las monoaminas (proceso dependiente de oxígeno) y así eliminar un grupo amino de la molécula y generar aldehído y amonio.

Estas enzimas se distribuyen en todo el organismo, particularmente en el encéfalo, hígado y riñón. Existen dos isoenzimas (A y B) cuyas concentraciones son diferentes en las distintas células del sistema nervioso central y en los tejidos periféricos. En el encéfalo se encuentran ambas isoenzimas MAO-A y MAO-B y es significativo que se localizan neuronas y células gliales; fuera del sistema nervioso central la MAO-A se ubica en el hígado, tubo gastrointestinal y en la placenta y la isoenzima MAO-B en la sangre y las plaquetas.

Ambas MAOs son vitales para la inactivación de los neurotransmisores monoaminérgicos; la serotonina, norepinefrina y adrenalina son degradadas principalmente por la MAO-A en tanto que la fenetilamina es degradada por la MAO-B, ambas degradan a la dopamina.

Existen fármacos que inactivan selectivamente cada isoenzima (MAO-A o MAO-B) y otras que lo hacen en ambas; a este grupo de fármacos de manera coloquial se les

denomina “*IMAOs*” (inhibidores de monoaminooxidasas). Su indicación inicial y más difundida fue como antidepresivos, particularmente los inhibidores de la isoenzima A.

En el tratamiento de la enfermedad de Parkinson los IMAOs-B (selegilina, rasagilina) son los que más se han indicado. La rasagilina no genera metabolitos anfetamínicos, en ambas se ha demostrado efecto antiapoptótico. A la fecha, la selegilina no tiene evidencia contundente que avale efectos benéficos a largo plazo³ por lo que los esfuerzos se han centrado en rasagilina como una posibilidad promisorio que deberá evaluarse en el tiempo.^{4,5}

Inhibidores de monoamina oxidasa-B y su efecto en la progresión de la enfermedad de Parkinson

La meta en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson es encontrar el esquema que cure el padecimiento o que al menos retrase su progresión, a través de sustancias “neuroprotectoras” o mejor aún terapias que “restauren” el cerebro enfermo.

Por desgracia, aún no contamos con un tratamiento que remedie la enfermedad y aunque se ha ensayado la restauración neuronal con trasplantes homólogos de células de la corteza suprarrenal y de células tallo, los resultados hasta ahora son poco alentadores.⁶

En lo relativo a la “neuroprotección” se han propuesto varias estrategias para lograr tal cometido, como: *disminuir el estrés oxidativo, la excitotoxicidad, el estrés proteolítico, ya sea inhibiendo la producción de proteínas anormales (como alfa sinucleína) o aumentando su depuración, y modificar las señales apoptóticas*. Para lograr tales objetivos se han experimentado múltiples fármacos con resultados muy variables. Entre estos está el grupo de los inhibidores de monoaminooxidasa B motivo de esta revisión.

El efecto primario de los inhibidores de la monoaminooxidasa B (IMAO-B) es bloquear una de las enzimas que interviene en la degradación de la dopamina en la hendidura sináptica y con ello extender su disponibilidad biológica y el efecto sintomático sobre la enfermedad de Parkinson, aunque tal efecto es moderado.^{7,8,9}

Si bien hubo algunas evidencias que planteaban la posibilidad de que selegilina (el primer medicamento de este género utilizado clínicamente) asociada a levodopa aumentaba la mortalidad de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Estudios subsecuentes demostraron la segu-

ridad de este medicamento,¹⁰ lo que permitió continuar el estudio de las posibilidades neuroprotectoras de los IMAOs.

La utilidad para mitigar los síntomas de la enfermedad de Parkinson de este grupo de medicamentos está probada, aunque es significativamente menor que la levodopa. Puede indicarse en cualquier etapa de la enfermedad, con bastante seguridad; sin embargo, su real potencial estriba en la posibilidad de que modifiquen favorablemente la historia natural de la enfermedad, eventualidad alrededor de la cual se investigan estos fármacos.

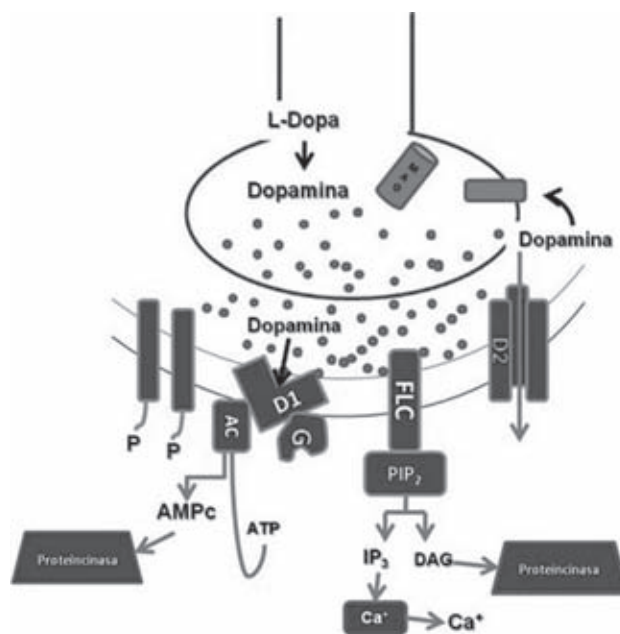
A mediados del decenio de 1980 Birkmayer y su grupo¹¹ publicaron un estudio observacional retrospectivo y encontraron aumento en la supervivencia de los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con selegilina. Esta observación abrió muchas expectativas y dio origen a muchas investigaciones ulteriores al respecto. Se planteó con solidez la teoría de un efecto neuroprotector de este grupo de fármacos.

Un punto clave en este contexto fue ofrecer una explicación convincente del mecanismo a través del cual este grupo de moléculas podía ofrecer tal beneficio; en 1983, en la revista *Science*¹² se publicó que los adictos a la heroína desarrollaron parkinsonismo grave, atribuido a un contaminante de la droga denominado *1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina* (MPTP). El punto relevante es que ésta era biotransformada por acción de la MAO-B a una sustancia neurotóxica: el ión 1-metil-4 de fenilpiridina (MPP) con selectividad para las neuronas dopaminérgicas, molécula responsable de tal efecto mortal. (Esquemas 2, 3 y 4)

Este conocimiento sentó las bases para considerar la posibilidad de un mecanismo similar de neurotoxicidad “endógena” en la enfermedad de Parkinson y que éste sea desencadenado por una toxina ambiental (hasta el momento no identificada); en tales circunstancias los IMAO-B pueden ser eficaces como protectores neuronales.

Estudios posteriores han señalado otros mecanismos neuroprotectores, los IMAOs-B, entre los más importantes se les ha demostrado un efecto antiapoptótico *in vitro* e *in vivo*.^{13,14} (Cuadro 1)

Los dos IMAOs indicados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson son: selegilina y rasagilina, el primero se metaboliza a desmetilselegilina y el segundo a aminoindane. Ambos metabolitos intervienen de manera diferente en los efectos protectores de estas sustancias.

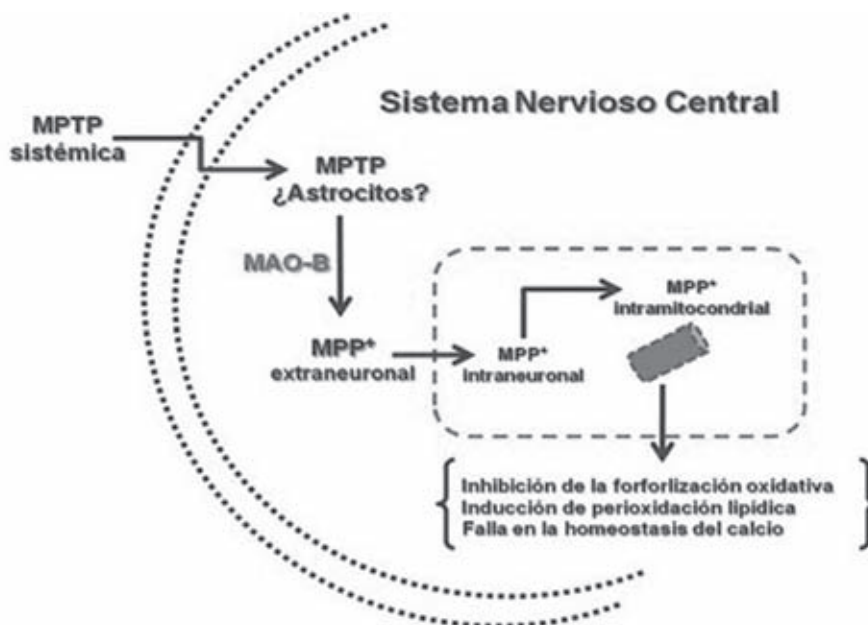


D1	Receptores para dopamina tipo 1
D2	Receptores para dopamina tipo 2
AMPc	Adenocin monofosfato cíclico
APT	Trifosfato de adenosina
PIP ₂	Bisfosfato del fosfatidilinositol
Ca ⁺	Moléculas de calcio
IP ₃	D-Mio-Inositol-1,4,5-Trisfosfato
DAG	Diaglicérol
FLC	Fosfatidilinositol-lipasa
G	Proteínas G
P	Fosfatos

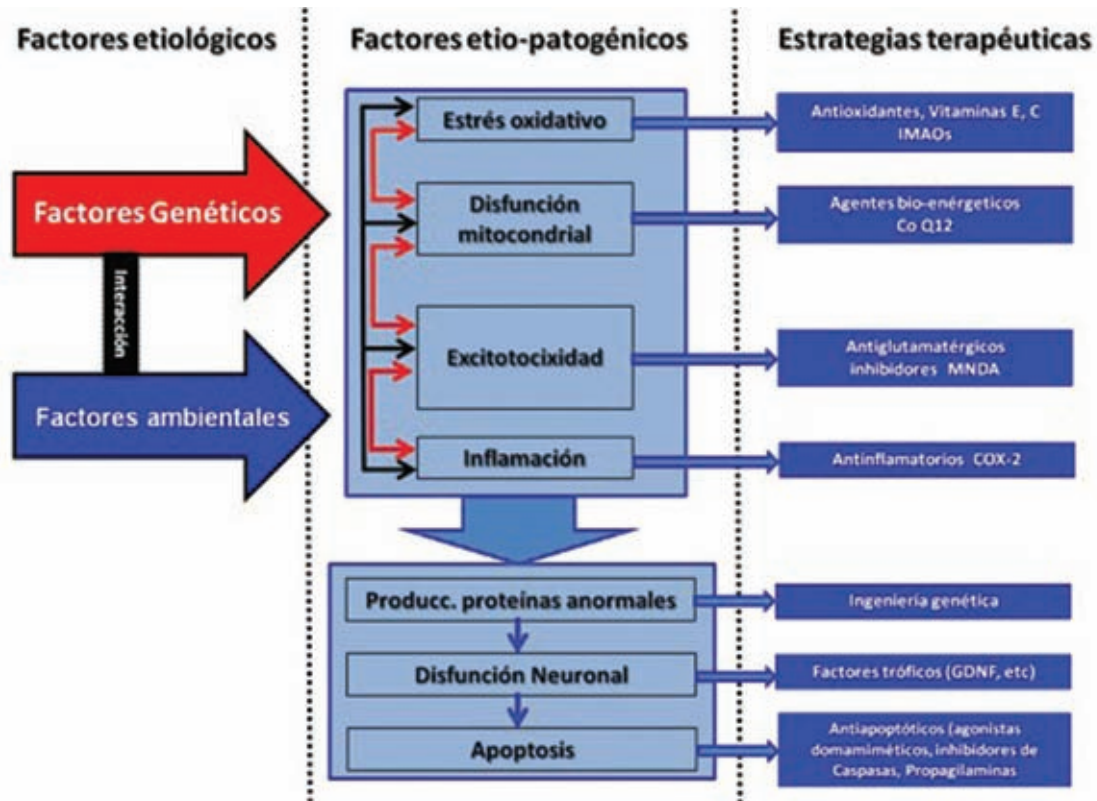
Esquema 2. Mecanismos pre y post sinápticos de transmisión dopaminérgica

Esto ha permitido suponer que el efecto inhibitorio sobre la MAO-B podría no ser el mecanismo cardinal en el efecto neuroprotector.⁴ También se sabe que la incorporación de un anillo de propargilamina en ambas moléculas y su unión a 3-fosfato-deshidrogenasa de glicaraldehído evita la traslocación al núcleo donde es inhibida la suprarregulación transcripcional de las proteínas Bcl-2, SOD-2 y glutatión, lo que podría traducir una limitada producción de proteínas anómalas.^{15,16,17}

Su eficacia en la disminución de los síntomas de la enfermedad se atribuye al incremento de las concentraciones sinápticas de dopamina determinadas por la inhibición de su catabolismo mediado por MAO-B. Es menor que la levodopa; los IMAOs-B son actualmente medicamentos aprobados en todo el mundo para el tratamiento de pa-



Esquema 3. Hipótesis de neurotoxicidad mediada por MAO-B. MPTP(1-metil-4-fenil1,2,3,6-tetrahidropiridina) es metabolizada por MAO-B a MPP (ión de 1-metil-4 de fenilpiridina)



Esquema 4. Esquema de los eventos etiopatogénicos conocidos y las posibles estrategias neuroprotectoras

Cuadro 1. Estrategias para lograr un efecto "neuroprotector" en enfermedad de Parkinson

Disminuir el estrés oxidativo
Disminuir la ototoxicidad
Disminuir el estrés proteolítico
- Disminuyendo producción proteínas anormales
- Aumentando su remoción

cientes con enfermedad de Parkinson. Suelen indicarse en etapas tempranas y a largo plazo de la enfermedad, más que por sus efectos antiparkinsonícos por su potencial efecto neuroprotector.

Selegilina

El beneficio potencial del tratamiento temprano con IMAO-B fue apoyado por ensayos clínicos entre los que destaca DATATOP que mostró un retraso en la necesidad de levodopa entre 9 y 12 meses en los pacientes que incluyeron en el tratamiento la selegilina.¹⁸ Este hallazgo fue inicialmente interpretado como que tal retraso se debía a una dilación en la pérdida de neuronas nigrales; sin embargo, el efecto favorable en los síntomas, que había sido bien demostrado, era una limitación para tal conclusión, ya que tal retraso podría atribuirse a un efecto sintomático exclusivamente.

El estudio SINDEPAR¹⁹ trató de aclarar y diferenciar el efecto sintomático *versus* el retraso en la progresión. Se trató de un estudio con asignación al azar y ciego de cuatro grupos: selegilina + levodopa; placebo-selegilina + levodopa; selegilina + bromocriptina; y placebo-selegilina + bromocriptina. Como variable dependiente se definió la modificación de la puntuación de UPDRS entre el inicio y el final del estudio que duró 14 meses. Los grupos tratados con selegilina mostraron una reducción significativa de las evaluaciones de UPDRS, desafortunadamente no fue posible dilucidar si esto ocurría como consecuencia de una modificación real en la progresión de la enfermedad o sólo era un beneficio sintomático de larga duración.

En este mismo sentido se dio seguimiento a la cohorte de pacientes incluidos en el estudio DATATOP para valorar el fenómeno de congelamiento (*freezing*),²⁰ aunque se demostró que los pacientes tratados con selegilina tuvieron mejores resultados, que se confirmaron con otras investigaciones en el mismo sentido.²¹ A pesar de que no existen datos indirectos que apoyen cierto efecto protec-

tor de la selegilina en la progresión de la enfermedad de Parkinson, el beneficio no ha sido demostrado de manera incontrovertible, pero tampoco ha sucedido lo contrario.

Rasagilina

En lo concerniente a rasagilina, medicamento que salió al mercado posteriormente, y su posible efecto favorable en la progresión de la enfermedad de Parkinson fue evaluado en el estudio TEMPO,⁹ en esta investigación se reclutaron pacientes con enfermedad de Parkinson en estadios tempranos y se asignaron al azar a dos grupos. A uno se le administró rasagilina y al otro placebo, ambos en diferentes momentos del ensayo. Los pacientes que recibieron rasagilina en estadios tempranos de la enfermedad obtuvieron mejores puntuaciones en la UPDRS en relación con los que la iniciaron más tardíamente, lo que indirectamente hace concluir que existe un efecto favorable en la progresión de la enfermedad; sin embargo, otra explicación es que estos beneficios sólo sean el resultado de un efecto sintomático retardado y acumulativo.

Otro estudio para evaluar el efecto de rasagilina en la progresión de la enfermedad es el ADAGIO.²² En este estudio se realizaron dos etapas; en la primera, al azar y ciega, se seleccionaron dos grupos: uno que se trató con placebo y otro con rasagilina a 1-2 mg al día durante nueve meses. Posteriormente, ambos grupos fueron tratados con rasagilina a la misma dosis por espacio de nueve meses más. Las puntuaciones de UPDRS al final de cada etapa y de cada grupo fueron la variable de impacto. En todas la evaluaciones los grupos tratados con rasagilina tuvieron mejores puntuaciones, y en el grupo que todo el tiempo estuvo con el medicamento hubo una mejoría significativa en relación con el que inicialmente recibió placebo.

Los estudios comentados apoyan la utilidad de este grupo de fármacos como neuroprotectores en la enfermedad de Parkinson; sin embargo, los datos no son concluyentes y serán nuevos ensayos clínicos y el tiempo quienes definan el perfil de este medicamento.^{23,24}

Inhibidores de la monoaminoxidasa B en el tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad de Parkinson en etapa temprana y a largo plazo

En los ensayos clínicos que comparan la administración de IMAO-B con otros tipos de medicación en pacientes con Parkinson en etapa temprana para evaluar su papel en esta fase de la enfermedad, los resultados mostraron

que los IMAO-B fueron menos efectivos en disminuir los síntomas de la enfermedad de Parkinson en comparación con la levodopa y que los agonistas dopaminérgicos. En su favor puede señalarse que pueden reducir las fluctuaciones motrices, en comparación con la levodopa, aunque no se compararon con los agonistas dopaminérgicos. Los IMAO-B, sin embargo, tienen menos efectos secundarios graves que algunos agonistas dopaminérgicos.

Las ventajas tempranas del tratamiento con IMAO-B las respaldan las investigaciones que demuestran un retraso en la necesidad de levodopa en pacientes que iniciaron el tratamiento con selegilina. Esto se interpretó como un retraso en la progresión de la enfermedad, hecho que sigue siendo un punto de desacuerdo.²⁵

Lees, en 1995, publicó que el tratamiento temprano con IMAO-B se asocia con disminución en la supervivencia de estos enfermos; esto suscitó una controversia en relación con su indicación temprana, que pronto se resolvió a favor de estos medicamentos.^{10,26,27}

Ives y su grupo,¹⁰ en un metanálisis, mostraron las ventajas de los IMAOs en la etapa temprana de la enfermedad de Parkinson porque además del efecto sintomático pueden disminuir las temibles fluctuaciones motoras en etapas más tardías de la enfermedad.

Macleod y sus colaboradores, en 2005,²⁸ realizaron otro metaanálisis donde incluyeron ensayos que comparaban el tratamiento con IMAO-B durante al menos un año y el efecto en el control de los síntomas de la enfermedad de Parkinson en etapas tempranas y llegaron a resultados benéficos similares.

Una vertiente para la prescripción de este grupo medicamentos se finca en que, si bien tradicionalmente el inicio de medicamentos antiparkinsonianos está restringido a pacientes con limitaciones para realizar actividades de la vida diaria, el advenimiento de fármacos más seguros y mejor tolerados obliga a reconsiderar esta postura. La indicación de IMAOs-B es una opción en tales circunstancias, sobre todo en pacientes mayores de 70 años, con trastornos del ánimo o cognitivos.²⁹

CONCLUSIONES

Los IMAO-B son una buena alternativa para el tratamiento en etapa temprana de la enfermedad de Parkinson. En los estudios hasta ahora publicados han demostrado retrasar la necesidad de levodopa en el tratamiento de estos enfermos.

Hay indicios que sustentan que pueden reducir la tasa de las fluctuaciones motoras. Su utilidad en la disminución de los síntomas de la enfermedad de Parkinson es más débil que la que producen los agonistas dopaminérgicos, pero con menos efectos secundarios graves, en especial con los agonistas más viejos. Son una excelente opción cuando se pretende retrasar o limitar la exposición a la levodopa, como ocurre en pacientes jóvenes. Se requieren más investigaciones que permitan definir si la disminución en la frecuencia de fluctuaciones motoras permanece a largo plazo. Estudios subsecuentes podrán definir la utilidad entre rasagilina, levodopa y otros tratamientos dopaminérgicos. En la actualidad se encuentra en marcha el estudio PDMED (Parkinson's Disease MED trial Schema), coordinado por la Universidad de Birmingham, donde participan 91 centros, esperamos que aporte los conocimientos suficientes para que se definan algunas cuestiones que quedan pendientes. http://www.pdmed.bham.ac.uk/documents/Schema_protocol_7.pdf

BIBLIOGRAFÍA HISTÓRICA RECOMENDADA

1. History, Progress, and Current treatment of Parkinson's disease. 1817-2002. Disponible en: <http://www.rafinck.com/downloads/parktalk.doc>
2. Historia: La enfermedad. Asociación Parkinson Madrid. Disponible en: <http://www.parkinsonmadrid.org/historia.asp>
3. Mulheam RJ. The shaking palsy. The history of Dr. James Parkinson. Disponible en: <http://www.parkinsons.ca/Week12.htm>
4. Parkinson's disease. Disponible en: http://sulcus.berkeley.edu/mcb/165_001/papers/man

REFERENCIAS

1. Albanese A, Bonuccelli U, Brefel C, Chaudhuri KR, et al. Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46:92-230.
2. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001;16(3):448-458.
3. Impact of deprenyl and tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP subjects not requiring levodopa. Parkinson Study Group. *Ann Neurol* 1996;39(1):29-36.
4. Maruyama W, Akao Y, Carrillo MC, Kitani K, et al. Neuroprotection by propargylamines in Parkinson's disease: suppression of apoptosis and induction of prosurvival genes. *Neurotoxicol Teratol* 2002; 24:675-682.
5. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol* 2005;62(2):241-248.

6. Shingo T, Date I, Yoshida H, Ohmoto T. Neuroprotective and restorative effects of intrastriatal grafting of encapsulated GDNF-producing cells in a rat model of Parkinson's disease. *J Neurosci Res* 2002;69:946-954.
7. Rabey JM, Sagi I, Huberman M, et al. Rasagiline mesylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double-blind study as adjunctive therapy to levodopa. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:324-330.
8. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. A comparative randomized study of rasagiline versus placebo or entacapone as adjunct to levodopa in Parkinson's disease (PD) patients with motor fluctuations (the LARGO Study). On behalf of the LARGO Study Group. *Eur J Neurol* 2003;10:234-244.
9. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002;59:1937-1943.
10. Ives NJ, Stowe RL, Marro J, et al. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *BMJ* 2004;329:593.
11. Birkmayer W, Knoll J, Riederer P, Youdim MBH, Hars V, Marton J. Increased life expectancy resulting from addition of (-) deprenyl to Madopar treatment in Parkinson's disease: A long term study. *Journal of Neural Transmission* 1985;64(2):113-127.
12. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine- analog synthesis. *Science* 1983;219:979-980.
13. Olanow CW. Selegiline: current perspectives on issues related to neuroprotection and mortality. *Neurology* 1996;47(6 suppl 3):S210-S216.
14. Olanow CW. Rationale for considering that propargylamines might be neuroprotective in Parkinson's disease. *Neurology* 2006;66(10 suppl 4):S69-S79.
15. Tatton W, Chalmers-Redman R, Tatton N. Neuroprotection by deprenyl and other propargylamines: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase rather than monoamine oxidase B. *J Neural Transm* 2003;110:509-515.
16. Carlile GW, Chalmers-Redman RME, Tatton NA, Borden KLB. Reduced apoptosis after nerve growth factor and serum withdrawal: conversion of tetrameric glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase to a dimer. *Mol Pharm* 2000;57:2-12.
17. Hara MR, Thomas B, Cascio MB, Fujimuro M, et al. Neuroprotection by pharmacologic blockade of the GAPDH death cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:3887-3889.
18. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993;328:176-183.
19. Olanow CW, Hauser RA, Gauger L, Malapira T, et al. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;38:771-777.
20. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, Przedborski S, Jankovic J, Stern M, Tanner C; Parkinson Study Group. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001;56:1712-1721.
21. Pålhagen S, Heinonen E, Häggglund J, Kaugesaar T, Mäkilola O, Palm R; Swedish Parkinson Study Group. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. *Neurology* 2006;66:1200-1206.
22. Olanow CW, Hauser R, Jankovic J, 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;23:2194-2201.
23. Schapira AHV, Olanow CW. Neuroprotection in Parkinson Disease: Mysteries, Myths, and Misconceptions. *JAMA* 2004;291(3):358-364 (doi:10.1001/jama.291.3.358).
24. Caslake R, Macleod A, Ives N, Stowe R, Counsell C. Inhibidores de monoaminooxidasa B versus otros agentes dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson temprana In: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
25. Calne DB. Selegiline in Parkinson's disease. *BMJ* 1995;311(7020):1583-1584.
26. Lees AJ, Abbott R, Banerji N, Barrie M, et al. Comparison of therapeutic effects and mortality data of levodopa and levodopa combined with selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. *BMJ* 1995;311(7020):1602-1607.
27. Breteler MM. Selegiline, or the problem of early termination of clinical trials. The clinical questions are not well answered, and probably never will be. *BMJ* 1998;316(7139):1182-1183.
28. Macleod AD, Counsell CE, Ives N, Stowe R. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. [Art. No.: CD004898. DOI: 10.1002/14651858.CD004898.pub2]
29. Schapira AHV. Present and future drug treatment for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1472-1478. doi: 10.1136/jnnp.2004.035980