

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Dirección regional Huetar Atlántica, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlin, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad Maria Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com

ENTIDAD EDITORA



SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón, Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Safinamida como tratamiento complementario al levodopa para la enfermedad del Parkinson en fase media o avanzada

Safinamide as a complementary treatment with levodopa for Parkinson's disease in the middle or advanced stages



¹**Dra. Christa Mc Donald Molina**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-3011-9462>

²**Dra. Stephanie Tully Sancho**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-4966-0969>

³**Dr. Marco Lizano Salas**

Hospital CIMA, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-0019-7563>

RECIBIDO

01/04/2020

CORREGIDO

08/05/2020

ACEPTADO

10/06/2020

RESUMEN

La safinamida es un medicamento novedoso tanto con dopaminérgico como efectos no dopaminérgicos. Su mecanismo funciona como un inhibidor selectivo reversible de la monoaminoxidasa-B aprobado como tratamiento complementario a la levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson de etapa media a tardía y fluctuaciones motoras. La safinamida no causa discinesia nueva ni empeora la existente sino es capaz de reducir este síntoma en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: enfermedad de Parkinson; inhibidores de la monoaminoxidasa, discinesia; agonistas de dopamina.

ABSTRACT

Safinamide is a novel drug with both dopaminergic and non-dopaminergic effects. Its mechanism works as a selective reversible inhibitor of monoamine oxidase-B approved as a complementary treatment to levodopa in patients with mid-to-late Parkinson's disease and motor fluctuations. Safinamide does not cause new dyskinesia or worsen the existing one but is able to reduce this symptom in these patients.

¹Médica general, graduada de la Universidad de Internacional de las Américas (UIA).
cod. [MED16249](#)
christa.mc.94@gmail.com

²Médica general, graduada de la Universidad de Hispanoamericana (UH).
cod. [MED15751](#)
Stephanietully_927@yahoo.com

³Médico general, graduado de la Universidad Latina de Costa Rica (U.Latina).
cod. [MED15535](#)
dr.lizanosalas@gmail.com



KEYWORDS: Parkinson disease; monoamine oxidase inhibitors; dyskinesia; dopamine agonists.

INTRODUCCIÓN

En las enfermedades neurodegenerativas tales como el Parkinson o la enfermedad de Alzheimer, los pacientes cuentan con pocas opciones terapéuticas y estas no necesariamente mejoran su calidad de vida. La disponibilidad de una sola opción de tratamiento obliga al paciente a recurrir a ese y por ende someterse a sus efectos adversos acompañantes a largo plazo.

La enfermedad del Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo crónico más común en todo el mundo, clínicamente es reconocido por un conjunto de síntomas motores, que incluyen bradicinesia, rigidez, temblor e inestabilidad postural, que son utilizado para establecer su diagnóstico (1).

El tratamiento de primera línea que es utilizado desde larga data es la levodopa (L-dopa), teniendo como objetivo reducir los síntomas de la enfermedad, aunque es eficaz para control de los síntomas motores de la EP, se asocia con fluctuaciones motoras y discinesia a largo plazo, por lo que muchos pacientes requieren terapia complementaria para mejorar las fluctuaciones motoras sin exacerbar la discinesia (2).

Aunque las terapias de reemplazo de dopamina como la L-dopa y los agonistas de la dopamina (DA) son el pilar de tratamiento el uso a largo plazo se caracteriza por la disminución de la eficacia de ellos con el tiempo y asimismo el desarrollo de complicaciones motoras (3). Por lo que se ha introducido

como una opción terapéutica complementaria alrededor del mundo la conocida safinamida. Este medicamento es reciente pero varios autores concuerdan que tiene efectos dopaminérgico como no dopaminérgicos, certificando como un tratamiento complementario ideal al L-dopa en pacientes con EP de etapa media a tardía y fluctuaciones motoras (3). Este medicamento está indicado para pacientes adultos con EP idiopática como tratamiento complementario a una dosis estable de L-dopa sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos, en fase media o avanzada con fluctuaciones motoras (1).

Es un potente inhibidor de la monoamina oxidasa-B (MAO-B) y presentando un bloqueo de los canales de sodio voltaje dependiente, además interaccionando con transportadores de aminoamina e inhibiendo la liberación estimulada de glutamato, así estabilizando y limitando el efecto negativo que presenta la L-dopa sola en periodos prolongados (4).

En base a la información anterior, se propone iniciar la revisión bibliográfica para determinar la eficacia de la safinamida como tratamiento complementario con una dosis estable de L-dopa para pacientes con EP en fase media o avanzada.

METODO

La búsqueda de artículos se realizó mediante estudios científicos, revisiones sistemáticas y publicaciones originales a

la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS) y de la Biblioteca Médica del Hospital Calderón Guardia, provenientes de distintas bibliotecas y a las cuales también se consultó como Cochrane, Medline, PubMed, Elsevier, Dove Medical Press, The *National Library of Medicine* (NLM), Brain Sciences, European Journal of Neurology entre otros mediante la ecuación de búsqueda L-dopa en monoterapia o en terapia complementaria con xadago, safinamida (xadago), así como, tratamiento de la EP, que se hubiesen publicado entre el año 2010 al 2019. En total, se utilizaron 23 referencias bibliográficas para la formación de este artículo.

ENFERMEDAD DEL PARKINSON

• Patogenesis

Es un trastorno progresivamente lento, incurable y neurodegenerativa generada por la pérdida de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas de la sustancia negra y otros núcleos, y también de neuronas no dopaminérgicas de diversas áreas del cerebro (5).

Debido a la pérdida de estas neuronas encargadas de producir la dopamina, siendo este un neurotransmisor fundamental para la coordinación de movimientos, no se permite mantener un buen control del movimiento, y provoca una transmisión errónea de mensajes de cómo y cuándo moverse y apareciendo así de forma gradual los síntomas motores típicos de la enfermedad (6).

Asimismo existen neurotransmisores como la serotonina, noradrenalina y acetilcolina que se encuentran

también afectados provocando la aparición de síntomas no motores de la enfermedad (5). Además el glutamato y otros neurotransmisores desempeñan papeles importantes en la patogénesis de los síntomas primarios como: fluctuaciones motoras, discinesias y pérdida de células neuronales (7).

• Etiología

La etiología desconocida y es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en la población después de la enfermedad de Alzheimer. Se cree que la causa de la enfermedad se debe a una combinación de factores genéticos y medioambientales que pueden variar de una persona a otra, siendo los principales factores implicados en el desarrollo de la enfermedad la edad, factores genéticos o ambientales (como pesticidas), concibiendo síntomas parkinsonianos, igualmente los factores físicos como el traumatismo craneal se han relacionado con el riesgo de desarrollar EP en edades avanzadas (8).

• Manifestaciones clínicas

En cuanto los síntomas iniciales de la enfermedad existe un porcentaje de sintomatología leves que puede instaurarse de forma muy gradual. Los familiares suelen apreciar una pérdida de la expresividad facial del paciente, o que éste camina más lento de lo habitual, con pasos cortos y uno de los brazos sin balancear.

El temblor suele comenzar en una extremidad superior y posteriormente

extenderse a la extremidad inferior del mismo lado. El comienzo asimétrico de la enfermedad es muy característico y se mantendrá a lo largo de la evolución de la enfermedad, permaneciendo el lado de comienzo más afectado (9).

Dentro de los signos cardinales típicos se encuentran: el temblor de reposo que se presenta en el 70% de los casos y es típicamente de gran amplitud, la rigidez en “rueda dentada” es otro síntoma presente importante; y la acinesia, que se presenta tanto en movimientos espontáneos como en voluntarios, manifestándose con fatigabilidad y decremento progresivo de la amplitud durante movimientos repetitivos. Estas manifestaciones no motoras en los últimos años incrementan conforme la enfermedad progresa; y presenta un impacto negativo aún mayor en la calidad de vida de los pacientes que puede ser mayor que el de las manifestaciones motoras (10).

Del mismo modo es importante que en el paciente con síntomas similares de EP, estudiarse por otras causas como: accidente cerebrovascular a repetición, daño cerebral repetido, uso de drogas antipsicóticas o antidopaminérgicas, encefalitis, exposición a neurotoxina conocida o sí hay más de un miembro de la familia afectado, o sí se ha presentado una remisión clínica prolongada, entre otros diagnósticos en relación (11).

- **Fases de la enfermedad**

La primera fase de la enfermedad dura aproximadamente 5 años y se presenta con síntomas de intensidad leve que normalmente no interfieren

en la actividad del día a día del paciente (11).

En cuanto a etapa intermedia, dura entre los 5 y 10 años después del comienzo de la enfermedad, relacionada con la aparición de las complicaciones motoras (discinesias y fluctuaciones motoras) y la mayor intensidad de las manifestaciones no motoras. Además se determina por un empeoramiento progresivo de los síntomas que interfieren en las actividades sociales. Finalmente, en la etapa avanzada los síntomas son graves, con importante repercusión social, y con manifestaciones motoras que no responden al tratamiento farmacológico (12).

- **Tratamientos**

Esta enfermedad cuenta con síntomas motores progresivos que pueden ser tratados generalmente con L-dopa, el cual es reconocido como el tratamiento más eficaz y más utilizado para la EP (13). Desafortunadamente, la discinesia inducida por L-dopa sigue siendo difícil de controlar por la resistencia al tratamiento o por la producción de radicales libres al convertir la L-dopa en dopamina a largo plazo. Además la eficacia de la L-dopa disminuye con el tiempo y los síntomas de la enfermedad generando un deterioro posterior en la función motora y la calidad de vida (14).

Por lo que existen diferentes estrategias para controlar las complicaciones motoras, que son el uso de formulaciones de L-dopa de liberación lenta, o comenzar con una terapia adyuvante como un agonista de la dopamina, un inhibidor de COMT

o inhibidor de la MAO-B como la safinamida (15).

SAFINAMIDA

La safinamida, (S) - (+) - 2- [4- (3-fluorobenciloxi-bencilamino) propionamida] es un Molécula pequeña, química y metabólicamente estable, y soluble en agua (16).

Este medicamento ha sido autorizada para el tratamiento de pacientes adultos con EP idiopática como tratamiento complementario a una dosis estable de L-dopa sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos, en pacientes en fase media o avanzada con fluctuaciones, con el tiempo han mostrado una mejoría significativa discinesia y fluctuaciones motoras (17).

- **Mecanismo acción**

Es un compuesto único con un nuevo mecanismo dual de acción (dopaminérgico y no dopaminérgico) que incluye la inhibición reversible y altamente selectiva de la MAO-B, el bloqueo de los canales de sodio, la modulación del canal de calcio de tipo N e inhibe la excesiva liberación presináptica de aminoácidos excitotóxicos como el glutamato sin influir en la actividad fisiológica, además de alteraciones en los canales de calcio de tipo L, evitando así efectos sobre la presión sanguínea o la frecuencia cardíaca (3). Existiendo la ventaja que el mecanismo inhibitorio sobre la enzima MAO-B, que es la responsable de la degradación de la dopamina y otros neurotransmisores relacionados con

la EP, permitiendo que se mantenga por más tiempo en el espacio presináptico y disminuya las discinesias y fluctuaciones motoras inducidas por L-dopa (13).

Además es bien tolerada con un perfil de efectos secundarios favorable, no tiene interacciones medicamentosas importantes ni se asocia a restricciones en la dieta. La safinamida es extensamente metabolizada pero no tiene efecto sobre las enzimas del citocromo P450 o los transportadores hepáticos. Aunque se ha relacionado cierto grado hepatotoxicidad en pacientes tratados durante mucho tiempo, aunque las anomalías fueron generalmente leves y autolimitadas (18).

- **Farmacocinética**

La safinamida es un medicamento hidrosoluble y se absorbe rápidamente por vía oral, alcanzando su concentración máxima entre 1.8 a 2.8 horas y presentando además una vida media de 21 a 24 horas lo que permite su administración de forma diaria (2). Alcanzando concentraciones en estado estacionario en una semana; la unión a proteínas plasmáticas es del 88 al 90%. El volumen de distribución de safinamida es de aproximadamente 165L, 2,5 veces el volumen corporal, lo que indica una amplia distribución extravascular de safinamida. Asimismo la ingesta sobre todo de comida con alto contenido de grasa retrasa su absorción, alcanzado en este caso su concentración máxima en 5 horas sin que afecte a su grado de absorción (16).

- **Interacciones farmacodinámicas**

La safinamida como han expuesto anteriormente es un IMAO selectivo y reversible, por lo que debe usarse con precaución junto con otros medicamentos como por ejemplo los relacionados con la recaptación de serotonina inhibidores y antidepressivos tricíclicos y tetracíclicos, ya que la combinación aumenta la posibilidad de reacciones adversas serias por su efecto inhibitorio (19).

- **Posología**

El tratamiento debe iniciar con 50 mg una vez al día, hasta lograr incrementar a 100 mg al día en función de las necesidades clínicas del paciente. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave y degeneración retiniana, uveítis, retinopatía hereditaria o retinopatía diabética proliferativa grave. Además en pacientes tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), se debe considerar un período de reposos farmacológico antes de iniciar el tratamiento con safinamida (20).

- **Eficacia**

Para evaluar la eficacia terapéutica, se utilizan las modificaciones en los tiempos ON (con y sin discinesias) y OFF. La fase OFF se define como la falta de movilidad (bradicinesia o acinesia), mientras que en una fase ON, el paciente responde a la L-dopa, con independencia de la presencia de discinesias (21).

En uno de los artículos de revisión mencionaron un estudio Randomizado-controlado que se había llevado a cabo en fase III dividido en 4 periodos: realizando un análisis por 10 días, en un periodo de estabilización de L-dopa por 4 semanas, otro en un periodo de 24 semanas de tratamiento y una semana opcional de conicidad. La principal medida de medición de la eficacia fue el cambio de la media diaria en el tiempo sin discinesias, tal y como se observó en los diarios de Hauser. Un total de 699 pacientes fueron divididos de forma igualitaria y aleatoria en los tres grupos de tratamiento. Al llegar a la semana 24, se comprobó que los grupos que consumieron safinamida presentaron unas puntuaciones más altas comparadas con aquellos con el placebo. También se observaron puntuaciones más altas con el safinamida utilizando las herramientas de eficacia secundarias (22). Los 544 pacientes que no experimentaron efectos adversos después de completar el estudio base, pasaron a un estudio de 18 meses controlado por placebo. La terapia con safinamida redujo la DRS (Disability Rating Scale) en aproximadamente un 30 % comparado con el 3% del grupo de placebo. La terapia también redujo el tiempo de aparición de las discinesias. De manera general los efectos demostrados en el estudio 106 se mantuvieron durante toda la investigación. Analizando la población del estudio que no modificó la dosis de L-dopa durante el periodo de 24 meses, la terapia de safinamida

mejoró las puntuaciones de la escala DRS comparada con el placebo (22). Igualmente en otro artículo determinaron que cuando un paciente con EP ya no puede controlarse de forma óptima con L-dopa, el Xadago puede convertirse en su primera elección como tratamiento complementario de L-dopa, ya que ha demostrado ofrecer un control equilibrado de los síntomas y de las complicaciones motoras a los 6 meses y se han mantenido a lo largo de 2 años. Este control es posible gracias a su mecanismo de acción exclusivo, que actúa tanto sobre el sistema dopaminérgico como sobre el no dopaminérgico (23).

CONCLUSIONES

La enfermedad del Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa que actualmente cuenta con pocas opciones terapéutica como el caso de la levodopa, que aunque es un fármaco muy útil y eficaz en las fases iniciales, a largo plazo provoca la reaparición de las manifestaciones clínicas de la enfermedad como fluctuaciones motoras y discinesias. Distintos autores mantuvieron una posición similar referente al uso de la levodopa a largo plazo y todos concordaron que los pacientes tratados con levodopa por más

de 5 años tenían síntomas motores de la enfermedad debido a una resistencia al medicamento. Por lo que determinan la eficacia del mismo para pacientes en fase media o avanzada de la enfermedad.

Igualmente los beneficios de la safinamida en comparación con la levodopa por ejemplo se absorbe más rápidamente y su vida media es más larga, lo que causa que la dosificación del mismo sea menor a la levodopa, además no tiene interacciones con la dieta ya que no adquiere la desventaja de competir entre las proteínas dietéticas por su mecanismo de acción.

Se determina que la eficacia de la safinamida es la mejor alternativa terapéutica, además de innovadora siendo recientemente aprobada para su uso en Europa como terapia complementaria a la levodopa sola o en combinación con otra medicación.

Es recomendada por su beneficio en comparación al tratamiento convencional, ya que previene la reaparición de síntomas motores causados por resistencia al tratamiento y producción de radicales libres al convertir la levodopa en dopamina. Igualmente es un medicamento bien tolerado y con un perfil de efectos secundarios favorable puntualizando más beneficio que riesgo, al mismo tiempo mejora la calidad de vida de los pacientes al contrario del uso a largo plazo con levodopa.

REFERENCIAS

1. Teixeira FG, Gago MF, Marques P, Moreira PS, Magalhães R, Sousa N, et al. Safinamide: a new hope for Parkinson's disease? *Drug Discov Today* [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 5 de abril de 2020];23(3):736-44. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.01.033>

2. Dézsi L, Vécsei L. Safinamide for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 1 de mayo de 2014 [citado 5 de abril de 2020];23(5):729-42. <https://doi.org/10.1517/13543784.2014.897694>
3. Cattaneo C, Ferla RL, Bonizzoni E, Sardina M. Long-Term Effects of Safinamide on Dyskinesia in Mid- to Late-Stage Parkinson's Disease: A Post-Hoc Analysis. *J Park Dis* [Internet]. [citado 5 de abril de 2020];5(3):475-81. <https://doi.org/10.3233/JPD-150569>
4. Deeks ED. Safinamide: First Global Approval. *Drugs* [Internet]. 1 de abril de 2015 [citado 5 de abril de 2020];75(6):705-11. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0389-7>
5. Martí-Andrés G, Jiménez-Bolaños R, Arbelo-González JM, Pagonabarraga J, Duran-Herrera C, Valenti-Azcarate R, et al. Safinamide in Clinical Practice: A Spanish Multicenter Cohort Study. *Brain Sci* [Internet]. 11 de octubre de 2019 [citado 5 de abril de 2020];9(10). <https://doi.org/10.3390/brainsci9100272>
6. Parkinson's Disease (PD) Mayfield Brain & Spine Cincinnati, Ohio [Internet]. [citado 5 de abril de 2020]. Disponible en: <https://mayfieldclinic.com/pe-pd.htm>
7. Mancini F, Di Fonzo A, Lazzeri G, Borellini L, Silani V, Lacerenza M, et al. Real life evaluation of safinamide effectiveness in Parkinson's disease. *Neurol Sci* [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 5 de abril de 2020];39(4):733-9. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3272-y>
8. Stocchi F, Torti M. Adjuvant therapies for Parkinson's disease: critical evaluation of safinamide. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 5 de febrero de 2016 [citado 5 de abril de 2020];10:609-18. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S77749>
9. Guía ...la enfermedad de Párkinson [Internet]. Parkinson Burgos. [citado 5 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.parkinsonburgos.org/guia-informativa-de-la-enfermedad-de-parkinson/>
10. Martínez-Fernández. R, Gasca-Salas C. C, Sánchez-Ferro Á, Ángel Obeso J. ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 1 de mayo de 2016 [citado 5 de abril de 2020];27(3):363-79. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.06.010>
11. Marín M DS, Carmona V H, Ibarra Q M, Gámez C M. Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Univ Ind Santander Salud* [Internet]. marzo de 2018 [citado 9 de mayo de 2020];50(1):79-92. <https://doi.org/10.18273/revsal.v50n1-2018008>
12. Informe de Posicionamiento Terapéutico de safinamida (Xadago®). En 2018.
13. Müller T. Emerging approaches in Parkinson's disease - adjunctive role of safinamide. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2 de agosto de 2016 [citado 5 de abril de 2020];12:1151-60. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S86393>
14. Müller T. Safinamide: an add-on treatment for managing Parkinson's disease. *Clin Pharmacol Adv Appl* [Internet]. 5 de abril de 2018 [citado 5 de abril de 2020];10:31-41. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S137740>
15. Bette S, Shpiner D, Singer C, Moore H. Safinamide in the management of patients with Parkinson's disease not stabilized on levodopa: A review of the current clinical evidence. *Ther Clin Risk Manag*. 1 de septiembre de 2018;Volume 14:173745. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S139545>

16. Perez-Lloret S, Rascol O. The safety and efficacy of safinamide mesylate for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 5 de febrero de 2016;16. <https://doi.org/10.1586/14737175.2016.1150783>
17. Martínez-Fernández. R, Gasca-Salas C. C, Sánchez-Ferro Á, Ángel Obeso J. ACTUALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 1 de mayo de 2016 [citado 5 de abril de 2020];27(3):363-79. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.06.010>
18. Safinamide. En: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [citado 5 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548819/>
19. Müller T, Foley P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Safinamide. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 1 de marzo de 2017 [citado 5 de abril de 2020];56(3):251-61. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0449-5>
20. Baker DE, Kim AP. Formulary Drug Review: Safinamide. *Hosp Pharm* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 5 de abril de 2020];52(8):532-43. <https://doi.org/10.1177/0018578717726046>
21. Müller T. Safinamide: an add-on treatment for managing Parkinson's disease. *Clin Pharmacol Adv Appl* [Internet]. 5 de abril de 2018 [citado 5 de abril de 2020];10:31-41. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S137740>
22. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Study of Safinamide as Add-on to Levodopa in Mid to Late Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 1 de septiembre de 2014;29. <https://doi.org/10.1002/mds.25961>
23. Ossig C, Reichmann H. Treatment Strategies in Early and Advanced Parkinson Disease. *Neurol Clin* [Internet]. 1 de febrero de 2015 [citado 5 de abril de 2020];33(1):19-37. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.09.009>