

UNIVERSIDAD DE CASTILLA-LA MANCHA
Centro Regional de Investigaciones Biomédicas
Facultad de Medicina de Albacete
Departamento de Ciencias Médicas.
Grupo de Neurofarmacología

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL

“Enfermedad de Parkinson, estudios sobre la adherencia al tratamiento, calidad de vida y uso del meta-análisis para la evaluación de fármacos”

Trabajo presentado por

Sara Mínguez Mínguez

Director de Tesis:
Dr. Joaquín Jordán Bueso
Dr. Julián E. Solís García del Pozo

Albacete, 15 de mayo de 2013



Facultad de Medicina

Joaquín Jordán Bueso, Profesor Titular de Universidad del Área de Conocimiento de Farmacología del Departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de Castilla-La Mancha, y Julian Eloy Solís García del Pozo, Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital General de Villarrobledo.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral titulada “Enfermedad de Parkinson, estudios sobre la adherencia al tratamiento, calidad de vida y uso del meta-análisis para la evaluación de fármacos” constituye el trabajo de investigación realizado bajo mi dirección en el grupo de Neurofarmacología de la Facultad de Medicina por Dña Sara Mínguez Mínguez.

Este trabajo pertenece al ámbito de la Neurofarmacología y la Farmacología Clínica. Durante el mismo a través de diferentes cuestionarios y herramientas metodológicas se profundiza en conceptos como adherencia y calidad de vida en pacientes de enfermedad de Parkinson.

Esta Tesis Doctoral reúne la calidad y el rigor científico necesarios para ser defendida en la Universidad de Castilla-La Mancha como requisito por Dña. Sara Mínguez Mínguez.

Y para que conste a todos los efectos firmamos el presente en Albacete a 15 mayo del 2013.

Fdo.: Dr. Joaquín Jordán Bueso
Director de Tesis

Fdo.: Dr. Julián E. Solís García del Pozo
Director de Tesis

Durante estos cuatro años, la doctoranda ha participado en las siguientes publicaciones:

- SOLIS GARCIA DEL POZO J, **MÍNGUEZ-MÍNGUEZ S**, DE GROOT PWJ, and JORDÁN J. (2013). Rasagiline meta-analysis: A spotlight on clinical safety and adverse events when treating Parkinson's disease. Expert Opinion on Drug Safety. En prensa. IP. 3.01.
- **MÍNGUEZ-MÍNGUEZ S**, SOLIS GARCIA DEL POZO J and JORDÁN J. (2013). Rasagiline in Parkinson's disease: a review based on systematic meta-analysis of clinical data. Enviado.
- **MÍNGUEZ-MÍNGUEZ S**, GARCÍA-MUÑOZGUREN S, SOLÍS-GARCÍA DEL POZO J, JORDÁN J. Calidad de vida y adherencia al tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson. Enviado
- **MÍNGUEZ S**, SOLIS GARCÍA DEL POZO J y JORDÁN J. (2013). Enfermedad de Parkinson. Aula de Farmacia. En prensa.
- JORDÁN J, **MÍNGUEZ-MÍNGUEZ S** y ABIZANDA P. (2013). Interacción fármaco-nutriente en el paciente anciano. Cuadernos de Geriátria. 28: 14-23.

ABREVIATURAS

ADAGIO	Attenuation of Disease progresion with Azilect Glven Once daily
AD	Autosómica dominante
AR	Autosómica recesiva
AUC	Area under curve
BoNT	Toxina botulínica
CGIC	Clinical Global Impression of Change Scale
Cmax	Concentración máxima
CURS	Columbia University, completa y abreviada
DA	Dopamina
DMA	Digital Movement Análisis
EMA	Agencia Española del Medicamento
EP	Enfermedad de Parkinson
ERO	Especies reactivas del oxígeno
ESRS	Extrapyramidal Symptom Rating Scale
GABS	Gait and Balance Scale
GDNF	Glial cell-derived neurotrophic factor
IRSN	Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina
ISAPD	Escala intermedia de evaluación de la enfermedad de Parkinson
ISRN	Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
KRS	Síndrome de Kufo-Rakeb
LARGO	Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily
LRRK2	Repeticiones ricas en leucina cinasa 2
MAO-B	Enzima monoamino oxidasa B
MPS	Motor Performance Test Series
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina
NUDS	North Western University Disability Scale
PDQUALIF	Parkinson Disease Quality of Life
PDSS	Parkinson's disease sep scale
PET	Tomografía de emisión de protones
PINK1	PTEN-induced putative kinase 1

PPQ	Parkinson Psicosis Questionnaire
PPRS	Parkinson Psicosis Rating Scale
PRESTO	Parkinson's Rasagiline Efficacy and Safety on the Treatment of "OFF"
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
QUOROM	Quality Of Reporting Of Meta-analysis
RSE	Escala de alteraciones de la Marcha del Parkinsonismo
SNC	Sistema nervioso central
SOD	Superóxido dismutasa
T $\frac{1}{2}$	Semivida
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
UPP	Unión a proteína plasmática
Vd	Volumen de distribución
YESS	Yale Extrapyrarnidal Symptom Scale
NST	Núcleo subtalámico
SNc	Sustancia negra compacta
SNr	Sustancia negra reticular
GPm	Globo pálido medio
GPI	Globo pálido interno
VL	Ventral lateral
VA	Ventral anterior

INDICE.

I. Introducción.....	1
I.1. Enfermedad de Parkinson.	3
I.1.1. Etiología.....	6
I.1.2. Fisiopatología	10
I.1.3. Manifestaciones clínicas.....	11
I.1.4. Diagnóstico.....	13
I.2. Escalas y estadios en la enfermedad de Parkinson	14
I.2.1. Calidad de Vida.	21
I.3. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson.	24
I.4. Adherencia al tratamiento.....	29
I.5. Rasagilina	32
I.5.1. Farmacocinética.....	33
I.5.2. Mecanismo de acción	36
I.5.3. Reacciones adversas	37
I.6. Revisiones sistemáticas y meta-análisis.	38
II. Hipótesis.....	45
III. Objetivos.....	49
IV. Material y Métodos.....	53
V. Resultados	59
V.1. Evaluación de la adherencia al tratamiento y la calidad de vida en una población de pacientes de enfermedad de Parkinson.	61
V.2. Síntesis de la evidencia científica disponible del uso de Rasagilina.....	79
V.3. Análisis de seguridad y efectos adversos de Rasagilina.	105
VI. Discusión	115
VII. Conclusiones.....	123
VIII. Bibliografía.	127

I. Introducción

I.1. Enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson (EP) constituye una entidad clínica neurodegenerativa caracterizada por la presencia de temblor en reposo, bradicinesia o hipocinesia y rigidez muscular, junto a otras manifestaciones como son la alteración de los reflejos posturales, la postura en flexión y el fenómeno de congelación. Para diagnosticar la enfermedad, un paciente necesita presentar, al menos, dos de los síntomas citados anteriormente, siendo imprescindible la presencia de temblor o bradicinesia. Además, en estos pacientes es habitual la aparición de demencia y disfunción autónoma. La EP se presenta como una patología crónica, de larga duración, irreversible y con una sintomatología que empeora con el tiempo. A pesar de los muchos estudios y esfuerzos en investigación, a día de hoy se desconocen las causas que desencadenan esta enfermedad. Se postula que la respuesta podría estar en la combinación de una predisposición genética junto a factores ambientales.

La prevalencia de la EP en países industrializados, se aproxima al 0,3% de la población general. Suele aparecer entre los 20 y los 80 años, con un pico de incidencia entre los 55 y 65 años, presentando un aumento exponencial de la prevalencia en función de la edad de alrededor del 3% después de los 65 años. La EP es el trastorno del movimiento más frecuente y la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente en occidente, tras la enfermedad de Alzheimer, lo cual hace que sea una de las enfermedades más estudiadas desde su descubrimiento por parte de Sir James Parkinson (Parkinson, J. (1817)).

Desde un punto de vista fisiopatológico, la EP se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas en determinadas regiones del sistema nervioso central, como en la región *pars compacta* de la sustancia negra, el locus coeruleus y núcleos del rafe y las neuronas del bulbo olfatorio. También se encuentran afectadas las neuronas colinérgicas, catecolaminérgicas y serotoninérgicas.

En un individuo sano, la generación de los movimientos motores coordinados por parte del cerebro, radica en un equilibrio entre la activación de los movimientos voluntarios o vía directa y la acción de la vía inhibitoria o vía indirecta (Figura 1). En ambas vías participa el neurotransmisor dopamina, así como sus receptores. Así, en condiciones normales mostradas en el apartado A), están implicados los receptores tipo 1 de dopamina (D1), situados en el globo pálido interno y en la parte reticular de la sustancia negra, y

también participan las neuronas dopaminérgicas que proyectan al globo pálido externo, donde se localizan los receptores D2. En los pacientes con EP, debido a la presencia de una degeneración dopaminérgica, estas vías se encuentran afectadas, produciéndose una hipoactividad en la vía directa y una hiperactividad en la vía inhibitoria, B). Todo ello genera una incapacidad para la realización de los movimientos coordinados. La pérdida de comunicación dopaminérgica entre los ganglios basales y el cuerpo estriado va a generar una serie de acontecimientos causantes de la sintomatología clásica en pacientes con Parkinson, (temblor, rigidez muscular y bradicinesia o lentitud en los movimientos). En la imagen C), se muestra el efecto del trasplante dopaminérgico sobre el núcleo subtalámico (NST) en la actividad del circuito parkinsoniano.

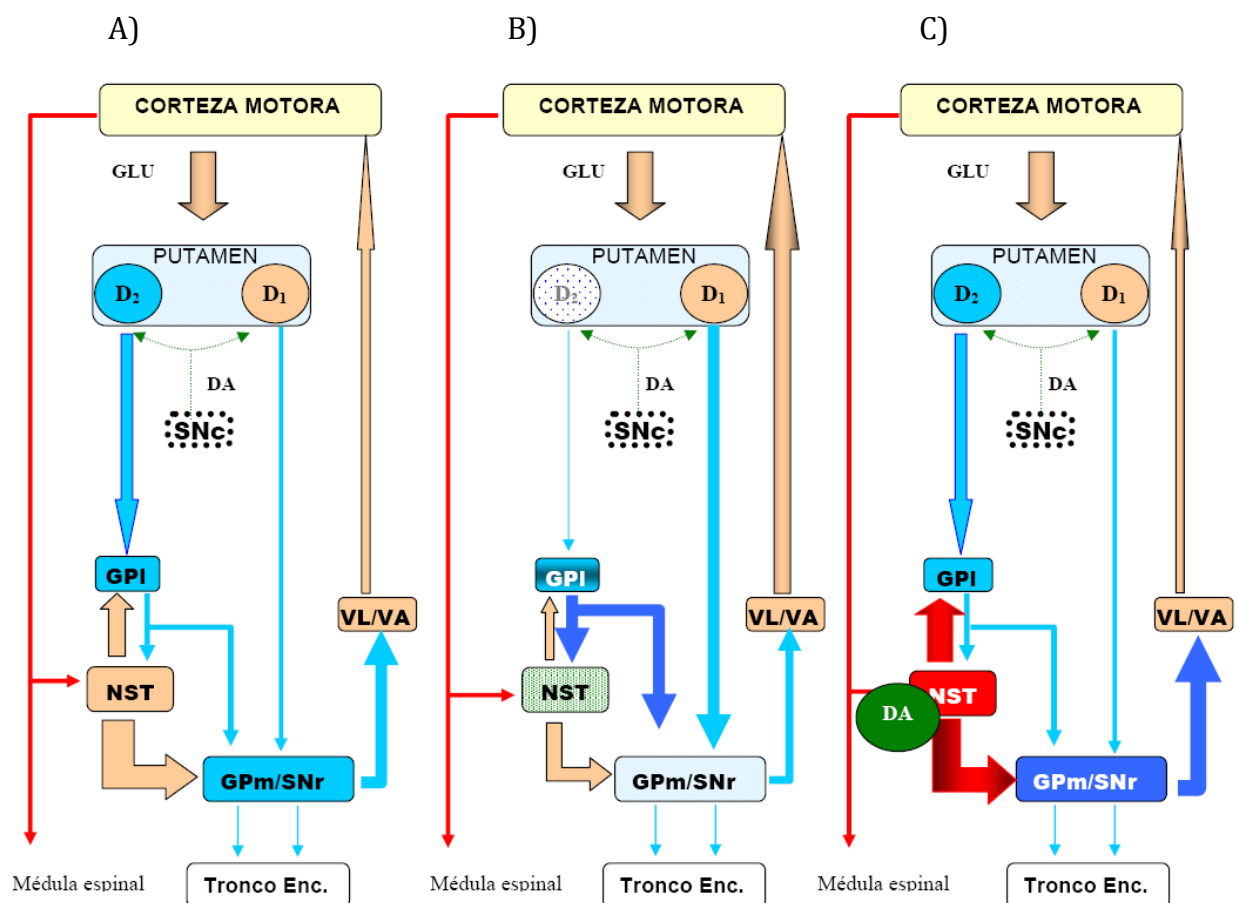


Figura 1. Modelo de funcionamiento del circuito motor de los ganglios basales. A) condición normal. B) papel de receptores D₂ en el origen de las discinesias; C) efecto del trasplante dopaminérgico sobre el NST sobre la actividad del circuito parkinsoniano. VL, núcleo ventral lateral del tálamo; VA, núcleo ventral anterior del tálamo; D₁ y D₂, receptores dopaminérgicos; GLU, glutamato; DA, Dopamina; NST, núcleo subtalámico; SNc, sustancia negra reticular; GPm, globo pálido medio; GPI, globo pálido interno.

Debido a que la dopamina participa como neurotransmisor a nivel sistémico en otras funciones del organismo, una disminución en sus niveles puede asociarse con otras

alteraciones clínicas que afectan por ejemplo, a la presión sanguínea y la contracción cardiaca o a la regulación hormonal de la prolactina. Por ello, en pacientes de EP pueden aparecer acontecimientos adicionales, como hipoventilación central, una marcada hipotensión ortostática, mioclonía o incontinencia urinaria.

El estudio anatómo-patológico de cerebros de pacientes *post mortem* que han padecido EP revela la presencia de unas inclusiones eosinofílicas, denominadas cuerpos de Lewy, que contienen proteínas como la ubiquitina y la α -sinucleína. Esta última participa en el reciclaje de vesículas sinápticas (Baba *et al.*, 1998; Spillantini *et al.*, 1997).

La histopatología revela la presencia de neuritas distróficas en todo el sistema nervioso central, además de una pérdida variable de neuronas en núcleos subcorticales, en particular de la parte compacta de la sustancia negra, el locus coeruleus, y el núcleo basal de Meynert y el núcleo dorsal motor del nervio vago. Adicionalmente, hay una depleción intensa de neuronas melanizadas (45-66%), así como de neuronas dopaminérgicas inmunorreactivas para tirosina hidroxilasa (60-88%), en los grupos A9 (grupo de neuronas que envía proyecciones hacia el cuerpo estriado) de la parte compacta de la sustancia negra, en particular en el tercio ventrolateral (91-97%), que se proyecta al estriado, seguido de las áreas medio-ventral, dorsal y lateral. La pérdida gradual de dopamina se produce a lo largo de varios años, mientras que los síntomas de la EP sólo aparecen cuando la cantidad de dopamina en el estriado disminuye hasta el 20-40% de la normal.

Aunque no existen pruebas directas, distintos hallazgos en humanos y animales de experimentación apoyan la hipótesis de que el estrés oxidativo es el responsable de la muerte de células dopaminérgicas en la EP (Tabla I).

Tabla I. Hallazgos indicativos de estrés oxidativo en la enfermedad de Parkinson

Marcadores de estrés oxidativo.
↓ Glutación reducido en la sustancia negra
↑ Hierro en la sustancia negra
↓ Glutación peroxidasa
↑ Actividad de la superóxido dismutasa (SOD)
↑ Productos derivados de la peroxidación lipídica (p. ej., malonildialdehído)
↓ Ácidos grasos polinsaturados en la sustancia negra
Alteración del complejo I mitocondrial
Alteración de la α -cetoglutarato deshidrogenasa mitocondrial

Se han descrito incrementos en marcadores de estrés oxidativo, (peroxidación de lípidos, mayor actividad malonildialdehído), y disminuciones de actividades de complejos I y IV de la cadena transportadora de electrones mitocondrial. Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra son más dependientes del metabolismo energético y la fosforilación oxidativa mitocondrial que otras poblaciones del tronco encefálico, presentando, además, bajos niveles de proteínas de unión a calcio. Estas proteínas desempeñan un papel neuroprotector, al amortiguar los efectos de la entrada masiva de Ca^{2+} a las neuronas.

Las pruebas sugieren que, en aquellas situaciones donde la defensa celular anti-oxidante no consigue compensar el incremento de especies reactivas del oxígeno (ERO), tiene lugar el daño oxidativo celular. Dicho daño es la antesala de la muerte celular. Aunque el mecanismo todavía se desconoce, las neuronas dopaminérgicas son selectiva y excesivamente sensibles a las ERO. Una de las posibles explicaciones, se encuentra en que en el interior de las de las citadas neuronas de pacientes de EP se ha observado un aumento en la acumulación del catión hierro (III).

I.1.1. Etiología

Durante décadas se ha postulado que en la aparición de la EP participaban factores tanto ambientales como genéticos, actuando ambos tipos como factores de susceptibilidad o desencadenantes.

- Factores ambientales.

A pesar de que hasta ahora no se ha sugerido ningún factor ambiental esencialmente asociado a la EP, numerosos estudios epidemiológicos han relacionado diversos factores ambientales con un mayor o menor riesgo de padecer la EP (Campdelacreu, 2012). Así por ejemplo, parece claro que la incidencia de la EP es superior en sociedades occidentales y más aún en ambientes industriales y agrícolas. Atendiendo a esta realidad, hay autores que citan como factor predispuesto al desarrollo de la EP el hecho de vivir en un medio rural,(Tanner, 1992). Por otro lado, en determinadas regiones, aquellas poblaciones que han estado expuestas a insecticidas, como es el caso de la Rotenona o el Paraquat, ambos inhibidores del complejo I de la cadena transportadora de electrones, presentan un mayor porcentaje de síntomas parkinsonianos. La asociación entre exposición a pesticidas y mayor riesgo de EP es fuerte y no parece ser explicada sólo por azar y por sesgos. Sin

embargo, estos resultados provienen fundamentalmente de estudios observacionales, por lo que no podemos concluir que la relación sea causal (ver más adelante). Se sabe que estas sustancias inducen la degeneración de las neuronas dopaminérgicas y por ello se usan para crear modelos experimentales animales y celulares de EP. Otro ejemplo que sustenta la existencia de factores ambientales en la etiología de la EP es el caso de la aparición de síntomas de parkinsonismo en una población de consumidores de opio, los cuales fueron tratados con Meperidina (opioide sintético agonista puro) contaminada con la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MPTP) (Ballard *et al.*, 1985).

También se han descrito la aparición de síntomas parkinsonianos asociados a efectos secundarios de determinados fármacos de uso terapéutico. Brevemente, destacaremos los producidos por la Reserpina (Metzger *et al.*, 2002) y la Tetrabenazina, al vaciar los reservorios de dopamina; o los causados por el Haloperidol, la Metoclopramida y las Fenotiacinas, que actúan como antagonistas de los receptores de dopamina.

Por otro lado, se han descrito factores ambientales que pueden presentar un posible efecto protector. Este es el caso de alguno de los componentes del tabaco, del alcohol o del café. Hay estudios que asocian una menor tasa de tabaquismo con la aparición de EP (Seidler *et al.*, 1996).

- Factores genéticos

En la últimas dos décadas se han descrito genes que pueden participar en la génesis de la EP. El primero de estos genes fue identificado en una familia italo-americana, en la cual se encontró una herencia dominante autonómica para la α -sinucleína, (Polymeropoulos *et al.*, 1997). Posteriormente, se han encontrado otras formas de EP de etiología monogénica, producidas por mutaciones en los genes LRRK2, Parkin, PINK1, DJ-1 y ATP13A2 (Tabla II).

➤ Las mutaciones en Parkin son la principal causa de la enfermedad cuando ésta presenta un inicio temprano. Las citadas mutaciones son de tipo autosómico recesivo y están presentes en un 77% de enfermos de Parkinson menores de 20 años y en un 10- 20% del resto de enfermos que presentan un comienzo temprano (Klein *et al.*, 2005). En este caso, la EP suele comenzar en la tercera o en la cuarta década de la vida, ser de progresión lenta y responder a tratamiento dopaminérgico (ver mas adelante). Clínicamente, encontramos distonía, hiperreflexia y un bajo riesgo de progresión, comparado con otros

casos de enfermedad a edad temprana. Los análisis post mortem indican pérdida neuronal y gliosis (inflamación de la glía) en la sustancia negra, con ausencia de cuerpos de Lewy.

➤ Mutaciones en PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1) son la segunda causa de EP. Se han relacionado con la aparición de clínica a edades tempranas y tiene herencia autosómica recesiva. La frecuencia de mutaciones en el gen PINK1 en pacientes con EP está alrededor del 1- 9%, con variaciones según diferentes grupos étnicos (Klein *et al.*, 2005). Los pacientes con mutaciones en PINK1 desarrollan un fenotipo muy similar al desarrollado por aquéllos que presentan mutaciones en Parkin, con pequeños matices como son la gran incidencia de síntomas psiquiátricos y síntomas cognitivos (Steinlechner *et al.*, 2007). Recientemente, se ha postulado la posibilidad de que la pérdida de funcionalidad de PINK1 esté relacionada con la fisión mitocondrial, causando defectos en el ensamblaje del complejo de la cadena de transporte de electrones, así como anormalidades bioenergéticas (Liu *et al.*, 2011).

➤ Las mutaciones en las repeticiones ricas en leucina kinasa 2 (LRRK2) son las mutaciones más comunes asociadas con la EP autosómica dominante, causando entre el 3 y el 40% de los casos familiares, así como un pequeño número de los casos aparentemente esporádicos. Los acontecimientos patológicos debidos a las mutaciones en LRRK2 son muy heterogéneas, incluso entre miembros de la misma familia, apareciendo algunos casos cuerpos de Lewy, acumulaciones neurofibrilares o degeneración nigral. La toxicidad de LRRK2 requiere de actividad cinasa, por lo que podría ser que algunas variantes patológicas de LRRK2 aumenten las autofosforilaciones o la actividad cinasa (Martin *et al.*, 2011). En la actualidad, se está realizando estudios encaminados al desarrollo de fármacos inhibidores de la cinasa LRRK2, con un fin potencialmente neuroprotector en la EP.

➤ Las mutaciones en el gen DJ-1 son una causa rara de herencia autosómica recesiva, siendo responsables tan solo del 1 -2% de los casos diagnosticados en edades tempranas (Pankratz *et al.*, 2006). Los pacientes que las portan tienen una progresión lenta y responden al tratamiento con Levodopa (ver mas adelante). Los defectos mitocondriales observados en mutantes de DJ-1 contribuyen al estrés oxidativo que induce la muerte celular, pudiéndose paliar los citados defectos mediante la inducción de la expresión de las proteínas codificadas por PINK y Parkin (Irrcher *et al.*, 2010).

➤ Las mutaciones (homocigoto y heterocigoto) de la ATP-asa tipo 13A2 (ATP13A2) causan una EP rara autosómica recesiva, denominada síndrome de Kufor-Rakeb (KRS)(Ramirez *et al.*, 2006), el cual está caracterizado por un parkinsonismo progresivo, signos piramidales, problemas cognitivos, parálisis de la mirada vertical y *facial- facial finger mini-myoclonus* (Behrens *et al.*, 2010). Las imágenes obtenidas por resonancia magnética de cerebros de pacientes de EP causadas por la alteración de este gen demuestran la acumulación de hierro, así como una atrofia global (Behrens *et al.*, 2010).

Tabla II. Locus y genes implicados en la enfermedad de Parkinson familiar.

Locus	Cromosoma	Gen	Herencia	Manifestaciones clínicas
Park1 Park4	y 4q21	Alfa-syn	AD	Inicio temprano y progresión lenta
Park2	6q25-2-7	Parkina	AR	Inicio juvenil, progresión lenta y dist. focal
Park3	2p13	Desconocido	AD	Inicio tardío
Park5	4p14	UCHL1	AD	Inicio tardío
Park6	1p35	Pink1	AR	Inicio temprano y progresión lenta
Park7	1p32	DJ-1	AR	Inicio juvenil, progresión lenta y dist. focal
Park8	12q12	LRRK2	AD	Inicio tardío, enf. Parkinson típica
Park9	1p36	Desconocido	AR	Síndrome de Kufor-Rakeb
Park10	1p32	Desconocido	Susceptibilidad	Inicio tardío
Park11	2q36-37	Desconocido	Susceptibilidad	Inicio tardío

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

I.1.2. Fisiopatología

Las neuronas dopaminérgicas en el sistema nervioso central se distribuyen en tres vías con propiedades anatómicas y funcionales diferentes: a) el nigro estriado se origina en la sustancia negra (grupo celular A9), envía proyecciones hacia el cuerpo estriado y está involucrado en funciones motoras extrapiramidales; b) el mesolímbico y el mesocortical, se originan en el área tegmental ventral (grupo celular A10) y proyectan fibras hacia estructuras en la zona anterior del cerebro, como son corteza cerebral, el bulbo olfatorio, el septum y el núcleo accumbens, principalmente; este sistema podría estar involucrado en funciones cognitivas, en la adicción a drogas psicoactivas y en la motivación, y c) el tubero-infundibular se origina en el hipotálamo, (núcleo arcuato y paraventricular) y proyecta al lóbulo intermedio de la hipófisis y a la eminencia media, participando por tanto en la regulación neuroendocrina.

La eliminación progresiva en el tiempo de neuronas dopaminérgicas y catecolaminérgicas en individuos normales indica que existen procesos metabólicos “endógenos” específicos de estas células, responsables de su autodestrucción en el tiempo.

Las neuronas catecolaminérgicas sintetizan y degradan monoaminas, a través de una serie de procesos bioquímicos de oxidación enzimática, los cuales conllevan la formación de un mol de peróxido de hidrógeno por cada mol de amina oxidado. Por su parte, la oxidación no enzimática de las catecolaminas da lugar a la formación de quinonas citotóxicas y de nuevo de peróxido de hidrógeno. Este último se convierte en radicales superóxido e hidroxilo, que pueden resultar tóxicos para la célula (Galindo *et al.*, 2003). El tripéptido glutatión, en su forma reducida, es la vía de inactivación natural del peróxido de hidrógeno en el cerebro, evitando así la posterior formación del radical hidroxilo. Sus niveles se encuentran extraordinariamente disminuidos en la EP (Spina & Cohen, 1989), lo cual constituye, por tanto, una anomalía crítica de la sustancia nigra en la EP. Además, esta carencia de glutatión se vería potenciada por el hecho de que en el cerebro de pacientes con EP se ha descrito incrementos en la concentración de hierro, el cual cataliza la reacción de producción de superóxido e hidroxilo a partir de peróxido de hidrógeno (Youdim *et al.*, 1989).

La afectación de neuronas dopaminérgicas lleva a una reducción drástica en el sistema nigroestriatal dopaminérgico, momento en el cual se manifiesta el síndrome rígido-acinético. Existe, además, una neurodegeneración global del sistema nervioso central, con lesión anatómica de estructuras no nigricas, que es la causa de la aparición de síntomas no

motores. De esta manera, como indicábamos con anterioridad, se afectan las neuronas del locus coeruleus, (catecolaminas), del tracto olfatorio, de los ganglios simpáticos y parasimpáticos y del núcleo dorsal del vago, del núcleo basal de Meynert, (acetilcolina), y otros núcleos subcorticales, aunque en este último caso la citada afección tiene una intensidad variable. Por el contrario, es extraño observar lesiones estriatales o palidales, (lesión dopaminérgica presináptica).

I.1.3. Manifestaciones clínicas

La EP afecta predominantemente a personas de edad adulta avanzada, (entre 50 y 60 años), y presenta una progresión lenta durante los 10-20 años siguientes a su aparición. Los síntomas iniciales son de instauración lenta e insidiosa, por lo que resulta difícil precisar el inicio en el tiempo. El comienzo a edades tempranas es raro. Solamente un 5% de los pacientes presentan signos clínicos antes de los 50 años de edad. En estos casos, la EP suele estar asociada con alguna de las mutaciones en los genes que se han explicado con anterioridad.

Los primeros síntomas se engloban en la fase “premotora” de la enfermedad, pueden aparecer muchos años antes de que se detecten síntomas motores, y pueden pasar inadvertidos o ser malinterpretados. Entre los citados síntomas podemos destacar sensación de astenia, rigidez, flexión de un brazo con ausencia de balanceo, lenguaje monótono, disautonomía, disfunciones gastrointestinales, urinarias y sexuales, trastornos del estado del ánimo y del sueño y enlentecimiento general.

Ya en la fase de síntomas de tipo motor (Tabla III), destacan el temblor, la rigidez, la bradicinesia o acinesia y las alteraciones posturales:

- El temblor en reposo, a 4-6 hercios, es el resultado de una contracción lenta de los músculos tanto agonistas como antagonistas. Es la forma más frecuente de presentación de la enfermedad. El temblor es principalmente distal, afecta sobre todo a las extremidades superiores y, con menor frecuencia, a labios, mentón, lengua y extremidades inferiores. Es característico que desaparezca con el movimiento para reaparecer de nuevo cuando el miembro vuelve a estar en reposo. También es típico que cese durante el sueño y aumente con la ansiedad.
- La rigidez consiste en un aumento del tono durante el movimiento pasivo de una extremidad. Ésta puede ser sostenida durante todo el desplazamiento o durante

el movimiento completo; en este caso se le conoce como rigidez “en tubo de plomo”. La rigidez suele ser más evidente en los segmentos distales de las extremidades y en las articulaciones de la muñeca y el tobillo. Clínicamente se evalúa mediante el movimiento pasivo de varias articulaciones, mientras se le pide al paciente que intente relajar su extremidad. Se considera que hay rigidez cuando es necesaria mas fuerza de la esperada para movilizar la articulación, en un cierto rango de movimiento (Cano *et al.*, 2010). En ocasiones, la rigidez está sujeta a interrupciones rítmicas, denominándose entonces “rigidez en rueda dentada”, y se atribuye al temblor postural que afecta a la extremidad, aunque éste no sea siempre visible.

- Entendemos por bradicinesia o acinesia a la lentitud en la ejecución de cualquier movimiento, con una reducción progresiva de la velocidad y la amplitud de los movimientos repetitivos. Su consecuencia es una falta de expresividad motora, siendo característica la aparición de una facies inexpressiva, con disminución del parpadeo. También puede afectar al habla, provocando una disminución del volumen de voz, así como a la masticación y la deglución, a la falta de balanceo de los brazos en la marcha.
- Las alteraciones posturales se suelen manifestar con posturas en flexión de miembros y tronco. Están alterados los reflejos posturales y de enderezamiento. En ocasiones, esto puede provocar caídas y una marcha en la que parece que el paciente busca su centro de gravedad, con el cuerpo inclinado hacia adelante y pasos cortos.

Tabla III: Enfermedad de Parkinson. Síntomas motores y no motores más frecuentemente descritos.

Síntomas Motores

Los síntomas motores están relacionados con el movimiento y la movilidad. Pueden ser modificaciones de los síntomas principales de la enfermedad de Parkinson

- Temblor de manos.
- Dificultad para levantarse de la silla.
- Dificultad para usar las manos.
- Calambres musculares.
- Dificultad para hablar.
- Lentitud general.
- Rigidez general.
- Problemas de equilibrio.

Síntomas no Motores

Los síntomas que afectan al proceso de pensamiento, la sensibilidad y la sensación de bienestar.

- Ansiedad.
- Intranquilidad.
- Crisis de angustia.
- Dificultad para respirar.
- Insomnio o trastornos del sueño.
- Sudoración excesiva.
- Dificultad para pensar con claridad.
- Lentitud del pensamiento.
- Falta de energía.
- Dolor.

De todos ellos, el síntoma más frecuente de presentación de la enfermedad es el temblor en reposo, el cual aparece en alrededor de un 50% de los casos, aumentando este porcentaje hasta en el 80% durante el curso de la enfermedad. El segundo síntoma en orden de frecuencia es la alteración en la marcha, que suele comenzar en una pierna. Sin embargo, la persistencia de alteración asimétrica en la marcha debe hacer considerar la posibilidad de otras enfermedades, como la parálisis supranuclear progresiva. El tercer síntoma de presentación es la bradicinesia, que suele asociarse a menudo con micrografía.

I.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la EP se basa principalmente en el estudio de los síntomas, los antecedentes, el examen físico, pudiendo precisarse la realización de estudios complementarios, incluidos datos de neuroimagen y biomarcadores. La buena respuesta al tratamiento dopaminérgico también constituye un dato diagnóstico importante (Jankovic, 2008; Lees *et al.*, 2009; Litvan *et al.*, 2003; Shulman *et al.*, 2011).

Los criterios de diagnóstico clínico aceptados son altamente sensibles para identificar la EP, alcanzando una especificidad del 75-92% (Hughes *et al.*, 2002). La confirmación histopatológica no se alcanza en vida, realizándose post-mortem en la mayoría de los casos en los que se obtiene (Dickson *et al.*, 2009).

Otros trastornos neurodegenerativos pueden remedar clínicamente a la EP, como es el caso de la demencia con cuerpos de Lewy, la atrofia multisistémica o la parálisis supracraneal progresiva. Este grupo de disfunciones afectan entre el 9 y el 33% de los

pacientes en los que existe sospecha de EP. En estos casos, el diagnóstico diferencial entre la EP y otros trastornos productores de parkinsonismo puede ser difícil, principalmente en los estadios evolutivos tempranos de la enfermedad, cuando se superponen los signos y síntomas. Algunas características clínicas pueden ayudarnos a diferenciarlos. Por ejemplo, en el caso de temblor esencial, no suele aparecer bradicinesia. En la atrofia multisistémica y en la parálisis supranuclear progresiva, encontramos una degeneración corticobasal diferente a la observada en los enfermos de EP. Por último, la demencia de cuerpos de Lewy, se caracteriza por escaso temblor y síntomas psiquiátricos frecuentes, con alucinaciones visuales e hipersensibilidad neuroléptica (McKeith *et al.*, 2005).

I.2. Escalas y estadios en la enfermedad de Parkinson

Aunque en la práctica clínica se realizan muchas pruebas que nos permiten aproximarnos a la situación del paciente (punciones, valoración del nivel de conciencia, de la fuerza muscular o de los tonos cardiacos, etc.) en los últimos 30-35 años han proliferado los cuestionarios de salud como medidas de resultado en los ensayos clínicos y para valorar la evolución del paciente en la práctica clínica. Este tipo de medición responde a la necesidad de la medicina moderna de abarcar también variables consideradas previamente como “blandas” como el dolor o la depresión, ya que otras consideradas como “duras”, por ejemplo los parámetros de laboratorio, no se correlacionan siempre con los síntomas o el estado funcional. Las exigencias de precisar el estado de salud global del paciente y su evolución, sobre todo de su calidad de vida se han hecho más perentorias debido al incremento de las enfermedades crónicas neurológicas como la de Alzheimer y la de Parkinson. Este incremento ha posibilitado que los clínicos e investigadores clínicos necesiten de manera creciente una información matizada, objetiva y reproducible de las características o variables de los pacientes.

También en los últimos años han quedado establecidos los requisitos necesarios para la elaboración de estos cuestionarios y escalas, y para su validación con criterios científicos, así como los indicadores que permiten evaluar las características métricas. La cuantificación obtenida mediante estas escalas ha de ser orientada por criterios de objetividad (obtención de un mismo resultado de un examen por varios observadores) y de universalización (facilidad de interpretación y generalización de los resultados) que nos permitan utilizar un lenguaje común para muchas estimaciones como la graduación de la

intensidad de un síntoma, de un déficit o de una enfermedad, que ha de ser entendida por muchos clínicos o investigadores. Para la evaluación de las características métricas de un cuestionario se emplean principalmente cuatro conceptos:

Aplicabilidad: se puede valorar por el tiempo medio necesario para cumplimentarlo y/o el porcentaje de pacientes capaces de autocumplimentarlo.

Fiabilidad o precisión: referido a los resultados que se obtienen cuando se aplica el cuestionario a la misma población en distintas ocasiones o circunstancias. Se distingue entre la repetibilidad o fiabilidad test-retest y la homogeneidad o consistencia interna de los ítems que pretenden medir un mismo atributo medida con la α de Cronbach (coeficiente que sirve para medir la fiabilidad de una escala de medida).

Sensibilidad al cambio: referido a la capacidad para detectar cambios clínicamente significativos.

Validez o exactitud: referido a en qué grado el cuestionario mide aquello que pretende medir. Se suele valorar mediante la validez de concepto o de constructo, correlacionando la variable en cuestión con otras que se creen más o menos relacionadas.

Habitualmente en Neurología o en cualquier otra especialidad clínica, se usan pocas escalas. Se han difundido de forma más generalizada en investigación clínica o farmacológica, en la que hay que monitorizar la evolución de un paciente o evaluar el resultado terapéutico (Munsat *et al.*, 1989). La medición clínica suele realizarse mediante escalas más o menos complejas. La mayoría de las escalas son de orden (ordenan a los pacientes en grados de afectación o capacitación) según un criterio o criterios externos.

La caracterización de los trastornos del movimiento y la medición de su intensidad es una tarea difícil, en la que se ha progresado en las últimas décadas. Las escalas complementan esta evaluación y constituyen una herramienta imprescindible en la evaluación clínica de muchos pacientes, en su monitorización evolutiva o en el análisis de la respuesta a diferentes tratamientos (fármacos, cirugía, toxina botulínica). La evaluación clínica mediante escalas tiene una historia de más de tres décadas en la enfermedad de Parkinson (Martinez-Frias *et al.*, 1998). Para categorizar la situación clínica y la respuesta terapéutica en la EP se han diseñado numerosos métodos de cuantificación. Entre estos métodos podemos distinguir los que analizan síntomas, signos o incapacidad funcional que se corresponden a la mayoría de las escalas clínicas, y los que miden otros hechos clínicos con medidas físicas cuantitativas y que pueden requerir en determinados casos instrumentos más o menos sofisticados (cronómetro, acelerómetro, programas

informáticos,...). Por su sencillez y rapidez las escalas clínicas son las que más habitualmente se emplean, lo que no impide que sean complementadas con otras pruebas objetivas simples. Además con frecuencia, las mediciones con instrumentos complejos tampoco se correlacionan bien con el estado general del enfermo.

A continuación se citan en el cuadro I las principales escalas de evaluación de la enfermedad de Parkinson y parkinsonismo con un criterio de sencillez expositiva. En primer lugar se evalúan las escalas elementales que evalúan fundamentalmente los síntomas y signos de la enfermedad, como la de Hoehn y Yahr. Después se exponen escalas de complejidad intermedia y más tarde las más complejas, como la escala de la Universidad de Columbia, o exhaustivas como la escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS – Unified Parkinson’s disease Rating Scale) (ver más adelante). En la misma se describen escalas que bareman fundamentalmente la incapacidad funcional en actividades de la vida diaria, específicamente para el paciente parkinsoniano. Más tarde se exponen algunas escalas mixtas que combinan el análisis de los síntomas y de la incapacidad funcional, escalas que miden solo signos o síntomas concretos de la enfermedad, algunos test objetivos utilizados en la evaluación de la enfermedad de Parkinson. Por último se exponen escalas que analizan los síntomas de parkinsonismo o “signos extrapiramidales” y las utilizadas en el cribado del parkinsonismo.

Cuadro I. Escalas clínicas

ESCALAS CLÍNICAS

Evalúan los síntomas de la enfermedad

1. Elementales; Estadios de Hoehn y Yahr (estándar y modificados) (Hoehn & Yahr, 1967)
2. Intermedias; Escala de Webster (Webster, 1968) ; Índice de Afectación de McDowell (McDowell et al, 1970) ; Índice de Lieberman (Lieberman, 1974); Escala de Pineda et al. (Pineda y Sánchez, 1998)
3. Extensas; Columbia University, completa y abreviada (CURS) (Yahr et al, 1969) ; Abreviada (Montgomery et al, 1985) ; Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) (versión completa y abreviada) (Fahn et al, 1988) ; New York (Alba et al, 1968)

Evalúan la incapacidad funcional que la enfermedad de Parkinson determina

Escala de Schwab y England (Schwab y England, 1969) ; NorthWestern University Disability Scale (NUDS) (Canter, 1961) ; Escala intermedia de evaluación de la enfermedad de Parkinson (ISAPD) (Martínez et al, 1988)

Escala mixtas (incapacidad funcional y síntomas)

Escala de la UCLA (Cornell-UCLA) (McDowell et al, 1970) ; Short Parkinson’s Evaluation Scale (Rabey et al, 1997); Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) (contiene escalas de incapacidad funcional) (Fahn y Elton, 1987)

Autoevaluación

Escala de Brown (Brown et al, 1989) ; Parkinson’s Symptom Diary (Montgomery y Reynolds, 1990) ; Otras

Evalúan aspectos específicos de la enfermedad de Parkinson

- Marcha: Escala de alteraciones de la Marcha del Parkinsonismo (RSE) (Martinez et al, 1997) ; Gait and Balance Scale (GABS) (Thomas *et al.*, 2004).
- Sueño: Parkinson's disease sleep scale (PDSS) (Chaudhuri *et al.*, 2002)
- Aspectos neuropsiquiátricos; Parkinson Psicosis Rating Scale (PPRS) (Friedberg et al,1998) ; Parkinson Psicosis Questionnaire (PPQ) (Brandstaedter *et al.*, 2005)
- Discinesias: Escala de discinesia del proyecto CAPIT (Langston et al,1992); Escala de Hagell y Widner (Hagell y Widner, 1999)
- Calidad de vida: PDQ-39 (Peto et al, 1995) ; SQLC de los cuidadores (Glozman et al, 1998); VEQ-5D (Scharg et al, 2000) ; QLS(M)-DBS (Kuehler *et al.*, 2003)

PRUEBAS OBJETIVAS***Elementales***

Pruebas cronometradas; Múltiples, elementales (número de pasos, movimientos repetitivos manos y otras); Test de "levántate y anda" (Podsiadlo y Richardson, 1991)

Con equipos ad hoc

Fuerza; MLS, equipo Cybex II modificado (Pedersen y Oberg, 1993)

Tono; Aparatos ad hoc (Prochazka et al, 1997) .

Discinesias; Acelerómetro triaxial (Manson et al, 2000)

Temblor; Digital Movement Análisis (DMA) (Nilsson et al, 1996)

Bradicinesia; Brain test (Giovannoni *et al.*, 1999) (Porta et al, 1997)

Complejas o computerizadas

Diversos tiempos de reacción; Motor Performance Test Series (MPS) (computerizada) (Pinter et al., 1992)

PARKINSONISMO

Yale Extrapiramidal Symptom Scale (YESS) (Mazure et al, 1995); Extrapiramidal Symptom Rating Scale (ESRS); Minham Rating Scale; Simpson-Angus Ratios Scale; Otras

CRIBADO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON Y PARKINSONISMO

Cuestionario de Chan et al (Chan et al, 2000)

Cuestionario de Duarte et al. (Duarte et al, 1995)

Cuestionario telefónico de Rocca et al. (Rocca et al, 1998)

Cuestionario postal de Golbe y Pae (Golbe & Pae, 1988)

Otros

Una de las escalas clasificada como elemental es la de Hoehn y Yahr. Está ampliamente difundida y existen versiones modificadas de la original. La escala o los estadios clínicos de Hoehn y Yahr son utilizados para medir la intensidad de la enfermedad de manera sencilla en cinco grados. Utilizada en muchos estudios, puede categorizar a los pacientes en grupos más detallados que la simple clasificación en grave-moderado-leve. Se presenta la versión en cinco niveles como se detalla a continuación.

Hoehn y Yahr (Hoehn & Yahr, 1967).**1. Estadio 1**

- 1.1. Signos y síntomas en un solo lado.
- 1.2. Síntomas leves.
- 1.3. Síntomas molestos pero no incapacitantes.
- 1.4. Presencia de síntomas con temblor en alguna extremidad.
- 1.5. Amigos notan cambios en la postura, expresión facial y marcha.

2. Estadio 2

- 2.1. Síntomas bilaterales.
- 2.2. Mínima discapacidad.
- 2.3. La marcha y la postura están afectadas.

3. Estadio 3

- 3.1. Significante enlentecimiento de los movimientos corporales.
- 3.2. Dificultad para mantener el equilibrio tanto de pie como al andar.
- 3.3. Disfunción generalizada moderadamente severa.

4. Estadio 4

- 4.1 Síntomas severos.
- 4.2 Todavía puede andar cierto recorrido.
- 4.3 Rigidez y bradicinesia.
- 4.4 No puede vivir solo.
- 4.5 El temblor puede ser menor que en los estadios anteriores.

5. Estadio 5

- 5.1. Estadio caquético.
- 5.2. Invalidez total.
- 5.3. No puede andar ni mantenerse de pie.
- 5.4. Requiere cuidados de una enfermera.

Braak et al (Braak *et al.*, 2003).

Estadio 1. Bulbo: lesiones en núcleos motores IX y X y/o afectación de la zona reticular medial.

Estadio 2. Bulbo y tegmento pontino: se añaden lesiones en los núcleos rafe, núcleo reticular gigantocelular y complejo coeruleus/subcoeruleus.

Estadio 3. Mesencéfalo: se añaden lesiones en la parte compacta de la sustancia negra.

Estadio 4. Prosencéfalo basal y mesocórtex: se añaden lesiones en el córtex trasentorrinal y en el plexo de CA2, así como en la amígdala y el núcleo basal de Meynert.

Estadio 5. Neocórtex: se añaden lesiones en áreas de asociación y en el córtex prefrontal.

Estadio 6. Neocórtex: se añaden lesiones en áreas de asociación del neocórtex y en las áreas premotoras.

Cuadro II. Estadios de la enfermedad de Parkinson

La escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS – Unified Parkinson’s disease Rating Scale) se puede encuadrar entre las escalas de valoración del estado del paciente más exhaustivas. La UPDRS es la escala líder en la evaluación de la enfermedad de Parkinson para estudios de investigación clínica y es la medida de referencia para las agencias reguladoras norteamericanas y europeas. Se correlaciona adecuadamente con otros instrumentos. La validez convergente con diversas medidas para enfermedad de Parkinson (Hoehn y Yahr, Schwab e England, ISAPD, SPES/SCOPA-Motor, pruebas cronometradas) es satisfactoria, como también lo son la validez discriminativa frente a niveles de gravedad del Parkinson y la validez de contenido principalmente para la sección III (Forjaz & Martínez-Martin, 2006).

Su fiabilidad intraobservador es buena. También se ha puesto de manifiesto una adecuada fiabilidad entre observadores, aunque la correlación test-retest no es muy elevada en algunos estudios. En cuanto a su aplicabilidad, requiere de entre 20 y 30 minutos para completarse, por lo que es frecuente que se use sólo una parte de la escala. La UPDRS es de fácil manejo, incluso para personal no muy entrenado, y permite evaluar y cuantificar los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson.

La UPDRS consta de 42 ítems agrupados en cuatro secciones, con la que se obtiene una medida general que se corresponden con el estado motor, el estado cognitivo y la actividad de vida diaria del paciente (ver ANEXO I). Estas secciones son:

- Sección I. Estado mental, conducta y estado de ánimo. Subdividida en cuatro ítems, evalúa aspectos de la vida del paciente y la influencia sobre ellos de aspectos como: demencia, tratamiento dopaminérgico, fármacos, cirugía, etc.
- Sección II. Actividades de la vida diaria. Contiene 13 ítems. Pudiéndose puntuar en situación on y off. Evalúa el habla, la salivación, la deglución, la escritura, el uso de cubiertos, el vestir, la higiene, los giros en la cama, las caídas, la congelación o freezing, el caminar, el temblor, la sensibilidad.

- Sección III. Examen motor que contempla 14 ítems que producen 27 puntuaciones, ya que algunos signos se evalúan en distintas localizaciones. Evalúa habla, expresión facial, temblor en reposo, temblor en acción, rigidez, movimientos de los dedos y de las manos, pronación y supinación de la mano, agilidad de las piernas, levantarse de la silla, postura, estabilidad postural, bradicinesia corporal.
- Sección IV. Complicaciones. En este caso, sus 11 ítems evalúan parámetros relacionados con: discinesias (duración), disautonomía y dolor; distonía temprana por la mañana, estadios off (predecibles, impredecibles y súbitos y su duración); anorexia, náuseas, vómitos, alteraciones del sueño y ortostatismo.

La UPDRS se completa con la escala de Hoehn y Yahr (Hoehn & Yahr, 1967) y la de Schwab e England (Schwab *et al.*, 1969).

El rango de puntuación de cada ítem de las secciones I a III es de 0 (mejor puntuación) a 4 (peor puntuación). La puntuación de los ítems de la sección IV es irregular: algunos puntúan 0 (ausencia) ó 1 (presencia), y otros, de 0 a 4, referidos a duración o intensidad. La puntuación total de los diferentes subescalas es la siguiente: sección I, 16 puntos; sección II, 52; sección III, 108; y sección IV, 23 puntos. Por tanto, la puntuación total de la UPDRS oscila entre 0 y 199 puntos.

Habitualmente, las secciones I, II y IV se cumplimentan por entrevista, y la parte III, realizando una exploración neurológica estructurada. Se han utilizado formas alternativas de administración de las secciones I y II, como la autoevaluación y la valoración del cuidador (Louis E. D. *et al.*, 1996; (Martínez-Martín *et al.*, 2003), así como una versión de la sección III adaptada para uso por personal de enfermería (Bennett *et al.*, 1997). Dos de sus secciones (Estado Mental y complicaciones) pueden presentar efecto suelo, debido a que contienen manifestaciones que no suelen estar presentes (y que, por lo tanto, no puntúan) en fases leves de la enfermedad de Parkinson.

La consistencia interna de la UPDRS es adecuada, aunque su parámetro más representativo (el coeficiente α de Cronbach) puede estar falsamente incrementado por ítems redundantes y en elevado número, como ocurre en las secciones II y III. La estructura factorial de la UPDRS es prácticamente coincidente con su composición en subescalas, aunque algunos ítems mostraron cargas compartidas en dos factores (correspondientes a las secciones II y III), y el temblor aparece en todo los estudios como factor independiente (Martínez-Martín *et al.* 2006).

I.2.1. Calidad de Vida.

En el pronóstico a largo plazo, debe tenerse en cuenta el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida (Gladis *et al.*, 1999;Hernandez-Medrano *et al.*, 2012). Esta se ve influida por factores socioculturales, y los hallazgos encontrados en una población no pueden generalizarse fácilmente a otras (Carod-Artal *et al.*, 2009;Gladis *et al.*, 1999). A lo largo de los años, la calidad de vida se ha definido de muchas maneras diferentes. Tradicionalmente, la Clasificación Internacional de Discapacidades, Invalidez y Minusvalías publicadas en 1980 (Wood, 1980) por la OMS ilustra como la enfermedad puede provocar discapacidad, definida como la pérdida o anormalidad de una estructura o función fisiológica, psicológica o anatómica. Pero la calidad de vida va más allá de los conceptos de discapacidad o minusvalía establecidos entonces. Aunque la OMS ofrece una importante perspectiva, descuida otros aspectos. La definición mas reciente determina la calidad de vida como la percepción del propio individuo de su vida dentro del contexto cultural y del sistema de valores en el que dicho individuo vive, en relación con su nivel de vida, sus objetivos, sus intereses y sus expectativas vitales (1998). Existe un consenso de como mínimo, cuatro dimensiones básicas que han de incluirse en la evaluación de la calidad de vida; física, funcional, psicológica y salud social (de Haan *et al.*, 1995). La dimensión física hace referencia a los síntomas relacionados con la enfermedad. La funcional comprende el autocuidado y el nivel de actividad física. El dominio psicosocial engloba las funciones cognitivas, el estado emocional y la percepción general de salud, bienestar y felicidad. La salud social incluye las interacciones sociales (de Haan *et al.*, 1995).

Lo que se busca es evaluar la verdadera calidad de vida de los pacientes una vez que tratan de reincorporarse a su entorno habitual, y así poder explicar con fundamento científico a familiares y a los propios enfermos la posibilidad de presentar una dependencia para las actividades básicas de la vida diaria y un déficit neurológico residual grave, puede estar asociado con una calidad de vida satisfactoria para el paciente.

Existen cuestionarios genéricos en los que la medida de calidad de vida no dependerá de la enfermedad en curso, o cuestionarios específicos como lo son para la migrañas (Calidad de Vida y Migraña (Richard *et al.*, 1993;Zgorzalewicz & Budzinska, 1999), epilepsia (Inventario de Calidad de Vida en Epilepsia ICVE (Devinsky *et al.*, 1995;Jacoby *et al.*, 1999;Perrine *et al.*, 1995) y enfermedad de Parkinson. El Cuestionario del Estado Funcional (CEF) en la investigación de la enfermedad de Parkinson (Functional

Status Questionnaire-FSQ) (Jette *et al.*, 1986) fue diseñado para medir la calidad de vida de una forma genérica. Otro cuestionario de salud es el SF-36 (Health Survey SF-36, SF-36), derivado del Medical Outcomes Study (MOS-SF-36) es uno de los instrumentos genéricos mas utilizados, aplicable en población general y enferma (Ware, Jr. & Sherbourne, 1992).

Por otro lado, existen distintas escalas para cuantificar la calidad de vida en los pacientes con EP, lo que, junto con la distinta metodología empleada, ha dificultado en ocasiones, poder comparar diferentes estudios. Las escalas que se han propuesto hasta la fecha para cuantificar la calidad de vida en los pacientes con EP son las siguientes: PDQ-39 (Bushnell & Martin, 1999), *8-item Parkinson Disease Questionnaire* (PDQ-8), *Parkinson Disease Quality of Life Questionnaire*, *Parkinson Impact Scale*, *Parkinson Disease Quality of Life Scale*, *Parkinson Disease Symptom Inventory (PDSI)*, *Modified Dyskinesia Rating Scale* y *Parkinson Disease Fatigue Scale*. Existen, asimismo, otras escalas más genéricas, no específicas de la EP, empleadas en algunos estudios, como *EuroQol*, *Sickness Impact Profile* o SF-36.

El PDQ-39 es la más utilizada y se ha traducido a múltiples idiomas (incluida la versión española). El cuestionario que nosotros utilizamos fue el Cuestionario de la Enfermedad de Parkinson (CEP) (Parkinson's Disease Questionnaire-PDQ-39) (Bushnell & Martin, 1999; Jenkinson *et al.*, 1997), el cual se desarrolló en el Reino Unido específicamente, como su nombre indica, para pacientes afectados de la enfermedad de Parkinson. Presenta 39 ítems que cubren 8 dimensiones; movilidad, actividades domésticas, bienestar emocional, estigma social, apoyo social, cognición, comunicación y malestar corporal.

El propósito del cuestionario, es que el pronóstico no sea evaluado solo en términos de, lo que bajo la perspectiva del médico constituye, un aceptable resultado funcional, sino en términos de la percepción que tiene el paciente de su propio estado de salud (Buck *et al.*, 2000; Carod-Artal & Egido, 2009; Weil *et al.*, 2011), que en último término se ve fuertemente influenciado por factores culturales, geográficos y antropológicos. La elección de un adecuado instrumento para medir la calidad de vida debe basarse no solo en propiedades clínicas, sino que también debe tener en cuenta la relevancia de los objetivos del estudio y las características específicas de los pacientes a evaluar, en este caso pacientes con enfermedad de Parkinson.

Hasta 1988-1990, en que se publican los primeros estudios sobre calidad de vida en pacientes con EP, la evaluación del impacto de la enfermedad se había realizado exclusiva-

mente mediante la aplicación de escalas clínicas. La aportación fundamental de estos estudios fue identificar áreas de impacto de la enfermedad de Parkinson que no eran contempladas por las escalas clínicas tradicionales, demostrar el deterioro de la calidad de vida de estos pacientes frente a grupos control y posteriormente, valorar el efecto de tratamientos médicos y quirúrgicos sobre el estado de salud.

Se considera que, en la EP los instrumentos genéricos resultan bastante fiables y útiles en su cometido de evaluar e informar acerca del impacto sobre función física, estado psicoemocional e interacción social. Sin embargo, estas medidas carecen del análisis de algunas áreas de enorme interés para los pacientes con EP, mientras incluyen otras de escasa relevancia. Por lo tanto, se han desarrollado medidas específicas que incluyen dimensiones de particular importancia para los pacientes (Bermejo F, 2001). Las manifestaciones clínicas de la EP y los efectos secundarios de ciertos tratamientos tienen capacidad para producir un importante deterioro de la calidad de vida. De hecho, el estado de salud percibido por los pacientes muestra ese deterioro y empeora a medida que progresa la enfermedad (Martínez P, 2006). Sin embargo, son escasos los estudios en relación a las dimensiones o áreas en las que se afecta la calidad de vida en los pacientes con EP en estadios leves-moderados de afectación de la enfermedad y en ausencia de otras complicaciones relacionadas con la misma.

En los últimos años, ha cobrado una especial relevancia el estudio del impacto que una terapia determinada ejerce sobre diferentes parámetros de la calidad de vida del paciente. El término “calidad de vida”, cuya instauración en el campo de la medicina es relativamente reciente y presentó su auge en la década de los noventa, añade a los términos epidemiológicos clásicos la percepción subjetiva que el paciente tiene de su enfermedad a la hora de desenvolverse en sus actividades diarias. Este concepto, adquiere especial relevancia en la EP, ya que se trata de una enfermedad para la que no existe un tratamiento curativo y en la que, por lo tanto, nuestro principal objetivo es mejorar los síntomas del paciente y reducir al máximo el impacto que estos ocasionan sobre la calidad de vida. Los principales parámetros que condicionan el empeoramiento de la calidad de vida en un paciente con EP son, en primer lugar, la progresión de la enfermedad en la que desempeñan un papel importante los síntomas motores (alteraciones de la marcha, deformidades posturales, disfagia, trastornos del habla, etc.) como diversos síntomas no motores (depresión, ansiedad, fatiga, estreñimiento o trastornos del sueño REM); y, en

segundo lugar, los efectos adversos y complicaciones derivadas del tratamiento recibido (Gallagher & Schrag, 2008; Gomez-Esteban *et al.*, 2011).

I.3. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

A día de hoy no disponemos de un tratamiento eficaz capaz de detener la progresión de la EP. En el caso que hoy nos ocupa, al igual que en otras enfermedades neurodegenerativas, las aproximaciones terapéuticas farmacológicas pueden ser clasificadas en dos grandes bloques: farmacología sintomática, destinada a disminuir la presencia de sus síntomas característicos; y farmacología neuroprotectora, que centra sus esfuerzos en intentar prevenir y/o frenar el desarrollo de la enfermedad.

En el primer bloque, la farmacología sintomática, la más clásica y utilizada, intenta restaurar los niveles adecuados de dopamina en aquellas regiones del cerebro donde se han visto disminuidas (Figura 2). A este fin, utiliza fundamentalmente tres aproximaciones farmacológicas: 1) la potenciación de su síntesis con el uso de precursores metabólicos como la levodopa; 2) la inhibición de su degradación, mediante inhibidores de la enzima monoamino oxidasa B (MAO-B) como la Selegilina y la Rasagilina; y 3) la activación de los receptores dopaminérgicos con fármacos agonistas, como Bromocriptina y Pergolida.

- La Levodopa o (-)-3-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina, es el tratamiento de primera línea en la EP. Alrededor del 80% de los pacientes muestra una mejoría inicial tras su implantación, sobre todo en lo referente a la rigidez y a la hipocinesia. Adicionalmente, sobre un 20% presenta una recuperación total en la función motora. Sus efectos adversos más frecuentes son a nivel periférico, debido a la acción sobre ella de enzimas como la dopa descarboxilasa y la catecol-O-metil transferasa, que la transforman en dopamina. Dichos efectos secundarios son disminuidos gracias al uso de fármacos coadyuvantes, inhibidores específicos de dichas enzimas, como la Carbidopa y la Benseracida, o la Entacapona y la Tolcapona, respectivamente. Los primeros meses/años de tratamiento con Levodopa, la mayoría de los pacientes presentan mejoría de los síntomas motores, la cual se mantienen durante todo el día. Sin embargo, posteriormente, algunos pacientes pueden apreciar oscilaciones en la forma en que la medicación controla sus síntomas. Estos cambios se conocen habitualmente como *fluctuaciones motoras*. El tipo de fluctuación motora más frecuente, denominado deterioro de fin de dosis o *wearing-off*, consiste en que los síntomas

comienzan a reaparecer antes del momento de la toma de la siguiente dosis del medicamento. A medida que el *wearing off* se hace más evidente, el lapso de tiempo durante el cual se experimenta una buena respuesta a la Levodopa, (conocido como tiempo 'on'), se acorta, alargándose aquel durante el cual se produce una respuesta deficiente (conocido como tiempo 'off').

- El hecho de que la enzima MAO-B hidrolice selectivamente a la dopamina, la convierte en una diana farmacológica. Así, su inhibición aumenta la vida media de la dopamina. Dos son los miembros más importantes de esta familia, la Selegilina y su análogo estructural la rasagilina. Ambos fármacos presentan un efecto terapéutico anti-parkinsoniano leve y se suelen utilizar como tratamiento coadyuvante en pacientes con respuesta fluctuante o declinante a la levodopa, debido a que refuerzan y prolongan su acción. De hecho, estudios a largo plazo han demostrado que la combinación Selegilina-Levodopa es más eficaz que esta última en monoterapia. Selegilina presenta bajos efectos adversos periféricos; si bien, debido a que entre sus metabolitos de degradación se encuentra la anfetamina, en ocasiones produce excitación, ansiedad e insomnio. La Rasagilina es un fármaco muy similar a la Selegilina, con la diferencia de que entre sus metabolitos no están derivados anfetamínicos (Thebault *et al.*, 2004a). El hecho de que se haya descrito la participación de la MAO-B en cascadas de señalización neurotóxicas añade a estos fármacos un posible efecto neuroprotector, que ha hecho postular un enlentecimiento de la progresión de la EP. Entre ellos destaca la Rasagilina (ver apartado 1.3.1.)

-Los fármacos agonistas de los receptores de dopamina (D₁ y D₂) pueden presentar un efecto beneficioso y su uso se vincula con una menor incidencia de las fluctuaciones de respuesta y discinesias que ocurren durante el tratamiento con levodopa. Por ello y con relativa frecuencia encontramos que muchos neurólogos comienzan el tratamiento dopaminérgico instaurando la administración de este grupo de fármacos. De entre ellos, los más antiguos, (Bromocriptina y Pergolida), son derivados del cornezuelo del centeno, y sus efectos secundarios son más severos que los más modernos, (Pramipexol, Rotigotina y Ropinirol). La experiencia clínica nos dice que la respuesta a este grupo de fármacos es a veces desalentadora en pacientes que nunca respondieron a la Levodopa.

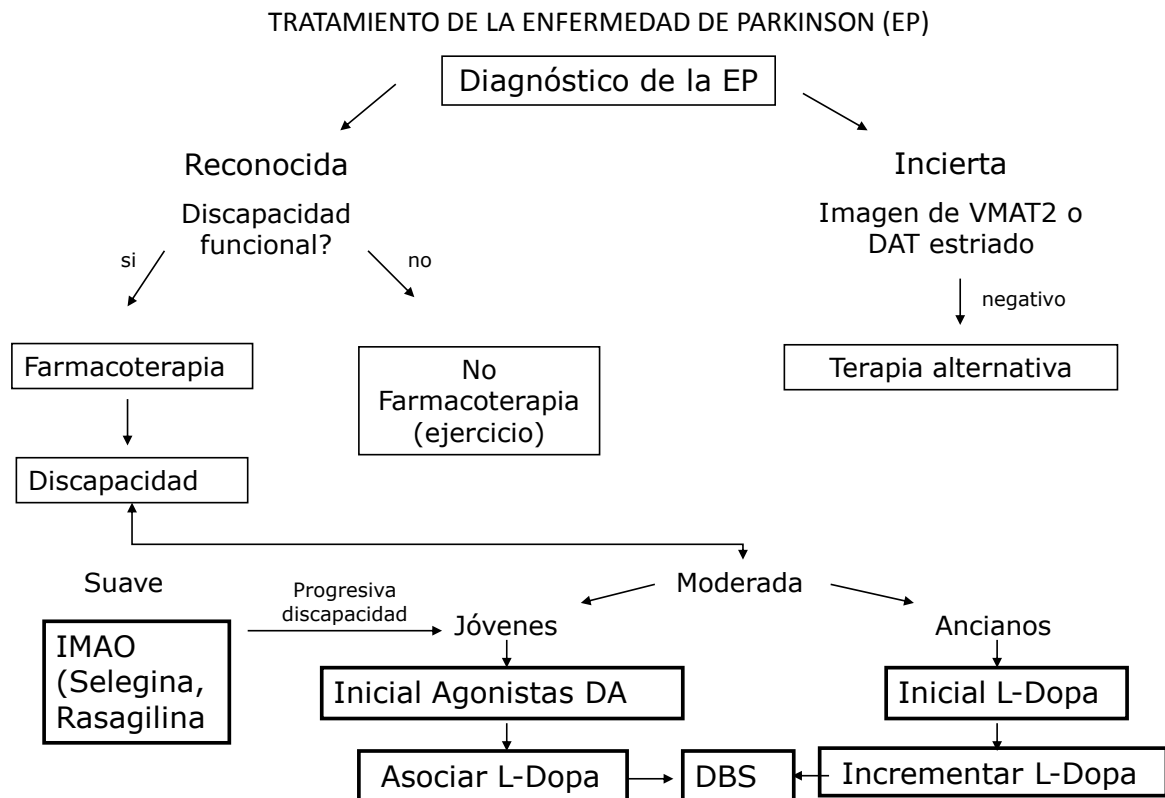


Figura 2: Enfermedad de Parkinson. Tratamiento.

DA; dopamina, DBS; estimulación cerebral profunda, DAT; transportador de dopamina, VMAT2; transportador vesicular de monoaminas, IMAO; inhibidor de la monoamino-oxidasa.

En el segundo bloque de fármacos utilizados en la EP se encuentran aquellos con acción neuroprotectora. La gran mayoría de estos están aún en fase de desarrollo o en ensayos preclínicos. En este grupo, podemos destacar aquéllos fármacos que actúan en etapas tempranas de los procesos de muerte neuronal apoptótica, como es el caso de los que presentan capacidad anti-oxidante, por ejemplo remedando a la coenzima Q10. Un ejemplo es el MitoQ, una ubiquinona que atraviesa todas las membranas celulares y se localiza selectivamente en la mitocondria, restaurando la capacidad anti-ERO de ésta y aliviando los daños oxidativos. También se ha realizado otras aproximaciones con fármacos antagonistas del receptor de glutamato, que inhibirían procesos pro-apoptóticos como son aquellos mediados por la sobre-excitación de dicho receptor o procesos excitotóxicos. Si

bien, hay que recordar que en ninguno de los casos expuestos hoy día disponemos de una indicación para fines terapéuticos.

Por último mencionar, que a los tratamientos descritos pueden asociarse otros fármacos con el fin de aliviar otros síntomas no motores y que se encuentran en los enfermos de Parkinson en proporción variable. El control de estos síntomas es muy importante en el manejo de estos enfermos y contribuyen a la mejoría de sus condiciones de vida.

Tabla IV. Tratamiento de los síntomas no motores de la Enfermedad de Parkinson.

Síntomas no motores	Posibles tratamientos
Deficiencia cognitiva, demencia	Rivastigmina, Donepecilo, Galantamina, Memantina.
Psicosis	Quetiapina, Clazapina
Depresión	ISRSs, ISRNs, tricíclicos
Apatía, anedonia, fatiga	Armodafinilo, Modafinilo, estimulación SNC
Hipotensión ortostática	Fludocortisona, Midodrina, Efedrina, Droxidopa
Estreñimiento	Polietilenglicol, macragol lubiprostona, prucaloprida, neostigmina
Disfunción urinaria	Oxibutina, Tolterodina, Cloruro Traspium, BoNT, estimulación nervio sacral
Disfunción sexual	Solifenacina, Darifenacina, Sildenafil
Hiperhidrosis	Anticolinérgicos, inyección BoNT intracutánea
Seborrea	Esteroides tópicos, inyección BoNT intracutanea
Pérdida de peso	Gestión nutricional
Somnolencia diurna	Armodafinilo, Modafinilo, estimulación SNC
Movimiento rápido ojos, sueños vivos	Clonacepam, Melatonina, Quetiapina
Insomnio, fragmentación sueño	Levodopa por la noche, agonistas de DA, Trazadona, tricíclicos (Doxepina), Zolpidem, Eszoplicona, Melatonina
Dolor (e.j. hombro), parestesia	Levodopa, Gabapentina, Pregabalina, Duloxetina

BoNT, toxina botulínica; SNC, sistema nervioso central; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; ISRN, inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina; DA, dopamina.

Técnicas de cirugía funcional.

Las técnicas de cirugía funcional surgen como respuesta a la necesidad de mejorar las complicaciones motoras que no pueden controlarse con las terapias farmacológicas convencionales, lo cual sucede en entre el 2 y el 6% del total de los pacientes, todos ellos con EP en estado avanzado. Así, en los citados pacientes, se ha descrito un beneficio notorio tras procedimientos ablativos de determinadas regiones, a través de técnicas como la talatomía o la palidotomía posteroventral, que son capaces de producir mejoras en el temblor conspicuo, aunque, por otra parte, aparecen lesiones funcionales reversibles inducidas por la estimulación cerebral profunda de alta frecuencia, en regiones como el núcleo subtalámico o el globo pálido. Por esta razón, la seguridad es mucho mayor y pueden realizarse intervenciones bilaterales, con lo que la eficacia es muy superior y han terminado por imponerse (Hernando-Requejo *et al.*, 2008). De entre las diferentes dianas, el núcleo subtalámico ha mostrado mejores resultados que la zona talámica, mejorando los síntomas y permitiendo reducir la dosis de levodopa. También ha mostrado mejores resultados que la estimulación palidal, que produce una mejoría menor de los síntomas axiales y no permite reducir la dosis de levodopa, aunque la estimulación bilateral de los núcleos pálidos internos está indicada en pacientes con discinesias graves por este fármaco.

La mejoría sintomática se correlaciona con la normalización en la actividad sináptica en áreas premotoras y prefrontales, como se ha demostrado en estudios mediante tomografía de emisión de protones (PET). No obstante, los ganglios basales funcionan como redes neuronales más que como núcleos en serie y, por lo tanto, las interacciones son mucho más complejas. Estos procedimientos están contraindicados en pacientes con parkinsonismo secundario o atípico, con demencia o con falta de respuesta a fármacos dopaminérgicos.

I.4. Adherencia al tratamiento.

Se define adherencia terapéutica clásica enunciada por Sackett y Haynes (Sackett *et al.*, 1975), el grado de coincidencia del comportamiento de un paciente en relación con los medicamentos que ha de tomar, el seguimiento de una dieta o los cambios que ha de hacer en su estilo de vida, con las recomendaciones de los profesionales de la salud que le atienden. El término adherencia resalta, por encima de todo, la participación activa del paciente en la toma de decisiones.

En el 2001, la reunión sobre adherencia terapéutica, de la Organización Mundial de la Salud (OMS) acordó como definición de adherencia “el grado en el que el comportamiento de una persona toma el medicamento, sigue un régimen alimentario y ejecuta cambios en el modo de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria”. En base a esto, para planificar un tratamiento eficaz y eficiente se requiere necesariamente evaluar el comportamiento específico del paciente ante las indicaciones del médico.

El paciente toma las decisiones sobre su medicación considerando factores personales relativos a sus creencias sobre la salud, sobre la percepción de la causa de su enfermedad o la manera con la que cree que debe hacerle frente. Por lo tanto, no se le debe considerar un mero cumplidor de las prescripciones médicas, sino una persona que toma decisiones autónomas y con la cual el médico debe establecer una alianza para mejorar la efectividad de los tratamientos farmacológicos. El término de adherencia responsabiliza al médico para crear un contexto en el que el paciente entienda mejor su problema de salud, las consecuencias de seguir un tratamiento, facilite la toma de decisiones compartidas y, en última instancia, mejore la efectividad de los tratamientos farmacológicos (Wilson HG., 2004).

Se considera también su división en métodos directos e indirectos. Los métodos directos se basan en la determinación del fármaco, de sus metabolitos o de sustancias trazadoras en algún fluido biológico, frecuentemente sangre u orina. Se asume que su presencia en ellos expresa que el medicamento se ha tomado; aunque esto no es totalmente cierto ya que pueden dar por buen cumplidor al incumplidor de bata blanca. En general, son muy objetivos y específicos y obtienen índices de incumplimiento más elevados que los métodos indirectos. En atención primaria tienen poca utilidad ya que son caros, se disponen para un escaso número de fármacos y necesitan de una infraestructura

sofisticada. Además están sujetos a variabilidades interindividuales y pueden ser engañosos porque el paciente conoce cuándo se realiza la medida. Se ha descrito también el método de elaboración desde un servicio de farmacia, de la formulación galénica incorporando marcadores reactivos que verifiquen si el medicamento ha sido tomado o no tomado. Los métodos indirectos valoran el incumplimiento a partir de circunstancias que se relacionan con él y con el grado de control de la enfermedad. Los más utilizados son el recuento de comprimidos, monitores electrónicos acoplados al envase de los medicamentos (MENS), valoración de la asistencia a las citas previas programadas, Control de las visitas a enfermería para recoger recetas incluidas en “Cartilla de Largo Tratamiento (CTL)”, valoración de la eficacia terapéutica alcanzada, valoración de los efectos adversos de los medicamentos. Otros métodos indirectos que determinan la adherencia terapéutica son los que se realizan de forma subjetiva, estos son el juicio del médico y técnicas de entrevistas a los pacientes, entre la que destacamos el Test de Morisky Green (Morisky *et al.*, 1986a).

El cuestionado de Morisky Green, consta de cuatro preguntas dicotómicas;

1. ¿Se olvida de tomar alguna vez los medicamentos para su hipertensión?
2. ¿Es descuidado con la hora en que debe tomar la medicación?
3. Cuando se encuentra bien ¿deja de tomar la medicación?
4. Si alguna vez le sienta mal ¿deja de tomarla?

En todos los casos se debe responder “SI” o “NO”.

A partir de ellas se indaga sobre el cumplimiento del tratamiento farmacológico en el mes anterior. Se considera paciente con apego a aquel que conteste “NO” a las preguntas cerradas 1, 3 y 4, y “SI” a la pregunta 2. De igual manera, se considera paciente sin apego a aquel que responda en forma distinta a lo antes señalado por lo menos a una de las preguntas planteadas. Para puntuar la escala, cada pregunta que se contesta con un NO recibe la puntuación de 1. Por lo tanto, el posible rango es el de 0-4. Los pacientes con las puntuaciones mas altas, se prevé que son los que tienen mayor adherencia a la medicación prescrita. Los pacientes con las puntuaciones más bajas se encuentran con un mayor riesgo de un comportamiento no adherente.

Otro método indirecto, es el basado en la entrevista clínica o el test del cumplimiento auto comunicado o test de Haynes-Sackett. Este test consta de dos partes, la primera consiste en evitar una pregunta directa al paciente sobre la toma de la medicación,

ya que directamente contestaría que sí se la toma; para esto, en el entorno de una amable conversación, le haríamos ver la dificultad que los pacientes tienen para tomar su medicación introduciendo la siguiente frase: “La mayoría de los pacientes tienen dificultades en tomar todos sus comprimidos.” Posteriormente, y como segunda parte del test, se le haría la siguiente pregunta: “¿Tiene usted dificultad en tomar todos los suyos?” En caso de respuesta afirmativa, se pregunta sobre los comprimidos tomados en el último mes. En función de ello se calcula el porcentaje de cumplimiento (PC) en una escala de 0 a 100, según la fórmula $PC = \frac{\text{número total de comprimidos resumiblemente consumidos}}{\text{número de comprimidos que debía haber consumido}}$. Se considera cumplidor aquel cuyo porcentaje de cumplimiento autocomunicado se sitúa en el 80-110% (Sackett DL. et al 1979).

Al hablar de adherencia terapéutica en pacientes de Parkinson, hay que tener en cuenta la disfagia o dificultad para tragar, en ocasiones se debe a problemas motores asociados al estado de mejor movilidad (estado *on* con discinesias coreicas o distonías de la musculatura cervicocraneal) o peor movilidad (estados *off*). En este último caso, la rigidez y la bradicinesia producen un retraso en la fase oral preparatoria del bolo, ya que los movimientos de la lengua están sustancialmente reducidos y existe un aumento del tiempo de tránsito orofaríngeo y una disminución de la motilidad esofágica (Gonzalez-Fernandez & Daniels, 2008). La disfagia es frecuente en la EP, aunque los pacientes pueden no tener conciencia de la dificultad para tragar, siendo por lo general una complicación de aparición tardía en la enfermedad. No obstante, se ha comprobado que pueden existir trastornos deglutorios en fases muy incipientes de la EP (Pfeiffer RF & Bodis-Wollner I, 2005).

La bibliografía destaca una gran cantidad de características potencialmente vinculadas a una baja adherencia a los medicamentos, los cuales se pueden agrupar en cuatro grandes dimensiones. La primera relacionada con el paciente directamente, en la que se ha estudiado la adherencia en relación con la edad, sexo o nivel de instrucción del paciente (Rigueira 2001), no pareciendo que sean elementos muy relevantes. Otro hecho que cabe destacar es la escasa investigación realizada en España sobre incumplimiento en población anciana y pediátrica. En cuanto a la situación laboral (Rigueira 2001) del paciente se ha visto que influye de forma clara, retirándose menos medicación prescrita de las oficinas de farmacia por las personas activas que por los pensionistas. Por último, el buen conocimiento previo sobre la enfermedad, se considera un punto de partida para toda intervención. En segundo lugar, los relacionados con la patología que curse, la bibliografía

es coincidente que las patologías crónicas generan mayores problemas de adherencia que las agudas, así como que la ausencia de síntomas (Rigueira 2001) percibidos por el paciente conducen a peores tasas de cumplimiento. También, el tiempo de evolución de la enfermedad, su naturaleza o las expectativas de curación se han observado destacándose entre todas una mejor aceptación del tratamiento cuanto más asumido está el proceso patológico por parte del paciente. En tercer lugar el relacionado con el tratamiento, la mayor complejidad del mismo (numero de fármacos, tomas diarias y duración) se corresponde con una peor adherencia terapéutica (Claxton *et al.*, 2001). Se evidencia una mayor dificultad en la fidelidad del tratamiento en aquellas terapias que implican cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio) con respecto a las que involucran la toma de medicamentos. En último lugar, relacionamos la adherencia con el equipo asistencial siendo importante la confianza recíproca entre profesional sanitario- paciente, la continuidad asistencial y una adecuada accesibilidad al centro dispensador. La implicación activa del personal de enfermería en la detección de problemas de adherencia y el refuerzo hacia el paciente del plan terapéutico prescrito por el médico es también un elemento clave a hacer hincapié. Cabe destacar que para obtener una adherencia óptima no debe haber una contradicción entre prescripciones procedentes de distintos niveles asistenciales, un adecuado grado de supervisión del paciente o la garantía de confidencialidad de los datos clínicos.

También, habrá que intervenir sobre las barreras que dificultan el cumplimiento terapéutico (problemas de visión, falta de destreza, deterioro cognitivo, dificultad para tragar, ...)(Vik *et al.*, 2004). Entre los pacientes con EP, la adhesión ha demostrado estar relacionada con el género y el nivel de educación de los pacientes (Leopold *et al.*, 2004), otras tienen niveles de adhesión a la medicación relacionadas con si el paciente padece depresión o si tiene peor calidad de vida (Grosset *et al.*, 2005).

I.5. Rasagilina

Rasagilina es un fármaco antiparkinsoniano inhibidor de la monoamino-oxidasa B (IMAOB), relacionado química y farmacológicamente son Selegilina. Rasagilina (Figura 3), fue comercializada con el nombre de Azilect por el Comité de Medicamentos de Uso Humano. La Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para el medicamento Azilect a Teva Pharma GmbH con fecha de 21 de

febrero de 2005, que fue renovada cinco años más tarde. Su indicación es el tratamiento del Parkinson idiopático en monoterapia o bien como coadyuvante de Levodopa en pacientes que presentan fluctuaciones en la respuesta motora de final de dosis.

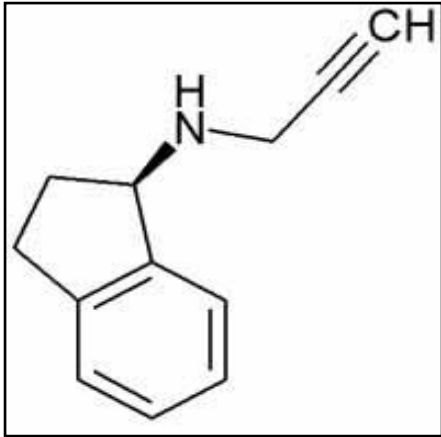


Figura 3. Estructura química Rasagilina.

I.5.1. Farmacocinética

El nombre comercial de Rasagilina es Azilect, y se comercializa en forma de comprimidos blancos ó blanquecinos, redondos, planos y biselados, con la inscripción en relieve “GIL” y “1” en la parte inferior de una de las caras y liso en la otra cara (Figura 4). Cada comprimido contiene 1 mg de Rasagilina (como mesilato). La administración de Rasagilina es exclusivamente vía oral. La dosis que se utiliza es de 1 mg administrada una vez al día, tanto en monoterapia como en terapia adyuvante con Levodopa.

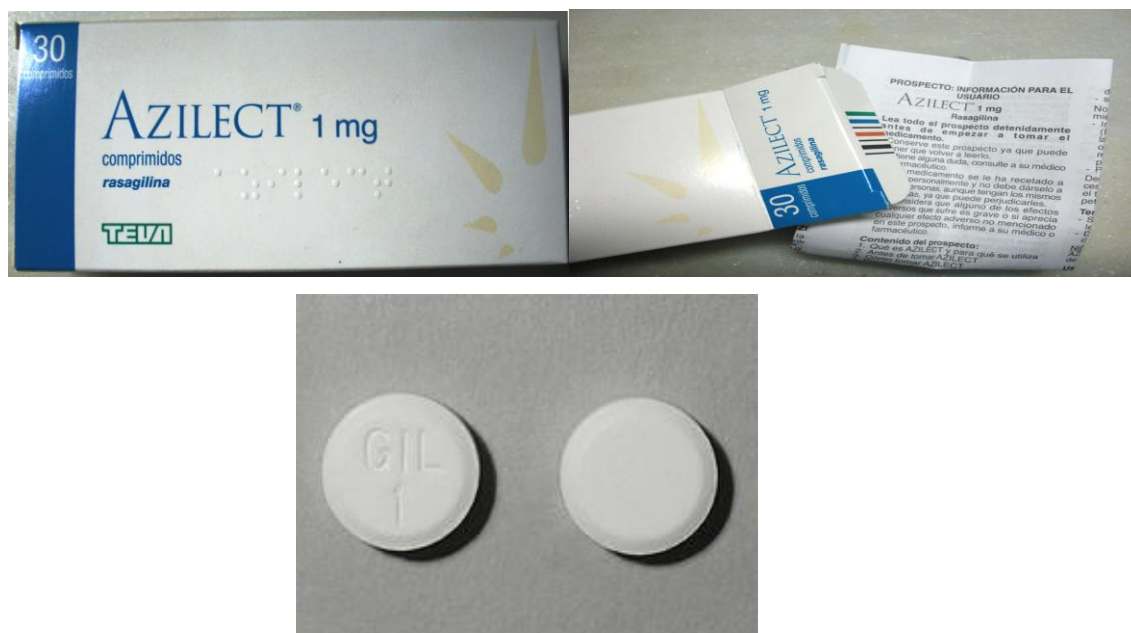


Figura 4: Rasagilina Azilect ®

Aunque es un IMAO-B irreversible podría pensarse que con administrar el fármaco una vez a la semana o incluso al mes podría ser suficiente. Sin embargo, con esta pauta no se inhibiría la MAO-B de nueva síntesis (éste es un proceso continuado en nuestro organismo) y por consiguiente, no se conseguiría el efecto bioquímico y clínico deseado (Youdim *et al.*, 2001). El tratamiento con Rasagilina no necesita realizar un escalado de dosis, si bien comenzar con medio comprimido durante 1 semana podría favorecer la tolerabilidad. Esta simplicidad posológica facilita la cumplimentación del tratamiento, algo importante en pacientes politratados (Grosset *et al.*, 2006). No es necesario ajustar las dosis en ancianos y no está recomendado en niños y adolescentes.

Alcanza la concentración máxima (C_{max}) a las 0,5 horas de la toma, uniéndose a las proteínas plasmáticas en un 60-70 %, obteniendo una biodisponibilidad total del 36 %. Si se realiza la administración de Rasagilina por vía intravenosa alcanza un volumen de distribución (V_d) de 243 litros con una semivida (t_{1/2}) de 0,6-2 horas (Tabla V). Una vez en el organismo sufre mayoritariamente metabolismo hepático obteniendo tres metabolitos; 1-aminoindano, 3-hidroxi-N-propargil-1- aminoindano y 3-hidroxi-1-aminoindano. Es de destacar que, contrariamente a lo que sucede con Selegilina, no se metaboliza a derivados anfetamínicos (Thebault *et al.*, 2004a).

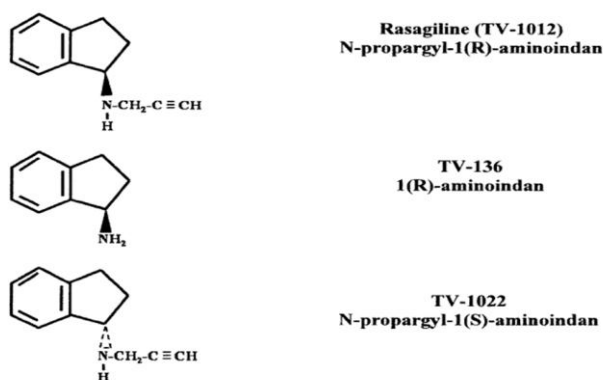


Figura 5. Estructuras químicas de Rasagilina y derivados.

Su metabolito principal es el aminoindano (Figura 5), molécula con potencial acción antiparkinsoniana *per se* (Bar *et al.*, 2004).

La eliminación de Rasagilina mayoritariamente es por la orina, un 62,6 % (1% inalterada), y en las heces se elimina el 21,8 %. A diferencia de otros tratamientos antiparkinsonianos, su dosificación no requiere ajuste individualizado. Puede tomarse con o sin alimentos.

Si el paciente que toma Rasagilina tiene insuficiencia hepática, es importante tenerlo en cuenta, ya que cambian los valores de biodisponibilidad. En el caso de una insuficiencia hepática leve, el AUC (área bajo la curva) y Cmax aumentarían en 80 % y 38 %, y si es moderada de los valores de AUC y Cmax aumentarían en 568 % y 83 % respectivamente. Cuando el paciente sufre de insuficiencia renal leve aclaramiento (CLcr) de Rasagilina de 50-80 ml/min, o de insuficiencia renal moderada con CLcr es de 30-49 ml/min, las características farmacocinéticas fueron similares a las de los sujetos sanos (EMEA).

Tabla V. Rasagilina. Parámetros farmacocinéticos.

Rasagilina	
Dosis recomendada	1mg/día
Biodisponibilidad (%)	36%
UPP	60-70%
C _{max}	0,5 h
T _{1/2}	0,6-2 h
V _d	243L
Eliminación urinaria (%)	62,6 %
Eliminación heces (%)	21,8 %

UPP, unión a proteína plasmática; C_{max}, concentración plasmática máxima, T_{1/2}, vida media de eliminación.

I.5.2. Mecanismo de acción

La enzimas monoamino-oxidasa A y B (MAO-A y MAO-B) son moduladores de los niveles intracelulares de arilalquilaminas como la dopamina y la serotonina, catalizando su desaminación oxidativa con la producción concomitante de peróxido de hidrógeno (Shih *et al.*, 1999). Se encuentran unidas a la membrana externa de la mitocondria de la mayoría de los tipos celulares del cuerpo. El deterioro en el catabolismo de los neurotransmisores y el daño oxidativo son factores importantes en la fisiología de los trastornos neurodegenerativos. Por esta razón, la inhibición de MAO-B representa una de las estrategias para aliviar los síntomas de los pacientes que sufren de estas condiciones patológicas. Se han realizado esfuerzos considerables en los últimos años para desarrollar nuevos Inhibidores de la MAO para ser utilizados como agentes neuroprotectores.

La alta concentración de dopamina y el subsiguiente aumento de la actividad dopaminérgica son los probables mediadores de los efectos beneficiosos de la rasagilina observados en modelos de disfunción motora dopaminérgica.

Rasagilina no es incompatible con el resto de fármacos antiparkinsonianos, pudiendo utilizarse junto a Entacapona o agonistas dopaminérgicos, además de Levodopa. Rasagilina ha demostrado poseer una potencia y tolerancia similares a Entacapona. El efecto de Rasagilina sobre los síntomas axiales podría ser un hecho diferenciador significativo. Aunque faltan estudios comparativos directos, los agonistas dopaminérgicos parecen ser más potentes, peor tolerados, con un inicio de acción más lento y con una posología más incómoda.

Rasagilina no es el único fármaco antiparkinsoniano que utiliza como diana terapéutica la enzima MAO-B, también Selegilina. Como se menciono anteriormente, es un inhibidor irreversible con selectividad por la monoamina oxidasa tipo B (MAO-B) a baja dosis, muestra una seguridad conocida y un perfil de eficacia como adyuvante del tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP). A dosis terapéuticas de hasta 10 mg / día por vía oral, la Selegilina puede administrarse de forma segura sin la necesidad de una dieta estricta en tiramina, a diferencia de otros inhibidores de la MAO anteriormente descritos (ASATOOR *et al.*, 1963;HORWITZ *et al.*, 1964). Es importante mencionar que se ha demostrado que Rasagilina es entre 10 y 20 veces más potente que la Selegilina in vivo, tanto en controles sanos como en pacientes con enfermedad de Parkinson, sin perder especificidad por la enzima MAO-B (Freedman *et al.*, 2005;Stocchi, 2006). La diferencia farmacológica más importante es que rasagilina no se metaboliza a derivados anfetamínicos (Thebault *et al.*, 2004b), lo que minimiza el riesgo de sufrir efectos adversos cardiovasculares (arritmias, hipotensión, etc.).

I.5.3. Reacciones adversas

La Rasagilina ha mostrado ser relativamente bien tolerada en los ensayos clínicos; siendo su perfil toxicológico similar al de otros agentes dopaminérgicos. Los efectos adversos asociados con mayor frecuencia a su uso (>10%), han sido: cefaleas (como monoterapia) y discinesia (como terapia coadyuvante de levodopa). Con menor frecuencia (2-10%) también se ha descrito: astenia, náuseas, vómitos, dispepsia, dolor articular, abdominal, de espalda o de cuello, vértigos, depresión, conjuntivitis, síndrome seudogripal, alucinaciones, alteraciones del sueño, pérdida de peso, anorexia, caídas accidentales, estreñimiento, distonía, erupciones cutáneas e hipotensión postural.

Es importante destacar que los efectos adversos de naturaleza dopaminérgica (náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, alucinaciones, somnolencia diurna excesiva, edema maleolar, discinesias, etc.) no han constituido un serio problema de manejo práctico.

Rasagilina está exenta del efecto queso (Youdim *et al.*, 2001). Aunque la depresión es frecuente en la EP (Cummings, 1992) y muchos pacientes necesitan tomar un antidepresivo, en todo caso, la incidencia de efectos adversos varía según los diferentes ensayos clínicos. Se conocen reacciones adversas graves con el uso concomitante de ISRS

(inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), IRSN (inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina), antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos e inhibidores de la MAO. En el período de post comercialización se han notificado casos de síndrome serotoninérgico asociados con agitación, confusión, rigidez, pirexia y mioclonos en pacientes tratados con antidepresivos/ISRN concomitantemente con Rasagilina. También durante este periodo, se han notificado casos de elevación de la presión sanguínea, incluyendo casos raros de crisis hipertensivas asociado con ingestión de cantidades desconocidas de alimentos ricos en tiramina, en pacientes que tomaban rasagilina. Se recomienda evitar el uso concomitante de Fluoxetina o Fluvoxamina, además existen una serie de contraindicaciones que deben resaltarse como son la hipersensibilidad a Rasagilina a cualquier excipiente de la formulación, el tratamiento concomitante con otros IMAO o petidina y la insuficiencia hepática grave (Youdim *et al.*, 2001). No se recomienda el empleo simultáneo de productos que contengan dextrometorfano o simpaticomiméticos.

Sobredosificación: Los síntomas notificados después de una sobredosis de AZILECT en dosis de 3 mg a 100 mg incluyeron: disforia, hipomanía, crisis hipertensiva y síndrome serotoninérgico. No existe un antídoto específico. En caso de sobredosis se debe controlar a los pacientes e instaurar el tratamiento sintomático y de soporte pertinente.

1.6. Revisiones sistemáticas y meta-análisis.

Las revisiones sistemáticas son investigaciones científicas en las que la unidad de análisis son los estudios primarios. En ellas, se usa un procedimiento explícito y sistemático para responder cuestiones de interés (Ferreira, I *et al.*, 2011a). Las revisiones que no emplean un proceso sistemático se les suele llamar “revisiones narrativas”, y no se pueden considerar que constituyan un verdadero procedimiento de investigación, ya que en muchas ocasiones se basan en las opiniones del autor.

A diferencia de las revisiones narrativas, las revisiones sistemáticas resumen los resultados de las investigaciones primarias mediante la utilización de una estrategia bien definida para limitar sesgos. Entre los procedimientos que incluye esta estrategia están: la búsqueda sistemática de todos los artículos potencialmente relevantes, el uso de unos criterios de búsqueda y selección reproducibles y documentados en la propia revisión, y una descripción de los datos de estudios primarios sintetizando datos e interpretando resultados.

Cuadro III. Las diferencias principales entre una revisión sistemática y una narrativa se encuentran en el siguiente cuadro (tomado de Bonfill Cosp et al, 2006).

Característica	Revisión narrativa	Revisión sistemática
Pregunta de investigación	Con frecuencia amplia y poco definida	Clara, concreta, centrada en una cuestión clínica bien definida
Fuentes de información y revisión de la literatura	No especificada. No dirigida a localizar todos los estudios. Alta probabilidad de sesgo	Estrategia de búsqueda sistemática y explícita de todas las fuentes y artículos potencialmente relevantes
Selección de estudios	Generalmente sin criterios de selección. Alta probabilidad de sesgo	Descripción explícita de criterios de selección. Selección aplicada de manera uniforme.
Calidad de los estudios	Generalmente no evaluada	Evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios revisados.
Síntesis de datos	Resumen subjetivo, generalmente cualitativo, sin un estimador estadístico	Basada en la calidad metodológica de los estudios, a menudo resumida (cuantificada) por un estimador estadístico
Interpretación	En ocasiones basada en la evidencia, pero con frecuencia basada en los estudios que se han seleccionado subjetivamente y en opiniones personales	Generalmente basada en la evidencia científica, con identificación de las lagunas de conocimiento que persistan

En ocasiones no es posible sintetizar la información brevemente y no es posible combinar estadísticamente los datos. En el caso de que estos datos sí se puedan combinar, se habla de una revisión sistemática cuantitativa o meta-análisis. Algunos autores prefieren reservar el término meta-análisis al procedimiento estadístico de combinación de los datos en el seno de una revisión sistemática (Manchikanti *et al.*, 2009). De esta manera, se puede decir que una revisión sistemática es siempre posible, pero no siempre lo es un meta-análisis.

La realización de una revisión sistemática no es una tarea sencilla. Requiere seguir unos pasos definidos (Crowther *et al.*, 2010a; Ferreira, I *et al.*, 2011b) (Martín Moreno JM 2006). La descripción que se ha realizado en este trabajo, se refiere a revisiones sistemáticas sobre intervenciones, pero pueden realizarse sobre otros aspectos como pruebas diagnósticas. Los pasos a seguir pueden sintetizarse en los siguientes 7 puntos:

1º.-Formulación del problema o pregunta de investigación: la pregunta debe referirse a un aspecto concreto y claramente definido. Idealmente la pregunta debe formularse de forma que incluya:

- Pacientes en los que se plantea el problema de estudio.
- Intervención que se desea investigar
- Comparación que se desea realizar entre la intervención objeto de estudio y otra intervención o ausencia de ella.
- Resultados con los que pretende valorarse la intervención

En muchas ocasiones la revisión puede incluir varias preguntas relacionadas sobre la misma intervención. Por ejemplo en el caso que nos ocupa, una pregunta de investigación podría ser: “en los pacientes con enfermedad de Parkinson temprana (pacientes), ¿es el tratamiento con rasagilina en monoterapia (intervención) más eficaz que la abstención del tratamiento o placebo (comparación) en la mejora de síntomas motores (resultado)?

2º.-Especificar los criterios de inclusión y exclusión de estudios: idealmente deben plantearse antes de iniciar la revisión para evitar el sesgo que un cambio de criterios a posteriori podría plantear. Los criterios deben referirse a las características de los pacientes incluidos en los estudios, una adecuada caracterización diagnóstica y el tipo de intervención que se desea evaluar. Otros tipos de criterios pueden ser el tiempo de aplicación de dicha intervención, rango de dosis en caso de tratarse de un fármaco, número mínimo de pacientes incluidos en el estudio, etc. Una adecuada formulación de la pregunta de investigación es crucial en el establecimiento de estos criterios.

3º.-Sistematizar el plan de búsqueda: la estrategia de búsqueda tiene que quedar claramente documentada de forma que pueda ser reproducible por otro investigador. Idealmente debe realizarse a partir de varias fuentes o bases de datos, lo que incrementará la posibilidad de que ningún artículo relevante quede fuera de la revisión.

4º.-Obtención y selección de los estudios: la obtención y selección de los estudios es uno de los puntos más delicados de todo el proceso. Debe realizarse según los criterios de selección y exclusión previamente especificados. Inicialmente debe realizarse un primer “cribado” de los estudios obtenidos mediante la búsqueda usando el “abstract”. En una

segunda fase se incluyen aquellos artículos que no han sido eliminados anteriormente revisando su texto completo. El objetivo es llegar a obtener los trabajos que se van a usar en la síntesis cualitativa. Lo más probable es que algunos de ellos no puedan usarse en la síntesis cuantitativa o meta-análisis. Este proceso de búsqueda y selección de los estudios debe documentarse en la revisión indicando los motivos de exclusión de los estudios recogidos en la búsqueda inicial y que no se han seleccionado. Idealmente esto debe hacerse mediante un diagrama de flujo (Figura 6).

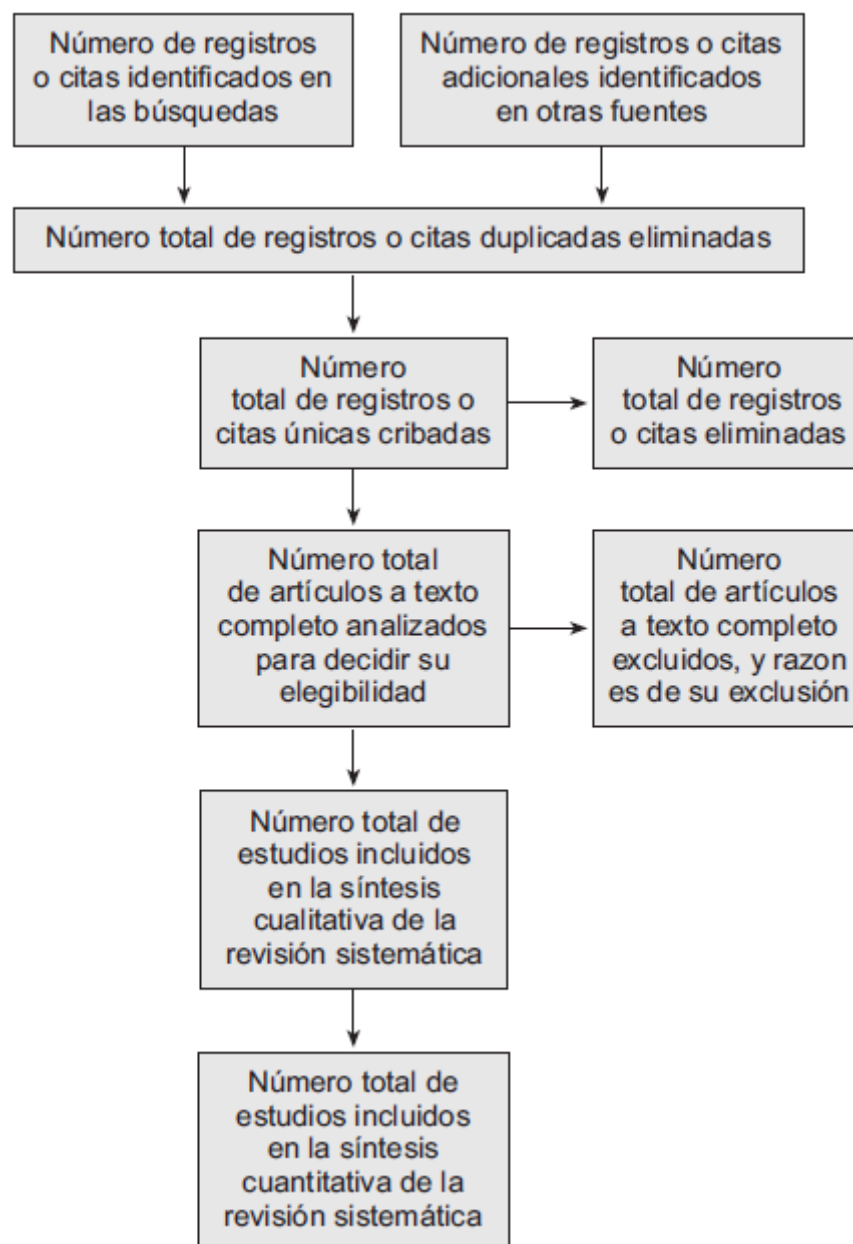


Figura 6: Diagrama deflujo a través de las diferentes fases de una revisión sistemática propuesto en la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses). Tomado de (Urrutia & Bonfill, 2010a).

5º.- Lectura crítica de la calidad de los estudios: La valoración de la calidad de los estudios individuales y de la posibilidad de sesgos en ellos es uno de los elementos que deben figurar siempre en una revisión sistemática. El objetivo de esta fase es lograr que los artículos que incluimos en nuestra revisión tengan un mínimo de calidad que garantice la validez de los resultados finales de nuestro trabajo. Hay varios métodos y escalas para valorar los estudios individuales, sin poderse indicar cuál es el mejor de ellos. Lo que sí debe quedar claro es el método empleado, que de forma ideal debe realizarse independientemente por dos personas, para posteriormente poner esta valoración en común incluso con una tercera persona que actúe de árbitro ante posibles discrepancias.

6º.- Combinación de los resultados: Esta fase es a la que podemos llamar propiamente meta-análisis. El objetivo ahora es lograr una síntesis estadística de los datos de los diferentes estudios seleccionados.

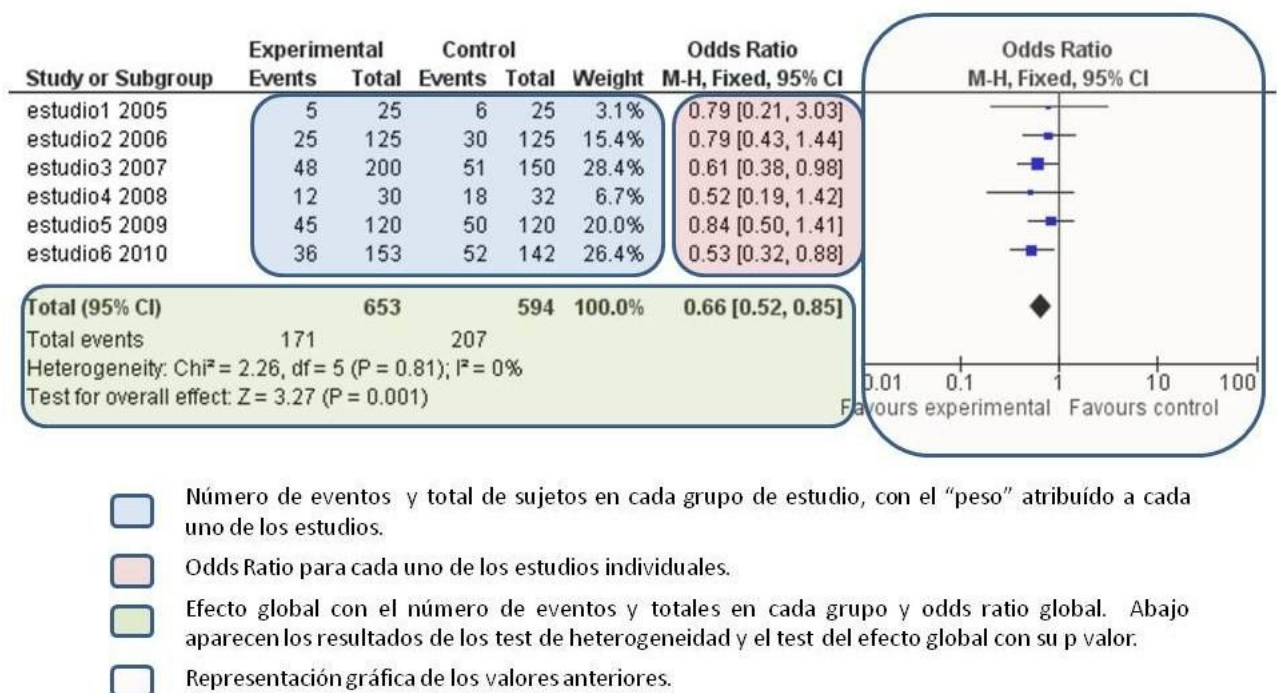
Desde un punto de vista técnico, pueden diferenciarse diferentes métodos estadísticos según si la variable a combinar es dicotómica o continua, y según si se asume homogeneidad entre los estudios (modelo de efectos fijos) o no se asume (modelo de efectos aleatorios). Sea cual sea el método elegido, tras esta fase se obtiene una estimación ponderada cuantitativa del efecto de una intervención, que puede expresarse como odds ratio, riesgo relativo o diferencia de riesgo en caso de variables dicotómicas, o como diferencia de medias o diferencia de medias estandarizadas en el caso de variables continuas.

La realización de un metaanálisis tiene una serie de ventajas claras (Cuadro IV), aunque también limitaciones ya que la calidad de sus resultados depende de la de los estudios primarios y la interpretación en caso de heterogeneidad puede ser muy complicada (Espallargues i Carreras et al 2006).

Cuadro IV: Ventajas y limitaciones de la realización de un Meta-análisis.

Ventajas	Limitaciones
Mayor validez externa Pueden detectar diferencias que no detectan estudios individuales con potencia estadística insuficiente. Permiten más precisión en la estimación del efecto. Permiten valorar la heterogeneidad entre los estudios y sugerir hipótesis que la expliquen. Examen visual (gráfico) de los estudios individuales. Es menos “costoso” que un nuevo ensayo clínico con una muestra grande de pacientes.	Puede verse distorsionado por sesgo de selección, decisiones metodológicas,... La validez depende de la calidad de los estudios individuales. En caso de heterogeneidad la interpretación es difícil. No deben suponer un desincentivo para realizar buenos estudios individuales.

El meta-análisis suele resumirse en una representación gráfica en la que aparecen los datos de los estudios, su “peso” en el efecto global, la estimación del efecto global y de la heterogeneidad. En la Figura 7 se presenta un ejemplo de representación.

Figura 7: Ejemplo de representación de un meta-análisis. Modificada de (Crowther *et al.*, 2010b).

7º.-Conclusiones e interpretación de los resultados: Es la fase con la que concluye el proceso de revisión y en ocasiones es la fase más compleja, en la que discutimos los resultados obtenidos y debemos señalar la aplicabilidad e implicaciones de los mismos.

Para concluir esta breve descripción de lo que es una revisión sistemática se debe hacer referencia a los requisitos para establecer su calidad. En 1999, se publicó la declaración QUOROM (Quality Of Reporting Of Meta-analysis) con el objetivo de establecer unas normas para mejorar la calidad de la presentación de los meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (Moher *et al.*, 1999). Esta declaración incluía 18 ítems que debían cumplir estas revisiones y su finalidad era la de animar a los autores a proporcionar toda la información necesaria para interpretar y utilizar los resultados. En julio del 2009 se publicó la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analyses) que supone una actualización y ampliación de QUOROM, y que también ha sido publicada en castellano (Crowther *et al.*, 2010b; Urrutia & Bonfill, 2010b). PRISMA tiene una aplicabilidad más amplia que QUOROM, ya que no se limita solamente a los meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados sino que también es útil para las revisiones de otro tipo de estudios. La declaración consta de 27 ítems que toda revisión sistemática debería contemplar.

II. Hipótesis

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad crónica progresiva incapacitante. La determinación de la adherencia terapéutica es un parámetro importante en la práctica clínica a la hora de valorar la progresión de la enfermedad y sus síntomas. Así mismo, otro parámetro importante es la calidad de vida del paciente. Su evaluación aporta datos diferentes a los habitualmente medidos en la clínica.

Son muchos y variados los estudios realizados con rasagilina desde su introducción en el mercado. Si bien carecemos de revisiones sistemáticas que aclaren la evidencia científica que avalen su uso en la enfermedad de Parkinson, tanto en monoterapia como en terapia combinada. Además resulta de sumo interés conocer su seguridad y los posibles efectos adversos detectados en diferentes ensayos clínicos.

III. Objetivos

- Conocer y evaluar la adherencia al tratamiento y la calidad de vida en una población de pacientes de enfermedad de Parkinson.
- Sintetizar la evidencia científica disponible del uso de Rasagilina en la enfermedad de Parkinson, tanto en monoterapia como en terapia combinada, mediante meta-análisis de ensayos clínicos.
- Analizar la seguridad y los efectos adversos detectados en diferentes ensayos clínicos atribuidos a Rasagilina.

IV. Material y Métodos

Los cuestionarios que utilizamos fueron:

	Nunca	Ocasionalmente	Algunas Veces	Frecuentemente	Siempre
1. Dificultad para realizar las actividades de ocio que le gustaría hacer					
2. Dificultad para realizar tareas de la casa (por ejemplo, efectuar reparaciones, cocinar, ordenar cosas, decorar, limpieza,...)					
3. Dificultad para cargar con paquetes o las bolsas de la compra					
4. Problemas para caminar una distancia de unos 750 metros					
5. Problemas para caminar unos 100 metros					
6. Problemas para dar una vuelta alrededor de casa con tanta facilidad como le gustaría					
7. Problemas para moverse en sitios públicos					
8. Necesidad de que alguien le acompañara cuando salía a la calle					
9. Sensación de miedo o preocupación por si se caía en público					
10. Permanecer confinado en casa más tiempo del que usted desearía					
11. Dificultades para su aseo personal					
12. Dificultades para vestirse solo					
13. Problemas para abotonarse la ropa o atarse los cordones de los zapatos					
14. Problemas para escribir con claridad					
15. Dificultad para cortar los alimentos.					
16. Dificultades para sostener un vaso o una taza sin derramar el contenido.					
17. Sensación de depresión					
18. Sensación soledad y aislamiento					
19. Sensación de estar lloroso o con ganas de llorar					
20. Sensación de enfado o amargura					
21. Sensación de ansiedad o nerviosismo					
22. Preocupación acerca de su futuro					
23. Tendencia a ocultar su Enfermedad de Parkinson a la gente					
24. Evitar situaciones que impliquen comer o beber en público					
25. Sentimiento de vergüenza en público debido a tener la Enfermedad de Parkinson					
26. Sentimiento de preocupación por la reacción de otras personas hacia usted					
27. Problemas en las relaciones personales con las personas íntimas					
28. Falta de apoyo de su esposo/a o pareja de la manera que usted necesitaba (Si usted no tiene esposo/a o pareja marque esta casilla, por favor)					
29. No ha recibido apoyo de sus familiares o amigos íntimos de la manera que usted necesitaba					
30. Quedarse inesperadamente dormido durante el día					

- 31. Problemas para concentrarse; por ejemplo, cuando lee o ve la televisión
- 32. Sensación de que su memoria funciona mal.
- 33. Alucinaciones o pesadillas inquietantes
- 34. Dificultad al hablar
- 35. Incapacidad para comunicarse adecuadamente con la gente
- 36. Sensación de que la gente le ignora
- 37. Calambres musculares o espasmos dolorosos
- 38. Molestias o dolores en las articulaciones o en el cuerpo
- 39. Sensaciones desagradables de calor o frío

PDQ-39. (Peto *et al.*, 1995)

Test Moriski - Green

- 1. ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamento?
- 2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
- 3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?
- 4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja de tomar la medicación?

Moriski-Green (Morisky *et al.*, 1986b)

- 1- ¿Piensa que su tratamiento para el Parkinson es fácil de tomar?
☐ Muy fácil ☐ Más o menos fácil ☐ Nada fácil
- 2- ¿Ha recibido indicaciones precisas de cómo tomar su medicación para el Parkinson?
☐ Sí ☐ No ☐ No lo sé
- 3- ¿Son las instrucciones de cómo tomar su medicación para el Parkinson un inconveniente para usted?
☐ Muy inconveniente ☐ Más o menos inconveniente ☐ No son un inconveniente
- 4- ¿Alguna vez se olvida de tomar su medicación para el Parkinson?
☐ Nunca ☐ A veces ☐ A menudo
- 5- ¿Alguna vez se olvida su medicación debido a circunstancias inesperadas?
☐ Nunca ☐ A veces ☐ A menudo
- 6- ¿Cómo hace para no olvidarse de tomar su medicación para el Parkinson? (puede marcar más de una casilla)
☐ La gente de mi entorno me lo recuerda.
☐ Tengo una forma para recordármelo.
☐ Se ha convertido en algo natural para mí.
☐ Otro (especificar): _____
☐ No sé qué hacer para recordarlo.
- 7- ¿Qué le motiva a tomar su medicación para el Parkinson? (puede marcar más de una casilla)
☐ Mi médico.
☐ La gente de mi entorno.
☐ Tengo miedo a empeorar.
☐ Para mantener la salud mental.
☐ Es fácil de tomar.

- ☐ No hay nada en particular.
☐ Otro (especificar): _____

8- ¿Cómo se encuentra de motivado para tomar su medicación para el Parkinson?

- ☐ Muy motivado.
☐ Un poco motivado.
☐ Nada motivado.

Para cada una de las siguientes afirmaciones por favor marque la casilla que mejor describa su opinión.

9- "Mi medicación para el Parkinson es importante para mi salud"

- ☐ Sí, completamente de acuerdo.
☐ Más o menos de acuerdo.
☐ No, en absoluto.

10- "Me he acostumbrado a tomar mi medicación para el Parkinson"

- ☐ Sí, completamente de acuerdo.
☐ Más o menos de acuerdo.
☐ No, en absoluto.

11- "Me aseguro de seguir cuidadosamente las instrucciones que me dan para tomar mi medicación para el Parkinson"

- ☐ Sí, completamente de acuerdo.
☐ Más o menos de acuerdo.
☐ No, en absoluto.

12- "Las instrucciones para tomar mi medicación para el Parkinson son suficientemente claras"

- ☐ Sí, completamente de acuerdo.
☐ Más o menos de acuerdo.
☐ No, en absoluto.

V. Resultados

V.1. Evaluación de adherencia al tratamiento y calidad de vida en pacientes de enfermedad de Parkinson.

La calidad de vida y la adherencia al tratamiento dentro de las enfermedades es de mayor relevancia en aquellos pacientes que presentan enfermedades crónicas. El objetivo de este trabajo es conocer la calidad de vida y la adherencia al tratamiento en una población de pacientes de enfermedad de Parkinson. Para ello hemos realizado un estudio transversal en los pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson que pertenecían a alguna de las asociaciones de pacientes y familias de la provincia de Albacete. Los cuestionarios de PDQ-39 y Morisky-Green fueron utilizados para conocer la calidad de vida y la adherencia al tratamiento en un total de 95 pacientes. Nuestros datos muestran una puntuación media de 33,47% en el PDQ-39, siendo los dominios de peor puntuación los referidos a movilidad, actividad de la vida diaria y bienestar emocional. Un 31,6% de los pacientes se clasificaron como adherentes al tratamiento. El factor principal relacionado con una adecuada adherencia fue la importancia dada a su medicación por el propio paciente. No encontramos asociación entre adherencia y calidad de vida.

Calidad de vida y adherencia al tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson

Sara Mínguez-Mínguez¹, Susana García-Muñozguren², Julián Solís-García del Pozo^{3*}, Joaquín Jordán^{1,4*}

¹ Departamento de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina de Albacete. Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM).

² Servicio Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

³ Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Villarrobledo.

⁴ Grupo de Neurofarmacología. Instituto de Investigación en Discapacidades Neurológicas-UCLM

* Autor para la correspondencia:

Joaquín Jordán

Grupo Neurofarmacología.

Departamento de Ciencias Médicas.

Facultad de Medicina de Albacete.

Universidad de Castilla-La Mancha.

Calle Almansa, 14.

Albacete-02008. España.

Telephone. +34-967599200.

Fax+34-967599327.

e-mail: joaquin.jordan@uclm.es

Resumen

La calidad de vida y la adherencia al tratamiento poseen una gran relevancia en aquellos pacientes que presentan enfermedades crónicas. El objetivo de este trabajo es conocer y evaluar ambos parámetros, en una población de pacientes de enfermedad de Parkinson. Para ello, hemos realizado un estudio transversal, a través de los cuestionarios de PDQ-39 y de Morisky-Green, en 95 pacientes de la citada enfermedad pertenecientes a alguna de las asociaciones de pacientes y familias de la provincia de Albacete. Nuestros datos muestran una puntuación media de 33,47% en el PDQ-39, siendo los dominios de peor puntuación los referidos a movilidad, actividad de la vida diaria y bienestar emocional. Por otro lado, un 31,6% de los pacientes se clasificaron como adherentes al tratamiento. Respecto a este parámetro, constatamos que, el factor principal relacionado con una adecuada adherencia, fue la importancia dada a su medicación por el propio paciente. No encontramos ninguna asociación entre adherencia y calidad de vida.

Summary

Quality of life and adherence to treatment are parameters of high relevance in those patients with chronic diseases. The aim of this study was to ascertain the quality of life and adherence to treatment of Parkinson's disease patients. To this end, we performed a cross sectional study in patients diagnosed with Parkinson's disease who belong to one of Albacete's associations of patients and their families. The PDQ-39 and Morisky-Green questioners were used to determine the quality of life and adherence to treatment for a sample of 95 patients. Our data showed an average score of 33.47% in the PDQ-39, being the worst score domains mobility, activities of daily living and emotional wellbeing. On the other hand, a 31.6% of the patients were classified as adherent to treatment. The main factor associated with adequate adherence is the importance given to the medication by the patient. We found no association between adherence and quality of life.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define calidad de vida, como la pérdida o anormalidad de una estructura o función fisiológica, psicológica o anatómica, (Wood, 1980; Wood, 1980). La cuantificación de este parámetro en un paciente, relacionada con su salud, puede resultar de gran ayuda para analizar aspectos no detectables de otra manera, como son el estado psicológico del paciente, el efecto de la enfermedad sobre las relaciones sociales o las creencias del enfermo, la discapacidad producida en el individuo o el estado físico del mismo. Para su cuantificación se ha desarrollado diferentes instrumentos, (genéricos y específicos), entre los que destaca el Sickness Impact Profile, el Nottingham Health Profile y el Short Form Health Survey (1-3). Sin embargo, cuando se ha intentado aplicar alguno de estos instrumentos a una patología en concreto, se ha observado que ofrecen un potencial escaso. Así, la imposibilidad que presentan estos cuestionarios para medir áreas específicas, se traduce una insuficiente sensibilidad al cambio.

Este parece ser el caso de la enfermedad de Parkinson (EP). Muy brevemente recordaremos que es el trastorno del movimiento más frecuente, caracterizado por síntomas motores como la rigidez, el temblor o la acinesia (4). Se trata de una enfermedad crónica, progresiva e incapacitante, donde la calidad de vida de los pacientes se ve comprometida a lo largo de su evolución. Precisamente para analizar este parámetro, en el año 1995, en la Universidad de Oxford, se creó el cuestionario PDQ-39 (del inglés Parkinson Disease Questionnaire-39)(5). Éste evalúa 39 parámetros divididos en ocho grupos de preguntas,

abarcando las siguientes áreas: movilidad, actividades domésticas, bienestar emocional, estigma social, apoyo social, cognición, comunicación y malestar corporal (6,7). Actualmente, disponemos de una versión del PDQ-39 validada en español(8).

Por otro lado, la adherencia al tratamiento, también conocida como cumplimiento terapéutico u observancia terapéutica, se puede definir como el grado hasta el cual la conducta del paciente coincide con las recomendaciones clínicas, no sólo en lo que se refiere a la administración de los fármacos indicados, sino también en los hipotéticos cambios en el estilo de vida, seguimiento de dietas..., (9,10). Su determinación resulta muy importante para comprender la respuesta o no a un tratamiento pautado(11-13). De una forma más concreta, entre los diferentes métodos utilizados para su determinación en pacientes con EP, destacan el recuento de pastillas, la monitorización electrónica, la medición de metabolitos en diferentes líquidos orgánicos y el cuestionario de Morisky Green. Este último, es un instrumento diseñado para valorar si el paciente adopta actitudes correctas en relación con el tratamiento prescrito, (12,14).

En un estudio previo, Grosset y cols. describieron una posible asociación entre variables de calidad de vida y adherencia al tratamiento, (11). Por todo ello, el presente estudio pretende determinar la posible asociación entre la percepción de calidad de vida relacionada con la salud y la adherencia al tratamiento en pacientes con EP. Así mismo, profundizaremos en la existencia de relaciones entre estos dos parámetros y las características poblacionales de los pacientes de EP.

Material y métodos

Muestra

Hemos realizado un estudio observacional y transversal en los pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson que pertenecían a alguna de las siguientes asociaciones de pacientes y familias de la provincia de Albacete, (España): Albacete, Almansa, Hellín, La Roda y Villarrobledo. Los criterios de inclusión fueron: edad superior a 18 años de edad con diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson basado en la presencia de los síntomas cardinales de temblor, acinesia y rigidez y estar en tratamiento con algún fármaco antiparkinsoniano. Los criterios de exclusión fueron: la existencia de discapacidad debida a otras enfermedades neurológicas, (como ictus o enfermedad de Alzheimer); la presencia de una enfermedad concomitante grave, (como neoplasia, broncopatía o cardiopatía grave); o el rechazo a participar en el estudio. Toda la información, autocomunicada, se recogió mediante entrevista personal llevada a cabo por un único investigador, (SMM), previamente entrenado.

Medidas

Se recogieron variables sociodemográficas, (edad, el sexo, estado civil), de nuestra cohorte y se realizó un cuestionario, (tabla 1), que incluía preguntas sobre actitudes ante la medicación antiparkinsoniana prescrita en dichos pacientes.

- Calidad de vida

Se evaluó mediante el cuestionario de calidad de vida específico para enfermedad de Parkinson PDQ-39(8,15). La puntuación del PDQ-39 se ofrece como un perfil en donde para cada dimensión el valor final del resultado es la suma de cada valor dividido por el número total de preguntas por dimensión. El resultado obtenido se multiplicará por 100, así cada dimensión del cuestionario puntuará de 0 a 100, en donde 0 es la mejor y 100 la peor puntuación.

-Adherencia al tratamiento

Se llevó a cabo gracias al cuestionario de Morisky-Green (14). Éste consta de 4 preguntas. Por cada respuesta adecuada, el cuestionario suma 1 punto. Se considera que la adherencia al tratamiento es alta si la puntuación del cuestionario es 4. Una puntuación de 2-3 indica una adherencia moderada al tratamiento. Una puntuación por debajo de 2 indica una adherencia baja. Los pacientes con puntuación por debajo de 4 fueron considerados no adherentes, en consonancia con lo publicado en otros estudios.

Análisis estadístico

Las respuestas de los participantes fueron introducidas en una base de datos anónima, para proceder posteriormente a su depuración y análisis. Inicialmente se realizó un estudio descriptivo de la población y del resultado de los cuestionarios, así como de los fármacos que usan estos pacientes. Las variables categóricas se describen como n (%). Las variables cuantitativas se describen como media $\pm$ desviación standard y/o como mediana (rango), según la distribución normal o no de la variable. La normalidad de la variable se comprobó con el test de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente, para comprobar la existencia de asociaciones entre la adherencia al tratamiento y diferentes variables sociodemográficas, se realizaron comparaciones utilizando el test de Mann-Whitney para la comparación de dos grupos con una variable cuantitativa. Se ha usado el test de la χ^2 cuando las variables eran cualitativas y el test de Fisher cuando ha sido preciso. Por último se han empleado estos mismos test estadísticos para la comparación de la adherencia con las diferentes dimensiones de la calidad de vida usadas en el cuestionario PDQ-39. Se tomó como nivel de significación $p < 0,05$. Se utilizó para realizar los cálculos el programa SPSS.

Resultados

Variables sociodemográficas.

Se entrevistó a 101 pacientes, de los cuales 6 no fueron capaces de completar los cuestionarios, por lo que fueron excluidos del estudio. Por tanto, un total de 95 individuos se incluyeron finalmente en nuestra cohorte. A continuación, realizamos un estudio descriptivo observacional, determinando que el 58,9% de los pacientes eran varones, con una edad media de $71,7 \pm 8,75$ años. Otros parámetros que tuvimos en cuenta fue su estado civil, (el 75,8% estaba casado); laboral, (un 93,7% eran jubilados); su entorno, (el 91,6% vivían en su propia casa), así como quién era la persona encargada de la administración de su medicación, (en el 58,9% de los casos era el propio enfermo).

La mayoría de los pacientes, (73,7%), considera que su medicación es muy fácil de tomar y el 94,7% ha recibido, por parte del personal sanitario, las indicaciones precisas para su correcto uso. Un 48,4% declaraba que no se olvidaba nunca de tomarla, mientras que tan solo el 2,1% afirmaba olvidarse a menudo. Un 69,5% de los pacientes, por su parte, aseguraban sentirse muy motivados para tomar su medicación. De entre las causas de la citada motivación destaca el miedo a empeorar, (50,5%). Por último, nos parece importante el dato de que un 92,6% está convencido de que su medicación para el Parkinson es importante para su salud.

Calidad de vida

El resultado de la puntuación de cada uno de los ocho dominios del cuestionario PDQ-39 se representa en el gráfico de cajas de la figura 1. La puntuación media del citado cuestionario, en nuestra población, fue de $33,47\% \pm 19,05$. A continuación, con el fin de reconocer las posibles asociaciones entre los dominios del PDQ-39 y las características sociodemográficas de nuestros pacientes, realizamos un análisis bivariable.

Así, observamos que las mujeres suelen tener peor puntuación que los hombres en los siguientes dominios del PDQ-39: movilidad ($p=0.001$), actividades de la vida diaria ($p=0.051$), bienestar emocional ($p=0.009$), soporte social ($p<0.001$) y discomfort o malestar físico ($p=0.001$). Por otro lado, aquellos pacientes a los que otra persona les administra la medicación presentan peor puntuación en los apartados de movilidad ($p<0.001$), actividades de la vida diaria ($p<0.001$) y capacidad de comunicación ($p=0.057$).

Adherencia al tratamiento

La adherencia al tratamiento se midió gracias al cuestionario de Morisky-Green. Se consideró como no adherentes aquellos pacientes con una puntuación menor de 4. Según este criterio, 30 pacientes (31.6%) eran adherentes al tratamiento.

El análisis bivariante mostró como los pacientes que “más convencidos se mostraron de la importancia de su medicación antiparkinsoniana para su salud”, fueron adherentes con más frecuencia ($p=0.031$). No hemos encontrado asociación entre la adherencia al tratamiento y el sexo ($p=0.228$), la edad ($p=0.93$), el estado civil ($p=0.531$), así como tampoco relación entre este parámetro y quien era la persona responsable de la administración de la medicación ($p=0.098$).

Asociación entre calidad de vida y adherencia al tratamiento

Por último, tratamos de establecer si existe algún tipo de asociación entre los resultados de calidad de vida y los de adherencia al tratamiento. Este hecho fue observado exclusivamente en el caso del dominio centrado en el deterioro cognitivo. Así, el citado deterioro era menor cuando la adherencia al tratamiento era mayor ($p=0.021$).

Discusión

En el presente trabajo hemos utilizado los cuestionarios de PQD39 y de Morinsky-Green para conocer parámetros de calidad de vida y de adherencia al tratamiento, así como sus posibles asociaciones, en una población de pacientes de enfermedad de Parkinson que pertenecen a asociaciones de familias y pacientes de la provincia de Albacete.

Hemos observado que, la mayoría de los pacientes entrevistados, declaraban haber recibido suficiente información acerca de la forma en la que debe tomarse la medicación y se encontraban muy motivados para hacerlo, principalmente por el miedo a empeorar; siendo además el propio enfermo el encargado, en la mayoría de los casos, de su propio tratamiento farmacológico, el cual último es percibido, mayoritariamente, como importante para su salud.

En este trabajo hemos utilizado como instrumento de medida de la calidad de vida el PDQ-39. Esta decisión fue tomada en base a una revisión sistemática de los instrumentos de medición de este parámetro en la enfermedad de Parkinson, que sugiere como el más adecuado al PDQ-39, debido a su validez de contenido y de constructo, seguido del PDQL(16). Las peores puntuaciones obtenidas fueron en los dominios referentes a la movilidad, las actividades de la vida diaria y el bienestar emocional. En línea con esta observación, Rodríguez Violante encontró que estos mismos dominios son los que presentan peores puntuaciones en su estudio, realizado en México en pacientes con la misma enfermedad(17). Así mismo, hemos encontrado asociación entre la peor puntuación en movilidad, actividades de la vida diaria y comunicación y el hecho de que la medicación sea administrada por otra persona.

Resulta llamativa la asociación observada entre las peores puntuaciones en el PDQ-39 y el sexo femenino. Este hecho ha sido descrito también en el estudio de Carod-Artal (18), aunque, en ese caso, las mujeres eran de mayor edad que los hombres y estaban en estadios más avanzados de la enfermedad. En nuestro trabajo, el tiempo de evolución de la enfermedad era mayor en las mujeres, lo que también podría relacionarse con estadios más avanzados de la enfermedad, explicándose así esta asociación. Si bien, no podemos dejar a un lado que otros estudios como el de Navarro Peternella no encuentran claras diferencias de puntuación en el PDQ-39 respecto al sexo (19).

Uno de las conclusiones más relevantes de nuestro estudio es el bajo porcentaje de pacientes adherentes al tratamiento (31.6%), aún más tras comprobar que este valor es similar al encontrado en otros estudios que utilizan este mismo cuestionario, en pacientes de población anciana, (20) (21). Si bien, en individuos con EP, utilizando el mismo cuestionario, se obtuvo un porcentaje de pacientes adherentes más alto (60.4%) (22).

Nuestro estudio puede presentar algunas limitaciones. Así, nuestra cohorte es pequeña y restringida a voluntarios pertenecientes a asociaciones, por lo que pacientes con enfermedad más evolucionada y grave pueden no estar representados en nuestro estudio. La posible relación entre el estadio de la enfermedad o los síntomas que el paciente presenta y el tratamiento farmacológico, ha quedado fuera de nuestro objetivo general de estudio. Si bien, otros grupos han puesto de manifiesto que, tanto los síntomas motores como los no motores, repercuten en la calidad de vida del paciente. Así, se llega a afirmar que la mitad de los pacientes refiere que la disfunción no motora afecta de forma “importante” y “muy importante” a sus actividades de vida diaria(23).

A pesar de estas limitaciones, pensamos que nuestro trabajo es una buena aproximación a la realidad del impacto de la enfermedad de Parkinson en la vida de los que la sufren, así como un espejo en el que los propios pacientes muestran su percepción de su enfermedad y de su tratamiento.

Tabla 1: Actitudes ante la medicación. Cuestionario.

1- ¿Piensa que su tratamiento para el Parkinson es fácil de tomar?

☐Muy fácil ☐Más o menos fácil ☐Nada fácil

2- ¿Ha recibido indicaciones precisas de cómo tomar su medicación para el Parkinson?

☐Sí ☐No ☐No lo sé

3- ¿Son las instrucciones de cómo tomar su medicación para el Parkinson un inconveniente para usted?

☐Muy inconveniente ☐Más o menos inconveniente ☐No son un inconveniente

4- ¿Alguna vez se olvida de tomar su medicación para el Parkinson?

☐Nunca ☐A veces ☐A menudo

5- ¿Cómo se encuentra de motivado para tomar su medicación para el Parkinson?

☐Muy motivado.

☐Un poco motivado.

☐Nada motivado

6- ¿Qué le motiva a tomar su medicación para el Parkinson? (puede marcar más de una casilla)

☐Mi médico.

☐La gente de mi entorno.

☐Tengo miedo a empeorar.

☐Para mantener la salud mental.

☐Es fácil de tomar.

☐No hay nada en particular.

☐Otro (especificar): _____

7- “Mi medicación para el Parkinson es importante para mi salud”

☐Sí, completamente de acuerdo.

☐Más o menos de acuerdo.

☐No, en absoluto.

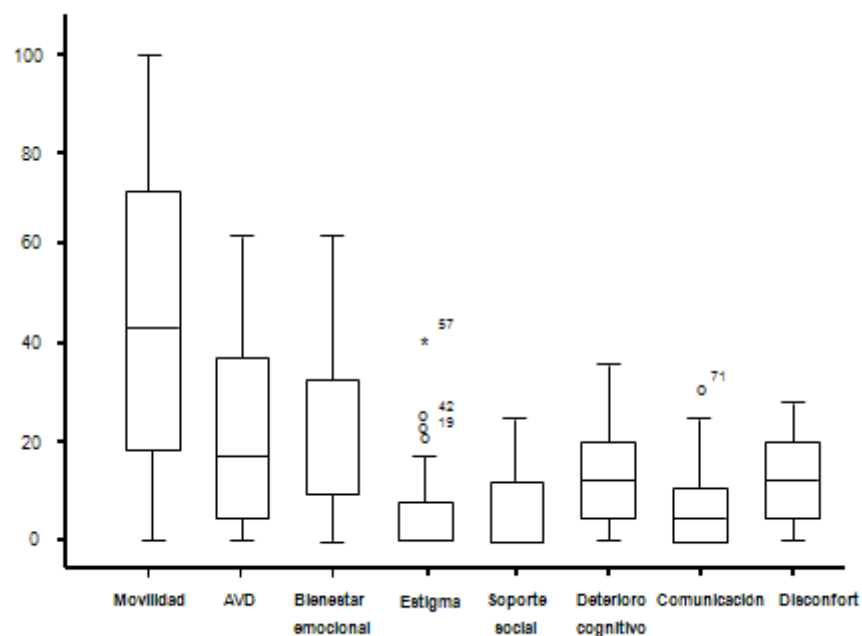


Figura 1. Calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson. Puntuaciones del cuestionario PDQ-39.

Bibliografía

1. Karlsen, K. H., Larsen, J. P., Tandberg, E., and Maland, J. G. (1998) *Eur J Neurol* **5**, 443-450
2. Ware, J. E., Jr., and Sherbourne, C. D. (1992) *Med Care* **30**, 473-483
3. Bergner, M., Bobbitt, R. A., Kressel, S., Pollard, W. E., Gilson, B. S., and Morris, J. R. (1976) *Int J Health Serv* **6**, 393-415
4. Martínez-Lapiscina, E., Pulido-Fontes, L., and Erro-Aguirre, M. E. (2012) *Revista de Neurologia* **54** S25-S32
5. Peto, V., Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., and Greenhall, R. (1995) *Qual Life Res* **4**, 241-248
6. Bushnell, D. M., and Martin, M. L. (1999) *Qual Life Res* **8**, 345-350
7. Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., Peto, V., Greenhall, R., and Hyman, N. (1997) *Age Ageing* **26**, 353-357
8. Martinez-Martin, P., and Frades Payo, B. (1998) *J Neurol* **245 Suppl 1**, S34-38
9. Rigueira García, A. I. (2001) *Atención Primaria* **27**, 559-568
10. Sackett, D. L., Haynes, R. B., Gibson, E. S., Hackett, B. C., Taylor, D. W., Roberts, R. S., and Johnson, A. L. (1975) *Lancet* **1**, 1205-1207
11. Grosset, D. (2010) *J Neurol Sci* **289**, 115-118
12. Elm, J. J., Kamp, C., Tilley, B. C., Guimaraes, P., Fraser, D., Deppen, P., Brocht, A., Weaver, C., and Bennett, S. (2007) *Mov Disord* **22**, 822-827
13. Grosset, K. A., Bone, I., Reid, J. L., and Grosset, D. (2006) *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **77**, 249-251
14. Morisky, D. E., Green, L. W., and Levine, D. M. (1986) *Med Care* **24**, 67-74
15. Peto, V., Jenkinson, C., and Fitzpatrick, R. (1998) *J Neurol* **245 Suppl 1**, S10-14
16. Bjelland-Forsaa, E. B., Larsen, J. P., Wentzel-Larsen, T., Herlofson, K., and Alves, G. (2008) *Mov Disord* **23**, 1420-1427
17. Rodriguez Violante, M., Cervantes Arriaga, A., Corona, T., Martinez Ramírez, D., Morales Briseño, H., and Martinez Martin, P. (2013) *Arch Med Res*
18. Carod-Artal, F. J., Vargas, A. P., and Martinez-Martin, P. (2007) *Mov Disord* **22**, 1408-1415
19. Navarro Peternella, F. M., and Marcon, S. S. (2012) *Rev Latino-Am Enfermagem*. **20**, 7
20. Lee, V. W., Pang, K. K., Hui, K. C., Kwok, J. C., Leung, S. L., Yu, D. S., and Lee, D. T. (2013) *Geriatr Gerontol Int*
21. Markotic, F., Cerni Obrdalj, E., Zalihic, A., Pehar, R., Hadziosmanovic, Z., Pivic, G., Durasovic, S., Grgic, V., Banozic, A., Sapunar, D., and Puljak, L. (2013) *Pain Med* **14**, 247-256
22. Valdeoriola, F., Coronell, C., Pont, C., Buongiorno, M. T., Camara, A., Gaig, C., and Compta, Y. (2011) *Eur J Neurol* **18**, 980-987
23. Pfeiffer, R. F. (2009) *Nat Rev Neurol* **5**, 531-532

V.2. Síntesis de la evidencia científica disponible del uso de Rasagilina.

Rasagilina (Azilect ®) es un inhibidor selectivo e irreversible de la monoamino oxidasa B, tiene buena tolerabilidad, es segura, mejora los síntomas motores, y evita las complicaciones motoras en los enfermos de Parkinson. Así pues Rasagilina tiene efectos beneficiosos sobre la de calidad de vida, es efectiva en monoterapia y también cuando se toma con Levodopa, y es beneficiosa en etapas temprana y tardías de la enfermedad de Parkinson. En esta revisión, se comparó la eficacia de Rasagilina con placebo. Para ello se realizaron búsquedas sistemáticas en diferentes bases de datos (Medline, Cochrane Library) para identificar y seleccionar ensayos clínicos controlados y aleatorios de Rasagilina. Las variables del estudio fueron los resultados de la escala UPDRS (Unified Parkinson Enfermedades Rating Scale) en monoterapia con Rasagilina y la reducción del tiempo en off. Rasagilina en monoterapia, en las primeras etapas de la enfermedad reducía la puntuación UPDRS [-3,06 (IC -3,81 a -2,31, $P < 0,00001$ 95%) a la dosis de 1 mg / día Rasagilina. Cuando se combinaba con Levodopa, 1 mg / día de Rasagilina, reducía el tiempo en off [- 0.93 h (IC del 95%: -1,17 a -0,69, $P < 0,00001$)]. Sin embargo, mientras que Rasagilina reduce la puntuación de UPDRS [-0,89 (IC -1,78 a 0, $P = 0,05$ 95%)] en los ensayos de inicio tardío, observamos un desacuerdo entre los estudios y las dosis, por lo que nos fue difícil interpretar este resultado. En conclusión, nuestros resultados confirman la eficacia de Rasagilina en la enfermedad de Parkinson, pero la significancia clínica de estos datos aún está por establecerse. Por otra parte, los estudios realizados de inicio tardío de la enfermedad no establecieron con certeza el efecto neuroprotector de la Rasagilina. Sería conveniente llevar a cabo ensayos comparativos con otros fármacos utilizados en la enfermedad de Parkinson.

Rasagiline in Parkinson's disease: a review based on meta-analysis of clinical data.

Sara Mínguez-Mínguez¹, Julián Solís-García del Pozo^{2*}, Joaquín Jordán^{1,3*}

¹ Departamento de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina de Albacete. Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM).

² Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Villarrobledo.

³ Grupo de Neurofarmacología. Instituto de Investigación en Discapacidades Neurológicas-UCLM

*Authors for correspondence:

Julian Solis Garcia del Pozo

Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Villarrobledo. Avenida Miguel de Cervantes s/n. Villarrobledo. Albacete-02600. Spain. Telephone: +34-967133000. e-mail: julianeloysois@gmail.com

Joaquín Jordán

Grupo Neurofarmacología. Departamento de Ciencias Médicas. Facultad de Medicina de Albacete. Universidad de Castilla-La Mancha. Calle Almansa, 14. Albacete-02008. Spain. Telephone. +34-967599200. Fax+34-967599327. e-mail: joaquin.jordan@uclm.es

Abstract

Rasagiline (Azilect®) is a selective and irreversible monoamine oxidase B inhibitor, which is well tolerated, safe, improves motor symptoms, and prevents motor complications in Parkinson disease. Rasagiline thus has beneficial effects on quality-of-life parameters, is effective in monotherapy as well as in adjunctions to levodopa-therapy, and is beneficial in early and late stages of PD. In this review, we aimed to compare the efficacy of rasagiline versus placebo treatment for decreasing PD symptoms (outcomes) in PD patients. Major databases (Medline, the Cochrane Library) were systematically searched to identify and select randomized controlled clinical trials of rasagiline. As outcome variables, the Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) for rasagiline monotherapy and reduction in off-time for combined treatment were used. Rasagiline monotherapy, in early stages of the disease, reduces the UPDRS score [-3.06 (95% CI -3.81 to -2.31, $P < 0.00001$) with rasagiline 1 mg/day]. In combination with levodopa, a 1 mg/day dosis of rasagiline reduced off-time [-0.93 h (95% CI -1.17 to -0.69, $P < 0.00001$)]. However, although rasagiline reduces the UPDRS score [-0.89 (95% CI from -1.78 to 0, $P = 0.05$)] in trials with a delayed-start design, we found a disagreement between studies and doses, making it difficult to interpret this result. In conclusion, our results confirm efficacy of rasagiline in PD but the clinical significance of these data remains to be established. Furthermore, delayed-start design studies did not establish with certainty the neuroprotective effect of rasagiline. It would be advisable to carry out comparative trials with other drugs used in Parkinson's disease.

Introduction

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder, characterized by resting tremor, rigidity or stiffness, bradykinesia, and postural instability. Although PD was described almost two centuries ago, its etiology remains unclear [1,2], and only descriptive alterations such as progressive loss of dopaminergic neurons and depletion of dopamine in the substantia nigra are considered as PD markers. Pharmacologists have identified monoamine oxidase (MAO) as a plausible treatment target. Physiologically, MAO is involved in oxidative deamination of monoamine neurotransmitters (e.g., dopamine, norepinephrine, serotonin) and biogenic amines such as tyramine [3]. Two isoforms of MAO, types A and B, have been described; they differ with respect to localization and substrate specificity. MAO-B is the predominant isoform in the human brain. It plays a role in the breakdown of dopamine as well as in the deamination of β -phenylethyl-amine, an endogenous amine that stimulates release of dopamine and inhibits its neuronal re-uptake [4]. These facts make MAO-B an ideal pharmacological target for PD treatment. In fact, among the several types of medications that are approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for PD treatment are the MAO-B inhibitors rasagiline and selegiline [5-8].

Rasagiline (Azilect®, N-propargyl-1 (R)-aminoindan) is a second generation propargylamine, which irreversibly inhibits MAO-B and has a potency that is ten-fold larger than selegiline [9]. Rasagiline is prescribed for treatment of idiopathic PD as monotherapy, or as adjunct therapy (with levodopa) in patients with end-of-dose fluctuations. Rasagiline is administered at a dose of 1 mg once daily, with no titration required. For clinical purposes, the severity of PD is categorized according to the outcome variables Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) and reduction in off-time.

Clinical trials have studied rasagiline both as monotherapy, in the TEMPO (Rasagiline Mesylate [TVP-1012] in Early Monotherapy for PD Outpatients) and ADAGIO (Attenuation of Disease Progression with Azilect Given Once-daily) studies, and as adjunct therapy in combination with levodopa in the PRESTO (Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety on the Treatment of "OFF") and LARGO (Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily) studies [10-13]. However, mixed results have been reported, possibly because of sample heterogeneity or methodological inconsistencies.

Meta-analysis allows us to make the best use of all the existing information that we have gathered in our systematic review by increasing the resolving power of the analysis. A

statistical analysis of the combined results of similar studies allow us to improve the precision of estimates of treatment efficacy, and to assess whether treatment effects are similar in similar situations. Using this tool, we have shown recently that among the most frequently reported adverse effects for rasagiline as monotherapy are: headache, dizziness and insomnia. Depression, dizziness, somnolence, and other sleep disorders are reported when rasagiline is applied in combination therapy. Our previous analysis demonstrated that the most frequently reported adverse effects in trials did not occur more often with rasagiline than with placebo [14]. Recent meta-analysis also concluded that rasagiline was effective for PD treatment, however, the number of trials included in these studies was limited [15,16].

The aim of this study is to review the evidence supporting the use of rasagiline in Parkinson's disease, both as monotherapy and in combination therapy. To achieve this goal we have collected data from clinical trials and performed a statistical meta-analysis to determine the efficacy of rasagiline vs. placebo by analyzing changes in UPDRS or off-time.

Material and methods

A search in MEDLINE and in the Cochrane Database of Controlled trials (CENTRAL) with the term “rasagiline” (up to April 2013) was made. In search of more studies, we also reviewed the literature provided by each of the papers that were found. Reports that could not be retrieved online were sought through contact with corresponding authors. All relevant findings were added to the selected pool. Two of our investigators (SMM and JSGdP) independently extracted those publications from the papers identified above which describe controlled studies of rasagiline given in PD. Disagreements were resolved in discussion with a third investigator (JJ). Published clinical trials employing rasagiline in PD patients were included in our review. Only trials with fully characterized patients in terms of diagnosis, duration, and dosage of treatment were selected. These trials had to compare the efficacy of rasagiline and placebo or other anti-Parkinson drugs, or different doses of rasagiline. Also, the outcome variable(s) used to determine the efficacy of the drug must be clearly defined in the studies. Studies in which the above-listed parameters are not clear or where the objectives and/or results are confusing or unclear, were not included in this review. Overall score of UPDRS or the score of UPDRS subscales were selected as the main efficacy variables. In patients with motor fluctuations, reduction in daily off-time was selected as outcome variable.

After selecting the clinical trials to include in our study, the following data were extracted: author and year of publication, total number of patients, number of patients in each group, age and sex, degree of evolution of the disease, whether patients were taking other anti-parkinsonian drugs, time of treatment with rasagiline, dosage, outcome variable used, and its results in the study groups.

The quality of each study was determined by identifying the possible following biases: a) Selection bias: we can distinguish bias in random sequence generation and bias in allocation concealment. b) Performance bias: blinding of participants and personnel. c) Detection bias: concealment or blinding in the evaluation of the results. d) Bias due to incomplete outcome data. e) Bias due to selective reporting. Each of these potential biases has been graded one of the following three categories: low risk of bias, high risk of bias, or unclear risk of bias. This grading was performed according to the instructions of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (The Cochrane Collaboration, 2011) [17].

Statistical analysis was performed to determine the efficacy of rasagiline vs. placebo by analyzing changes in UPDRS or off-time. We also compared the efficacy of different doses of rasagiline and compared rasagiline to other drugs if the selected studies allowed. Quantitative variables are expressed as mean (standard deviation) or as mean (95% confidence interval).

In the comparison of efficacy variables (UPDRS score and reduced off-time), the weighted mean difference with 95% confidence interval was used. A random-effects model was used in the case of significant heterogeneity between studies. To measure heterogeneity, Cochran Q statistic and I^2 of inconsistency was used. For all statistical tests a significance level of $p < 0.05$ was chosen. Analyses were carried out using RevMan.

Results

Figure 1 shows the results of the literature search strategy. The conducted search yielded 398 articles. Of these, 341 were excluded because they were reviews, letters, editorials, opinion articles, or laboratory or animal studies. Of the 57 remaining articles another 33 were subsequently excluded: 14 for describing isolated cases, seven because they described non-clinical trials, four for being economic or cost-effectiveness studies, four because they were trials with healthy volunteers rather than PD patients, two for being validation questionnaires, one for being a paper describing the design of a clinical trial that was subsequently conducted, and another for being published in Russian language (Figure 1). The remaining 24 studies were considered suitable for our study (Table 1). Four major trials were found: The Rasagiline (TVP-1012) mesylate in Early Monotherapy for PD Outpatients (TEMPO) study [12], Parkinson's Rasagiline Efficacy and Safety on the Treatment of "OFF" (PRESTO) [11], Lasting effect in Adjunct Therapy With Rasagiline Given Once daily (LARGO) [18], and Attenuation of Disease Progression with Azilect Given Once daily (ADAGIO) [10,19]. Noteworthy, eleven of the included studies were substudies and secondary publications derived from the four above-mentioned studies. In addition, another 9 clinical trials were also included [13,20-27].

a. Description of clinical trials

The TEMPO study [12] was a randomized double-blind trial, performed during six months, and involved 404 PD patients who did not require treatment with levodopa. Patients were divided into three groups: the first one received 1 mg/day rasagiline ($n = 134$), the second 2 mg/day ($n = 132$), and the third received placebo ($n = 138$). The primary response variable was the change in UPDRS before and at the end of 26 weeks of treatment. Mean changes were 0.1 (SD 6.8), 0.7 (5.8), and 3.9 (7.5) at doses of 1 mg/day, 2 mg/day, and placebo. After normalization for day zero score [is this what you mean with baseline score?] and the center where the patient was treated, the mean change in UPDRS for the dose of 1 mg/day as compared to placebo at 26 weeks was -4.20 (-5.66 to -2.73), whereas for the dose of 2 mg/day this was -3.56 (-5.04 to -2.08).

As a continuation of the TEMPO study, the Parkinson Study Group published a new article in which, after the initial phase (6 months) of the study, rasagiline was administered to the placebo group at a dose of 2 mg/day, a so-called "delayed-start" design [28]. Treatment time with rasagiline to both the placebo and the treatment groups lasted for

another six months, thus patients in the treatment group received a total of one year of treatment. During the second phase, 371 of the initial 404 patients were enrolled. The mean changes in UPDRS score were 3.01 (8.26) for the group with a daily dose of 1 mg/day during a year, 1.97 (7.49) for the group with a daily dose of 2 mg/day during a year, and 4.17 (8.83) for the placebo group that received 2 mg/day for six months. The difference in outcome between the 1 mg/day rasagiline and placebo-2mg/day groups was favorable for the first group with -1.82 (-3.64 to 0.01, $P = 0.05$). The difference for the 2 mg/day group vs. placebo-2mg group was favorable for the 2 mg/day group with -2.29 (-4.11 to -0.48, $P = 0.01$).

Biglan et al [29] performed a TEMPO study sub-analysis focusing on the changes in the Parkinson Disease Quality of Life scale (PDQUALIF). Of the 404 patients that were included during the first six months of TEMPO study, improvement was detected on the PDQUALIF scale as compared to placebo. A beneficial effect was obtained for both the 1 mg (difference -2.91, 95% CI - 5.19 to -0.64, $P = 0.01$) and the 2 mg rasagiline per day (-2.74, 95% CI -5.02 to -0.45, $P = 0.02$) groups. Evaluation of the quality of life was continued during the second part of this study (design delayed-start), but in the second phase only 266 patients could be evaluated. There was no significant difference between the groups that had started with rasagiline treatment twelve months before and the group that started with rasagiline only six months before. The quality-of-life improvement appeared to be due mainly to the symptomatic effect of rasagiline. Noteworthy is the absence of a relationship between changes in scores that measure motor symptoms (UPDRS III) and the quality-of-life score after one year.

Hauser et al [30] published an open-label extension of the TEMPO study, in which 306 patients continued with rasagiline (adding other medications if necessary because of the clinical course of the patients) for an average time of 3.6 ± 2.1 years, in some cases reaching a follow up of 6.5 years. They revealed that during this time UPDRS is consistently better in the early-treatment group as compared to the delayed-treatment group, supporting a neuroprotective effect for rasagiline. Likewise, Lew et al [31], using the same patients cohort, showed that rasagiline was generally well-tolerated and was effective in the long term.

The principal trial was the PRESTO study [11], which enrolled 472 levodopa-treated patients that, by randomized assignment, received 0.5 mg/day rasagiline, 1mg/day rasagiline, or placebo during 6 months. Reduction in the average in off-time was reported:

0.5 mg/day, 1.41 h; 1 mg/day, 1.85 h; placebo, 0.91 h. The rasagiline patients had a difference in off-time as compared to placebo of -0.49 h (95% CI of - 0.91 to -0.08, $P = 0.02$) at the dose of 0.5 mg/day and -0.94 h (95% CI -1.36 to -0.51, $P < 0.001$) at a dose of 1 mg/day

White et al [32] conducted a self-monitored blood pressure and transtelephonic control of the patients from the PRESTO study, concluding that rasagiline does not induce postprandial hypertension in patients with PD, even when having a diet without tyramine restriction.

Furthermore, we detected three substudies which included patients from TEMPO and PRESTO studies. Goetz et al [33] reported a similar incidence of rasagiline-induced side effects between rasagiline and placebo groups. Indeed, when the *patients were divided into two groups, patients* either younger or older than 70 years of age, the authors did not find differences. In a second study, Elmer et al [34] (876 patients) examined the level of cognitive and behavioral adverse effects as well as changes in the UPDRS subscale for mental function. They compared the subgroup of patients that received 1 mg/day rasagiline to placebo and found no differences. deMarcaida et al [35] conducted a study with 110 patients after completing 26 weeks of treatment with rasagiline. They concluded that rasagiline, at doses of 0.5 to 2 mg/day, is not associated with clinically significant reactions to tyramine.

The third major trial was the double-blind multicenter study LARGO [18]. The 687 PD patients with motor fluctuations, who received treatment with levodopa, were randomized to receive 1 mg/day rasagiline, 200 mg/day entacapone, or placebo, in addition to levodopa. Rasagiline reduced off-time (-1.18 h, SD 0.15) and improved motor symptoms. Although comparisons between rasagiline and entacapone were not made, the rasagiline-induced reduction in off-time was similar to that obtained with entacapone (-1.20 h, SD 0.15). In addition, the difference between rasagiline vs. placebo was -0.78 h (95% CI of -1.18 to -0.39, $P = 0.0001$).

Stocchi and Rabey [36] performed a substudy of LARGO in order to measure the effect of rasagiline and entacapone in the motor symptoms of PD during the off-period. Rasagiline (32 patients) but not entacapone (36 patients) significantly improved motor symptoms in comparison with placebo (37 patients) in the off-time. Recently, Tolosa and Stern [37] divided the patients from PRESTO and LARGO studies into two groups, patients younger or older than 70 years of age, and compared the efficacy and safety of rasagiline.

For both groups of patients no significant differences (older patients, off-time -1.41 h vs. -0.43 h with placebo, $p < 0.01$; younger patients, off-time -0.70 h vs. -1.54 h with placebo, $p < 0.001$) were found in the reduction in off-time as compared to placebo [not sure if this is what you meant].

The ADAGIO study [10] was designed to evaluate if rasagiline has a neuroprotective effect to modify the clinical course of PD regardless of its symptomatic effect. A total of 1176 patients with untreated Parkinson's disease were randomly assigned to receive rasagiline (at a dose of either 1 mg or 2 mg per day) for 72 weeks (the early-start group) or placebo for 36 weeks followed by rasagiline (at a dose of either 1 mg or 2 mg per day) for 36 weeks (the delayed-start group). The two doses were associated with different outcomes. Early treatment with rasagiline at 1 mg/day provided benefits and showed a possible disease-modifying effect, however, early treatment with rasagiline at 2 mg/day did not.

A secondary and post-hoc analysis of the ADAGIO study was performed by Rascol et al [38] and concludes that rasagiline reduced the need for additional anti-parkinsonian medication. These authors emphasize the contribution of subscales of UPDRS and improvement of daily-life activities in response "early" treatment with 1 mg/day rasagiline versus "delayed" treatment.

In addition to the above-mentioned four major trials and their follow ups, nine other articles have been published. In 2000 a small trial was published, which was aimed to assess the safety and tolerability of rasagiline, administered in combined therapy to 70 patients who were already receiving treatment with levodopa for at least six months [13]. The patients were randomized in four groups receiving 0.5, 1 or 2 mg rasagiline per day, or receiving placebo. This trial revealed that the incidence and types of side effects were similar in the groups with rasagiline treatment than in the placebo group. No difference in any clinical effect was detected.

Later, in 2004, Stern et al [22] assessed the rasagiline safety and tolerability in patients with early PD who had not received levodopa treatment during ten weeks. The 56 patients were randomized into four groups to receive 1, 2, 4 mg/day of rasagiline, or placebo. During the study, no severe side effects were observed, and the frequency and type of side effects in patients treated with rasagiline was similar to the patients in the placebo group. Interestingly, the 2 mg/day rasagiline group showed a significant change in

UPDRS score after treatment with rasagiline as compared to before treatment. This observation could not be made for the 1mg/day and 4 mg/day doses.

In 2011, Hanagasi et al [20] published a trial involving 48 patients that was aimed to evaluate the effect of rasagiline on cognitive deficits in PD patients. The selected patients suffered of cognitive impairment without dementia. After twelve weeks, they compared treatment with 1 mg/day rasagiline to placebo and found differences in attention ($p=0.005$) and in executive functions such as verbal fluency ($p=0.038$), but no effect was seen in other areas such as memory and visuospatial functions.

Wilson et al [23], performing an open-label (272 patients, twelve weeks), not placebo controlled study, revealed that rasagiline, in a dose-independent manner (1 mg/day monotherapy, or 0.5 mg/day as combination therapy) improved the UPDRS score a week after starting treatment.

A small pilot study involving only six patients was conducted by Korchounov et al [21] with the aim to assess the anti-depressant effect of rasagiline in PD patients. The three patients who received 2 mg/day of rasagiline had a better outcome of their depression (assessed by the Hamilton Depression Score) in comparison with patients who received 1 mg/day of rasagiline. However, this improvement does not correlate with the improvement of the motor symptoms, which was the same for both groups.

There are three other recently published works. Alvarez et al [26] published a short paper, involving 17 PD patients with hyposmia that already received PD medication, to evaluate olfaction with rasagiline treatment. They reported that the patients have an improvement as assessed with the University of Pennsylvania Smell Identification Test. Viallet et al. [24] have performed a randomized double-blind trial to assess the safety and tolerability of rasagiline compared to pramipexole in the treatment of early PD. In this trial, rasagiline had a clinically favorable difference in adverse gastrointestinal and sleep effects as compared to pramipexole. Müller et al [25] performed an open-label trial with 30 PD patients, demonstrating that a switch from selegiline to rasagiline is well tolerated and safe, and provided benefits in these patients in terms of UPDRS score (from 22.63 mean score to 21.4 mean score after four months with rasagiline treatment).

Finally, in 2013, a trial has been published with rasagiline as an adjunct therapy to levodopa in Chinese patients with Parkinson's disease. This trial shows a decreased off time from baseline of 1.7 hours with rasagiline 1 mg/day, and a decreased from baseline of 0.69 hours in off time in the placebo group.

Meta-analysis of clinical trials

We conducted a meta-analysis on the above-mentioned clinical trials in an effort to obtain a better understanding of how well rasagiline works. To do so, rasagiline efficacy was assessed using the overall UPDRS score in three clinical trials (Stern et al [22], ADAGIO [10] and TEMPO [12] studies). As shown in figure 2, rasagiline effectiveness, as compared to placebo, is favorable both for doses of 1 mg/day or 2 mg/day. More specifically, with 1 mg/day rasagiline treatment, the overall effect in terms of UPDRS score vs. placebo was -3.06 points (95% CI -2.31 to -3.81 at $p < 0.00001$), with no significant heterogeneity between the studies. The effect of rasagiline at a dose of 2 mg/day is slightly stronger (-3.17 points, 95% CI -3.91 to -2.42, $P < 0.00001$, also with no heterogeneity between the studies) (figure 2). A comparison of the different doses of 1 mg/day and 2 mg/day shows the strong equivalence between them (mean difference 0.00, 95% CI -0.82 to 0.81).

Subsequently, we compared the change in the overall UPDRS score between groups of the trials with a "delayed-start" design (ADAGIO [10] and TEMPO [12]). We found an effect of only -0.89 points (95% -1.78-0) with a borderline statistical significance ($p = 0.05$) (Figure 3).

Distinguishing between different rasagiline doses (1 or 2 mg/day), we can document that for the 1 mg/day dose the effect observed in ADAGIO was -1.68 points ($p = 0.03$). In TEMPO there was no delayed-treatment group with 1 mg/day rasagiline. For the 2 mg/day dose of rasagiline, TEMPO showed good results. However, these good results were not obtained in ADAGIO where the overall effect in this dose group as compared to delayed-treatment was not significant ($p = 0.53$) (Figure 3).

Finally, we assayed the rasagiline effect on off-time. This parameter has only been reported by LARGO [18], PRESTO [11] and Zhang [27] studies. Rasagiline at 1 mg/day reduced off-time vs placebo with -0.93 h (95% CI -1.17 to -0.69, $P < 0.00001$). This reduction was lower with the dose of 0.5 mg which was used in the PRESTO study (Figure 4).

Discussion

We have reviewed the evidence supporting rasagiline treatment in PD patients. We provided a comprehensive description of each conducted clinical trial, the tests performed, and the estimated effect of rasagiline. Our data provide evidence on the efficacy of rasagiline treatment, either as UPDRS score or reduction in off-time. Furthermore, we distinguish between dosage levels, and we provide an estimation of the effect of delayed-start studies.

The major strength of this study is the validated meta-analysis procedure that was adopted for comparing the results of different studies. Our meta-analysis includes all the published trials up to April 2013, and doing so, we provide additive value to previously published studies.]. Although in 2004, Ives et al [15] published a meta-analysis of 17 randomized trials using three different MAO-B inhibitors (rasagiline, selegiline and lazabemide), only one of the included trials was conducted with rasagiline (TEMPO [12]). Our results are in line with their observations, that is, patients treated with MAO-B inhibitors obtained better scores in clinical trials (UPDRS II and III). Ives et al detected similar or slightly worse differences than us with respect to the global UPDRS score with rasagiline administered at 1 mg/day (difference of -3.06 points in favor of rasagiline over placebo) and 2 mg/day (-3.17 point difference favor of rasagiline over placebo). Also, our results support the data in the meta-analysis by Clarke et al. [39], who analyzed data from studies with a "delayed-start" design (ADAGIO and TEMPO). These authors found an improvement of 0.91 points on the UPDRS score (95% CI 0.01-1.8) as compared to the delayed-treatment group, however with a borderline statistical significance ($p = 0.05$). Furthermore the present meta-analysis differentiates between doses and the effect on off-time. This aspect was not addressed by Jost et al [16], who performed an indirect comparison of the effectiveness of selegiline and rasagiline.

Our data reveal that rasagiline, at doses of 1 mg/day and 2 mg/day, decreased the score of UPDRS in early PD over placebo about 3 points. However, we note a plausible problem that may arise in interpreting these results, which is the clinical impact of UPDRS score differences. Relatively large differences are often required as minimal (significant) changes in UPDRS scores are generally not considered to have much clinical value. For instance, Schrag et al [40] found that a change of 8 points in the overall score of the UPDRS was clinically significant. Shulman et al [41] found that a difference of 4.1 to 4.5 points for the overall UPDRS had clinical value. In addition, Hauser et al [42] concluded that a

difference between 3 and 3.5 points of improvement in the UPDRS score in patients with early PD was clinically significant. Our results for rasagiline are in the latter range. We also found that rasagiline reduces the off-time by 0.93 h, however, this difference does not reach significant clinical relevance if we apply the value used by Hauser (1 h) [42].

One explanation can be found in the intrinsic mechanism of action of MAO-B inhibitors, which require the availability of adequate residual amounts of endogenous dopamine. Furthermore, treatment efficacy is expected to diminish with the severity of PD. Age at onset of PD is variable, and the disease can present a range of motor and non-motor symptoms, many of which are poorly defined and non-specific. Moreover, diagnosis of PD is currently based on the appearance of classic motor symptoms, caused by a >50% loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta, leading to a >80% reduction in dopamine levels in the striatum [43]. Thus, it will be interesting to know the effects of rasagiline in the pre-motor phase, which is now recognized to probably last more than ten years [44]. Arguably, any putative treatment to modify disease progression and prevent development of PD will have to be applied during the early stages of the disease. So, we unknown a possible effect of rasagiline on “silent” reductions in nerve cell number and dopamine concentrations in the substantia nigra demonstrated in early signs of nigrostriatal cell degeneration .

Finally, a topic of high interest in the clinical practice is the possible neuroprotective effect of rasagiline because of which it is attributed a disease-modifying effect. This idea was addressed in two randomized delayed-start trials. Unfortunately, the differences observed between the doses (1 and 2 mg/day) were not clearly explained. In this respect, our study indicates that the marginal differences (0.89 points) that were observed between the early- and delayed-treatment groups fail to present statistical and clinical significance. We have to point out that neuroprotector effects might be exerted through different targets than inhibition of MAO-B, e.g. stabilizing mitochondrial membranes [45] or regulation of antioxidant enzymes [46].

One possible general limitation of this study is that, like all meta-analyses, it is based on published trials and therefore is susceptible to the so-called “publication bias”. That is, positive studies are more likely to be published than negative studies. Most of the trials considered in this analysis were company-sponsored for registration purposes and hence registered in national and international directories before being initiated. This should prevent the selective publication of only studies with positive results. Moreover, most of

the 24 trials that were identified are grouped within the four large trials (TEMPO, PRESTO, LARGO and ADAGIO), a positive feature as other trials tend to be very heterogeneous.

In conclusion, the results of our meta-analysis and the trials mentioned above support the efficacy of rasagiline in PD patients for the evaluated outcomes as compared to placebo. But, from the point of view of clinical value and its effectiveness as a neuroprotective drug, the efficacy of rasagiline does not seem entirely clear. From a clinical perspective, it would be very interesting to perform comparative studies with other drugs that are used in PD. Better therapeutic regimens for PD will rely on the development of methods for early detection of PD and the ability to monitor disease progression.

References:

- 1 Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:1049-1055.
- 2 Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of parkinson's disease: A review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011;26 Suppl 1:S1-58.
- 3 Vogel WH, Orfei V, Century B. Activities of enzymes involved in the formation and destruction of biogenic amines in various areas of human brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1969;165:196-203.
- 4 Paterson IA, Davis BA, Durden DA, Juorio AV, Yu PH, Ivy G, Milgram W, Mendonca A, Wu P, Boulton AA. Inhibition of mao-b by (-)-deprenyl alters dopamine metabolism in the macaque (*macaca fascicularis*) brain. *Neurochem Res* 1995;20:1503-1510.
- 5 Jankovic J, Stacy M. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with parkinson's disease. *CNS Drugs* 2007;21:677-692.
- 6 Solla P, Cannas A, Marrosu F, Marrosu MG. Therapeutic interventions and adjustments in the management of parkinson disease: Role of combined carbidopa/levodopa/entacapone (stalevo). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:483-490.
- 7 Tarrants ML, Denarie MF, Castelli-Haley J, Millard J, Zhang D. Drug therapies for parkinson's disease: A database analysis of patient compliance and persistence. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8:374-383.
- 8 Gardian G, Vecsei L. Medical treatment of parkinson's disease: Today and the future. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48:633-642.
- 9 Youdim MB, Gross A, Finberg JP. Rasagiline [n-propargyl-1r(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase b. *Br J Pharmacol* 2001;132:500-506.
- 10 Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268-1278.
- 11 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;62:241-248.
- 12 Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early parkinson disease: The tempo study. *Arch Neurol* 2002;59:1937-1943.

- 13 Rabey JM, Sagi I, Huberman M, Melamed E, Korczyn A, Giladi N, Inzelberg R, Djaldetti R, Klein C, Berecz G. 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.
- 14 Solís-García del Pozo J, Mínguez-Mínguez S, de Groot PWJ, Jordán J. Rasagiline meta-analysis: A spotlight on clinical safety and adverse events when treating parkinson's disease. *Expert Opinion on Drug Safety* 2013; In press.
- 15 Ives NJ, Stowe RL, Marro J, Counsell C, Macleod A, Clarke CE, Gray R, Wheatley K. Monoamine oxidase type b inhibitors in early parkinson's disease: Meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *BMJ* 2004;329:593.
- 16 Jost WH, Friede M, Schnitker J. Indirect meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials on rasagiline and selegiline in the symptomatic treatment of parkinson's disease. *Basal ganglia* 2012;2:9.
- 17 Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 [updated march 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011 The Cochrane Collaboration, 2011.
- 18 Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E. 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;365:947-954.
- 19 Olanow CW, Hauser RA, Jankovic J, Langston W, Lang A, Poewe W, Tolosa E, Stocchi F, Melamed E, Eyal E, Rascol O. 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.
- 20 Hanagasi HA, Gurvit H, Unsalan P, Horozoglu H, Tuncer N, Feyzioglu A, Gunal DI, Yener GG, Cakmur R, Sahin HA, Emre M. The effects of rasagiline on cognitive deficits in parkinson's disease patients without dementia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Mov Disord* 2011;26:1851-1858.
- 21 Korchounov A, Winter Y, Rossy W. Combined beneficial effect of rasagiline on motor function and depression in de novo pd. *Clin Neuropharmacol* 2012;35:121-124.
- 22 Stern MB, Marek KL, Friedman J, Hauser RA, LeWitt PA, Tarsy D, Olanow CW. Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2004;19:916-923.

- 23 Wilson RE, Seeberger LC, Silver D, Griffith A, Conner JB, Salzman PM. Rasagiline: Time to onset of antiparkinson effect is similar when used as a monotherapy or adjunct treatment. *Neurologist* 2011;17:318-324.
- 24 Viallet F, Pitel S, Lancrenon S, Blin O. Evaluation of the safety and tolerability of rasagiline in the treatment of the early stages of parkinson's disease. *Curr Med Res Opin* 2013;29:23-31.
- 25 Muller T, Hoffmann JA, Dimpfel W, Oehlwein C. Switch from selegiline to rasagiline is beneficial in patients with parkinson's disease. *J Neural Transm* 2012
- 26 Alvarez MV, Grogan PM. Hyposmia in parkinson's disease. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012;66:370.
- 27 Zhang L, Zhang Z, Chen Y, Qin X, Zhou H, Zhang C, Sun H, Tang R, Zheng J, Yi L, Deng L, Li J. Efficacy and safety of rasagiline as an adjunct to levodopa treatment in chinese patients with parkinson's disease: A randomized, double-blind, parallel-controlled, multi-centre trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013:1-9.
- 28 Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61:561-566.
- 29 Biglan KM, Schwid S, Eberly S, Blindauer K, Fahn S, Goren T, Kieburtz K, Oakes D, Plumb S, Siderowf A, Stern M, Shoulson I. Rasagiline improves quality of life in patients with early parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:616-623.
- 30 Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, Ondo WG, Wojcieszek J, Fitzner-Attas CJ. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:564-573.
- 31 Lew MF, Hauser RA, Hurtig HI, Ondo WG, Wojcieszek J, Goren T, Fitzner-Attas CJ. Long-term efficacy of rasagiline in early parkinson's disease. *Int J Neurosci* 2010;120:404-408.
- 32 White WB, Salzman P, Schwid SR. Transtelephonic home blood pressure to assess the monoamine oxidase-b inhibitor rasagiline in parkinson disease. *Hypertension* 2008;52:587-593.
- 33 Goetz CG, Schwid SR, Eberly SW, Oakes D, Shoulson I. Safety of rasagiline in elderly patients with parkinson disease. *Neurology* 2006;66:1427-1429.
- 34 Elmer L, Schwid S, Eberly S, Goetz C, Fahn S, Kieburtz K, Oakes D, Blindauer K, Salzman P, Oren S, Prisco UL, Stern M, Shoulson I. Rasagiline-associated motor improvement in pd occurs without worsening of cognitive and behavioral symptoms. *J Neurol Sci* 2006;248:78-83.

- 35 deMarcaida JA, Schwid SR, White WB, Blindauer K, Fahn S, Kieburtz K, Stern M, Shoulson I. Effects of tyramine administration in parkinson's disease patients treated with selective mao-b inhibitor rasagiline. *Mov Disord* 2006;21:1716-1721.
- 36 Stocchi F, Rabey JM. Effect of rasagiline as adjunct therapy to levodopa on severity of off in parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2011;18:1373-1378.
- 37 Tolosa E, Stern MB. Efficacy, safety and tolerability of rasagiline as adjunctive therapy in elderly patients with parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2012;19:258-264.
- 38 Rascol O, Fitzner-Attas CJ, Hauser R, Jankovic J, Lang A, Langston JW, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E, Eyal E, Weiss YM, Olanow CW. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in parkinson's disease (the adagio study): Prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in updrs scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol* 2011;10:415-423.
- 39 Clarke CE, Patel S, Ives N, Rick C, Wheatley K, Gray R. Should treatment for parkinson's disease start immediately on diagnosis or delayed until functional disability develops? *Mov Disord* 2011;26:1187-1193.
- 40 Schrag A, Sampaio C, Counsell N, Poewe W. Minimal clinically important change on the unified parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 2006;21:1200-1207.
- 41 Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, Weiner WJ. The clinically important difference on the unified parkinson's disease rating scale. *Arch Neurol* 2010;67:64-70.
- 42 Hauser RA, Auinger P. Determination of minimal clinically important change in early and advanced parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26:813-818.
- 43 Deumens R, Blokland A, Prickaerts J. Modeling parkinson's disease in rats: An evaluation of 6-ohda lesions of the nigrostriatal pathway. *Exp Neurol* 2002;175:303-317.
- 44 Tolosa E, Pont-Sunyer C. Progress in defining the premotor phase of parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2011;310:4-8.
- 45 Jenner P, Langston JW. Explaining adagio: A critical review of the biological basis for the clinical effects of rasagiline. *Mov Disord* 2011;26:2316-2323.
- 46 Pagonabarraga J, Kulisevsky J. [rasagiline: Effectiveness and protection in parkinson's disease]. *Rev Neurol* 2010;51:535-541.

Table 1: Studies included in the review.

	Author (year)	N	Other drugs	Duration of rasagiline treatment	Dose (mg)	Primary efficacy variable
TEMPO	PSG (2002)[12]	404 (3 groups)	No	26 weeks	1, 2	UPDRS
	PSG (2004)[28]	371 (3 groups)	If patient needs	26 weeks + 26 weeks "delayed-start" (52 total weeks)	1, 2 and placebo-delayed 2	UPDRS
	Biglan KM (2006)[29]	404 (1st phase 26 weeks). 266 (2nd phase to week 52)	No	52 weeks	1,2 and placebo-delayed 2	PDQUALIF
	Hauser RA (2009)[30]	306	If patient needs	3.6±2.1 years	1,2 and placebo-delayed 2	UPDRS
	Low MF (2010)[31]	398	If patient needs	3.5±2.1 years	1,2 and placebo-delayed 2	UPDRS Progression of Hoehn & Yahr stage. Need for new drug
PRESTO	PSG (2005)[11]	472 (3 groups)	Yes (levodopa)	26 weeks	0.5, 1	Change in total daily off-time
	White WB (2008)[32]	472 (444) 3 groups	Yes (levodopa)	26 weeks	0.5, 1	Increase of post-prandial systolic blood pressure >30 mm Hg.
TEMPO / PRESTO	Goetz CG (2006)[33]	876 (404 + 472)	Not for TEMPO patients. Yes for PRESTO patients	26 weeks	0.5, 1 in combined therapy, and 1,2 in monotherapy	Adverse effects (≥70 years old vs. <70 years old).
	Elmer L (2006)[34]	876 (404 + 472)	Not for TEMPO patients. Yes for PRESTO patients	26 weeks	0.5, 1 in combined therapy, and 1,2 in monotherapy	Cognitive and behavioral adverse effects. UPDRS I (mental)
	deMarcaida JA (2006)[35]	110 (55 + 55)	Not for TEMPO patients. Yes for PRESTO patients	26 weeks	0.5, 1 in combined therapy, and 1,2 in monotherapy	Increase of blood pressure ≥30 mm Hg or reduction in heart rate <40 bpm.
LARGO	Rascol O (2005)[18]	687 (3 groups, 1 with rasagiline)	Yes (levodopa)	18 weeks	1	Change in total daily off-time
	Stocchi F (2011)[36]	105 (3 groups, 1 with rasagiline)	Yes (levodopa)	18 weeks	1	UPDRS II y III during off-time
PRESTO/ LARGO	Tolosa E (2012)[37]	768	Yes (levodopa)	26-18 weeks	1	Change in total daily off-time (comparison of ≥70 years old and <70 years old).
ADAGIO	Olanow CW (2009)[10]	1176 (4 groups)	No	36 weeks + 36 weeks "delayed-start" (72 total weeks)	1, 2, placebo-delayed 1, placebo-delayed 2	UPDRS
	Rascol O (2011)[38]	1176 (4 groups)	No	36 weeks + 36 weeks "delayed-start" (72 total weeks)	1, 2, placebo-delayed 1, placebo-delayed 2	Need for additional anti-parkinsonian treatment. UPDRS subscales. PFS nM-EDL
OTHER TRIALS	Rabey JM (2000)[13]	70 (4 groups, 3 with rasagiline)	Yes (levodopa)	12 weeks	0.5,1,2	Trial focused on safety/tolerability. UPDRS
	Stern MB (2004)[22]	56 (4 groups)	No	10 weeks	1,2,4	UPDRS
	Hanagasi HA (2011)[20]	48	Yes	12 weeks	1	Various tests
	Wilson RE (2011)[23]	272 (2 groups)	Yes, those receiving 0.5 mg daily.	12 weeks	0.5, 1	Bradykinesia subscale of the UPDRS

	Korchounov A (2012)[21]	6 (2 groups)	No	8 weeks	1,2	HAMD
	Alvarez MV (2012)[26]	17	Yes	3 months	1	UPSIT UPDRS-III
	Viallet F (2013)[24]	109 (2 groups, 1 with rasagiline and the other with pramipexole)	No	15 weeks	1	Safety
	Müller T (2012)[25]	30	Yes (some patients)	4 months	1	PDSS, HAMD, UPDRS, PDQ39, d2-test, safety.
	Zhang(2013) [27]	244 (2 groups, 1 with rasagiline)	Yes (levodopa)	12 weeks	1	Reduction in daily off time

UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PDQUALIF= Parkinson 's disease Quality of Life scale; PFS= Parkinson fatigue scale; nM-EDL=non-Motor Experiences of Daily Living; HAMD=Hamilton Depression Score; UPSIT= University of Pennsylvania Smell Identification Test; PDSS=Parkinson's Disease Sleep Scale; PDQ39= Parkinson's Disease Questionnaire 39.

Table 2: Risk of bias in the four major studies and the other studies included in the review.

Study (ref)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting
TEMPO [12]	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Low
PRESTO [11]	Low	Low	Low	Low	Low	Low
LARGO [18]	Low	Low	Low	Low	Low	Low
ADAGIO [10]	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low
TEMPO delayed-start [28]	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Rabey et al [13]	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low	Unclear
Stern et al [22]	Low	Low	Low	Unclear	Low	Unclear
Hanagasi et al [20]	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Wilson et al [23]	Nonrandomized	Nonrandomized	High (open)	High (open)	Low	Unclear
Korchounov et al [21]	Unclear	Unclear	Low	Low	Low	Unclear
Alvarez et al [26].	Nonrandomized	Nonrandomized	High (open)	High (open)	Low	Unclear
Viallet et al [24]	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low	Low
Müller et al [25]	Nonrandomized	Nonrandomized	High (open)	High (open)	Low	Low
Zhang L et al [27]	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear

Figure 1: Flow chart outlining the search strategy and results of the different steps.

Figure 2: Individual and pooled relative risk for the outcome in terms of UPDRS scores in studies considering rasagiline (1 mg/day and 2mg/day) compared to placebo therapy in PD patients.

Figure 3: Comparison of early and delayed treatment with rasagiline in the delayed-start trials: overall (A) and differentiating between doses (B).

Figure 4: Comparison of rasagiline in combination therapy versus placebo in terms of reducing daily off-time.

V.3. Análisis de seguridad y efectos adversos de Rasagilina.

Rasagilina (Azilect, AGN 1135) es un inhibidor selectivo e irreversible de la monoamino-oxidasa B (MAO-B). MAO-B es una enzima que regula las concentraciones cerebrales de importantes neurotransmisores relacionados con el movimiento, la emoción y la cognición. Rasagilina administrada oral, en monoterapia y en tratamiento con Levodopa, fue efectiva en el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson en pacientes adultos que participaron en estudios de doble ciego, estudios con placebo controlados y estudios internacionales. En este artículo se revisan los efectos adversos que fueron notificados de Rasagilina. Se realizó una búsqueda en MEDLINE de todos los artículos publicados desde 1990 hasta la actualidad, en los cuales se publicaban algunos efectos adversos de Rasagilina o había referencias relacionadas. Hemos llevado a cabo un análisis de los efectos adversos de Rasagilina en base a la información de estudios clínicos. Además, se comparó la incidencia de los eventos adversos en los ensayos clínicos de Rasagilina frente a placebo.

Entre los efectos adversos más frecuentes de Rasagilina en monoterapia son el dolor de cabeza, los mareos y el insomnio. La depresión, el mareo, la somnolencia y otros trastornos del sueño se manifiestan cuando se utiliza Rasagilina en terapia combinada. Nuestro análisis demuestra que en los ensayos, el efecto adverso más frecuente no se produjo de manera mas habitual que en el tratamiento con Rasagilina que con placebo. En conclusión, la Rasagilina es un inhibidor de la MAO-B bien tolerado, que puede ayudar a lograr el nivel deseado de beneficio clínico en la enfermedad de Parkinson.

EXPERT OPINION

1. Introduction
2. Materials and methods
3. Results
4. Discussion
5. Expert opinion

Rasagiline meta-analysis: a spotlight on clinical safety and adverse events when treating Parkinson's disease

Julián Solís-García del Pozo, Sara Mínguez-Mínguez, Piet WJ de Groot & Joaquín Jordán[†]

[†]*Grupo Neurofarmacología, Departamento de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina de Albacete, Universidad de Castilla-La Mancha, Calle Almansa, Albacete, Spain*

Introduction: Rasagiline (Azilect, AGN 1135) is a selective irreversible inhibitor of monoamine oxidase B (MAO-B). MAO-B regulates the brain concentrations of important neurotransmitters that are related to movement, emotion, and cognition. Oral rasagiline, as monotherapy or as adjunctive therapy to levodopa, was effective in the symptomatic treatment of adult patients with Parkinson's disease participating in double-blind, placebo-controlled, international studies.

Areas covered: This article reviews the reported adverse effects of rasagiline. A MEDLINE search was performed for all articles from 1990 to present, which reported any adverse effects from rasagiline or related references. We conducted an analysis of the adverse effects of rasagiline based on the reported clinical studies. Furthermore, we compared the incidence of adverse events in clinical trials for rasagiline and placebo.

Expert opinion: Among the most frequently reported adverse effects for rasagiline as monotherapy are headache, dizziness, and insomnia. Depression, dizziness, somnolence, and other sleep disorders are reported when used in combination therapy. Our analysis demonstrates that the most frequently reported adverse effects in trials did not occur more often with rasagiline than placebo. In conclusion, rasagiline is a well-tolerated MAO-B inhibitor that may help to achieve the desired level of clinical benefit in Parkinson's disease.

Keywords: MAO, Parkinson, rasagiline, side effect

Expert Opin. Drug Saf. [Early Online]

1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurological disorder associated with motor symptoms including rigidity, bradykinesia, and tremor. These clinical signs are the consequence of low levels of dopamine in the brain. Monoamine oxidase (MAO)-A and MAO-B regulate the concentrations of neurotransmitters in the brain such as dopamine, epinephrine, and norepinephrine, which are related to movement, emotion, and cognition.

MAO-B is the predominant isoform responsible for the metabolism of dopamine. For this reason, pharmacologists have focused attention on the development of MAO-B inhibitor drugs. In addition, inhibition of MAO-B would prevent the brain from breaking down other catecholamines (norepinephrine and epinephrine) and serotonin, all necessary for coordinated movement [1]. MAO-B is present on the outer membrane of mitochondria in the brain, as well as the liver, lungs, and intestines. A systemic inhibition might result in a loss of safety and the appearance of adverse effects including nausea, dizziness, weight gain, insomnia, and tachycardia.

informa
healthcare

Article highlights.

- Headache, insomnia, and dizziness are the most frequent adverse effects with rasagiline's monotherapy.
- Somnolence, depression, and dizziness are also the most frequent in rasagiline's combination therapy with levodopa.
- The meta-analysis failed to show a significant difference in any of these rasagiline side effects when compared to placebo.
- Rasagiline has a good safety profile in the treatment of Parkinson's disease as monotherapy or as a levodopa adjunct.

This box summarizes key points contained in the article.

MAO-B inhibitors usually come in two versions: selegiline (Anipryl, L-deprenyl, Eldepryl, Emsam, and Zelapar) and rasagiline (Azilect, AGN 1135). Both are used in PD, as monotherapy in early stages or adjunct to levodopa in advanced stages of idiopathic PD. Selegiline was the first MAO-B inhibitor approved for the treatment of PD, although rasagiline is selective for MAO-B over MAO-A by a factor of 14. In addition, concerns were raised about the safety of selegiline based on the adverse effect profiles. Selegiline is a propargyl derivative of L-amphetamine, which undergoes extensive first-pass metabolism to L-methamphetamine and L-amphetamine, while rasagiline's major metabolite is amioindan without amphetamine-like properties [1].

Although rasagiline's adverse effects are reported in clinical trials, its safety and adverse effects have not undergone meta-analysis. A comprehensive overview of rasagiline's adverse effects is imperative for scientists and healthcare professionals working with and prescribing PD treatments. The aim of this study is to analyze the type of adverse effects detected in clinical trials. In addition, we determine whether there are differences in the incidence of adverse effects compared to placebo.

2. Materials and methods

A search was conducted for studies involving patients with Parkinson's disease and rasagiline. Studies were identified through a MEDLINE search using the term *rasagiline* (July 2012), filtering for clinical trials and observational studies. Papers written in English and those with well-defined adverse effects (in terms of type and frequency) were selected.

After identifying suitable studies, the frequency of the various adverse effects was studied. Five groups of adverse effects have been distinguished:

- 1) Neurological and neuropsychological adverse effects: headache, balance disorders, movement disorders, hallucinations, anxiety, and mood disorders such as depression
- 2) Digestive adverse effects: nausea, vomiting, diarrhea, constipation, and abdominal pain

- 3) Cardiovascular adverse effects: blood pressure deregulation (hypertension or hypotension), signs of heart failure, edema, dyspnea, palpitations, tachycardia, and bradycardia
- 4) Musculoskeletal adverse effects: myalgia, arthralgia, arthritis, and mechanical pain
- 5) Other adverse effects: effects not classifiable in any of the above groups

Adverse effects were analyzed for rasagiline monotherapy, combination therapy, and for each individual clinical trial.

We indicated the number of adverse events either as a ratio between the individuals with the effect and the total number of patients, or as the percentage of total patients. A second comparison was made between the percentage of patients with adverse effects in the patient groups treated with either rasagiline or placebo. This comparison was made for clinical trials in which this information is available utilizing meta-analysis techniques. Risk ratio (RR) is used as a measure of effect, and a random effect model was used according to the presence of heterogeneity.

3. Results

Thirty one studies met the inclusion criteria. Of these, 5 papers are observational studies [2-6] and 26 papers are publications related to clinical trials. Among the observational studies, two met the exclusion criteria with one written in Russian [5] and another in German [6]. Of the remaining three observational studies, the only one included that provides data related to adverse events is that of Reichmann and Jost [2].

Among the 26 clinical trial papers found, there are 15 papers [7-21] which can be grouped into the included four major trials on rasagiline: TEMPO [7], PRESTO [8], LARGO [9], and ADAGIO [10]. Of those not part of the main clinical trials, we excluded one which describes the ADAGIO study design [22], and another written in Russian [23]. Of the nine remaining trials that are not grouped in one of the four major clinical trials, four were performed on healthy volunteers [24-27] and two other trials did not provide data on adverse effects [28,29], excluding them from consideration. Thus, only the remaining three minor trials of this group are included in this review [30-32].

The average of all trials for each individual side effect was compared. Table 1 demonstrates that headache, insomnia, and dizziness (neuropsychological adverse effects) are the most frequent adverse effects with monotherapy. Somnolence, depression, and dizziness (neuropsychological adverse effects) are also the most frequent in combination therapy (Table 2). Of note, the included clinical trials differ in the kind of adverse effects that are reported as well as the way they are reported. For instance, some clinical trials include sleep disturbances or abnormal dreams or insomnia, and some trials regarded nausea and vomiting as either equivalent or separate.

Table 1. Adverse effects with rasagiline monotherapy.

	TEMPO [6]	ADAGIO [9]	Stern et al. [30]	Wilson et al. [31]
<i>Cardiovascular effects</i>				
Hypertension	–	12/581 (2.1%)	–	–
Orthostatic hypotension	–	3/581 (0.5%)	–	1/123 (0.8%)
Syncope	–	–	–	1/123 (0.8%)
Edema	–	–	1/43 (2%)	2/123 (1.6%)
<i>Musculoskeletal effects</i>				
Back pain	15/266 (5.6%)	29/581 (5%)	–	–
Arthralgia	19/266 (7.1%)	–	–	–
<i>Digestive effects</i>				
Nausea/vomiting	16/266 (6%)	20/581 (3.4%)	4/43 (9.3%)	6/123 [§] (4.9%)
Diarrhea	–	–	5/43 (11.6%)	–
Constipation	–	–	–	–
<i>Neuropsychological effects</i>				
Headache	35/266 (13.2%)	29/581 (5%)	11/43 (26%)	6/123 (5%) [‡]
Dizziness	19/266 (7.1%)	–	10/43 (23%)	5/123 (4.1%)
Insomnia	–	–	5/43 (12%)	4/123 (3.3%)
Anxiety	–	19/581 (3.3%)	–	1/123 (0.8%)
Depression	7/134 (5.2%)*	20/581 (3.4%)	–	1/123 (0.8%)
Hallucination	1/134 (0.7%)*	1/581 (0.2%)	1/43 (2%)	1/123 (0.8%)
<i>Other adverse effects</i>				
Infection	41/266 (15.4%)	–	5/43 (11.6%)	–

*The result shown is for the dose of 1 mg of rasagiline daily.

[‡]Data extracted from Figure 3 of the study by Wilson et al.

[§]The sum of nausea and vomiting is indicated because in these studies they are reported separately.

Table 2. Adverse effects with rasagiline in combination therapy.

	PRESTO [7]	LARGO [8]	Wilson et al. [31]	Rabey et al. [29]
<i>Cardiovascular effects</i>				
Hypertension	–	–	–	–
Orthostatic hypotension	–	5/231 (2.2%)	0/149 (0%)	2/57 (3.5%)
Syncope	–	2/231 (0.9%)	1/149 (0.7%)	1/57 (1.8%)
Edema	–	5/231 (2.2%)	2/149 (1.3%)	–
<i>Musculoskeletal effects</i>				
Back pain	–	–	–	–
Arthralgia	–	–	–	–
<i>Digestive effects</i>				
Nausea/vomiting	16/313 (5.1%)	11/231 [§] (4.8%)	10/149 [§] (6.7%)	–
Diarrhea	–	3/231 (1.3%)	–	–
Constipation	–	3/231 (1.3%)	–	–
Dry mouth	–	4/231 (1.7%)	–	–
<i>Neuropsychological effects</i>				
Headache	–	–	–	8/149 (5.4%) [‡]
Dizziness	–	6/231 (2.6%)	7/149 (4.7%)	–
Insomnia	–	–	5/149 (3.4%)	–
Anxiety	–	5/231 (2.2%)	1/149 (0.7%)	–
Depression	7/149* (4.7%)	8/231 (3.5%)	1/149 (0.7%)	–
Hallucination	6/149* (4%)	5/231 (2.2%)	2-3/149* (2%)	–
Somnolence	9/149* (6%)	3/231 (1.3%)	1/149 (0.7%)	–
<i>Other adverse effects</i>				
Infection	–	–	–	–

*The result shown is for the dose of 1 mg of rasagiline daily.

[‡]Data extracted from Figure 3 of the study by Wilson et al.

[§]The sum of nausea and vomiting is indicated because in these studies these adverse effects they are reported separately.

3.1 Neuropsychological adverse effects

TEMPO [7], ADAGIO [10], Stern *et al.* [31], and Wilson *et al.* [32] reported headache as the most common adverse effect with rasagiline monotherapy. We observed that headache appeared in 8.0% (81 out of a total of 1013 patients). After removing the open trial by Wilson *et al.* [32], headache occurred in 8.4% of the patients treated with rasagiline versus 7.4% with placebo (Figure 1). Dizziness was the second neuropsychological adverse effect most frequently reported (7.9%). This adverse effect is not reported in the ADAGIO trial [10]. Insomnia affected 5.4% of patients. This adverse effect was only reported in the Stern *et al.* [31] and Wilson *et al.* trials [32]. Wilson *et al.* [32] and ADAGIO [10] trials reported depression and anxiety less frequently (3%). Although somnolence and hallucinations have been reported in almost all trials, their percentages of occurrence are very low (Table 1).

In patients treated with rasagiline in combination with levodopa, the frequency of the above-mentioned adverse effect was lower compared to rasagiline monotherapy. As shown in Table 2, the most frequent adverse effect was dizziness (3.4%, 13/380). Depression, hallucination, and somnolence were present in around 3% of patients. This finding could be underestimated. There was a large disparity in the types and definitions of adverse effects among the different trials. For instance, headache was only reported by Wilson *et al.* [32] in just over 5% of the patients. However, this adverse effect is not reported in the PRESTO [8] or LARGO studies [8,9]. Furthermore, in PRESTO, only some of the adverse effects are described [8]. These data need to be completed with the Elmer *et al.* [17] study, which collected data from both TEMPO and PRESTO studies.

Comparing monotherapy and combination therapy, no significant difference was found in the presence of any neuropsychological adverse effects: headache (RR = 0.95, 95% CI = 0.67 – 1.34, $p = 0.78$), somnolence (RR = 0.98; 95% CI = 0.48 – 2.01, $p = 0.96$), or hallucinations (RR = 1.31; 95% CI = 0.57 – 3.0, $p = 0.52$) (Figure 1).

3.2 Digestive adverse effects

Nausea and vomiting are the only digestive adverse effects reported in all monotherapy trials, reported for the 4.5% of patients (46/1013). Similar results were found for combination therapy (PRESTO [8] and LARGO [9]). With conservative consideration for the LARGO trial (sum of nausea and vomiting), there was no significant difference when compared with placebo (RR = 1.61, 95% CI = 0.75 – 3.46, $p = 0.23$) (Figure 1).

3.3 Cardiovascular adverse effects

Orthostatic hypotension and peripheral edema were the most frequent cardiovascular adverse effects. In monotherapy studies (ADAGIO [10] and Wilson *et al.* [32]), orthostatic hypotension appeared in 0.6% of the patients. This adverse event exceeded 1.5% (7/437) of patients treated with combination therapy (Table 2). Interestingly, no significant differences

were found in the occurrence of this adverse effect compared to placebo, regardless of whether it is a mono- or combination therapy study (RR = 1.10, 95% CI = 0.19 – 6.24, $p = 0.91$) (Figure 1) [9,10,30]. In addition, the presence of peripheral edema occurred in 2.2% of the patients treated with rasagiline as monotherapy, and in 1.3% of the patients receiving rasagiline as adjunctive therapy to levodopa.

A drug interaction that has drawn attention in the literature is the so-called “cheese effect.” Traditional nonselective MAO inhibitors have been associated with dietary tyramine interactions that can induce hypertensive reactions. The study by White *et al.* [15], using patients of the PRESTO trial, studied this interaction by results reported via telephone of self-monitoring blood pressure measurements. They concluded that rasagiline did not induce postprandial hypertension in Parkinson’s disease patients with an unrestricted tyramine diet. deMarcaida *et al.* [18] studied the reactions with tyramine in a subgroup of patients from the TEMPO and PRESTO trials. They concluded that rasagiline is not associated with tyramine-induced reactions.

3.4 Musculoskeletal adverse effects

With monotherapy, the most frequent musculoskeletal adverse effects reported were back pain and arthralgia. The first is around 5.2% of rasagiline-only patients, while the second is 7.1% (Table 1). In the case of back pain, the RR is 0.97 and no significant differences were observed between rasagiline and placebo (95% CI = 0.63 – 1.48, $p = 0.89$) (Figure 1). Of particular interest is the absence of reported musculoskeletal adverse effects in sufficient detail among the trials in which rasagiline was adjunctively administered with levodopa (Table 2).

3.5 Other adverse effects

In this last section, we highlight other adverse effects that were not reported in all trials. For instance, infection presents a RR of 0.71 (95% CI = 0.29 – 1.69, $p = 0.43$) (Figure 1). Furthermore, the PRESTO trial documented that 5.8% of the patients who were treated with rasagiline experienced weight loss compared to 2.5% of those treated with placebo. In PRESTO trial, anorexia was present in 3.5% of the patients who were treated with rasagiline, and in 0.6% of the placebo-treated patients [8]. In the ADAGIO trial [10], nasopharyngitis occurred in nearly 4% of patients who received rasagiline monotherapy versus 5.4% in the placebo group. Also, ADAGIO trial reported fatigue in 4.6% of the rasagiline-treated patients and 2.9% in the placebo group. Although accidental injury reached 7.5% in TEMPO trial [7], 10.1% was present in the placebo group.

4. Discussion

We have carried out a meta-analysis of reported adverse effects for rasagiline documented in different published studies (until July 2012). Our main conclusion is that, although a large

Rasagiline meta-analysis: a spotlight on clinical safety and adverse events when treating Parkinson's disease

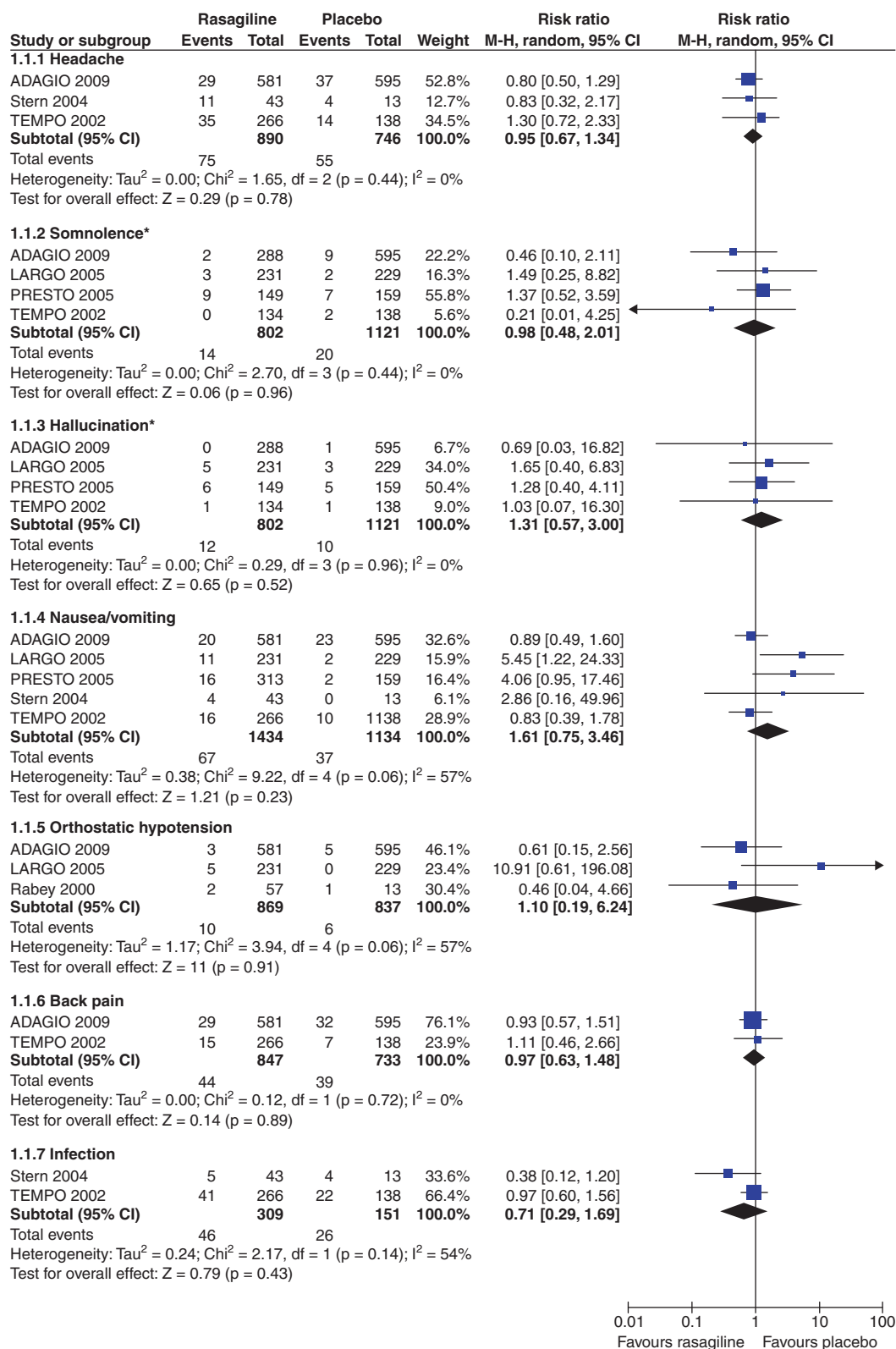


Figure 1. Comparison of the frequency of adverse effects with rasagiline-treated patients compared to placebo.

*1 mg of rasagiline daily.

number of rasagiline adverse effects have been reported, there is no significant difference in the occurrence of these effects when compared to placebo (Figure 1).

The percentage of patients treated with rasagiline showing adverse effects was higher in trials than in the observational clinical series [2]. This difference might be explained by the different nature of the studies. In a clinical trial, close monitoring of the patients facilitates the detailed documentation of adverse effects, whereas in a daily clinical practice, this information is more difficult to achieve in a large enough quantity. In the TEMPO trial [7], there were 220 cases of adverse effects among 266 patients treated with rasagiline. In the PRESTO trial [8], of 313 patients treated with rasagiline, 290 showed adverse effects. In the LARGO trial [9], 50% of the patients (including all 687 patients in the study, from the placebo group as well as the groups treated with rasagiline or entacapone) suffered adverse effects. On the other hand, in an observational clinical series, only 2% of the patients receiving rasagiline showed adverse effects [2]. For patients who received treatment of rasagiline in combination with other therapies, this was the case for 8% of 545 patients. The most frequent adverse effects reported in the Reichmann and Jost [2] study were nausea, dizziness, headache, and vomiting.

Several general reservations regarding this study should be noted. First, our analysis can only include available data. Second, inclusion and exclusion criteria of clinical trials preclude generalization to the “real life” population. Third, randomized clinical trials are not the most appropriate options to study adverse drug reactions, and it will be necessary to perform new prolonged observational studies.

5. Expert opinion

In line of our results, previous work reported an indirect comparison of adverse effects and dropout rates between clinical trials with rasagiline, pramipexole, and ropinirole [33]. Patients

treated with pramipexole or ropinirole had a higher rate of adverse effects than patients who were treated with rasagiline. Our conclusion is based on a more conservative analysis using the above-mentioned meta-analysis that included only trials with monotherapy [7,10], and did not include the trial by Stern *et al.* [31].

The low frequency of adverse effects, together with its easy administration, may facilitate the compliance and maintenance of rasagiline treatment. In fact, rasagiline shows a good profile of compliance and maintenance of treatment compared to other drugs [4]. Concerns for finding treatments for Parkinson's disease, which are not only effective but also well tolerated are voiced in a recent publication [34]. After completing our literature search and while writing this review, a publication appeared, which compared the adverse effects from combination therapy with either MAO-B inhibitor or catechol-*o*-methyl transferase inhibitor (COMT) in patients with Parkinson's disease [34]. This retrospective study concluded that, in combination therapy, treatment with a MAO-B inhibitor has a lower association with dementia and motor fluctuations than treatment with COMT.

In conclusion, we have performed an indepth meta-analysis of clinical studies and published trials reporting the adverse effects of rasagiline treatment in Parkinson's disease. We conclude that among the most frequently reported adverse effects are neuropsychological such as headache, dizziness, depression, and sleep disorders. However, the meta-analysis failed to show a significant difference in any of these rasagiline effects when compared to placebo. Therefore, rasagiline has a good safety profile in the treatment of Parkinson's disease as monotherapy or as a levodopa adjunct.

Declaration of interest

The authors state no conflict of interest and have received no payment in preparation of this manuscript.

Bibliography

Papers of special note have been highlighted as either of interest (●) or of considerable interest (●●) to readers.

1. Knudsen Gerber DS. Selegiline and rasagiline: twins or distant cousins? Guidelines. Consult Pharm 2011;26(1):48-51
2. Reichmann H, Jost WH. Efficacy and tolerability of rasagiline in daily clinical use—a post-marketing observational study in patients with Parkinson's disease. Eur J Neurol 2010;17(9):1164-71
3. Chitnis S, Jaffery M, Dewey RB. Outcomes from switching from rotigotine patch to alternate therapies in Parkinson's disease. Int J Neurosci 2012;122(1):22-5
4. Tarrants ML, Denarie MF, Castelli-Haley J, et al. Drug therapies for Parkinson's disease: a database analysis of patient compliance and persistence. Am J Geriatr Pharmacother 2010;8(4):374-83
5. Levin OS, Boiko AN, Ivanov AK. Efficacy of rasagiline in patients with advanced Parkinson's disease with motor fluctuation (azimut study). Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 2010;110(11 Pt 2):42-7
6. Jost WH, Klasser M, Reichmann H. Rasagiline in daily clinical use. Results of a treatment study of Parkinson patients with a combination treatment. Fortschr Neurol Psychiatr 2008;76(10):594-9
7. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. Arch Neurol 2002;59(12):1937-43
- **The first of four main clinical trials using rasagiline in Parkinson disease.**
8. 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(2):241-8
- **Main clinical trial using Rasagiline in Parkinson disease in combination with levodopa. It shows that rasagiline improves motor fluctuations and PD symptoms in levodopa-treated PD patients.**
9. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, et al. 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(9463):947-54
- **Once-daily rasagiline reduces mean daily off-time and improves symptoms of Parkinson's disease in levodopa-treated patients with motor fluctuations.**
10. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. N Engl J Med 2009;61(13):1268-78
- **Early treatment with rasagiline at a dose of 1 mg/day provided benefits that were consistent with a possible disease-modifying effect, but early treatment with rasagiline at a dose of 2 mg per day did not.**
11. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. Arch Neurol 2004;61(4):561-6
12. Biglan KM, Schwid S, Eberly S, et al. Rasagiline improves quality of life in patients with early Parkinson's disease. Mov Disord 2006;21(5):616-23
13. Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, et al. Long-term outcome of early versus delayed rasagiline treatment in early Parkinson's disease. Mov Disord 2009;24(4):564-73
14. Lew MF, Hauser RA, Hurtig HI, et al. Long-term efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease. Int J Neurosci 2010;120(6):404-8
15. White WB, Salzman P, Schwid SR. Transtelephonic home blood pressure to assess the monoamine oxidase-B inhibitor rasagiline in Parkinson disease. Hypertension 2008;52(3):587-93
16. Goetz CG, Schwid SR, Eberly SW, et al. Safety of rasagiline in elderly patients with Parkinson disease. Neurology 2006;66(9):1427-9
17. Elmer L, Schwid S, Eberly S, et al. Rasagiline-associated motor improvement in PD occurs without worsening of cognitive and behavioral symptoms. J Neurol Sci 2006;248(1-2):78-83
18. deMarcaida JA, Schwid SR, White WB, et al. Effects of tyramine administration in Parkinson's disease patients treated with selective MAO-B inhibitor rasagiline. Mov Disord 2006;21(10):1716-21
19. Stocchi F, Rabey JM. Effect of rasagiline as adjunct therapy to levodopa on severity of OFF in Parkinson's disease. Eur J Neurol 2011;18(12):1373-8
20. Tolosa E, Stern MB. Efficacy, safety and tolerability of rasagiline as adjunctive therapy in elderly patients with Parkinson's disease. Eur J Neurol 2012;19(2):258-64
- **Adjunct rasagiline is efficacious and well tolerated in elderly non-demented patients (≥ 70 years) with moderate to advanced PD.**
21. Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. Lancet Neurol 2011;10(5):415-23
22. Olanow CW, Hauser RA, 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(15):2194-201
23. Fedorova NV, Tekaeva FK, Bel'gusheva ME. The role of the MAO-B inhibitor rasagiline in the treatment of Parkinson's disease. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 2011;111(7):30-6
24. Hilli J, Korhonen T, Laine K. Lack of clinically significant interactions between concomitantly administered rasagiline and escitalopram. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009;33(8):1526-32
25. Goren T, Adar L, Sasson N, et al. Clinical pharmacology tyramine challenge study to determine the selectivity of the monoamine oxidase type B (MAO-B) inhibitor rasagiline. J Clin Pharmacol 2010;50(12):1420-8
26. Thebault 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(10):1295-305
27. Freedman NM, Mishani E, Krausz Y, et al. In vivo measurement of brain monoamine oxidase B occupancy by

VI. Discusión

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por ser de evolución progresiva e incapacitante que puede alterar la calidad de vida de sus pacientes. En el presente trabajo hemos utilizado los cuestionarios de PQD39 y de Morinsky-Green para conocer parámetros de calidad de vida y de adherencia al tratamiento y sus posibles asociaciones en una población de pacientes de enfermedad de Parkinson que pertenecen a asociaciones de familias y pacientes de la provincia de Albacete.

Hemos observado que la mayoría de los pacientes entrevistados declaraban haber recibido suficiente información acerca de la forma en la que debe tomarse la medicación y se encontraban muy motivados para hacerlo; siendo además el propio enfermo el encargado en la mayoría de los casos de su propia medicación. El miedo a empeorar es una de las mayores motivaciones de los pacientes para tomar correctamente su medicación que perciben mayoritariamente como importante para su salud.

En este trabajo hemos utilizado como instrumento de medida de la calidad de vida el PDQ-39. Esta decisión fue tomada en base a una revisión sistemática de los instrumentos de medición de calidad de vida en la enfermedad de Parkinson que sugiere como el más adecuado al PDQ-39, debido a su validez de contenido y de constructo, seguido del PDQL¹. Las peores puntuaciones obtenidas fueron en los dominios referentes a la movilidad, las actividades de la vida diaria y el bienestar emocional. En línea con esta observación, Rodríguez Violante encontró que estos mismos dominios son los que presentan peores puntuaciones en su estudio en México en pacientes con enfermedad de Parkinson (Rodríguez-Violante *et al.*, 2013). Así mismo hemos encontrado asociación entre la peor puntuación en movilidad, actividades de la vida diaria y comunicación y el hecho de que la medicación se la administre otra persona.

Resulta llamativa la asociación entre peores puntuaciones en el PDQ-39 y el sexo femenino. Este hecho ha sido descrito también en el estudio de Carod-Artal (Carod-Artal *et al.*, 2007). En dicho estudio, las mujeres eran de mayor edad que los hombres y estaban en estadios más avanzados de la enfermedad. En nuestro estudio el tiempo de evolución de la enfermedad era mayor en las mujeres, lo que también podría relacionarse con enfermedad más avanzada, explicándose así esta asociación. Si bien, no podemos dejar a un lado que

otros estudios como el de Navarro Peternella no encuentra claras diferencias de puntuación en el PDQ-39 respecto al sexo (Navarro-Peternella & Marcon, 2012).

Uno de las conclusiones más relevantes de nuestro estudio es el bajo porcentaje de pacientes adherentes al tratamiento (31.6%). Llama la atención que este bajo porcentaje es similar al encontrado en otros estudios que utilizan este mismo cuestionario en pacientes de población anciana. Si bien, en pacientes de EP, con el mismo cuestionario, se obtuvo un porcentaje de pacientes adherentes más alto (60.4%) (Valledeoriola *et al.*, 2011).

No podemos dejar a un lado que nuestro estudio puede presentar algunas limitaciones. Nuestra cohorte es pequeña y restringida a voluntarios pertenecientes a asociaciones, por lo que pacientes con enfermedad más evolucionada y grave pueden no estar representados en nuestro estudio. La posible relación entre el estadio de la enfermedad o los síntomas que el paciente presenta, y el tratamiento farmacológico con nuestros cuestionarios ha quedado fuera de nuestro objetivo general de estudio. Si bien, otros estudios han puesto de manifiesto que tanto los síntomas motores como los no motores repercuten en la calidad de vida del paciente y que incluso la mitad de los pacientes refiere que esta disfunción no motora afecta de forma “importante” y “muy importante” sus actividades de vida diaria.

A pesar de estas limitaciones, pensamos que nuestro trabajo es una buena aproximación a la realidad del impacto de la enfermedad de Parkinson en la vida de los que la sufren y a la vez de cómo los propios afectados ven su enfermedad y su tratamiento.

Nosotros hemos revisado los datos publicados acerca del tratamiento de los pacientes de Parkinson con Rasagilina. Hemos realizado una breve descripción de cada uno de los ensayos clínicos, test representativos y estimaciones de los efectos de Rasagilina. Nuestros datos evidenciaron la eficacia del tratamiento con Rasagilina, tanto en la escala UPDRS como en la reducción del tiempo en off. Además, nosotros distinguimos entre las diferentes dosis, y realizamos una estimación del efecto de los estudios de efecto retardado.

La mayor solidez de este estudio es la validación del meta-análisis procedimiento que fue adoptado para comparar los resultados de diferentes estudios. Nuestro meta-análisis incluye todas las publicaciones hasta Abril del 2013, y al hacerlo, proporcionamos valores aditivos a las publicaciones anteriores. Aunque en 2004, Ives et al (Ives *et al.*, 2004) publicó un meta-análisis de 17 estudios aleatorizados usando tres inhibidores diferentes de la MAO (Rasagilina, Selegilina y Lazabemida), solo en uno de los ensayos incluidos era

con Rasagilina (TEMPO (2002a)). Nuestros resultados están en la misma línea que sus resultados, y son, que los pacientes tratados con inhibidores de la MAO-B obtuvieron mejores puntuaciones en los ensayos clínicos (UPDRS II y III). Ives et al detecto similares o ligeras diferencias con nosotros al respecto de la puntuación global de UPDRS con Rasagilina administrada 1 mg/día (diferencias de -3.06 puntos a favor de Rasagilina sobre placebo) y 2 mg/día (-3.17 puntos de diferencia a favor de Rasagilina sobre placebo). También, nuestros resultados se correlacionaron con los datos en el meta-análisis realizado por Clarke et al. (Clarke *et al.*, 2011), quien analizo los datos desde estudios de inicio retardado llamado (ADAGIO y TEMPO). Estos autores encontraron mejores puntuaciones, 0.91 puntos en la escala UPDRS (95 % CI 0.01-1.8) comparado con el grupo que se trato mas tarde, aunque con un limite estadísticamente significativo ($p=0.05$). Además el presente meta-análisis diferenció entre dosis y el efecto en el tiempo en off. Aunque este aspecto no fue dirigido por Jost et al., 2012), si demostró una comparación indirecta de la efectividad de Rasagilina y Selegilina.

Nuestros datos revelan que Rasagilina, a la dosis de 1 mg/día y 2 mg/día, disminuyo la puntuación de la escala UPDRS en pacientes con enfermedad de Parkinson temprana sobre el placebo alrededor de 3 puntos. Hubo un problema aceptable, que quizás se presenta en la interpretación de los resultados, el cual fue el impacto de las diferentes escalas de UPDRS. Relativizamos las amplias diferencias que son a menudo cambios en las puntuaciones de UPDRS, consideradas a no tener mucho valor clínico. Por ejemplo, Schrag et al (Schrag *et al.*, 2006) vio que cambios de 8 puntos en general en la escala UPDRS eran clínicamente significativos. Shulman et al (Shulman *et al.*, 2010) encontró que una diferencia de 4.1 a 4.5 puntos en la escala UPDRS en general había tenido valor clínico. Además, Hauser et al (Hauser & Auinger, 2011) concluyo que una diferencia entre 3 y 3.5 puntos de mejoría en la escala UPDRS en pacientes con enfermedad de Parkinson temprana fueron clínicamente significativos. Nuestros resultados en Rasagilina se localizan en el último rango. Encontramos que Rasagilina reduce el tiempo en off alrededor de 0.93 h, aunque, estas diferencias no llegaron a alcanzar relevancia clínica, aplicamos los valores usados por Hauser (1h) (Hauser & Auinger, 2011).

La explicación puede encontrarse en el mecanismo intrínseco de acción de los inhibidores de la MAO-B, los cuales requieren adecuar la disponibilidad en cantidades residuales la dopamina endógena. Es más, la eficacia del tratamiento disminuye con la severidad de la enfermedad de Parkinson. La edad de comienzo de la enfermedad es

variable, y la enfermedad puede presentarse con síntomas motores y no motores, algunos de los cuales son mal definidos y de manera no específica. Además, el diagnóstico de la enfermedad se basa en la presencia de los síntomas motores clásicos, causados por una pérdida de neuronas dopaminérgicas de más del 50 % en la sustancia negra pars compacta, siendo importante destacar que más del 80 % de la pérdida de dopamina es en el estriado (Deumens *et al.*, 2002). De este modo, sería interesante conocer los efectos de Rasagilina en la fase pre-motora, la cual podría ser reconocida probablemente después de más de 10 años (Tolosa & Pont-Sunyer, 2011). Poder establecer, algún tratamiento que modifique la progresión de la enfermedad y prevenga el desarrollo de la misma tendría aplicación en los estados tempranos de la enfermedad. Por lo tanto, desconocemos el posible efecto de Rasagilina silenciando la reducción del número de células nerviosas y de las concentraciones de dopamina en la sustancia negra, demostrando signos tempranos de la degeneración de células nigroestriatales.

Finalmente, un tema de gran interés en la práctica clínica es el posible efecto neuroprotector de Rasagilina debido a que se le atribuye un efecto modificador de la enfermedad. Esta idea fue dirigida en dos ensayos aleatorizados de inicio tardío “delayed-start”. Desafortunadamente, las diferencias observadas entre la dosis (1 y 2 mg/día) no fueron claramente explicadas. Con respecto a esto, nuestros estudios indican que diferencias mínimas (0.89 puntos) observadas entre los grupos tempranos y tardíos produjo fallo en la estadística y en la significancia clínica. El efecto neuroprotector es ejercido a través de diferentes dianas que inhiben la MAO-B como por ejemplo, estabilización de la membrana mitocondrial (Jenner & Langston, 2011) o regulación de la enzima antioxidante (Pagonabarraga & Kulisevsky, 2010).

Una limitación posible de este estudio es que, parecidos a los meta-análisis hay ensayos clínicos publicados y estos son susceptibles de ser llamados “preferentes publicaciones”. Esto es, que un estudio positivo es más fácilmente publicado que un estudio negativo. Muchos de los estudios considerados en este análisis fueron patrocinados por compañías y por lo tanto registrados en directorios nacionales e internacionales antes de ser iniciados. Esto debería impedir que solo se publicaran los estudios positivos. Además, más de los 24 estudios que fueron identificados se agruparon dentro de cuatro grandes estudios (TEMPO, PRESTO, LARGO y ADAGIO), los cuales tienden a ser heterogéneos, una característica positiva.

Nosotros nos hemos centrado en la realización de un meta-análisis para relatar los efectos adversos de Rasagilina publicados con anterioridad (hasta Julio del 2012). Nuestra principal conclusión fue que, mientras un gran número de efectos adversos de Rasagilina han sido publicados, no hay diferencias significativas en la presencia de estos efectos cuando son comparados con placebo.

El porcentaje de pacientes tratados con Rasagilina demostró mayores efectos adversos en los ensayos que en los estudios observacionales (Reichmann & Jost, 2010). Estas diferencias fueron posibles por la diferente naturaleza del estudio. En los estudios clínicos, la estrecha vigilancia de los pacientes facilitó tener la documentación detallada de los efectos adversos, donde en la práctica clínica diaria, esta información es más difícil de lograr en cantidad suficiente. En el ensayo TEMPO (2002a), hubo 220 casos de efectos adversos entre 266 pacientes tratados con rasagilina. En el ensayo PRESTO (2005), de 313 pacientes tratados con Rasagilina, 290 demostraron efectos adversos. En el ensayo LARGO (Rascol *et al.*, 2005), el 50 % de los pacientes (incluyendo los 687 pacientes en el estudio, desde el grupo placebo axial como el grupo tratado con Rasagilina o Entocapona) presentaron efectos adversos. Por otro lado, en los ensayos clínicos observacionales, solo el 2 % de los pacientes que recibieron Rasagilina presentaron efectos adversos (Reichmann & Jost, 2010). Para pacientes que recibieron tratamiento de Rasagilina en combinación con otras terapias, este fue el caso del 8 % de 545 pacientes. El efecto adverso que más frecuentemente fue publicado en el estudio realizado por Reichmann and Jost (Reichmann & Jost, 2010) fueron náuseas, discinesias, dolor de cabeza y vómitos.

En este estudio deben tenerse en cuenta; primero, nuestro análisis puede solo incluir datos disponibles, segundo, los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos, excluyen a la población en general “real life”. Tercero, los ensayos clínicos aleatorizados no fue la opción mas apropiada para estudiar los efectos adversos de las drogas, y sería necesario incorporar un nuevo estudio observacional y prolongado. En la línea de nuestros resultados, se publicaron trabajos comparando efectos adversos de manera indirecta, y datos informales entre ensayos clínicos con Rasagilina, Pramipexol y Ropinirol (Zagmutt & Tarrants, 2012). Los pacientes tratados con Pramipexol o Ropinirol tienen un mayor rango de efectos adversos que los pacientes que fueron tratados con Rasagilina. Nuestras conclusiones están basadas en unos estudios más conservadores, usando el meta-análisis mencionado anteriormente, que incluye solo ensayos en monoterapia (2002b; Olanow *et al.*, 2009), y no incluyeron los ensayos realizados por Stern *et al.* (Stern *et al.*, 2004).

La baja frecuencia de efectos adversos y la sencilla administración, quizás facilite el mantenimiento del tratamiento con Rasagilina. De hecho, Rasagilina demuestra un buen perfil y mantenimiento del tratamiento comparado con otros tratamientos (Tarrants *et al.*, 2010). La preocupación por encontrar tratamientos para la enfermedad de Parkinson, que no solo sean efectivos, sino que también tengan buena tolerabilidad es importante en una reciente publicación (Elmer *et al.*, 2006). Después de completar la búsqueda bibliográfica y mientras escribíamos esta revisión, apareció una publicación, la cual comparaba los efectos adversos entre la terapia combinada de otros inhibidores de la MAO-B o inhibidores de la catecol o-metil transferasa (COMT1) en pacientes con Parkinson (Elmer *et al.*, 2006). Este estudio retrospectivo concluyó que, en terapia combinada, el tratamiento con un IMAO-B tiene una baja asociación con demencia y fluctuaciones motoras que cuando se trataba con ICOMT.

VII. Conclusiones

1. Nuestro estudio muestra un bajo porcentaje de pacientes adherentes al tratamiento (31.6%). La puntuación media del del cuestionario PDQ-39, en nuestra población, fue de $33,47\% \pm 19,05$.
2. Nuestro meta-análisis apoya la eficacia de Rasagilina en los pacientes de Parkinson evaluados en comparación con placebo. Desde el punto de vista de valores clínicos y su efectividad como fármaco neuroprotector, el efecto de Rasagilina no parece del todo claro.
3. Rasagilina ha demostrado tener un buen perfil de seguridad en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en monoterapia o junto con Levodopa. Los efectos adversos más frecuentemente informados son los neuropsicológicos como dolor de cabeza, discinesias, depresión y desordenes en el sueño.

VIII. Bibliografía.

Reference List

(1998). Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med* **28**, 551-558.

(2002a). A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* **59**, 1937-1943.

(2002b). A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* **59**, 1937-1943.

(2005). A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol* **62**, 241-248.

Alba, A., Frieda, Trainor, S., Ritter, W. y Dacso, M. M. 1968, «A clinical disability rating for Parkinson patients», *J Chronic Dis*, 21: 507-522.

ASATOOR AM, LEVI AJ, & MILNE MD (1963). TRANYLCYPROMINE AND CHEESE. *Lancet* **2**, 733-734.

Baba M, Nakajo S, Tu PH, Tomita T, Nakaya K, Lee VM, Trojanowski JQ, & Iwatsubo T (1998). Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol* **152**, 879-884.

Ballard PA, Tetrad JW, & Langston JW (1985). Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): seven cases. *Neurology* **35**, 949-956.

Bar AO, Amit T, & Youdim MB (2004). Contrasting neuroprotective and neurotoxic actions of respective metabolites of anti-Parkinson drugs rasagiline and selegiline. *Neurosci Lett* **355**, 169-172.

Behrens MI, Bruggemann N, Chana P, Venegas P, Kagi M, Parrao T, Orellana P, Garrido C, Rojas CV, Hauke J, Hahnen E, Gonzalez R, Seleme N, Fernandez V, Schmidt A, Binkofski F, Kompf D, Kubisch C, Hagenah J, Klein C, & Ramirez A (2010). Clinical spectrum of Kufor-Rakeb syndrome in the Chilean kindred with ATP13A2 mutations. *Mov Disord* **25**, 1929-1937.

Bennett DA, Shannon KM, Beckett LA, Goetz CG, & Wilson RS (1997). Metric properties of nurses' ratings of parkinsonian signs with a modified Unified Parkinson's Disease Rating Scale. *Neurology* **49**, 1580-1587.

Bermejo, F.P., Porta-Etessam, J., Díaz, J.G. 2001, *Cien escalas con interés en neurología*. Prous Edit. Barcelona.

Braak H, Del TK, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, & Braak E (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* **24**, 197-211.

Brandstaedter D, Spieker S, Ulm G, Siebert U, Eichhorn TE, Krieg JC, Oertel WH, & Eggert K (2005). Development and evaluation of the Parkinson Psychosis Questionnaire A screening-instrument for the early diagnosis of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol* **252**, 1060-1066.

Brown, R. G., MacCarthy. B., Jaliashahi, M., y Marsden, C. D. 1989, «Accuracy of self-reported disability in patients with parkinsonism», *Arch Neurol*, 46: 955-959.

Buck D, Jacoby A, Massey A, & Ford G (2000). Evaluation of measures used to assess quality of life after stroke. *Stroke* **31**, 2004-2010.

Bushnell DM & Martin ML (1999). Quality of life and Parkinson's disease: translation and validation of the US Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). *Qual Life Res* **8**, 345-350.

Campdelacreu J (2012). Parkinson disease and Alzheimer disease: environmental risk factors. *Neurologia*.

Canter, C. J., de la Torre, R. y Mier, M. 1961, «A method of evaluating disability in Parkinson's disease», *J Nerv Ment Dis*, 33: 143-147.

Cano dIC, Vela L, Miangolarra-Page JC, Macias-Macias Y, & Munoz-Hellin E (2010). [Quantitative measurement of axial rigidity, functional status and health-related quality of life in patients with Parkinson's disease]. *Rev Neurol* **51**, 193-200.

Carod-Artal FJ & Egidio JA (2009). Quality of life after stroke: the importance of a good recovery. *Cerebrovasc Dis* **27 Suppl 1**, 204-214.

Carod-Artal FJ, Trizotto DS, Coral LF, & Moreira CM (2009). Determinants of quality of life in Brazilian stroke survivors. *J Neurol Sci* **284**, 63-68.

Carod-Artal FJ, Vargas AP, & Martinez-Martin P (2007). Determinants of quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* **22**, 1408-1415.

Chan, D. K., Hung, W.T., Wong, A., Hu, E. y Beran, R. G. 2000, «Validating a screening questionnaire for parkinsonism in Australia», *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69: 117-120.

Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, Pezzela FR, Forbes A, Hogl B, & Trenkwalder C (2002). The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **73**, 629-635.

Clarke CE, Patel S, Ives N, Rick C, Wheatley K, & Gray R (2011). Should treatment for Parkinson's disease start immediately on diagnosis or delayed until functional disability develops? *Mov Disord* **26**, 1187-1193.

Claxton AJ, Cramer J, & Pierce C (2001). A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* **23**, 1296-1310.

Crowther M, Lim W, & Crowther MA (2010a). Systematic review and meta-analysis methodology. *Blood* **116**, 3140-3146.

Crowther M, Lim W, & Crowther MA (2010b). Systematic review and meta-analysis methodology. *Blood* **116**, 3140-3146.

Cummings JL (1992). Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* **149**, 443-454.

de Haan RJ, Limburg M, Van der Meulen JH, Jacobs HM, & Aaronson NK (1995). Quality of life after stroke. Impact of stroke type and lesion location. *Stroke* **26**, 402-408.

Deumens R, Blokland A, & Prickaerts J (2002). Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. *Exp Neurol* **175**, 303-317.

Devinsky O, Vickrey BG, Cramer J, Perrine K, Hermann B, Meador K, & Hays RD (1995). Development of the quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* **36**, 1089-1104.

Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, Hardy J, Leverenz JB, Del TK, Wszolek ZK, & Litvan I (2009). Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* **8**, 1150-1157.

Duarte, J., Clavería, L. E., de Pedro-Cuesta, J., Sempere, A. P., Coria, F. y Caine, D.B. 1995, «Screening Parkinson's disease: A validated questionnaire of high specificity and sensitivity», *Mov Disord*, 10: 643-649.

Elmer L, Schwid S, Eberly S, Goetz C, Fahn S, Kieburtz K, Oakes D, Blindauer K, Salzman P, Oren S, Prisco UL, Stern M, & Shoulson I (2006). Rasagiline-associated motor improvement in PD occurs without worsening of cognitive and behavioral symptoms. *J Neurol Sci* **248**, 78-83.

Fahn, S., Elton, R. S., y Members of the UPDRS Development Committee. 1987, «Unified Parkinson's Disease Rating Scale», en: Fahn, S. *et al.* (eds.), *Recent development in Parkinson's disease*. Vol. 2, MacMillan, New Jersey, pp. 53-164.

Ferreira G, I, Urrutia G, & Alonso-Coello P (2011a). Systematic reviews and meta-analysis: scientific rationale and interpretation. *Rev Esp Cardiol* **64**, 688-696.

Ferreira G, I, Urrutia G, & Alonso-Coello P (2011b). Systematic reviews and meta-analysis: scientific rationale and interpretation. *Rev Esp Cardiol* **64**, 688-696.

Freedman NM, Mishani E, Krausz Y, Weininger J, Lester H, Blaugrund E, Ehrlich D, & Chisin R (2005). In vivo measurement of brain monoamine oxidase B occupancy by rasagiline, using (11)C-l-deprenyl and PET. *J Nucl Med* **46**, 1618-1624.

Friedberg, C., Zoldan, J., Weizman, A., y Melamed, E. 1998, «Parkinson Psychosis Rating Scale: A practical instrument for grading psychosis in Parkinsons disease», *Clin Neuropharmacol*, 21: 280-284.

Forjaz MJ & Martinez-Martin P (2006). Metric attributes of the unified Parkinson's disease rating scale 3.0 battery: part II, construct and content validity. *Mov Disord* **21**, 1892-1898.

Galindo MF, Jordan J, Gonzalez-Garcia C, & Cena V (2003). Chromaffin cell death induced by 6-hydroxydopamine is independent of mitochondrial swelling and caspase activation. *J Neurochem* **84**, 1066-1073.

Gallagher DA & Schrag A (2008). Impact of newer pharmacological treatments on quality of life in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs* **22**, 563-586.

Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB,

Trojanowski JQ, & Yamada M (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* **65**, 1863-1872.

Giovannoni G, van SJ, Fritz VU, & Lees AJ (1999). Bradykinesia akinesia inco-ordination test (BRAIN TEST): an objective computerised assessment of upper limb motor function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **67**, 624-629.

Gladis MM, Gosch EA, Dishuk NM, & Crits-Christoph P (1999). Quality of life: expanding the scope of clinical significance. *J Consult Clin Psychol* **67**, 320-331.

Glozman, J. M., Bicheva, K. G., y Fedorova, N. V. 1998, «Scale of Quality of Life of Care-Givers », *Psychiatr J Neurol*, 245 (Suppl.) 1: S39-S41.

Golbe LI & Pae J (1988). Validity of a mailed epidemiological questionnaire and physical self-assessment in Parkinson's disease. *Mov Disord* **3**, 245-254.

Gomez-Esteban JC, Tijero B, Somme J, Ciordia R, Berganzo K, Rouco I, Bustos JL, Valle MA, Lezcano E, & Zarranz JJ (2011). Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *J Neurol* **258**, 494-499.

Gonzalez-Fernandez M & Daniels SK (2008). Dysphagia in stroke and neurologic disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am* **19**, 867-88, x.

Grosset KA, Bone I, & Grosset DG (2005). Suboptimal medication adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord* **20**, 1502-1507.

Grosset KA, Bone I, Reid JL, & Grosset D (2006). Measuring therapy adherence in Parkinson's disease: a comparison of methods. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **77**, 249-251.

Hagell, P., y Widner, H. 1999, «Clinical rating of dyskinesias in Parkinson's disease: Use and reliability of a new rating scale», *Mov Disord*, 14: 448-455.

Hauser RA & Auinger P (2011). Determination of minimal clinically important change in early and advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* **26**, 813-818.

Hernandez-Medrano I, Matute MC, Abreu F, Masjuan J, Rodriguez V, Martinez-San MJ, Guillan M, de FA, Medina D, & Alonso dL-C (2012). [Decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. Experience after the implementation of a response protocol]. *Rev Neurol* **54**, 593-600.

Hernando-Requejo V, Pastor J, Pena E, Carrasco-Moro R, Pedrosa-Sanchez M, Pulido-Rivas P, & Sola RG (2008). [Unilateral subthalamic stimulation in the treatment of advanced Parkinson's disease]. *Rev Neurol* **46**, 18-23.

Hoehn MM & Yahr MD (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* **17**, 427-442.

HORWITZ D, LOVENBERG W, ENGELMAN K, & SJOERDSMA A (1964). MONOAMINE OXIDASE INHIBITORS, TYRAMINE, AND CHESSE. *JAMA* **188**, 1108-1110.

Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, & Lees AJ (2002). The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* **125**, 861-870.

Irrcher I, Aleyasin H, Seifert EL, Hewitt SJ, Chhabra S, Phillips M, Lutz AK, Rousseaux MW, Bevilacqua L, Jahani-Asl A, Callaghan S, MacLaurin JG, Winklhofer KF, Rizzu P, Rippstein P, Kim RH, Chen CX, Fon EA, Slack RS, Harper ME, McBride HM, Mak TW, & Park DS (2010). Loss of the Parkinson's disease-linked gene DJ-1 perturbs mitochondrial dynamics. *Hum Mol Genet* **19**, 3734-3746.

Ives NJ, Stowe RL, Marro J, Counsell C, Macleod A, Clarke CE, Gray R, & Wheatley K (2004). Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *BMJ* **329**, 593.

Jacoby A, Baker GA, Steen N, & Buck D (1999). The SF-36 as a health status measure for epilepsy: a psychometric assessment. *Qual Life Res* **8**, 351-364.

Jankovic J (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79**, 368-376.

Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, & Hyman N (1997). The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* **26**, 353-357.

Jenner P & Langston JW (2011). Explaining ADAGIO: a critical review of the biological basis for the clinical effects of rasagiline. *Mov Disord* **26**, 2316-2323.

Jette AM, Davies AR, Cleary PD, Calkins DR, Rubenstein LV, Fink A, Kosecoff J, Young RT, Brook RH, & Delbanco TL (1986). The Functional Status Questionnaire: reliability and validity when used in primary care. *J Gen Intern Med* **1**, 143-149.

Klein C, Djarmati A, Hedrich K, Schafer N, Scaglione C, Marchese R, Kock N, Schule B, Hiller A, Lohnau T, Winkler S, Wiegers K, Hering R, Bauer P, Riess O, Abbruzzese G, Martinelli P, & Pramstaller PP (2005). PINK1, Parkin, and DJ-1 mutations in Italian patients with early-onset parkinsonism. *Eur J Hum Genet* **13**, 1086-1093.

Kuehler A, Henrich G, Schroeder U, Conrad B, Herschbach P, & Ceballos-Baumann A (2003). A novel quality of life instrument for deep brain stimulation in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **74**, 1023-1030.

Langston, J. W., Widner, H., Goetz, C.G., *et al.* «Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT)», *Mov Disord*, 7: 2-13.

Lees AJ, Hardy J, & Revesz T (2009). Parkinson's disease. *Lancet* **373**, 2055-2066.

Leopold NA, Polansky M, & Hurka MR (2004). Drug adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord* **19**, 513-517.

Lieberman, A. N. 1974, «Parkinson 's disease: A clinical review», *Am J Med Sci*, 267: 66-80.

Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, Quinn N, Sethi KD, Shults C, & Wenning GK (2003). Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* **18**, 467-486.

Liu W, Acin-Perez R, Geghman KD, Manfredi G, Lu B, & Li C (2011). Pink1 regulates the oxidative phosphorylation machinery via mitochondrial fission. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, 12920-12924.

Manchikanti L, Benyamin RM, Helm S, & Hirsch JA (2009). Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: part 3: systematic reviews and meta-analyses of randomized trials. *Pain Physician* **12**, 35-72.

Manson, A. J., Brown, P., O'Sullivan, J. D., Asselman, P., Buckwell, D., y Lees, A. J. 2000, «An ambulatory dyskinesia monitor», *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68: 196-201.

Martin I, Dawson VL, & Dawson TM (2011). Recent advances in the genetics of Parkinson's disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* **12**, 301-325.

Martínez Martín, P., Bermejo, F., y Carrasco, J. L. 1988, «A new scale for assessment of Parkinson's disease: Relationship with the classification of Hoehn and Yahr», *J Neurol*, 235 (Suppl. 1): 56-57.

Martínez-Frias ML, Bermejo E, Paisan L, Blanco M, Felix V, Egues J, Hernandez F, Martin M, Martínez S, Ayala A, Aparicio P, & Rodríguez-Pinilla E (1998). [Children with limb reductions in a population of 25,193 malformed newborns: the recognized causes. ECEMC. The Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations]. *An Esp Pediatr* **48**, 49-53.

Martínez-Martín P, Benito-Leon J, Alonso F, Catalan MJ, Pondal M, Tobias A, & Zamarbide I (2003). Patients', doctors', and caregivers' assessment of disability using the UPDRS-ADL section: are these ratings interchangeable? *Mov Disord* **18**, 985-992.

Mazure, C. M., Cellar, J. S., Bowers, M. B. Jr., Nelson, J. C., Takeshita, J., y Zigun, B. 1995, «Assessment of extrapyramidal symptoms during acute neuroleptic treatment», *J Clin Psychiatry*, 56: 94-100.

McDowell, E., Lee, J. E., Swift, T., Sweet, R. D., Ogsbury, J. S., y Kessler, J. T. 1970, «Treatment of Parkinsons syndrome with L dihydroxyphenylalanine levadopal», *Ann Intern Med*, 72: 29-35.

McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del ST, Dubois B, Galasko D,

Montgomery, G. K., Reynolds, N. C., Jr., y Warren, R. M. 1985, «Qualitative assessment of Parkinson's disease: Study of reliability and data reduction with an abbreviated Columbio Scale», *Clin Neuropsychopharmacol*, 8; 83-92.

Montgomery, G. K., y Reynolds, N. C., Jr. 1990, «Compliance, reliability, and validity of selfmonitoring for physical disturbances of Parkinson's disease. The Parkinson's Symptom Diary», *J Nerv Ment Dis*, 178: 636-641.

Metzger RR, Brown JM, Sandoval V, Rau KS, Elwan MA, Miller GW, Hanson GR, & Fleckenstein AE (2002). Inhibitory effect of reserpine on dopamine transporter function. *Eur J Pharmacol* **456**, 39-43.

Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, & Stroup DF (1999). Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* **354**, 1896-1900.

Morisky DE, Green LW, & Levine DM (1986a). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* **24**, 67-74.

Morisky DE, Green LW, & Levine DM (1986b). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* **24**, 67-74.

Munsat TL, Lechan R, Taft JM, Jackson IM, & Reichlin S (1989). TRH and diseases of the motor system. *Ann N Y Acad Sci* **553**, 388-398.

Navarro-Peternella FM & Marcon SS (2012). Quality of life of a person with Parkinson's disease and the relationship between the time of evolution and the severity of the disease. *Rev Lat Am Enfermagem* **20**, 384-391.

Nilsson, F. M., Hansen, B. L., Buchel, C., Gattaz, W. F., y Gerlach, J. 1996, «Digital movement analysis, a new objective method of measuring tardive dyskinesia and drug-induced parkinsonian tremor: Acceptability, reliability and validity», *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 246: 71-77.

Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, Langston W, Melamed E, Poewe W, Stocchi F, & Tolosa E (2009). A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* **361**, 1268-1278.

Pagonabarraga J & Kulisevsky J (2010). [Rasagiline: effectiveness and protection in Parkinson's disease]. *Rev Neurol* **51**, 535-541.

Pankratz N, Pauciulo MW, Elsaesser VE, Marek DK, Halter CA, Wojcieszek J, Rudolph A, Shults CW, Foroud T, & Nichols WC (2006). Mutations in DJ-1 are rare in familial Parkinson disease. *Neurosci Lett* **408**, 209-213.

Pedersen, S. W., y Oberg, B. 1993, «Dynannnc strength in Parkinsons disease. Quantitative measurements following withdrawal of medication», *Eur Neurol*, 33: 97-102.

Perrine K, Hermann BP, Meador KJ, Vickrey BG, Cramer JA, Hays RD, & Devinsky O (1995). The relationship of neuropsychological functioning to quality of life in epilepsy. *Arch Neurol* **52**, 997-1003.

Peto, V., Jenkinson, C., Fitzpatrick, R., y Greenhall, R. 1995, «The development and validation of a short mensure offunctioning and well being for individuals wilh Parkinsons disease», *Qual Life Res*, 4: 241-248.

Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I. Parkinson's disease and nonmotor dysfunction. Totowa, NJ: Humana Press; 2005.

Pineda, D. A., y Sánchez, J. L. 1998, «Un instrumento para la evaluación cuantitativa de los

síntomas en la enfermedad de Parkinson idiopática definida», *Rev Neurol*, 27: 932-939.

Pinter, M. M., Helscher, R. J., Nasel, C. O., Riedl, E., y Schnaberth, G. 1992, «Quantification of motor deficit in Parkinsons disease with a motor performance test series», *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*, 4: 131-141.

Podsiadlo, D., y Richardson, S. 1991, «Test «up and go»», *J Am Geriatr Soc*, 39: 142-148.

Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di IG, Golbe LI, & Nussbaum RL (1997). Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* **276**, 2045-2047.

Porta-Etessam, *et al.* 1997, «Análisis de Bradicinesia», *Neurología*, 10: 452.

Prochazka, A., Bennett, D. J., Stephens, M. J. *et al.* 1997, Measurement of rigidity in Parkinsons disease», *Mov Disord*, 12: 24-32.

Ramirez A, Heimbach A, Grundemann J, Stiller B, Hampshire D, Cid LP, Goebel I, Mubaidin AF, Wriekat AL, Roeper J, Al-Din A, Hillmer AM, Karsak M, Liss B, Woods CG, Behrens MI, & Kubisch C (2006). Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal type 5 P-type ATPase. *Nat Genet* **38**, 1184-1191.

Rabey, J. M., Bass, H., Bonuccelli, U. *et al.* «A validation of the Short Parkinson's Evaluation Scale: A new friendly scale for the evaluation of Parkinson's disease in clinical drug trials», *Clin Neuropharmacol*, 20: 322-337.

Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, & Tolosa E (2005). 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* **365**, 947-954.

Reichmann H & Jost WH (2010). Efficacy and tolerability of rasagiline in daily clinical use--a post-marketing observational study in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* **17**, 1164-1171.

Richard A, Henry P, Chazot G, Massiou H, Tison S, Marconnet R, Chicoye A, & d'Allens H (1993). [Quality of life and migraine. Validation of the QVM questionnaire in hospital consultation and in general medicine]. *Therapie* **48**, 89-96.

Rocca, W. A., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K., y Schaid, D. J. 1998, «Validation of a telephone questionnaire for Parkinson's disease», *J Clin Epidemiol*, 51: 517-523.

Rodriguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, Corona T, Martinez-Ramirez D, Morales-Briceno H, & Martinez-Martin P (2013). Clinical determinants of health-related quality of life in Mexican patients with Parkinson's disease. *Arch Med Res* **44**, 110-114.

Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES, Hackett BC, Taylor DW, Roberts RS, & Johnson AL (1975). Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet* **1**, 1205-1207.

Schrag A, Sampaio C, Counsell N, & Poewe W (2006). Minimal clinically important change on the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* **21**, 1200-1207.

Schrag, A., Selai, C., Jahanshahi, M., y Quinn, N. P. 2000, «The EQ-5D: A generic quality of life measure is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease», *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69: 67-73.

Schwab RS, England AC, Jr., Poskanzer DC, & Young RR (1969). Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* **208**, 1168-1170.

Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Ulm G, & Schneider E (1996). Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* **46**, 1275-1284.

Shih JC, Chen K, & Ridd MJ (1999). Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu Rev Neurosci* **22**, 197-217.

Shulman JM, De Jager PL, & Feany MB (2011). Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Pathol* **6**, 193-222.

Shulman LM, Gruber-Baldini AL, Anderson KE, Fishman PS, Reich SG, & Weiner WJ (2010). The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. *Arch Neurol* **67**, 64-70.

Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, & Goedert M (1997). Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* **388**, 839-840.

Spina MB & Cohen G (1989). Dopamine turnover and glutathione oxidation: implications for Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **86**, 1398-1400.

Steinlechner S, Stahlberg J, Volkel B, Djarmati A, Hagenah J, Hiller A, Hedrich K, König I, Klein C, & Lencer R (2007). Co-occurrence of affective and schizophrenia spectrum disorders with PINK1 mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78**, 532-535.

Stern MB, Marek KL, Friedman J, Hauser RA, LeWitt PA, Tarsy D, & Olanow CW (2004). Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord* **19**, 916-923.

Stocchi F (2006). Rasagiline: defining the role of a novel therapy in the treatment of Parkinson's disease. *Int J Clin Pract* **60**, 215-221.

Tanner CM (1992). Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin* **10**, 317-329.

Tarrants ML, Denarie MF, Castelli-Haley J, Millard J, & Zhang D (2010). Drug therapies for Parkinson's disease: A database analysis of patient compliance and persistence. *Am J Geriatr Pharmacother* **8**, 374-383.

Thebault JJ, Guillaume M, & Levy R (2004a). Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. *Pharmacotherapy* **24**, 1295-1305.

Thebault JJ, Guillaume M, & Levy R (2004b). Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. *Pharmacotherapy* **24**, 1295-1305.

Thomas M, Jankovic J, Suteerawattananon M, Wankadia S, Caroline KS, Vuong KD, & Protas E (2004). Clinical gait and balance scale (GABS): validation and utilization. *J Neurol Sci* **217**, 89-99.

Tolosa E & Pont-Sunyer C (2011). Progress in defining the premotor phase of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* **310**, 4-8.

Urrutia G & Bonfill X (2010a). [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin (Barc)* **135**, 507-511.

Urrutia G & Bonfill X (2010b). [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin (Barc)* **135**, 507-511.

Valldeoriola F, Coronell C, Pont C, Buongiorno MT, Camara A, Gaig C, & Compta Y (2011). Socio-demographic and clinical factors influencing the adherence to treatment in Parkinson's disease: the ADHESON study. *Eur J Neurol* **18**, 980-987.

Vik SA, Maxwell CJ, & Hogan DB (2004). Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother* **38**, 303-312.

Ware JE, Jr. & Sherbourne CD (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* **30**, 473-483.

Webster DD (1968). Critical analysis of the disability in Parkinson's disease. *Mod Treat* **5**, 257-282.

Weil AG, Rahme R, Moumdjian R, Bouthillier A, & Bojanowski MW (2011). Quality of life following hemicraniectomy for malignant MCA territory infarction. *Can J Neurol Sci* **38**, 434-438.

Wilson HG. Adherence or compliance? Changes in terminology. *Ann Pharmacother* 2004;38:161-162.

Wood PH (1980). Appreciating the consequences of disease: the international classification of impairments, disabilities, and handicaps. *WHO Chron* **34**, 376-380.

Yahr, M. D., Duvoisin, R. C., Scheer, M. J. *et al.* 1969, «Treatment in Parkinsonism with l-dopa», *Arch Neurol*, 21: 343-354.

Youdim MB, Ben-Shachar D, & Riederer P (1989). Is Parkinson's disease a progressive siderosis of substantia nigra resulting in iron and melanin induced neurodegeneration? *Acta Neurol Scand Suppl* **126**, 47-54.

Youdim MB, Gross A, & Finberg JP (2001). Rasagiline [N-propargyl-1R(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B. *Br J Pharmacol* **132**, 500-506.

Zagmutt FJ & Tarrant ML (2012). Indirect comparisons of adverse events and dropout rates in early Parkinson's disease trials of pramipexole, ropinirole, and rasagiline. *Int J Neurosci* **122**, 345-353.

Zgorzalewicz M & Budzinska M (1999). [The quality of life of school children and adolescents with headaches]. *Neurol Neurochir Pol* **33 Suppl 5**, 77-88.