

Rasagilina: fármaco de importancia en el tratamiento contra el Parkinson

Rasagiline: a notable drug in treatment of Parkinson's disease

Dayan Esmeralda Vargas Bolaños,¹ Monserrath Guadalupe Moreno López,¹ Arturo Reyes Tolentino,¹ Alfonso Reyes Luna,¹

Lorena Vanessa Bolaños Sáenz,¹ David Cruz Cruz,¹ Clarisa Villegas Gómez^{1*}

¹Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N
Guanajuato, Gto. 36050, México

david.cruz@ugto.mx; clarisa.villegas@ugto.mx

Resumen

El Parkinson, es una de las enfermedades neurodegenerativas que ha sido prevalente en la sociedad a lo largo de los años, afectando a millones de personas en todo el mundo. Actualmente, existe un arsenal farmacéutico asistiendo al control sintomático de la enfermedad como temblores, rigidez, deterioro de la postura y equilibrio. La rasagilina, perteneciente a la familia de la propargilamina, es un inhibidor de la enzima monoamino oxidasa B (MAO-B) la cual degrada la dopamina. Este fármaco, se puede administrar tanto en forma de monoterapia como de terapia combinada, fungiendo como adyuvante con la levodopa. El artículo se centra en dar un panorama general tomando desde los puntos primarios hasta los más puntuales como su mecanismo de acción.

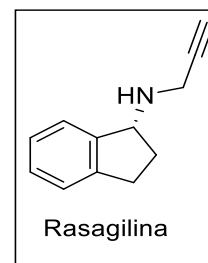


Figura 1. Estructura de la Rasagilina

Palabras clave: Parkinson; control sintomático; rasagilina; propargilamina; inhibidor de monoamino oxidasa B; fármaco.

Introducción

Existen diversas enfermedades neurodegenerativas que llegan a desafiar tanto a los pacientes como a los profesionales médicos, entre ellas se encuentra la enfermedad de Parkinson, la cual es la segunda afección más frecuente después del Alzheimer. En 1817, James Parkinson quien fue un pionero en la neurología clínica, publicó su trabajo más conocido "Ensayo sobre la parálisis agitante". En dicho trabajo, se describe la afección que lleva su nombre, basada en seis casos clínicos de pacientes entre 50 y 72 años y define a esta condición como "movimientos involuntarios de carácter tembloroso, con disminución de la fuerza muscular que afectan a partes que están en reposo y que, incluso, provocan una tendencia a la inclinación del cuerpo hacia delante y a una forma de caminar a pasos cortos y rápidos. Los sentidos y el intelecto permanecen inalterados"¹. Sin embargo, el trabajo del pionero fue olvidado y no fue hasta años más tarde, gracias a la contribución del doctor Jean-Martin Charcot, considerado el padre de la neurología, que se inmortalizó el trabajo de Parkinson.

Después de su descripción original, prevalecen los conceptos principales sobre su manifestación siendo una enfermedad que tiene síntomas característicos como: temblor involuntario, rigidez muscular, deterioro de la postura y equilibrio, acinesia que es la falta de movimiento refiriéndose a la pérdida de movimientos espontáneos por parte del paciente. Cabe destacar que los síntomas y evolución, son diferentes para cada persona, sin embargo, los síntomas se suelen presentar en un lado del cuerpo y se continúa desarrollando hasta alcanzar ambas extremidades. En cuanto al diagnóstico de los pacientes suele presentarse en personas adultas de entre 50 a 60 años, siendo considerado a los 50 años un inicio temprano por parte de la enfermedad.

Se desconoce la causa de origen de la enfermedad, pero se encuentran algunos factores que pueden influir como la edad, factores genéticos y desencadenantes ambientales. En esta enfermedad neurodegenerativa se ven afectadas las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNpc) que se encuentran en el mesencéfalo, la cual tiene como neurotransmisor a la dopamina, es decir, es un mensajero químico que ayuda a la transmisión de señales para la comunicación con otras partes del cerebro como los ganglios basales, que son los encargados de desempeñar el papel de la coordinación del movimiento, la postura y la secuencia de movimientos. La enfermedad de Parkinson, genera pérdida de la sustancia negra y produce disminución de la dopamina, provocando interferencias en la recepción de mensajes con el núcleo estriado, así como alteraciones de la fisiología normal de los ganglios basales, resultando en afectaciones a nivel motor como alteraciones y deterioro del movimiento. Igualmente, en pacientes se encuentra la presencia de células cerebrales afectadas que contienen cuerpos de Lewy que son depósitos insolubles de proteína alfa-sinucleína anormalmente plegada, las cuales son consideradas la causa principal de la pérdida de las SNpc.

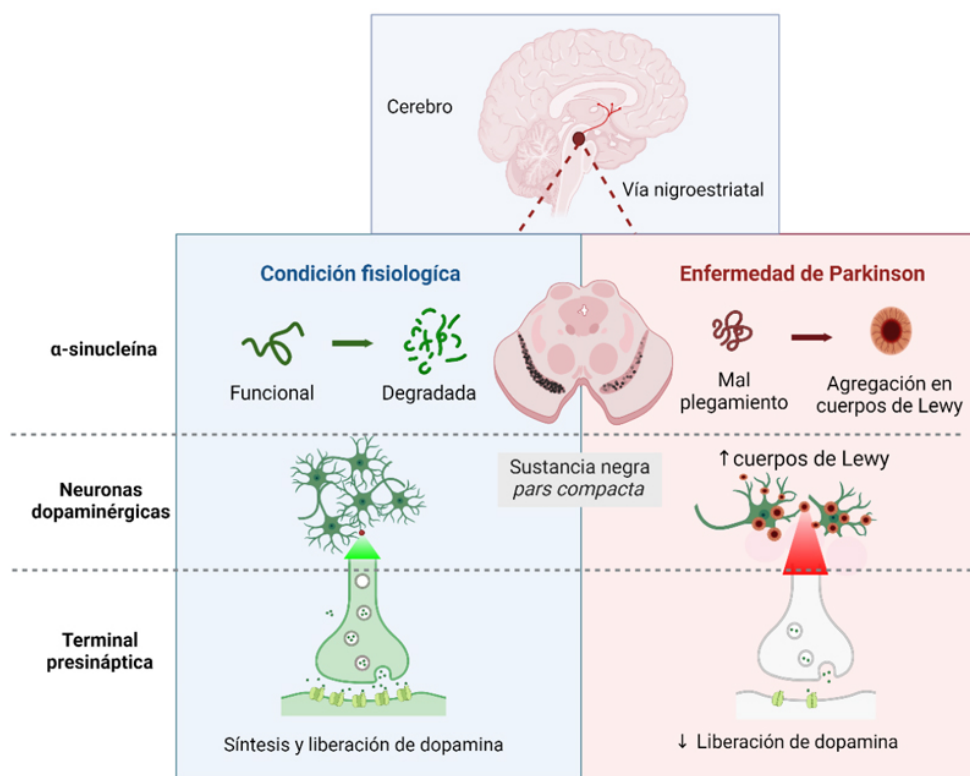


Figura 2. Comparación de características neuropatológicas mostrando en el lado izquierdo la correcta actividad de plegamiento de la alfa-sinucleína y liberación de dopamina de una persona sana; del lado derecho se muestra las alteraciones en las condiciones de síntesis y liberación de dopamina junto al mal plegamiento de la alfa-sinucleína generando cuerpos de Lewy en el cerebro de una persona con Parkinson. Extraída de https://www.revista.unam.mx/2023v24n4/que_hay_de_nuevo_en_la_busqueda_para_tratar_la_enfermedad_de_parkinson/

Actualmente no existe una cura para la enfermedad de Parkinson y el diagnóstico definitivo sigue siendo un reto, a pesar de ello ambos campos siguen en constante desarrollo e investigación, donde tanto la comunidad científica y médica buscan nuevos enfoques de diagnósticos y terapéuticos para aumentar la eficacia contra la enfermedad. Y si bien no existe un fármaco curativo, actualmente existe un arsenal farmacéutico que asiste a controlar los síntomas en cada una de las fases de la enfermedad.

Antecedentes

Al ser la segunda afección más frecuente después del Alzheimer, el tratamiento de esta enfermedad ha sido motivo de estudio durante las últimas décadas, teniendo su auge entre los años 80's y 90's.² Como resultado, se han encontrado y evaluado diferentes estrategias terapéuticas para disminuir su desarrollo progresivo, dado que no existe una alternativa meramente curativa debido a la diferencia en el desarrollo progresivo de cada paciente. De esta manera, actualmente existen diferentes métodos para el tratamiento de esta enfermedad, entre los que destaca el uso de neuroprotectores como los inhibidores de monoamino oxidasa de tipo B (MAO-B), tales como selegilina y rasagilina, los cuales son utilizados para el tratamiento de los síntomas³.

La selegilina y rasagilina son inhibidores selectivos cuyo mecanismo de acción es similar. No obstante, se ha reportado que la rasagilina no es metabolizada a sustancias como la anfetamina y metanfetamina como sucede con la selegilina, sino que se metaboliza en el 1-(*R*)-Aminoindano. Como resultado, no produce efectos neurotóxicos o cardiovasculares frecuentemente causados por los derivados producidos por la selegilina; convirtiéndole en una mejor alternativa para el tratamiento de la enfermedad del Parkinson.⁴

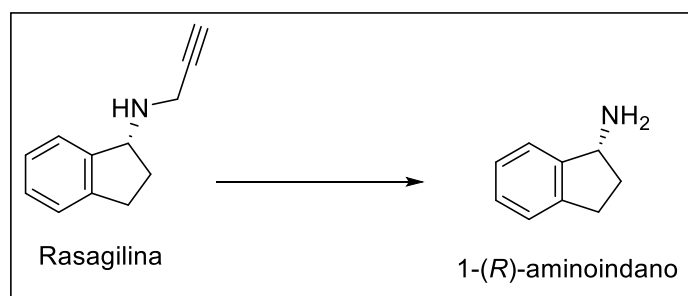


Figura 3. Metabolismo de la rasagilina. Como resultado de su metabolismo se obtiene el derivado 1-(*R*)-aminoindano

Descripción

La rasagilina es un medicamento, o bien, un inhibidor irreversible y selectivo de segunda generación perteneciente a la familia propargilamina debido a que en su estructura contiene un grupo amino en posición β a una fracción de grupo propargilo.⁵ Esta familia está conformada por compuestos caracterizados por su propiedad neuroprotectora y su actividad potencialmente inhibitoria de la MAO-B.⁶ En consecuencia, su principal función es evitar la degradación de neurotransmisores, especialmente de la "hormona de la felicidad" denominada dopamina, a partir de la prevención de su metabolismo.⁷

La rasagilina es el isómero *R* del *N*-propargil-1-aminoindano, el cual posee propiedades neuroprotectoras, anti-apoptóticas y la capacidad de conferir especificidad a la molécula con respecto a la MAO-B. Estas propiedades se deben a la estructura que presenta y a su derivado 1-*R*-aminoindano, el cual no las inhibe, sino que también las posee. Este compuesto induce el bloqueo del poro de transición presente en la mitocondria, impidiendo la salida al citoplasma de las moléculas promotoras de apoptosis. Así mismo, inhibe la translocación de la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) al núcleo, resultando en la disminución de la expresión de dichas moléculas, las cuales le otorgan las propiedades anti-apoptóticas antes mencionadas.⁸

Considerando la estructura de la rasagilina, el grupo *N*-propargilamino terminal, es quien concede a la molécula propiedades anti-apoptóticas y neuroprotectoras. Mientras que, la distancia no mayor a dos carbonos entre el grupo propargilo y el anillo aromático le confiere especificidad para la MAO-B.⁶

Debido a sus propiedades, rasagilina está indicada para el tratamiento de la enfermedad del Parkinson como monoterapia cuando se encuentra en etapa inicial, es decir, cuando los síntomas son considerados como leves. No obstante, cuando existe un progreso de la enfermedad, se presenta la necesidad de asociarlo con algún otro medicamento como la levodopa, es decir, como terapia combinada.⁹

En este mismo sentido, rasagilina representa una excelente alternativa en el tratamiento de los síntomas del Parkinson debido a su farmacocinética, la cual indica que se trata de un medicamento de rápida absorción, que alcanza la concentración plasmática máxima tras 0.5 horas tras su administración una vez que se encuentra en el tracto gastrointestinal; teniendo una biodisponibilidad absoluta del 36% para una dosis de 1mg administrado al paciente. Asimismo, durante su distribución, el porcentaje de unión del fármaco a las proteínas plasmáticas oscila entre el 60-70%.^{6,8}

Una vez distribuido el fármaco, éste experimenta una biotransformación previa a su excreción mediante dos posibles vías: la *N*-desalquilación y la hidroxilación, resultando en la formación de los productos 3-hidroxi-*N*-propargil-1-aminoindano, 3-hidroxi-1-aminoindano y 1-aminoindano, éste último es el derivado de principal importancia debido a sus propiedades neuroprotectoras. Cabe mencionar que el metabolismo del fármaco ocurre particularmente de manera hepática, por lo que su excreción se da principalmente por las vías urinarias con un 62.6%; mientras que, por vía fecal, se elimina un 21.8% del fármaco, resultando en la recuperación de un 84.4% de la dosis en los siguientes 38 días posterior a su administración.⁸ De acuerdo con experimentos *in vitro*, se ha encontrado que las enzimas encargadas del metabolismo de la rasagilina es el sistema citocromo P450,⁹ que es el conjunto de enzimas encargadas de catalizar reacciones de oxidación utilizando oxígeno molecular (O₂) y NADPH, en este caso es la isoenzima CYP1A2 la encargada de mediar los derivados de la rasagilina.

Composición

La formulación del fármaco se basa en el principio activo de la rasagilina en forma de sal, como el mesilato de rasagilina ([C₁₂H₁₃N] CH₄SO₃) la cual se encuentra farmacéuticamente activa y es producida de forma sintética por la adición de ácido metano sulfónico¹⁰. Esta sal es una de las más utilizadas para la formulación del fármaco debido a sus propiedades fisicoquímicas debido a su estabilidad y solubilidad, aunque entre las sales activas para la formulación del fármaco se encuentra además la sal de tartrato¹⁰. La estrategia sintética para la obtención de la rasagilina se muestra en la figura 4. Inicialmente, el 1-(*R*)-aminoindano se trata con anhídrido trifluoroacético y piridina, en presencia de diclorometano para generar la amida correspondiente. Posteriormente, la amida resultante se hace reaccionar con carbonato de cesio y bromuro de propargilo en acetonitrilo, con el fin de generar el residuo propargilamino. Finalmente, una hidrólisis en medio básico conduce a la formación de la rasagilina, la cual se transforma a la correspondiente sal a través de la metodología previamente descrita.¹¹.

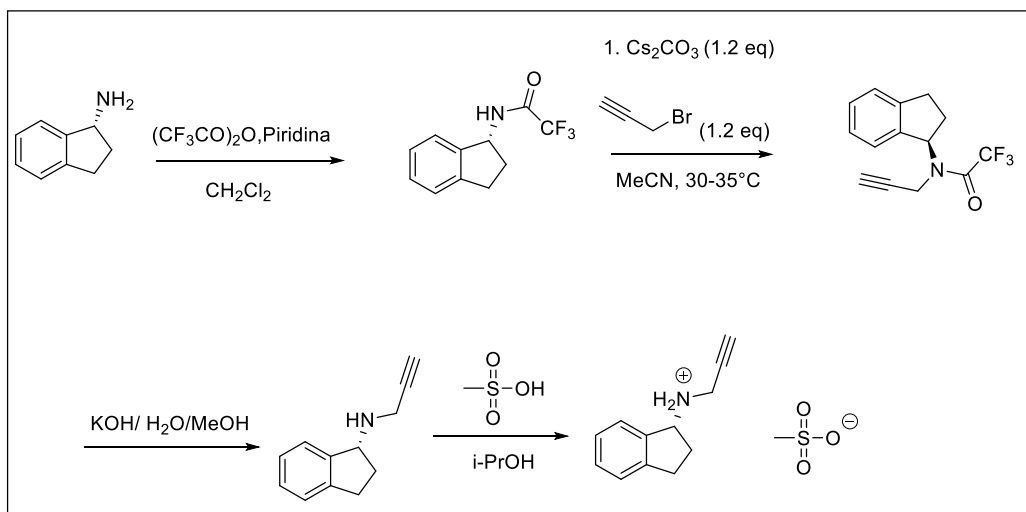


Figura 4. Esquema de mecanismo de síntesis para la obtención de la rasagilina por medio de una sal.

El fármaco comprende además como excipientes celulosa microcristalina, almidón de maíz pregelatinizado, sílice coloidal anhidra, ácido cítrico monohidrato, ácido esteárico y talco.⁹ Donde todos estos componentes ayudan a dar forma al fármaco, la celulosa microcristalina sirve como relleno, mejora la capacidad de aumentar el volumen y diluye el principio activo; la sílice coloidal anhidra, actúa como lubricante, favoreciendo la mezcla y mejorando el flujo de los demás excipientes para no formar grumos;¹² el ácido cítrico monohidrato funciona como regulador de pH; el almidón funciona como agente aglutinante para promover la desintegración del fármaco en el tracto digestivo y el talco como agente antiadherente a los envases primarios como los frascos o blíster.

Mecanismo de acción

Este fármaco es administrado de manera oral en forma de comprimidos blancos, circulares sin relieve y biselados, cada uno de estos comprimidos puede contener de 1 a 2 mg de rasagilina. Se absorbe rápidamente y alcanza su concentración máxima en 0.5 horas. Solo una dosis cuenta con una biodisponibilidad del 36%^{15,16}.

La rasagilina actúa como un inhibidor selectivo, potente e irreversible de la enzima monoamino oxidasa B (MAO-B). Esta enzima se ubica en las neuronas del hipotálamo y tiene como papel el metabolismo del neurotransmisor conocido como dopamina^{14,16}.

Al inhibir la MAO-B, la rasagilina provoca el aumento de dopamina extracelular en el cuerpo o núcleo estriado (responsable del control de movimiento y funciones cognitivas). Este aumento de dopamina en el cuerpo estriado mejora las capacidades motoras de los pacientes que padecen Parkinson¹⁶.

Dosis

La dosis recomendada a administrar es de 1 a 2 mg/día. De sobrepasar estas cantidades se podría llegar a un estado de sobredosis, y presentar algunos síntomas como crisis hipertensiva, hipomanía, síndrome serotoninérgico y disforia. Se debe mencionar que estos síntomas se manifestaron en dosis de 3mg a 100 mg¹⁵.

Efectos secundarios

Se conocen efectos secundarios graves en el uso conjunto de antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos e inhibidores de la enzima monoamino oxidasa (MAO). Los tratamientos conjuntos de antidepresivos y rasagilina han sido causa de la aparición de pacientes con síndrome serotoninérgico. Los síntomas mostrados por pacientes que padecen de este síndrome y están en tratamiento con antidepresivos utilizando rasagilina como coadyuvante son agitación, confusión, rigidez, pirexia y mioclonos¹⁵.

En la etapa post comercialización de este fármaco se detectaron casos de pacientes con niveles altos de presión sanguínea y crisis hipertensivas, esto fue asociado a que los pacientes mantenían una dieta rica en tiramina mientras se encontraban en tratamiento con rasagilina¹⁵.

Conclusión

La rasagilina es un inhibidor selectivo de la enzima MAO-B con eficacia terapéutica para el tratamiento del control sintomático en pacientes con Parkinson, mostrando eficacia tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros fármacos. Las mayores ventajas de este fármaco es que ha mostrado eficacia positiva, dando efecto neuroprotector en los diferentes estadios de la enfermedad.¹⁷ Es bastante eficaz para retrasar las fluctuaciones motoras como la acinesias del paciente, muestra un perfil de seguridad pues sus efectos secundarios son manejables, aunque siempre es recomendable seguir las indicaciones del médico asignado. Ha mostrado un mayor efecto terapéutico que la selegilina al comparar los derivados obtenidos tras haber sido metabolizados y los efectos que pueden llegar a tener estos. A pesar de que la rasagilina puede tener un menor efecto que la levodopa, sigue siendo de importancia terapéutica para los pacientes con la enfermedad de Parkinson en estadio temprano o moderado.

Bibliografía/Referencias

1. Santibáñez Vázquez, R. (2004). James Parkinson (1755 – 1824) y su parálisis agitante. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 13. <https://revuecuatneurolog.com/wp-content/uploads/2015/06/REVISTA-ECUATORIANA-DE-NEUROLOGIA-Volumen-13-N%C3%BAmero-3-del-2004.pdf>
2. Alegría Cáceres, T., Gaida, C., & Saavedra, M. G. (2021). Eficacia de levodopa y rasagilina en el tratamiento del Párkinson. In Alegría Cáceres, Tomás, Gaida, Catalina and Saavedra, María Guadalupe (2021) Eficacia de levodopa y rasagilina en el tratamiento del Párkinson. Universidad Católica de Córdoba [Tesis de Grado].
3. Huang, W., Chen Y., Shohami, E., & Weinstock, M. (1999). Neuroprotective effect of rasagiline, a selective monoamine oxidase-B inhibitor, against closed head injury in the mouse. *European Journal of Pharmacology*, 366(2-3), 127–135. DOI:10.1016/s0014-2999(98)00929-7
4. Thébault, J.J., Guillaume M, & Levy, R. (2004). Tolerability, Safety, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Rasagiline: A Potent, Selective, and Irreversible Monoamine Oxidase Type B Inhibitor., 24(10), 1295–1305. DOI: 10.1592/phco.24.14.1295.43156
5. Neofotistos, S. P., Tzouras, N. V., Pauze, M., Gómez-Bengoia, E. & Vougioukalakis, G. C. (2020). Manganese-Catalyzed Multicomponent Synthesis Development and Theoretical Study. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 362 (18), 3872-3885. Recuperado de: <https://doi.org/10.1002/adsc.202000566>
6. Chen, J. J.; Swope, D.M., (2005). Clinical Pharmacology of Rasagiline: A Novel, Second-Generation Propargylamine for the Treatment of Parkinson Disease. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 45(8), 878–894. DOI:10.1177/0091270005277935
7. Marín, D. S., Carmona, H., Ibarra, M., & Gámez, M. (2018). Enfermedad de Parkinson: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Revista de La Universidad Industrial de Santander. Salud*, 50(1), 79–92. DOI:10.18273/revsal.v50n1-2018008
8. Vademecum sistema nervioso central y dolor edifarm. (2016, January 7). Issuu. Recuperado de: https://issuu.com/edifarm/docs/vademecum_sistema_nervioso_central_
9. Electronic medicines compendium. (s. f.). Azilect 1 mg Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC). [medicines.org.uk](https://www.medicines.org.uk/emc/product/74/smpc#gref). Recuperado 15 de julio de 2024, de <https://www.medicines.org.uk/emc/product/74/smpc#gref>
10. Álvarez Fernández, L., & Johannes Elfrink, W. W. (2016). Composiciones farmaceuticas estabilizadas que comprenden sales de rasagilina. (Patent N.o MX2014010208A). Synthon Bv. <https://patents.google.com/patent/MX2014010208A/es>
11. Reis, Ö., Koyuncu, H., Esiringu, I., Sahin, Y., & Ozan Gulcan, H. (2014). Method for the synthesis of rasagiline (Patent N.o US8901352B2). NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET AS. <https://patents.google.com/patent/US8901352B2/en>
12. FarmaQuimicaSur. (2017). Ficha Técnica Excipiente N°1. En Farmaquimicasur. Recuperado de: <https://www.farmaquimicasur.com/wp-content/uploads/2018/04/Ficha-T%C3%A9cnica-FQS-EXCIPIENTE-N1.pdf>
13. Youdim, Moussa BH. (2003). Rasagiline: an anti-Parkinson drug with neuroprotective activity. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 3(6), 737–749. DOI:10.1586/14737175.3.6.737

14. Chaná, P. (2009). Avances en tratamiento medico de la enfermedad de Parkinson [Advances in the medical treatment of Parkinson's disease]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 15, S22–S25. DOI:10.1016/s1353-8020(09)70773-4.
15. AZILECT, INN-rasagiline mesilate.Europa.eu. Recuperado el 17 de julio de 2024, de https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160222134250/anx_134250_es.pdf
16. Paredero Domínguez JM., Berrocal Javato MA. (2007).Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha. Castillalamancha.Es. Retrieved July 17, 2024, from <https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/rasagilina.pdf>
17. Rascol, O. (2005). Rasagiline in the pharmacotherapy of Parkinson's disease – a review. *Expert Opinion On Pharmacotherapy*, 6(12). DOI: 10.1517/14656566.6.12.2061