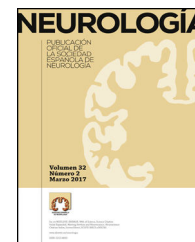




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Consenso de expertos españoles sobre el uso de la safinamida en la enfermedad de Parkinson

F. Valldeoriola^{a,*}, F. Grandas^b, J.M. Arbelo^c, M. Blázquez Estrada^d, M. Calopa Garriga^e, V.M. Campos-Arillo^f, P.J. García Ruiz^g, J.C. Gómez Esteban^h, C. Leiva Santanaⁱ, J.C. Martínez Castrillo^j, P. Mir^k, A. Salvador Aliaga^l, F. Vivancos Matellano^m y R.M. Yáñez Bañaⁿ

^a Institut de Neurociències, Servei de Neurologia, Unitat de Trastorns del Moviment, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^b Unidad de Trastornos del Movimiento, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Hospital Insular Universitario de Gran Canaria, Telde (Las Palmas de Gran Canaria), España

^d Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias), España

^e Unidad Trastornos de Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España

^f Hospital Vithas Xanit Internacional Benalmádena, Benalmádena (Málaga), España

^g Servicio de Neurología, Fundación Jiménez Díaz; Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^h Área de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Investigación Biocruces, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo (Vizcaya), España

ⁱ Servicio de Neurología, Hospital General de Alicante, Alicante, España

^j Servicio de Neurología, Hospital Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España

^k Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^l Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^m Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitario, Madrid, España

ⁿ Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

Recibido el 21 de diciembre de 2017; aceptado el 18 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Parkinson;
Safinamida;
Inhibidores de la MAO;
Fluctuaciones;
Discinesias;
Glutamato

Resumen La safinamida es un nuevo fármaco para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) con fluctuaciones como tratamiento complementario a levodopa. Dado que por el momento aún no existen estudios de fase IV postautorización debido a la reciente incorporación de la safinamida a la práctica clínica habitual, el interés de este proyecto radica en el desarrollo de una guía de manejo clínico de la safinamida basada en las opiniones de expertos de trastornos del movimiento. Este proyecto se desarrolló en 2 fases: una primera fase que constó de 16 reuniones locales y una segunda fase que consistió en una reunión nacional. Dichas reuniones siguieron un guion de trabajo preestablecido. Tras la reunión nacional se recopilaron las principales conclusiones de los expertos, que han supuesto la base para

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fvallde@clinic.cat (F. Valldeoriola).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.04.007>

0213-4853/© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Neurología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Valldeoriola F, et al. Consenso de expertos españoles sobre el uso de la safinamida en la enfermedad de Parkinson. Neurología. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.04.007>

redactar la presente guía clínica. Se concluyó que la safinamida es eficaz en la reducción de las fluctuaciones motoras y no motoras. Los pacientes con EP con fluctuaciones leves-moderadas son los que más se benefician del tratamiento, si bien el fármaco puede contribuir a mejorar diversos problemas clínicos en pacientes con EP avanzada. Se ha destacado la posibilidad de reducir la dosis de otros fármacos dopaminérgicos tras la introducción de la safinamida, lo cual contribuiría a reducir efectos adversos como el trastorno de control de impulsos. Se hipotetizó sobre el posible efecto de la safinamida sobre la mejoría de las discinesias a dosis más altas de las habitualmente utilizadas. Se ha consensado que la safinamida es bien tolerada y presenta un perfil de efectos adversos favorable frente a placebo.

© 2018 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Neurología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Parkinson;
Safinamide;
MAO-B inhibitors;
Fluctuations;
Dyskinesia;
Glutamate

Spanish expert consensus on the use of safinamide in Parkinson's disease

Abstract Safinamide is a new add-on drug to levodopa for the treatment of Parkinson's disease (PD) with motor fluctuations. Due to the recent incorporation of safinamide into routine clinical practice, no post-authorisation phase IV studies on the safety of safinamide have been conducted to date. This study provides clinical management guidelines for safinamide based on the opinion of a group of experts in movement disorders. This project was developed in 2 phases: 16 local meetings in phase 1 and a national meeting in phase 2. The meetings followed a pre-established agenda. The present clinical practice guidelines are based on the main conclusions reached during the national meeting. The group concluded that safinamide is effective in reducing motor and non-motor fluctuations. PD patients with mild-to-moderate fluctuations benefit most from treatment, although the drug may also improve the clinical status of patients with advanced PD. The dose of other dopaminergic drugs may be reduced after introducing safinamide, which would contribute to reducing such adverse reactions as impulse control disorder. At doses higher than those usually prescribed, safinamide may also improve dyskinesia. The experts agreed that safinamide is well tolerated and causes few adverse reactions when compared with placebo.

© 2018 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Neurología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La safinamida ha sido autorizada para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Parkinson (EP) idiopática como tratamiento complementario a una dosis estable de levodopa sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos, en pacientes en fase media o avanzada con fluctuaciones.

La safinamida posee varios mecanismos de acción, dopaminérgicos y no dopaminérgicos, incluyendo la inhibición de canales de Na⁺ y de Ca²⁺; es además inhibidor de la liberación de glutamato en modelos *in vitro* e *in vivo*¹⁻⁴ e inhibidor MAO-B potente y reversible¹, lo que aumenta los niveles extracelulares de dopamina en el estriado. La aplicación de la safinamida a la práctica clínica se sustenta en evidencias clínicas ofrecidas por estudios de clase I (tablas 1 y 2)⁵⁻⁷. El primer estudio (estudio 016) observó una mejoría de las fluctuaciones motoras en pacientes con EP ya tratados con levodopa. En la semana 24, el grupo tratado con la safinamida (50 o 100 mg) disminuyó el tiempo *off* en 1,3 h frente las 0,7 h del grupo placebo⁵. También se observó mejoría frente a placebo en impresión clínica global, puntuaciones de UPDRS III y actividades de la vida diaria medidas con la

PDQ-39⁵. En el estudio inicial no se objetivó una mejoría significativa en discinesias, pero la extensión del estudio previo (estudio 018) y varios análisis *ad hoc* y *post hoc* comprobaron que el grupo de pacientes con más discinesias basales sí se benefició del fármaco^{6,8,9} y confirmaron la mejoría en tiempo *on*, calidad de vida y síntomas depresivos^{6,8}. Los resultados de estos estudios se corroboraron en el estudio SETTLE⁷, en una población con características similares a la española.

El interés de este proyecto radica en el desarrollo de una guía de manejo clínico de la safinamida basada en las opiniones de expertos de trastornos del movimiento tras más de un año de experiencia en la práctica clínica española. De este modo se pretende obtener un documento con pautas que faciliten el manejo clínico de la safinamida.

Métodos

Este proyecto se desarrolló en 2 fases: una primera fase que constó de 16 reuniones locales, con la participación de más de 80 neurólogos especialistas en trastornos del movimiento que tuvieran más de un año de experiencia en el

Tabla 1 Principales resultados de eficacia de safinamida

	Estudio 016		Estudio 018		Estudio SETTLE
	50 mg de safinamida	100 mg de safinamida	50 mg de safinamida	100 mg de safinamida	
UPDRS III	-6,1	-6,9	-1,05	-2,13	-3,43
Tiempo <i>on</i> sin discinesias discapacitantes en horas	+1,23	+1,28	+1,01	+1,18	+1,52
Tiempo <i>off</i> en horas	-1,1	-1,2	-0,62	-0,75	-1,65
PDQ-39	-16,4	-28,4	-10,48	-18,36	-3,17

Fuente: Borgohain et al.^{5,6}, Schapira et al.⁷ y EPAR Safinamida¹⁶.**Tabla 2** Principales resultados de seguridad de safinamida

	Datos agrupados de los estudios 016/018/SETTLE		
	Safinamida		Placebo
	50 mg de safinamida	100 mg de safinamida	
Número de pacientes	243	478	497
Cualquier efecto adverso en %	88,5	79,3	78,3
Cualquier efecto adverso grave en %	14,0	12,3	11,5
Retirada debido a efectos adversos en %	9,1	6,1	5,4

Fuente: EPAR Safinamida¹⁶.

manejo del fármaco; una segunda fase que consistió en una reunión nacional, en la que participaron 14 representantes de 14 reuniones locales (2 de los representantes locales no pudieron asistir a la reunión nacional, si bien los coordinadores de la reunión nacional recibieron el acta de las 2 reuniones locales que no estaban representadas para su interpretación).

Las reuniones locales siguieron un guion de trabajo en el que estaban establecidos los principales puntos del manejo clínico de la safinamida para evitar heterogeneidad entre dichas reuniones (tabla 3).

La sesión nacional se desarrolló en 3 bloques: sesión plenaria, trabajo en grupos y conclusiones en plenario. En cada grupo se debatieron los resultados de las sesiones locales y, junto con un moderador, se extrajeron las diferentes conclusiones, expuestas seguidamente en el plenario final.

Tras la reunión nacional se han recopilado las principales conclusiones y se ha redactado esta guía de opiniones de experto sobre el manejo clínico de la safinamida en la práctica clínica española.

Resultados

Los expertos estuvieron de acuerdo en agrupar las conclusiones en diferentes puntos de interés en relación con la EP, tales como las complicaciones motoras y no motoras, los pacientes con insuficiente control sintomático y los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada (EPA). Desde el punto de vista del manejo práctico, se agruparon

los puntos de interés con relación a la dosificación del fármaco, el cambio de otros IMAO-B a la safinamida, el uso concomitante de otros fármacos y la tolerabilidad.

Complicaciones motoras

Todos los expertos coincidieron en afirmar que la presencia de fluctuaciones motoras simples (deterioro de fin de dosis, retraso en el inicio del *on*) es la principal indicación para el uso de la safinamida en la práctica clínica habitual. Hubo también consenso en la idea de que el fármaco resulta más efectivo en pacientes con fluctuaciones leves-moderadas con relación a aquellos que sufren complicaciones graves o complejas. La mayoría de los expertos utilizan este fármaco de manera preferencial en pacientes con una EP al inicio del estadio intermedio, cuando el paciente tiene fluctuaciones leves, o con un grado de evolución intermedia con relación a su uso en pacientes con EPA.

En cuanto a las discinesias, hubo consenso en que por el momento no existe una evidencia científica clara del efecto de la safinamida sobre las discinesias. El único trabajo publicado en este sentido es un estudio *post hoc*⁹. En la experiencia de los expertos, en la mayoría de los casos no se aprecia una reducción de las discinesias tras el uso de la safinamida, ni con la dosis de 50 mg ni con la de 100 mg. En algunos pacientes con discinesias moderadas o graves, el uso de la safinamida se asoció a un empeoramiento. Se considera que este fármaco es, por tanto, un potente agente dopaminérgico y que su efecto antidiscinético no se ha podido confirmar en los ensayos clínicos publicados ni se

Tabla 3 Guion de trabajo en las reuniones locales

¿Qué síntomas clave hacen incluir safinamida en el tratamiento del paciente?

Perfil de paciente y dosis de safinamida

¿Cuál es el perfil del paciente que mejor responde a safinamida? ¿Cómo se inicia el tratamiento? ¿Cuáles son las mejorías que se observan?

¿Hay diferencias de respuesta a safinamida entre diversos perfiles de paciente? ¿Se realiza una aproximación terapéutica diferente?

¿Qué síntomas clave os hacen pensar en el paso de la dosis de 50 a 100 mg?

¿Cómo se realiza el paso de la dosis de 50 a 100 mg?

¿Aparecen efectos adversos tras este cambio de dosis? ¿Cuáles? ¿En qué perfil de paciente? ¿Cómo los manejaís?

Safinamida vs. rasagilina

¿Cuáles son los factores clave para cambiar rasagilina por safinamida?

¿Cómo se realiza el cambio? ¿Qué mejoras se observan con este cambio?

¿Se han encontrado efectos adversos? ¿Cómo los habéis manejado?

Si hay pacientes que no han aceptado bien el cambio, ¿cuáles han sido los motivos?

Safinamida y fármacos concomitantes

¿Cuál es la experiencia del uso concomitante de safinamida con antidepresivos?

¿Qué fármacos antidepresivos? ¿Cuáles son las dosis máximas utilizadas?

Safinamida y efectos adversos

¿Qué efectos adversos habéis encontrado?

¿Hay diferencias entre las dosis?

¿Cómo habéis manejado los efectos adversos? ¿Se resuelven?

ha objetivado por el momento en las dosis habituales en la práctica clínica.

En consecuencia, el perfil de paciente ideal para el uso de la safinamida sería aquel con fluctuaciones leves o moderadas y sin discinesias o con discinesias leves o no molestas. Se consensúa que en el caso de que se agraven las discinesias tras el inicio de la safinamida, la medida que se aconseja es la reducción de otros agentes dopaminérgicos como levodopa o, especialmente, agonistas dopaminérgicos, ya que de esta manera el paciente puede beneficiarse de los efectos dopaminérgicos de la safinamida al mismo tiempo que se reducen las dosis de otros fármacos y probablemente se minimiza, por tanto, el riesgo de efectos adversos y se optimiza la respuesta clínica.

Síntomas no motores

Existen publicaciones de análisis *post hoc* sobre la posible utilidad de la safinamida con relación al tratamiento del dolor^{10,11} o la depresión¹² asociados a la EP. Algunos asistentes refirieron casos de mejoría de estos síntomas no motores tras el uso de la safinamida, tales como mejoría de la fragmentación del sueño, mejoría del dolor, mejoría del estado de ánimo, etc. Se considera que sería de gran interés el diseño y ejecución de estudios prospectivos que pudieran realmente verificar la eficacia de este IMAO-B para el tratamiento de estos problemas tan comunes en la EP.

Paralelamente, diversos expertos resaltaron el interés de la safinamida en el manejo terapéutico en pacientes con trastorno de control de impulsos. En este sentido, y aunque no existen por el momento trabajos publicados, se consideró que el inicio de este fármaco permite, en algunos casos, la reducción de dosis o la retirada de agonistas dopaminérgicos, que, como es sabido, son los

principales causantes de este problema clínico de primera magnitud.

Insuficiente control sintomático

Algunos de los neurólogos participantes utilizaron esta molécula en pacientes que no presentaban fluctuaciones motoras o no motoras o que eran apenas perceptibles, pero que, sin embargo, declaraban estar permanentemente durante el día en una condición clínica subóptima. Esta condición es referida de manera habitual de muy diversas maneras: es frecuente el comentario de que, aun en ausencia de fluctuaciones, los pacientes se sentían más ágiles, funcionales, activos, etc., en meses previos y de que perciben una mengua global en su estado físico. En estas circunstancias, la introducción de la safinamida, aun sin claras fluctuaciones, ha supuesto en determinados casos una mejoría de los aspectos globales antes mencionados de manera sostenida en el tiempo. Este hecho podría significar una indicación adicional de la safinamida en la práctica clínica aparte de lo referido en la ficha técnica. De hecho, los estudios iniciales revelaron efectos antiparkinsonianos directos medidos a través de la UPDRS que avalarían este razonamiento y esta experiencia clínica¹³.

Enfermedad de Parkinson avanzada

El concepto de EPA se refiere fundamentalmente a aquella fase de la enfermedad en la que el tratamiento de primera línea optimizado no proporciona un adecuado control motor. Este concepto también se utiliza en pacientes que con el tiempo dejan de obtener beneficio adecuado del tratamiento, tanto por la aparición de complicaciones motoras invalidantes como por la aparición de síntomas que no responden al tratamiento dopaminérgico, como

trastornos del equilibrio y de la marcha o deterioro cognitivo. En otras ocasiones se ha utilizado este término como requisito para la indicación de estimulación cerebral profunda, infusión continua de apomorfina subcutánea o infusión intestinal de levodopa/carbidopa, debido a la existencia de fluctuaciones no controlables con terapias convencionales.

La pregunta que se realizaron los expertos fue en referencia al posible uso de la safinamida en este subgrupo de pacientes con EPA. La experiencia de los especialistas, en general, fue que, si bien el fármaco es bien tolerado en este grupo de pacientes, su eficacia clínica es menor por razones obvias. Algunos asistentes indicaron que podría haber cierta mejoría de síntomas como el bloqueo de la marcha y mejor rendimiento cognitivo tras el uso de la safinamida. Se concluyó que sería de gran interés estudiar de manera prospectiva la posible eficacia de este fármaco en dichos aspectos concretos. En ningún caso la existencia de EPA constituye una contraindicación para el uso de la safinamida, dado que el perfil de tolerabilidad es muy bueno incluso en estos pacientes.

Dosificación del fármaco en el inicio del tratamiento

En este punto hubo disparidad en cuanto a los pareceres de cómo proceder. La mayoría de los participantes inician la medicación a dosis de 50 mg y, en el caso de que no aparezcan efectos adversos o bien de que la eficacia esperada no se haya logrado, aumentan en un segundo tiempo la dosis diaria a 100 mg, tal como se especifica en la ficha técnica². Una proporción de los participantes aseguraron iniciar directamente la mediación a dosis de 100 mg con la justificación científica de que no existieron diferencias significativas en los estudios realizados más relevantes en cuanto a efectos adversos. Se consideró, atendiendo a la literatura^{6,9}, que la dosis de 100 mg tiene una acción antidiscinética con mayor probabilidad, dado que a esa dosis probablemente se desarrollan de manera más completa los posibles efectos antiglutamatérgicos. Se coincidió en la necesidad de estudios prospectivos que corroboraran esta posibilidad con la dosis de 100 mg o incluso con dosis mayores (hasta 200 mg, como muestran los estudios en EP inicial^{13,14}) e incluso con dosis mucho más altas de las utilizadas en la EP, dado que en estudios previos con relación a la eficacia del fármaco como antiepiléptico se demostró un buen perfil de seguridad a dosis de hasta 300 mg¹⁵.

Cambio de otros IMAO-B a la safinamida

Hubo cierta variabilidad de opiniones en cómo se debe proceder en la sustitución de rasagilina por la safinamida, ya que estos fármacos no deben utilizarse conjuntamente por la posible potenciación de efectos indeseables. Una mayoría de los participantes refirió que en principio seguían las recomendaciones de la ficha técnica, realizando un periodo de lavado de 2 semanas de rasagilina antes del inicio de la safinamida. Sin embargo, aproximadamente la mitad de los participantes declararon efectuar un cambio *overnight*, es decir de un día para otro, sin periodo de lavado, y que no habían percibido problemas con relación a este

proceder. Un tercer grupo de participantes apoyó una actitud intermedia, ya que en su experiencia habían ido reduciendo el periodo de lavado de rasagilina de 2 semanas a una semana o a unos pocos días sin la aparición de ningún problema.

Se consensó que el riesgo de efectuar un periodo de lavado largo de rasagilina puede inducir empeoramiento del parkinsonismo en los pacientes antes de que se inicie la administración de la safinamida.

Sin duda, la práctica clínica permitirá esclarecer de manera óptima la mejor forma de proceder, si bien la tendencia general parece ser que progresivamente se tiende a un cambio de un día para otro o con un periodo de lavado muy corto de rasagilina.

Tolerabilidad

En general, el fármaco se consideró muy bien tolerado. Los asistentes no manifestaron haber observado la presencia de efectos adversos graves tras el uso de la safinamida. Se relataron casos puntuales en los que los pacientes aquejaron cefalea, somnolencia, malestar general, confusión, nerviosismo o epigastralgia. En general, se recomendó que, ante la aparición de cualquier problema médico que el paciente asocie a la introducción del fármaco, se contacte con el médico de referencia para proceder a la evaluación clínica de la posible relación causal y temporal.

Un capítulo especial que mereció mención es el de la aparición de discinesias tras el uso de la safinamida. En este sentido las recomendaciones han sido las siguientes:

En el caso de que el aumento de discinesias se produzca con la dosis de 50 mg al día, se puede aumentar la dosis a 100 mg con la finalidad de comprobar si existe un posible efecto antidiscinético con relación a su efecto antiglutamatérgico.

En segundo lugar, como ya se ha mencionado, intentar el ajuste del resto de la medicación antiparkinsoniana «a la baja», especialmente de los fármacos que puedan ocasionar mayores efectos adversos como los agonistas dopaminérgicos, o incluso reducción de las dosis globales de levodopa.

Uso concomitante de otros fármacos

Según la ficha técnica, antes de iniciar el tratamiento con la safinamida en pacientes en tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), se debe considerar un periodo de reposo farmacológico correspondiente a 5 semividas del fármaco. Sin embargo, los expertos afirmaron que no han observado síndromes serotoninérgicos con el uso concomitante de ISRS en la práctica clínica. Se considera una combinación segura tanto con todos los inhibidores de la recaptación de la serotonina y con fármacos duales (inhibidores serotoninérgicos y norrenérgicos) como con los antidepresivos tricíclicos clásicos. Algunos presentes reclamaron especial atención con fluvoxamina y fluoxetina, siguiendo la recomendación oficial. Aunque no se hayan observado efectos adversos derivados del uso concomitante de la safinamida y antidepresivos, se recomendó informar al paciente de que, ante la presencia de síntomas disautonómicos importantes o fiebre, reclame

de inmediato asistencia médica. De igual manera se aconsejó que, en pacientes que reciban dosis más altas de lo habitual de antidepresivos de cualquier familia debido a trastornos psiquiátricos específicos, se debe consensuar el uso de la safinamida con el psiquiatra de referencia del paciente.

No se recomendó el uso de la safinamida con fármacos simpaticomiméticos (descongestionantes nasales). También se aconseja una precaución especial y advertencia al paciente de la posibilidad de interacciones con el uso simultáneo de dextrometorfano, tramadol y meperidina.

Asimismo, se debe tener precaución cuando la safinamida se administra de forma conjunta con metformina, aciclovir y ganciclovir, ya que la exposición a dichas sustancias puede verse incrementada.

Por tanto, se concluyó que se puede inicialmente asociar a los fármacos descritos con excepción de los mencionados y a todos los fármacos antiparkinsonianos a excepción de los IMAO-B.

Conclusiones y discusión

Este artículo expresa la experiencia, opinión y las propuestas del grupo de expertos que ha participado en este consenso. La evidencia científica más contundente hace referencia a la utilidad de la safinamida en la disminución del tiempo *off* en pacientes con fluctuaciones motoras, en lo cual hubo consenso absoluto ente los asistentes. De igual manera, las fluctuaciones no motoras, tales como dolor, ansiedad, parestesias, cansancio, etc., pueden también verse beneficiadas del uso de este fármaco. Los pacientes que mejor responden o, por así decirlo, los pacientes ideales para recibir este tratamiento, son aquellos con EP con fluctuaciones leves-moderadas. También puede resultar eficaz en otro tipo de pacientes con una enfermedad más complicada o avanzada por la capacidad de beneficiarse de los mismos aspectos así como de reducir la medicación concomitante que pudiera inducir efectos adversos, especialmente el trastorno de control de impulsos u otros síntomas psiquiátricos derivados del uso de agonistas dopaminérgicos, sobre todo. Existe respuesta positiva en determinados pacientes con EP avanzada en tratamiento con terapias especiales, tales como infusión de gel de levodopa/carbidopa intestinal o estimulación profunda, pero que aún manifiestan la existencia de fluctuaciones motoras. Por tanto, en resumen, la mejora más evidente que ofrece el fármaco es el incremento del tiempo en fase *on* en cualquiera de las situaciones descritas. Se trata de un fármaco en general muy bien tolerado, con un perfil de efectos adversos favorable frente a placebo.

Son necesarios nuevos estudios para perfilar más sutilmente y con más profundidad la eficacia del fármaco en diversas situaciones asociadas habitualmente a la EP. Estas investigaciones deberían ser diseñadas en forma de estudios a doble ciego, aleatorizados y multicéntricos, si bien no se desprecia en absoluto la realización de estudios menos ambiciosos en fase IV (poscomercialización) en los que se investiguen de manera prospectiva aspectos clínicos específicos; entre ellos, se han destacado ideas tales como el papel del fármaco en la mejora global de la calidad de vida

de los pacientes o aspectos más concretos como la mejora de la calidad del sueño o del dolor; de hecho ya existen algunas evidencias que favorecen la posibilidad de que la safinamida pudiera tener cierta utilidad en el tratamiento del dolor parkinsoniano¹⁰.

Debe profundizarse en el posible efecto de la safinamida en la mejoría de las discinesias a dosis más altas de las habitualmente utilizadas.

Es también de interés de estudiar el posible efecto beneficioso de este fármaco, dado su perfil antilutamatérgico, en aspectos clínicos con escasa respuesta a la terapia dopaminérgica como son el trastorno de la marcha, bloqueos en fase *on* y síndrome de piernas inquietas.

Conflicto de intereses

Este artículo no tiene ningún conflicto de interés directo y representa la opinión personal de los autores.

Los autores han recibidos honorarios por la asistencia a las reuniones por parte de Zambon, S.A.U.

Bibliografía

1. Caccia C, Maj R, Calabresi M, Maestroni S, Faravelli L, Curatolo L, et al. Safinamide: From molecular targets to a new anti-Parkinson drug. *Neurology*. 2006;67:S18–23.
2. XADAGO® (safinamide). Summary of product characteristics.
3. Caccia C, Rossetti SP, Anand S. Safinamide: Modulation of dopaminergic and glutamatergic system. *Mov Disord*. 2008. S22, S23.
4. Kulisevsky J. Emerging role of safinamide in Parkinson's disease therapy. *Eur Neurol Rev*. 2014;9:1–8.
5. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord*. 2014;29:229–37.
6. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt MH, Chirilineau D, et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29:1273–80.
7. Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, Jankovic J, Jost WH, Kenney C, et al. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with parkinson disease and motor fluctuations: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2017;74:216–24.
8. Olanow CWSF. Safinamide: A new therapeutic option to address motor symptoms and motor complications in mid- to late-stage Parkinson's disease. *Eur Neurol Rev*. 2016;11:2–15.
9. Cattaneo C, Ferla RL, Bonizzoni E, Sardina M. Long-term effects of safinamide on dyskinesia in mid- to late-stage Parkinson's disease: A post-hoc analysis. *J Parkinsons Dis*. 2015;5:475–81.
10. Cattaneo C, Barone P, Bonizzoni E, Sardina M. Effects of safinamide on pain in fluctuating Parkinson's disease patients: A post-hoc analysis. *J Parkinsons Dis*. 2017;7:95–101.
11. Cattaneo C, Kulisevsky J, Tubazio V, Castellani P. Long-term efficacy of safinamide on Parkinson's disease chronic pain. *Adv Ther*. 2018.
12. Cattaneo C, Muller T, Bonizzoni E, Lazzeri G, Kottakis I, Keywood C. Long-term effects of safinamide on mood fluctuations in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2017;7:629–34.

13. Stocchi F, Borgohain R, Onofrj M, Schapira AH, Bhatt M, Lucini V, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of safinamide as add-on therapy in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 2012;27:106–12.
14. Schapira AH, Stocchi F, Borgohain R, Onofrj M, Bhatt M, Lorenzana P, et al. Long-term efficacy and safety of safinamide as add-on therapy in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20:271–80.
15. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). *Epilepsy Res.* 2004;61:1–48.
16. EPAR Xadago [consultado 12 Dic 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002396/WC500184967.pdf.