

La enfermedad de Parkinson (EP) está entre las enfermedades neurodegenerativas más comunes de lenta progresión caracterizada por temblor de reposo, rigidez, bradicinesia, e inestabilidad postural. Afecta 1-2% de las personas mayores de 60 años ó 110 personas por cada 100.000 habitantes en Estados Unidos, aunque la etiología permanece sin encontrarse en la mayoría de los pacientes; se relaciona con la pérdida del neurotransmisor dopamina en el estriatum y a la pérdida de neuronas de la pars compacta de la sustancia nigra y locus ceruleus y la presencia de cuerpos de inclusión citoplasmático eosinofílicos llamados cuerpos de Lewy. Aunque el diagnóstico en vida es clínico, se puede apoyar con la tomografía por emisión de positrón con fluorodopa {¹⁸F} (PET) la cual muestra reducción de la actividad dopa en todos los pacientes especialmente en el putamen. Aún cuando no existe curación, en la última década se han logrado grandes avances en el manejo sintomático de la EP.

Cuando se habla de nuevos tratamientos en la EP hay que hacer referencia a la Levodopa, desde su introducción hace más de 30 años continua como la piedra angular en el tratamiento, por el momento no existe todavía medicación que la sustituya. Desde el punto de vista clínico, los avances que se han llevado a cabo tienen el propósito de optimizar la dopamina endógena que en etapas iniciales de la enfermedad se continua secretando, mejorar la utilización de la Levodopa administrada, prevenir complicaciones motoras, mediante el uso de agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la COMT y los progresos en el manejo quirúrgico de pacientes debidamente seleccionados.

La vida media plasmática de la Levodopa es de 1 a 2 horas y la consecuencia es un breve aumento en la dopamina cerebral, lo cual conlleva a una mejoría clínica corta. La vida media corta de la levodopa es el resultado de la rápida absorción y el rápido metabolismo a través de la descarboxilación llevada a cabo por la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (DCAA) y la O-metilación por la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Es así como inhibidores de la DCAA (carbidopa y benserazide) se usan rutinariamente en conjunción con la levodopa, lo cual incrementa su biodisponibilidad pero no su vida media plasmática. Con el tiempo y la experiencia se han observado patrones de respuesta al tratamiento con Levodopa; en etapas iniciales hay estabilidad y mejoría de síntomas con dosis de una a tres veces al día, después de 2 a 5 años 50% de los pacientes presentan cambios en la respuesta al tratamiento con Levodopa aparecen fluctuaciones de corta duración y relacionadas con aparición o aumento de síntomas al finalizar la acción de la Levodopa, efecto de fin de dosis, con la progresión de la enfermedad y los años de tratamiento hay empeoramiento de las fluctuaciones; a los 10 años de tratamiento con Levodopa 100% de los pacientes presentan algún grado de fluctuaciones,

como fluctuaciones motoras (de fin de dosis “*wearing-off*”, fenómenos de encendido “on” y apagado “off”), discinesias (coreicas y diatónicas), fluctuaciones no motoras (sensoriales, autonómicas y cognitivas o psiquiátricas). La causa básica de estas complicaciones motoras es la pérdida del tono regulador dopaminérgico del estriatum y la sustitución no fisiológica de la terapia con Levodopa.

Mientras que el inhibidor de la DDC incrementa significativamente (al menos 10 veces) la biodisponibilidad de la levodopa en el cerebro, su uso cambia el metabolismo a la vía de la COMT, la cual convierte 90% de la levodopa administrada por vía oral en un metabolito inactivo. Incluso con el inhibidor de la DDC, la entrega de la levodopa permanece baja y variable, permitiendo una estimulación dopaminérgica intermitente en el estriatum, lo cual se piensa es causante de las complicaciones motoras especialmente de las discinesias.

Una importante aproximación para el tratamiento de las fluctuaciones motoras en particular el “*wearing off*” consiste en tratar de prolongar la vida media de la levodopa y así obtener niveles plasmáticos más estables.

Esta fue la razón para que en la década de los 80's se desarrollaran las preparaciones de levodopa de liberación controlada, sin embargo, los resultados clínicos a la fecha han sido poco satisfactorios.

Preparaciones de levodopa de liberación controlada más inhibidores de DCAA lentifican la absorción y como consecuencia prolongan el aumento de la levodopa plasmática, sin embargo, este efecto se logra a expensas de un decremento en la biodisponibilidad y a picos de levodopa poco predecibles.

Una nueva clase de drogas que permita extender la duración del efecto de la levodopa, los inhibidores de la COMT, están en el mercado desde 1997. Son dos inhibidores reversibles de la COMT, tolcapone (Tasmar) y entacapone (Comtan en Estados Unidos, Contess en Europa, Comtade en Colombia), los cuales previenen que la ampliamente distribuida enzima COMT transfiera un grupo metilo de la S-Adenosilmetionina al grupo hidroxilo, en la posición 3 del anillo de benzeno de la levodopa o dopamina. La O-metilación de la levodopa previene su conversión en 3-O-metildopa, incrementando la biodisponibilidad y la captación estriatal de la levodopa que se convierte en dopamina donde la O-metilación también es uno de los pasos en su inactivación metabólica central.

Los inhibidores de la COMT lentifican la eliminación de la levodopa del plasma prolongando la vida media e incrementan el área bajo la curva (AUC) sin alterar el tiempo para el pico plasmático o la concentración máxima. Esta alteración farmacocinética puede ser una ventaja que permite no incrementar las dosis de levodopa y por lo tanto, puede evitar así otros efectos negativos a los que conlleva el aumento de los picos de concentración como son las discinesias.

Tolcapone difiere de entacapone por ser un inhibidor más potente de la COMT periférica y por que también penetra al cerebro para inhibir la COMT cerebral, pero este último paso es menos claro; se desconoce si la inhibición de la COMT cerebral afecta la duración de la acción sináptica de la dopamina, el hecho de que la administración aislada del tolcapone carece de acción antiparkinsoniana, sugiere que la inhibición central de la COMT es muy pequeña. El beneficio teórico de reducir la formación de 3-O-metil dopa, un inhibidor del transporte del levodopa en el cerebro, probablemente sea insignificante desde el punto de vista clínico.

Los cambios farmacocinéticos inducidos por inhibición de la COMT disminuyen la dosis diaria de levodopa por la reducción en cada dosis y/o incremento en los intervalos de administración. Con dosis repetidas de levodopa cada 2 a 6 horas en presencia de inhibidores de la COMT la concentración plasmática media se incrementa proporcionalmente más que los picos de concentración, a pesar de la reducción en la dosis de levodopa; debido a esta lenta eliminación de la levodopa, la duración del efecto antiparkinsoniano se prolonga.

Las dosis de los inhibidores de la COMT no se titulan, se comienza con dosis de 100 mg de tolcapone 3 veces por día a intervalos de 6 horas y podrá incrementarse hasta 200 mg. tres veces por día, pero con esta dosis solo se logra un leve aumento en los efectos deseados de la levodopa. El entacapone se suministra en dosis de 200 mg. con cada dosis de levodopa, entre 3 y 10 veces por día.

Los efectos clínicos de la inhibición de la COMT son aparentes inmediatamente para el paciente. La función motora se mejora, se incrementan los períodos "on" y los "off" se disminuyen. Los efectos adversos aparecen en relación a la estimulación dopaminérgica, como son el aumento de las discinesias, o hipotensión ortostática, náuseas, en las cuales el médico puede anticiparse a este efecto reduciendo de entrada la dosis de la levodopa en 20 a 30%, al adicionar un inhibidor de la COMT; otra forma de prevenir estas complicaciones es aumentar el intervalo de las dosis.

Los inhibidores de la COMT pueden además, causar diarrea, coloración de la orina, dolor abdominal de intensidad leve a moderada, que mejora al bajar la dosis. El tolcapone se ha asociado, en algunos casos, a aumento de la concentración de enzimas hepáticas y en tres casos a hepatitis fulminante, por otro lado, un síndrome similar al Síndrome Neuroléptico Maligno ha sido observado después de la reducción o la retirada del tolcapone. Estos efectos indeseados hicieron que este medicamento fuera retirado del mercado en 1998 quedando indicado solo para pacientes con fluctuaciones motoras que no tengan otra alternativa de mejoría y bajo una estricta vigilancia médica.

Inhibidores de la COMT asociados a otras drogas antiparkinsoniana

Los inhibidores de la COMT son bien tolerados cuando se asocian a Levodopa carbidopa y levodopa benserazide en presentación estándar y de liberación controlada con incremento del efecto "on" que va de 30 a 48 minutos, es decir que el efecto de la levodopa sola se prolonga de 76 a 126 minutos cuando se asocia a entacapone. También hay una buena tolerancia cuando levodopa más un inhibidor de la COMT se asocia con agonistas dopaminérgicos y la selegilina, que también extiende el efecto de la Levodopa (Figura 1).

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores de la COMT con apomorfina, ya que esta droga es un sustrato potencial para la O-metilación, así como tampoco administrar con medicamentos catecol derivados como son la epinefrina y el isoproterenol.

El entacapone ha sido probado en más de 80.000 pacientes con EP y en ninguno

de ellos se ha reportado hepatitis fulminante o algún tipo de síndrome parecido al neuroléptico maligno, como tampoco se ha observado aumento de las enzimas hepáticas, lo cual sugiere que la toxicidad hepática observada con tolcapone no es relativa un efecto de los inhibidores de la COMT. La incidencia de anormalidades en las enzimas hepáticas en los grupos placebo y los que han recibido entacapone son indistintas (aproximadamente 0.4%), lo cual reafirma que con el uso del entacapone, no se requiere monitoría hepática, independientemente de que se metabolice en el hígado, en unos pocos metabolitos, los cuales se eliminan por la bilis y por vía urinaria. Su vida media es de 1.6 a 3.5 horas.

A raíz de la brusca suspensión de la comercialización del Tolcapone en el mercado europeo, muchos pacientes debieron ser cambiados en forma apresurada al entacapone, encontrándose una buena tolerancia al cambio, pero también permitió determinar que el tolcapone fue superior en prolongar los períodos “on” y en disminuir los períodos “off” en 15 y 16% respectivamente, mientras que para el entacapone fue 8 y 7%; de todas formas se logró prolongar con el uso crónico del entacapone los períodos “on” de 44% a 77% y la duración del efecto de la levodopa en 56%. Por otra parte, algunos estudios han mostrado que los pacientes tratados con tolcapone presentaron menos discinesias que los tratados con el entacapone. Lo cual permitió proponer que:

1. Si la función hepática se monitorea adecuadamente, el tolcapone podrá encontrar su lugar en el tratamiento de las complicaciones severas (“on” “off”, discinesias)
2. Mientras que el entacapone indicado tempranamente, serviría para prevenir las fluctuaciones motoras.

Estas interesantes conclusiones deberán ser sometidas a mayores estudios para poder ser puestas en práctica.

Conclusiones

La Levodopa continúa siendo el tratamiento de elección en la enfermedad de Parkinson, sin embargo, para que la droga alcance el cerebro en suficiente cantidad, la dopadecarboxilasa debe ser inhibida periféricamente para evitar que la levodopa se inactive. Es así como una combinación de levodopa más carbidopa, ha sido el tratamiento básico para la EP por muchos años, sin embargo, esta combinación lleva a que los niveles de 3-O-metildopa en el plasma y cerebro se aumenten muchas veces por encima de los niveles de Levodopa, lo cual llega a ser peligroso.

Una nueva aproximación al tratamiento de la EP es la inhibición de la COMT, con tolcapone y entacapone; el primero tiene suspendida la comercialización a causa de la toxicidad hepática y el segundo, disponible en el mercado mundial, ejerce su efecto básicamente a nivel periférico, decreciendo los niveles plasmáticos de 3-O-metil levodopa e incrementando los de la levodopa, lo que trae como resultado una respuesta motora más prolongada, pero, también prolonga la duración de las discinesias en pacientes con fluctuaciones de “fin de dosis”, lo cual puede manejarse en estos pacientes disminuyendo las dosis de levodopa. Este es el mismo manejo que se da a otros efectos adversos de tipo dopaminérgico donde adicionalmente

puede prolongarse el intervalo entre dosis.

Se recomienda administrar el entacapone conjuntamente con la levodopa ya que las características farmacocinéticas de ambos medicamentos son similares.

No existe hepatotoxicidad y no se requiere monitoreo hepático por el uso del entacapone, ya que se ha demostrado que carece de este efecto, que fue el que llevó al retiro del mercado al tolcapone y que hoy día se mantiene por fuera sin que sepamos qué está haciendo la casa productora para reintroducirlo a la comercialización

Bibliografía

- **Hanson M, Gálvez-Jiménez N.** Catechol-O-Methyltransferase Inhibitors in the Management of Parkinson's disease. *Seminars in Neurology* 2001; 21:15-22.
- **Durif F, Devaux I, Pere JJ, Delumeau JC.** Efficacy and tolerability of entacapone as adjunctive therapy to Levodopa in patients with Parkinson's disease and end of dose deterioration in daily medical practice: A... *European Neurology* 2001; 45:111.
- **Olanow CW, Watt RL, Koller WC.** An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): Treatment Guidelines. *GNeurology* 2001; 56 (III suppl 5).
- **Onofris M, Thomas A, Iacono D, Di Iorio, Bonnani L.** Switch-over from tolcapone to entacapone in severe Parkinson's disease. *European Neurology* 2001; 46:11.
- **Siegel A.** Neuroleptic malignant - like syndrome and acute hepatitis during tolcapone and clozapine medication. *European Neurology* 2001; 46:158.
- **Marjama-Lyons J, Koller WC,** Parkinson's disease. *Geriatrics* 2001; 56: 24-35.
- **Piceini P, Brooks DJ, Korpelak, Pavese N.** The Catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitor entacapone enhances the pharmacokinetic and clinical response to sinemet CR in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and psychiatry* 2000; 68:589.
- **Olanow W.** Tolcapone and hepatotoxic effects. *Archives of neurology.* 2000; 57:263.
- **Gasser VE, Jorga K, Crevoisier C, Hovens SE, Van Giersbergen PL.** COMT inhibition by tolcapone improves Levodopa pharmacokinetics when combined with a dual release formulation of levodopa /benserazide. A novel principle in the treatment of Parkinson's disease. *European Neurology.* 1999; 41:206-11.
- **Rabasseda X.** Perspectives in the treatment of Parkinson disease: COMT inhibitors open up new treatment strategies. *Drugs of today* 1999; 35:701-717.
- **Hornykiewicz O.** Biochemical aspects of Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51(suppl. 2):S2-S9.
- **Nutt JG.** Catechol-O-methyltransferase inhibitors for treatment of Parkinson's disease. *Lancet.* 1998; 351: 1221:1222.
- Chase In: Levodopa therapy: Consequences of the nonphysiologic replacement of dopamine. *Neurology* 1998; 50 (Suppl 5): 517-525.
- **Nutt JG, Carter JH, Lea ES, Woodward WR.** Motor fluctuations during continuous Levodopa infusions in patients with Parkinson's disease. *Mov disord* 1997; 12.
- **Dingemause J.** Catechol-O-methyltransferase inhibitor: Clinical potential in the treatment of Parkinson's disease. *Drugs development research* 1997; 42:1-25.
- **Jorga KM, Sedek G, Fotteler B.** Optimizing levodopa pharmacokinetics with multiple tolcapone doses in the elderly. *Clin-Pharmacol Ther* 1997; 62: 300-310.
- Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in Levodopa treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol.* 1997; 42: 747:755.
- **Poewe W, Granata R.** Pharmacological Treatment of Parkinson's disease, in Watts R and Koller W, movement disorders: Neurologic principles and practice First Edition New York, Mc Graw Hill 1997: 201-219.
- **Ruottinem HM, Rinne UK.** Entacapone prolongs Levodopa response in one moth double blind study in Parkinsonian patients with levodopa relative fluctuations. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry.* 1996; 60: 35-40.
- **Davis T, Roznoki H, Burns R.** Effects of tolcapone in Parkinson's patients taking L-dihydroxyphenil-amine/carbidopa and selegiline. *Movements G*
- **Kaakkola S, Gordin A, Mannisto P,** General Properties and clinical possibilities of new selective inhibitor of catechol-O-methyl transferase. *Gen Pharmacol.* 1994, 25: 813-824.
- **Fahn S.** Adverse effects of levodopa, in: Olanow CW, Lieberman AN, editors. The scientific bases for the treatment of Parkinson's disease. Carnforth: Parthenon Publishing Group, 1992; 89-112.