

A. Castro¹
 F. Valldeoriola²
 G. Linazasoro³
 M. C. Rodríguez-Oroz⁴
 F. Stochi⁵
 C. Marín²
 M. Rodríguez⁶
 J. Vaamonde⁷
 P. Jenner⁸
 L. Álvarez⁹
 N. Pavón⁹
 R. Macías⁹
 M. R. Luquín⁴
 B. Hernández¹⁰
 F. Grandas¹¹
 S. Giménez-Roldán¹¹
 E. S. Tolosa²
 J. A. Obeso⁴

Optimización del uso de la levodopa en la enfermedad de Parkinson: papel de la combinación levodopa-carbidopa-entacapona

¹Servicio de Neurología Hospital Xeral de Galicia Santiago de Compostela
²Departament de Neurologia y Laboratori de Neurologia Experimental IDIBAPS, Hospital Clinic Barcelona
³Unidad de Parkinson Clínica Quirón San Sebastián
⁴Área de Neurociencias Clínica Universitaria y Facultad de Medicina Universidad de Navarra Pamplona

⁵Department of Neurology Università La Sapienza Roma
⁶Departamento de Fisiología Universidad de La Laguna Tenerife
⁷Sección de Neurología Ciudad Sanitaria Ciudad Real
⁸Pharmacology Department King's College University Londres

⁹Unidad de Trastornos del Movimiento y Neurociencias Básicas Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN) La Habana
¹⁰Departamento Médico Novartis Farmacéutica Barcelona
¹¹Servicio de Neurología Hospital Gregorio Marañón Madrid

La levodopa continúa considerándose el fármaco más útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP), pero se asocia con la aparición de complicaciones motoras (CM). Estudios experimentales en la rata y el mono indican que el uso de levodopa asociada a benserazida o carbidopa y a entacapona (triple combinación) se asocia con menor incidencia de discinesias. Estudios en pacientes indican que la triple combinación proporciona un estímulo dopaminérgico más estable, acercándose en mayor medida a reponer la estimulación dopaminérgica continua que caracteriza fisiológicamente al sistema nigroestriatal. No existe evidencia de un efecto neurotóxico de la levodopa en la EP. La discrepancia entre los resultados *in vitro* e *in vivo* está principalmente relacionada con la ausencia de células de la glía en los cultivos celulares y bajos niveles de ácido ascórbico. La entacapona bloquea la elevación de homocisteína plasmática inducida por levodopa, lo cual podría ser un mecanismo protector de la muerte celular en la EP.

La aplicación clínica de levodopa-carbidopa-entacapona está indicada en pacientes con «deterioro de fin de dosis». Los estudios experimentales sugieren que la utilización inicial de esta combinación puede reducir la incidencia de CM. Se está llevando a cabo un estudio clínico multicéntrico para analizar esta hipótesis. Provisionalmente se recomienda la asociación levodopa-carbidopa-entacapona cuando se decida añadir levodopa al tratamiento de la EP.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson. Complicaciones motoras. Estimulación dopaminérgica continua. Neuroprotección. Homocisteína.

Neurología 2005;20(4):180-188

Correspondencia: José A. Obeso Clínica Universitaria Avenida Pío XII, 36 31008 Pamplona Correo electrónico: jobeso@unav.es

Recibido el 16-11-04 Aceptado el 7-4-05

Optimization of use of levodopa in Parkinson's disease: role of levodopa-carbidopa-entacapone combination

Levodopa remains the mainstay treatment for Parkinson's disease (PD). Chronic treatment is associated with motor complications (MC) that marred the clinical benefit of levodopa. These problems and experimental data in cell cultures indicating a neurotoxic effect of levodopa have led to the idea of delaying the introduction of levodopa treatment for as long as possible. We here review recent data regarding the mechanism of action of levodopa and its application in clinical practice on the light of the marketing of the combination levodopa-carbidopa-entacapone. Accumulated evidence indicates that MC are mainly the consequence of disease severity governing the degree of dopaminergic depletion and the «pulsatile» dopaminergic stimulation provided by levodopa short plasma half-life. There is no *in vivo* or clinical evidence of a relevant neurotoxic effect of levodopa. In fact, the recent ELLDOPA study may suggest a neuroprotective effect. Entacapone reduces homocysteine plasma levels which could provide a mechanism to reduce cell death in PD.

Currently, the combination levodopa-carbidopa-entacapone is particularly indicated for the treatment of «wearing off» fluctuations. Experimental evidence suggests that early treatment with levodopa-carbidopa-entacapone may substantially ameliorate the incidence of MC. Such a clinical study in «de novo» patients is underway. At present, the combination levodopa-carbidopa-entacapone is indicated when levodopa is judged necessary.

Key words: Parkinson's disease. Motor complications. Continuous dopaminergic stimulation. Neuroprotection. Homocysteine.

INTRODUCCIÓN

La levodopa es indiscutiblemente el fármaco más eficaz en el control sintomático de la enfermedad de Parkinson (EP). El tratamiento con levodopa no sólo ha aumentado la esperanza de vida de los pacientes con EP, acercándola a la de la población normal, sino que también ha cambiado su evolución natural y expresión semiológica^{1,2}. Actualmente resulta excepcional encontrar pacientes completamente inválidos (p. ej., en silla de ruedas o encamados), como ocurría hasta la década de 1970 cuando los tratamientos resultaban poco eficaces. Sin embargo, en las últimas décadas la eficacia terapéutica de la levodopa se ha visto en cierta forma cuestionada, conduciendo a la idea de retrasar el inicio del tratamiento con levodopa tanto como sea posible. Este planteamiento se basa principalmente en el temor a la aparición de complicaciones motoras (CM) y también, en alguna medida, por la posibilidad de que el propio metabolismo dopaminérgico genere radicales libres y moléculas autoxidadas con efecto potencialmente tóxico. Esta revisión, que es el resultado de una reunión de trabajo realizada en La Habana en marzo de 2004*, analiza los datos actuales sobre el mecanismo de acción de la levodopa y su utilización en el contexto de la reciente introducción de la combinación de levodopa, el inhibidor de la dopadecarboxilasa (DDI) carbidopa y el inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) entacapona. Esta presentación aumenta la disponibilidad de levodopa plasmática (incrementando el área bajo la curva) (fig. 1), reduce las oscilaciones en los niveles séricos de levodopa y bloquea el catabolismo de levodopa (fig. 2), reduciendo indirectamente los niveles de homocisteína en sangre. Estos efectos tienen trascendencia conceptual y práctica en la utilización clínica de la levodopa.

COMPLICACIONES MOTORAS: PAPEL DE LA LEVODOPA

La asociación entre uso de la levodopa y la aparición de fluctuaciones motoras y discinesias está bien enraizada en el ambiente neurológico. Este hecho ha llevado al posicionamiento práctico de recomendar el retraso en la utilización de levodopa en los estadios iniciales de la enfermedad con el objetivo de «reservar» el fármaco más eficaz para situaciones de mayor compromiso clínico y de prolongar el tiempo de tratamiento sin CM. Este planteamiento, extendido en la práctica clínica, conlleva el concepto implícito de que el beneficio de la levodopa se reduce (o desaparece) al cabo de varios años de tratamiento y establece una relación causa-efecto entre utilización de la levodopa e inducción de CM.

Las CM ocurren en aproximadamente un 50-80% de pacientes tratados con levodopa al cabo de 5-10 años de tratamiento. Discinesias y fluctuaciones motoras pueden

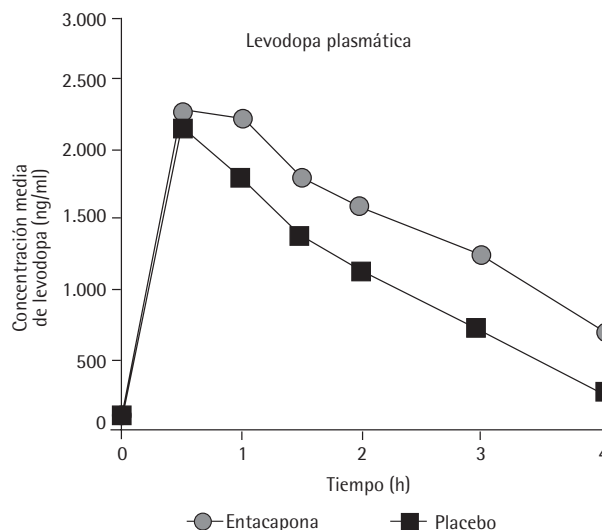


Figura 1 Niveles plasmáticos de levodopa tras la administración de levodopa + carbidopa o tras tratamiento adicional con entacapona.

también observarse con el uso de un agonista dopaminérgico tanto en pacientes como en modelos experimentales de EP^{3,4}, pero su incidencia es claramente menor que en aquellos tratados con levodopa. En la actualidad se considera que los dos factores fundamentales que condicionan la aparición de CM son, por una parte, el grado de depleción o denervación dopaminérgica que viene dado por la intensidad

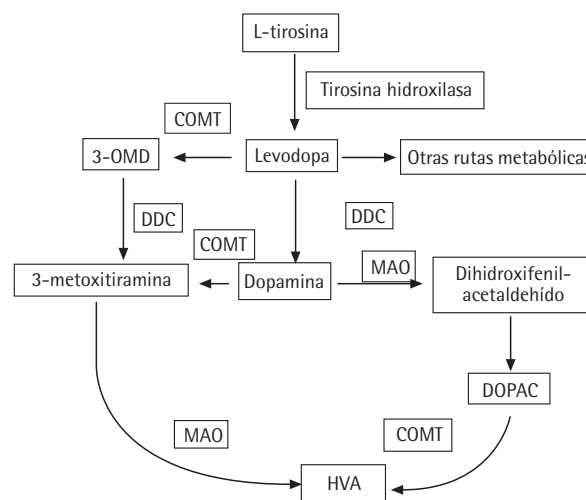


Figura 2 Diagrama de las principales rutas metabólicas de la levodopa y dopamina. El bloqueo de la COMT aumenta la disponibilidad plasmática y cerebral de levodopa y reduce la síntesis de homocisteína. COMT: catecol-O-metiltransferasa; DOPAC: ácido dihidroxifenilacético; MAO: monoaminoxidasa; DDC: dopa decarboxilasa; HVA: ácido homovanílico; 3-OMD: 3-O-metildopa.

*Reunión organizada por el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN) con la ayuda de Novartis España.

del proceso neurodegenerativo, y por otra, la vida media del fármaco administrado (p. ej., levodopa), que condiciona una estimulación pulsátil o discontinua de los receptores dopaminérgicos⁵⁻⁷.

En modelos experimentales de EP, particularmente en el modelo del mono intoxicado con metilfeniltetrahidropiridina (MPTP) y la rata con lesión con 6-hidroxidopamina (6-OHDA), se ha comprobado que la administración del mismo fármaco (p. ej., el agonista D-2, U91356A) indujo discinesias en todos los monos MPTP cuando se administró de forma discontinua (pulsátil), pero sólo en uno de ellos cuando fue utilizado en infusión continuada por vía subcutánea⁸. Esta diferencia se ha constatado también a nivel molecular, encontrándose que la administración de agonistas dopaminérgicos de vida media corta no son capaces de revertir los cambios provocados por la denervación dopaminérgica en el estriado (p. ej., aumento en la expresión de encefalina, reducción en la expresión de sustancia P o dinorfina)^{6,7,9}. Se ha constatado además que la administración discontinua de levodopa ocasiona una hiposensibilidad de los receptores D-1 (vía directa) e hipersensibilidad de los receptores D-2 (vía indirecta), creando un marcado desequilibrio funcional en la actividad eferente del estriado⁹.

Estos cambios funcionales, que se consideran claves en el desarrollo de las CM se evitan o incluso revierten en gran medida cuando se administra el mismo fármaco (p. ej., levodopa o apomorfina) en infusión continua^{10,11}.

La pérdida de neuronas de la sustancia negra *pars compacta* y la consiguiente reducción de las terminales TH+ en el estriado altera notablemente los mecanismos homeostáticos de la sinapsis dopaminérgica. Entre otras anomalías, la pérdida de fibras nigroestriadas se asocia con una marcada reducción en la densidad de la proteína transportadora y recaptadora de la dopamina (DAT) liberada en el espacio sináptico. En el estado parkinsoniano la pérdida de DAT conduce a un marcado, pero relativamente breve (puesto que se cataboliza rápidamente), aumento en la concentración de DAT disponible¹². Se entiende, por tanto, que a mayor intensidad de denervación nigroestriatal más acentuado es el carácter «pulsátil» de la estimulación dopaminérgica inducida por la levodopa estándar¹³, cuya vida media plasmática es de unos 90 min. De esta forma, el uso crónico de levodopa, administrada 3-4 veces al día, en la EP se asocia con modificaciones cíclicas del estado funcional de los ganglios basales^{14,15}, que oscilan entre dos situaciones extremas: a) el estado *off*, caracterizado por hiperactividad de los núcleos de salida y sincronización de la actividad neuronal en la banda de frecuencia beta (15-30 Hz), y b) el estado *on*, caracterizado por hipoactividad de los núcleos de salida y sincronización en la banda de frecuencia gamma alta (> 60 Hz). Se considera que estos cambios repetidos en el estado funcional de los ganglios basales desempeñan un papel fisiopatológico importante en la inducción de discinesias y aparición de períodos *off* insensibles a la medicación¹⁵.

En resumen, el grado de denervación y la estimulación pulsátil asociada con la levodopa estándar son los dos factores más relevantes asociados con el origen de las CM en la EP^{16,17}. Estudios recientes en el modelo de lesión nigroestriada unilateral con 6-OHDA en la rata y el mono con lesión bilateral por MPTP indican que el uso de levodopa asociada a benserazida-carbidopa y a entacapona se asocia con una drástica reducción en la incidencia de discinesias^{18,19}. Estos datos experimentales sugieren que la estabilización en los niveles de levodopa plasmática y mayor homogeneidad de la disponibilidad de dopamina estriatal inducido por la coadministración de entacapona puede reducir en gran medida la aparición de CM típicamente asociadas con la levodopaterapia^{20,21}. Es posible que esta aproximación permita proporcionar un estímulo dopaminérgico más estable, acercándose en mayor medida que cuando se utiliza levodopa estándar a reponer la estimulación tónica que caracteriza la fisiología del sistema nigroestriatal en condiciones normales^{22,23}.

¿ES LA LEVODOPA NEUROTÓXICA? PAPEL DE LA HOMOCISTEÍNA

Toxicidad de la levodopa

El posible efecto neurotóxico de la levodopa y la dopamina surgió en el contexto de estudios llevados a cabo en cultivos de líneas celulares dopaminérgicas, tales como el mesencéfalo ventral de la rata, células PC-12, médula suprarrenal, etc.^{24,25}. En estos trabajos se demostró que la administración de levodopa induce una significativa pérdida de células, principalmente a través de la generación de moléculas tales como quinonas, peróxido de hidrógeno, radicales de hidróxilo y peróxido de hidrógeno²⁶. Estos datos produjeron una notable preocupación en la comunidad científica en la medida que en la EP se produce un aumento del estrés oxidativo que podría ser significativamente aumentado por la levodopa, acelerando el proceso de muerte neuronal²¹. Sin embargo, estudios recientes *in vivo* no han encontrado evidencia de que la levodopa resulte neurotóxica, y de hecho se ha descrito un efecto neurotrófico en el modelo de la rata con lesión por 6-OH-DA²⁶ y un efecto protector ante agentes prooxidantes²⁴. Existe relativo consenso en considerar que la discrepancia entre los resultados *in vitro* e *in vivo* está relacionada con la ausencia de células de la glía en los cultivos celulares y las altas concentraciones de levodopa-dopamina alcanzadas en esa situación asociada con muy bajos niveles de ácido ascórbico^{21,27}. Cuando se corrigen estos factores, la toxicidad de la levodopa en cultivos celulares resulta mucho menor²⁷. Otras moléculas que sufren autooxidación, tales como la apomorfina, 3-O-metil-dopa, tirosina y la propia dopamina, se comportan de igual manera. Por tanto se considera que el efecto tóxico de la levodopa depende esencialmente de las condiciones del sistema sobre el que actúa y no hay evidencia que la levodopa resulte neurotóxica *per se* en *in vivo* en animales sanos²⁸ o en la propia enfermedad de Parkinson²¹.

Levodopa y homocisteína

Es actualmente bien conocido que la evolución a largo plazo de la EP se asocia con la aparición de manifestaciones clínicas ajenas al déficit dopaminérgico, que resultan aún más incapacitantes e invalidantes que los propios síntomas motores clásicos de la EP. Entre estas complicaciones «tardías» de la EP destacan el desequilibrio y los trastornos de la marcha, la alteración de la voz y deglución, la disautonomía y, sobre todo, el deterioro cognitivo que usualmente viene precedido por complicaciones psiquiátricas. En que medida la administración crónica de levodopa pueda tener un papel etiopatagénico en el origen de estos problemas no está formalmente aclarado. En este sentido, un problema concreto asociado con el uso de la levodopa asociada a un inhibidor de la dopa decarboxilasa es la desviación de su metabolismo que de forma indirecta aumenta los niveles de homocisteína en plasma.

El metabolismo de la levodopa administrada conjuntamente con un inhibidor periférico de la dopadecarboxilasa (carbidopa o benserazida) aumenta su disponibilidad central y evita efectos secundarios periféricos, pero favorece la síntesis de homocisteína (fig. 2). La levodopa es metabolizada fundamentalmente por la ruta de la metilación a través de la enzima COMT. La homocisteína es un metabolito derivado de la metilación de la levodopa por esta vía. Esta ruta metabólica emplea S-adenosil metionina (SAM) como donante del grupo metilo, que se convierte en S-adenosil homocisteína (SAH) y subsecuentemente en homocisteína. Las vitaminas B₆, B₁₂ y el ácido fólico participan en la metabolización de la homocisteína, actuando como cofactores en la transulfonación y remetilación de la homocisteína.

Estudios previos han demostrado que pacientes con EP tratados con levodopa presentan niveles elevados de homocisteína en sangre en presencia de niveles normales de vitaminas B₁₂, B₆ y ácido fólico²⁹⁻³¹, existiendo en algunos de ellos una correlación entre los niveles de homocisteína y la dosis diaria de levodopa y los años de tratamiento. El papel fundamental del tratamiento con levodopa en el aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína en los pacientes con EP ha sido demostrado doblemente. Por un lado, Muller et al.³¹ han evidenciado una correlación inversa entre los niveles de homocisteína y los de metionina y SAM, donante del grupo metilo en el proceso de metilación de la levodopa, y un aumento de la 3-OMD derivada del mismo proceso. Por otra parte, los pacientes con EP no tratada muestran niveles normales de homocisteína³². Un estudio reciente ha corroborado el aumento en los niveles plasmáticos de homocisteína en pacientes tratados con levodopa y su disminución en aquellos cotratados con entacapona³³.

Estudios *in vitro* sugieren la participación de la homocisteína en la degeneración neuronal en modelos animales de EP³⁴ y se postula su participación en otras enfermedades neurodegenerativas, particularmente la enfermedad de Alzheimer (EA), y se asocian con una evolución más rápida de la demencia y de la atrofia del lóbulo temporal medial en estos enfermos³⁵.

Los datos disponibles son todavía parciales y limitados, pero apoyan indudablemente la posibilidad de que la elevación de los niveles de homocisteína plasmática derivada del uso de levodopa más inhibidor de la dopa decarboxilasa sea un factor etiopatagénico del deterioro cognitivo en la EP. Este aspecto conlleva un importante componente práctico, cual es la posibilidad de disminuir los niveles plasmáticos de homocisteína con tratamientos farmacológicos, tanto inhibiendo la metilación de la levodopa con inhibidores de la COMT, lo cual es un hecho demostrado experimentalmente, como potenciando su metabolización mediante el tratamiento con cofactores como las vitaminas B₁₂, B₆ y ácido fólico. Dada la importancia y creciente incidencia de demencia en la EP, éste es un tema de indudable interés que requiere estudios definitivos.

Estudios clínicos

Dos estudios recientes^{36,37} han evaluado el efecto de la levodopa sobre la inervación dopaminérgica estriatal en pacientes con EP utilizando técnicas de neuroimagen (tomografía por emisión de positrones [PET] o tomografía computarizada por emisión de fotón único [SPECT]). En ambos estudios se compararon un grupo de pacientes tratados con levodopa con pacientes tratados con un agonista dopaminérgico (ropirinol o pramipexol) inicialmente. El grupo de agonista dopaminérgico podía recibir tratamiento complementario con levodopa de acuerdo con la necesidad clínica de cada paciente. Estas investigaciones tienen el gran valor de que los pacientes fueron adjudicados de forma aleatoria a uno de los dos grupos de tratamiento y que el análisis de las pruebas de imagen también se realizó en situación de «doble ciego». Además, la PET con fluorodopa mide la capacidad de decarboxilación a nivel estriatal y la SPECT con beta-cit marca la DAT, por lo que ambas pruebas están valorando aspectos diferentes del sistema nigroestriatal. El aspecto más vulnerable del estudio es la ausencia de un grupo control, pacientes con EP no tratados durante el mismo intervalo de tiempo, lo cual limita enormemente la interpretación de los resultados.

Ambos estudios describieron que la inervación dopaminérgica se reduce a un ritmo menor en los pacientes tratados con un agonista dopaminérgico que los tratados con levodopa. La interpretación inicial es que se trata de un efecto neuroprotector de los agonistas dopaminérgicos, pero no es posible excluir (por la falta de un grupo control) que el ritmo de deterioro fuese mayor en los tratados con levodopa. Por otra parte, en ambos estudios la incidencia de CM fue menor en el grupo iniciado en tratamiento con un agonista dopaminérgico, pero la mejoría en la escala *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) fue mayor en los tratados con levodopa^{3,38}. Otro estudio reciente (ELLDOPA)³⁹ ha comparado la velocidad de progresión del déficit dopaminérgico en pacientes adscritos de forma aleatoria a un grupo tratado con placebo y a un grupo tratado con levodopa durante un período de 9 meses y tras 2 semanas de suspen-

sión del tratamiento. Los resultados son contradictorios. Por una parte, el estudio con beta-cit SPECT demostró una mayor velocidad de pérdida de terminales nigroestriales en los pacientes que recibieron levodopa comparados con los tratados con placebo. Pero al cabo de 2 semanas sin tratamiento los pacientes tratados con levodopa mostraron una función motora (escala UPDRS en *off*) significativamente mejor que los tratados con placebo. Esta disociación tiene varias interpretaciones, entre las que destacan la posibilidad de que la levodopa acelere la pérdida de terminales dopaminérgicas, pero también podría tener un efecto farmacológico sobre la expresión de DAT, explicando la disociación entre captación estriatal y estado motor³⁹.

En conjunto, por tanto, los datos de estos estudios clínicos muestran un efecto clínico antiparkinsoniano superior de la levodopa y sugieren un posible efecto neuroprotector de los agonistas dopaminérgicos.

UTILIZACIÓN DE LEVODOPA + CARBIDOPA + ENTACAPONA (TRIPLE COMBINACIÓN) EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Generalidades. Resumen de los resultados clínicos

Los datos existentes en la actualidad indican que la administración de levodopa *per se* no resulta en un aumento del proceso neurodegenerativo en la EP y que su papel en el origen de las CM está principalmente relacionado con la estimulación discontinua y «pulsátil» que la presentación estándar conlleva. Se plantea, por tanto, una nueva perspectiva del uso de la levodopa al modularse su disponibilidad y efecto farmacológico con la triple combinación. De acuerdo con los datos existentes la formulación de levodopa-carbidopa-entacapona (Stalevo[®]) presenta una bioequivalencia similar a la de la formulación levodopa-carbidopa más entacapona administradas separadamente y un perfil de efectos adversos similar. Sin embargo, existen ciertas ventajas en la utilización de la triple combinación con respecto a la utilización de levodopa-carbidopa más entacapona en la forma de presentación actual, ya que la nueva formulación es probablemente mucho más cómoda para el paciente sin que condicione un coste económico adicional.

La eficacia y la seguridad de la entacapona administrada en combinación con levodopa y un inhibidor de la dopa-decarboxilasa (IDDC) se evaluó en su momento mediante cinco estudios en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Los estudios se llevaron a cabo en más de 1.000 pacientes con EP que presentaban fluctuaciones motoras de tipo deterioro de fin de dosis, principalmente en Norteamérica y Europa. Se realizaron cuatro estudios de 6 meses de duración (NOMECOMT, SEESAW, UK-Irish y CELOMEN)⁴⁰⁻⁴³ y un estudio de 12 meses (FILOMEN)⁴⁴, todos ellos dirigidos a evaluar la eficacia y la seguridad del levodopa-IDDC combinado con entacapona en comparación con la administración convencional de levodopa-IDDC. Todos incluyeron fases de

extensión abiertas para obtener datos de seguridad y tolerabilidad a largo plazo. En la extensión de seguridad del estudio NOMECOMT, denominada NOMESAFE, se recogieron datos de seguridad y tolerabilidad de la levodopa combinada con un IDDC y entacapona durante un período de 5,5 años y datos de eficacia durante un período de 3 años⁴⁵.

Estos estudios demostraron que la triple terapia producía un mejor control de los síntomas durante todo el día, aumentando de manera significativa el tiempo *on* y disminuyendo también significativamente el tiempo *off*. Asimismo, los pacientes tratados con carbidopa, levodopa y entacapona disfrutaban de una mejor funcionalidad durante todo el día, mostrando un mejor desempeño de las actividades de la vida diaria, tales como caminar, hablar o escribir; una mejoría significativa de las capacidades motoras (agilidad, postura, expresión facial, ausencia de rigidez, ausencia de temblor) y una mejora o mantenimiento de la funcionalidad global (evaluada por los investigadores y por los pacientes). Al final del período de tratamiento de 6 meses la retirada del principio activo entacapona produjo una reducción significativa del tiempo *on* diario en comparación con la retirada del placebo y un aumento significativo del tiempo *off* diario, lo que confirma el efecto clínico beneficioso de la inhibición dual de las vías de metabolización de la levodopa.

Por otra parte, se han llevado a cabo dos estudios clínicos con la triple combinación para evaluar la facilidad de cambio y la tolerabilidad en pacientes que ya estaban tratados con levodopa-IDDC con o sin entacapona añadida.

En el estudio abierto SIMCOM⁴⁶, de grupo único y cruzado, se evaluó en 52 pacientes la facilidad y tolerabilidad de pasar de una preparación de levodopa-IDDC más entacapona a Stalevo[®]. Tras 4 semanas de tratamiento con la triple combinación el estado clínico fue similar o mejor en el 85% de los pacientes evaluados por el investigador y en el 75% de los pacientes evaluados por sí mismos. En conjunto, el 86% de todas las dosis de levodopa usadas previamente al ensayo fueron directamente sustituibles por alguna de las presentaciones disponibles de Stalevo[®] con el mismo contenido en mg de levodopa. La mayoría de los sujetos (69%) prefirieron el tratamiento con la triple combinación o lo consideraron equivalente a su tratamiento previo, siendo más fácil de manejar (por el 84% de los pacientes), de recordar (67%) y de tragar (59%) y también su posología más simple (94%) y su uso más cómodo (84%) que el tratamiento anterior. Incluso la puntuación motora (parte III) y la puntuación total (partes I-III) de la UPDRS en la semana 4 se redujeron de manera significativa en 1,9 ($p < 0,01$) y 2,5 ($p < 0,005$) puntos, respectivamente, con respecto a los valores basales.

Otro estudio abierto presentado en congreso (Brooks D, et al. 7th Congress of the European Federation of Neurological Societies [EFNS], 2003, Helsinki) y pendiente de publicación definitiva incluyó dos grupos paralelos y asignación aleatoria, se llevó a cabo en 200 pacientes que sufrían «deterioro de fin de dosis», pero que en ese momento no tomaban entacapona,

con el objetivo de evaluar la introducción de la Stalevo® respecto a la administración de levodopa-IDDC con entacapona añadida. El estado clínico de más del 80% de los pacientes evaluados era mejor a las 2 semanas en el grupo tratado con la triple combinación en comparación con el 76% del grupo tratado con levodopa-IDDC más entacapona, según el criterio de los investigadores. Las puntuaciones de UPDRS (partes II y III) y total se redujeron en ambos casos, algo más en el grupo con la triple combinación, aunque de manera no significativa. En ambos estudios los efectos adversos fueron calificados de intensidad leve o moderada.

Debe reconocerse que existen todavía algunas limitaciones en la utilización de la triple combinación o efectos concretos que no están definidos. Por ejemplo, se desconoce el papel que pueda desempeñar su utilización para el tratamiento de los problemas nocturnos asociados a la enfermedad de Parkinson. No se pueden administrar más de 200 mg de entacapona por dosis (no se debe dar más de un comprimido de Stalevo® por dosis) ni 2.000 mg de entacapona al día. No se debe fraccionar o triturar los comprimidos de Stalevo® ya que no se garantiza la estabilidad de la mezcla.

Inicio del tratamiento farmacológico

De acuerdo con los datos experimentales y clínicos revisados anteriormente, el desarrollo de complicaciones motoras depende del grado de denervación dopaminérgica estriatal debido a la progresión de la EP y de la administración pulsátil de levodopa. La triple combinación parece capaz de proporcionar una estimulación más continua de los receptores dopaminérgicos respecto a la levodopa estándar. Por tanto, la forma de administración de la levodopa al inicio del tratamiento a un paciente con una EP puede determinar la aparición de complicaciones motoras en el futuro próximo. Sin embargo, debe tenerse presente que no existen todavía estudios clínicos que demuestren la superioridad de la triple combinación levodopa-carbidopa-entacapona respecto a las otras formulaciones de levodopa en cuanto a la reducción del riesgo de desarrollar discinesias. Dicho estudio está en marcha en la actualidad, pero se necesitarán varios años para conocer sus conclusiones. Por este motivo, y basándonos en los datos experimentales que apoyan el concepto de estimulación dopaminérgica continua, se considera que la triple combinación debería utilizarse cuando se plantee la necesidad de terapia con levodopa. No hay datos clínicos para recomendar el número de dosis. Aunque en el modelo animal del mono parkinsoniano con MPTP el régimen de 4 dosis (1 × 4 h) parece el óptimo para conseguir un estímulo continuo⁴⁸, en pacientes con EP podría ser oportuno comenzar con 3 dosis al día hasta disponer de más datos. Este esquema facilitaría el cumplimiento del tratamiento.

El otro gran objetivo que se persigue al iniciar el tratamiento con levodopa es mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes. Los datos experimentales indican que la eficacia antiparkinsoniana de las formulaciones de levodopa (con o sin entacapona) es similar y no hay ninguna base teórica en sentido

contrario. Recientemente se ha publicado un estudio en pacientes estables que comparó el beneficio de la entacapona contra placebo y mostró una significativa mejoría en varias escalas de calidad de vida en los pacientes tratados con la triple terapia comparada con los que recibieron formulaciones estándar de levodopa⁴. En este estudio también se comprobó que los pacientes tratados con levodopa estándar necesitan incrementar las dosis de levodopa en los siguientes meses, algo que no sucede en los que recibieron la triple combinación.

Existen algunos factores prácticos que conviene considerar, pues pueden influir en la toma de decisiones en cuanto al uso de la triple combinación. Por ejemplo, la entacapona puede producir algunas complicaciones, sobre todo digestivas. Sin embargo, estas complicaciones son poco frecuentes y leves, por lo que no deberían en general llevar a un cambio en el planteamiento teórico ni a cambiar la pauta de decisión. El uso de la triple combinación en lugar de las formulaciones estándar de levodopa supondrá un mayor coste. Sin embargo, al considerar el beneficio económico derivado de una menor incidencia putativa de CM el coste global de tratamiento se reduce sensiblemente.

En definitiva, aunque todavía faltan datos clínicos definitivos, la triple combinación ofrece beneficios teóricos sobre las otras formulaciones de levodopa, por lo que parece conveniente utilizarla desde el momento en que se plantee la necesidad de introducir la levodopa en el régimen terapéutico del paciente.

Tratamiento de las complicaciones motoras

Indudablemente la aplicación más concreta y mejor definida de la triple combinación es en pacientes que ya han desarrollado CM. En este apartado se revisan la mayor parte de las eventualidades que concurren en el uso de la triple combinación en el manejo de las CM.

Pacientes con complicaciones motoras controladas o de leve-moderada intensidad clínica que previamente ya estaban tomando levodopa + entacapona

Si el paciente se encuentra estabilizado, de tal manera que no precisan cambios en la medicación, se sugiere plantear al paciente la posibilidad de cambiar a la triple combinación a dosis equivalentes, basado en la mayor comodidad y más fácil cumplimiento en la posología del tratamiento establecido.

Pacientes con complicaciones motoras de gravedad clínica moderada que previamente no estaban tomando entacapona

Se sugiere iniciar la triple combinación con la finalidad de mejorar la situación motora del paciente. En función del

grado de discinesias se mantendrá o reducirá la dosis total diaria de levodopa.

Pacientes con complicaciones motoras graves, de difícil control médico

Si se trata de pacientes que no están recibiendo entacapona en su tratamiento previo se debe investigar la causa de esta decisión. Entre otras razones destaca el haber presentado efectos adversos o haber causado un agravamiento del manejo de las CM: en tales casos no se considerará la administración de la triple combinación. Cuando el paciente no ha probado previamente entacapona se puede intentar la triple combinación teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- En pacientes con discinesias moderadas-graves o incapacitantes se puede intentar añadir la triple combinación fraccionando las dosis de levodopa y manteniendo la dosis diaria total.
- En pacientes con o sin discinesias que estuvieran tomando una dosis de levodopa superior a 800 mg/día se recomienda iniciar el tratamiento con entacapona para ajustar inicialmente las dosis de levodopa necesarias según criterio clínico y posteriormente efectuar el cambio a la triple combinación según las dosis requeridas.

Cuando se trate de pacientes que ya tomaban entacapona previamente se pueden considerar las siguientes posibilidades:

- *Pacientes con discinesias leves.* Se sugiere cambiar a la triple combinación con el criterio de mayor comodidad de administración.
- *Pacientes con discinesias moderadas-graves o incapacitantes.* Se puede intentar añadir la triple combinación fraccionando las dosis de levodopa y manteniendo la dosis diaria total.

Posología y forma de administración

Los comprimidos de Stalevo® deben tomarse por vía oral con o sin alimentos. Sólo puede administrarse 1 comprimido por dosis y no pueden fraccionarse. La dosis diaria recomendada máxima de entacapona es de 2.000 mg, por lo que la dosis diaria máxima de Stalevo® es de 10 comprimidos.

Pacientes que toman levodopa-IDDC y entacapona

Los pacientes que toman entacapona y levodopa-carbidopa en dosis iguales a alguno de los comprimidos de Stalevo® pueden pasar a tomar directamente el comprimido de

Stalevo® correspondiente. Cuando se inicie la triple combinación en pacientes que toman entacapona y levodopa-carbidopa a dosis distintas a las de los comprimidos de Stalevo® se ajustará la dosis hasta alcanzar la respuesta terapéutica deseada, debiendo ser la dosis de Stalevo® lo más parecida posible a la dosis de levodopa total diaria utilizada. Si el paciente se encuentra en tratamiento con entacapona y levodopa-benserazida se suspenderá la dosis de levodopa-benserazida la noche anterior y se empezará a administrar Stalevo® a la mañana siguiente con la dosis de levodopa más parecida a la que venía recibiendo.

Pacientes no tratados actualmente con entacapona

En pacientes con EP y fluctuaciones motoras que toman levodopa-IDDC puede instaurarse Stalevo® en dosis correspondientes a las del tratamiento actual. La entacapona potencia los efectos de la levodopa, por lo que puede ser necesario disminuir la dosis de levodopa en un 10-30% durante los primeros días/semanas de tratamiento.

CONCLUSIONES

La utilización de levodopa en la EP se asocia clásicamente con fluctuaciones motoras y discinesias, cuyo origen está principalmente relacionado con el grado de depleción estriatal y la estimulación discontinua o «pulsátil», causada por la pérdida de los mecanismos homeostáticos de la sinapsis dopaminérgica y la corta vida media plasmática de la levodopa. El uso de levodopa junto con entacapona reduce las fluctuaciones plasmáticas de levodopa y se asocia con una menor incidencia de discinesias en modelos experimentales de EP.

La aplicación clínica de levodopa-carbidopa-entacapona está indicada en pacientes con fluctuaciones motoras, particularmente en aquellos con fluctuaciones predecibles tipo deterioro de fin de dosis o *wearing off*. Se discute la posibilidad de optimizar el tratamiento con levodopa utilizando la triple combinación en pacientes con otras CM en forma de discinesias o fluctuaciones complejas. Los estudios experimentales sugieren que la utilización inicial de la triple combinación puede reducir la incidencia de CM. Se está llevando a cabo un estudio clínico multicéntrico con un alto número de pacientes nunca tratados previamente para analizar esta hipótesis. Mientras tanto se considera razonable sugerir la utilización de la triple combinación cuando se plantee la conveniencia de añadir levodopa al tratamiento de la EP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Chana P, Lera G, Rodríguez M, Olanow CW. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55(11 Suppl. 4): S13-23.

2. Lang AE, Obeso JA. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol* 2004;3:309-16.
3. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 study group. *N Engl J Med* 2000;342:1484-91.
4. Luquin MR, Laguna J, Obeso JA. Selective D-2 receptor stimulation induces dyskinesia in parkinsonian monkeys. *Ann Neurol* 1992;31:551-4.
5. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, DeLong MR, Olanow CW. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with current model. *Ann Neurol* 2000;47:S22-34.
6. Calon F, Grondin R, Morissette M, Goulet M, Blanchet PJ, Bedard PJ, et al. Molecular basis of L-dopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 2000;47:S70-8.
7. Nutt JG, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor stimulation in advanced Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences* 2000;23:S109-15.
8. Blanchet PJ, Calon F, Martel JC, Bedard PJ, Di Paolo T, Walters RR, et al. Continuous administration decreases and pulsatile administration increases behavioral sensitivity to a novel dopamine D2 agonist (U-91356-A) in MPTP-exposed monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:854-9.
9. Morissette M, Goulet M, Soghomonian JJ, Blanchet PJ, Calon F, Bedard PJ, et al. Preproenkephalin mRNA expression in the caudate-putamen of MPTP monkeys after chronic treatment with the D2 agonist U01356A in continuous or intermittent mode of administration: comparison with L-dopa therapy. *Brain Res Mol Brain Res* 1997;49:56-62.
10. Bibbiani F, Constantini L, Patel R, Chase T. Continuous apomorphine administration with novel EVA implants reduces the risk of motor complications compared to pulsatile apomorphine in L-dopa-naïve MPTP-lesioned primates. *Neurology* 2002;60 (Suppl.): 330.
11. Nutt JG, Carter JH, Lea ES, Woodward WR. Motor fluctuations during continuous levodopa infusions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:285-92.
12. Spencer SE, Wooten GF. Altered pharmacokinetics of L-dopa metabolism in rat striatum deprived of dopaminergic innervation. *Neurology* 1984;34:1105-8.
13. De la Fuente-Fernández R, Lu J-Q, Sossi V, Jivan S, Schulzer M, Holden JE, et al. Biochemical variations in the synaptic level of dopamine precede motor fluctuations in Parkinson's disease: PET evidence of increased dopamine turnover. *Ann Neurol* 2001;49:298-303.
14. Lozano AM, Lang AE, Levy R, Hutchinson W, Dostrovsky J. Neuronal recordings in Parkinson's disease patients with dyskinesias induced by apomorphine. *Ann Neurol* 2000;47(Suppl. 1):S141-6.
15. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Marin C, Alonso F, Zamarbide I, Lanciego JL, et al. The origin of motor fluctuations in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. *Neurology* 2004;62(Suppl 1):S17-30.
16. Smith LA, Jackson MJ, Hansard MJ, Maratos E, Jenner P. Effect of pulsatile administration of L-dopa on dyskinesia induction in drug-naïve MPTP treated common marmosets: effect of dose, frequency of administration and brain exposure. *Mov Disord* 2003;18:487-95.
17. Marin CM. Origen de las complicaciones motoras. *Neurología* 2003;18(Suppl. 1):2-10.
18. Jenner P, Al-Bartghouthy G, Smith L, Kuoppamaki M, Jackson M, Rose S, et al. Initiation of entacapone with L-dopa further improves antiparkinsonian activity and avoids dyskinesia in the MPTP primate model of Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58(Suppl. 3):374-5.
19. Marin C, Aguilar E, Bonastre M, Tolosa E, Obeso JA. Early administration of entacapone prevents levodopa-induced motor fluctuations in hemiparkinsonian rats. *Exp Neurol* 2005;192: 184-93.
20. Stocchi F. Prevention and treatment of motor fluctuations. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9(Suppl. 2):S73-81.
21. Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, Albanese A, Bonucelli V, Damier P, et al. Levodopa treatment in Parkinson's disease: current controversies. *Mov Disord* 2004;19:997-1005.
22. Floresco SB, West AR, Ash B, Moore H, Grace AA. Afferent modulation of dopamine neurons firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nat Neurosci* 2003;6: 968-73.
23. Rodríguez M, Macías R. Fisiología del sistema dopaminérgico nigroestriatal: implicaciones en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2002;17(Suppl. 1):28-36.
24. Mytilineou C, Han SK, Cohen G. Toxic and protective effects of L-dopa on mesencephalic cell cultures. *J Neurochem* 1993;61: 1470-8.
25. Mena MA, Pardo B, Casarejos MJ, Fahn S, García de Yébenes J. Neurotoxicity of levodopa on catecholamine-rich neurons. *Mov Disord* 1992;7:23-31.
26. Spencer JP, Jenner A, Butler J, Aruoma OI, Dexter DT, Jenner P, et al. Evaluation of the pro-oxidant and antioxidant actions of L-dopa and dopamine *in vitro*: implications for Parkinson's disease. *Free Radic Res* 1996;24:95-105.
27. Mena MA, Pardo B, Paino CL, de Yébenes JG. Levodopa toxicity in foetal rat midbrain neurones in culture: modulation by ascorbic acid. *Neuroreport* 1993;4:438-40.
28. Lyras L, Zeng BY, McKenzie G, Pearce RK, Halliwell B, Jenner P. Chronic high dose L-dopa alone or in combination with the COMT inhibitor entacapone does not increase oxidative damage or impair the function of the nigrostriatal pathway in normal cynomolgus monkeys. *J Neural Transm* 2002;109:53-67.
29. Allain P, Le Bouil A, Cordillet E, Le Quay L, Bagheri H, Montastruc JL. Sulfate and cysteine levels in the plasma of patients with Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1995;16:527-9.
30. Kuhn W, Roebroek R, Blom H, van Oppenraaij D, Przuntek H, Kretschmer A, et al. Elevated plasma levels of homocysteine in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1998;40:225-7.
31. Muller T, Woitalla D, Hauptmann B, Fowler B, Kuhn W. Decrease of methionine and S-adenosylmethionine and increase of homocysteine in treated patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2001;308:54-6.
32. Miller JW, Selhub J, Nadeau MR, Thomas CA, Feldman RG, Wolf PA. Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients: relationship to B-vitamin status. *Neurology* 2003;60:1125-9.
33. Lamberti P, Zoccollella S, Iliceto G, Armenise E, Fraddosio A, de Mari M, et al. Effects of levodopa and COMT inhibitors on plasma homocysteine in Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2005;20:69-72.

34. Heider I, Lehmsiek V, Lenk T, Muller T, Storch A. Dopaminergic neurotoxicity of homocysteine and its derivatives in primary mesencephalic cultures. *J Neural Transm* 2004(Suppl.);68:1-13.
35. Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:425-8.
36. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002;287:1553-661.
37. Whone A, Watts R, Stoessl J, Davis M, Reske S, Nahmias C, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003;54:93-101.
38. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1931-8.
39. Fahn S. Parkinson's study group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2004;351:2498-508.
40. Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Nomecomt Study Group. Neurology* 1998; 51:1309-14.
41. Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997;42:747-55.
42. Brooks DJ, Sagar H, UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1071-9.
43. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M, Celomen Study Group. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand* 2002; 105:245-55.
44. Myllyla VV, Kultalahti ER, Haapaniemi H, Leinonen M, FILOMEN Study Group. Twelve-month safety of entacapone in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2001;8:53-60.
45. Larsen JP, Worm-Petersen J, Siden A, Gordin A, Reinikainen K, Leinonen M, NOMESAFE Study Group. The tolerability and efficacy of entacapone over 3 years in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2003;10:137-46.
46. Myllyla V, Haapaniemi T, Hartikainen P, Nuutinen J, Rissanen A, Kuopio A-M, et al. First experiences of new triple combination of levodopa-carbidopa-entacapone in the treatment of patients with Parkinson's disease. Poster presented at the 7th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS), 2003, Helsinki, Finland.
47. Smith LA, Jackson MJ, Al-Barghouthy G, Rose S, Kuoppamaki M, Olanow W, et al. Multiple small doses of levodopa plus entacapone produce continuous dopaminergic stimulation and reduce dyskinesia induction in MPTP-treated drug-naïve primates. *Mov Disord* 2005;20:306-14.
48. Olanow CW, Kieburtz K, Stern M, Watts R, Langston JW, Guarnieri M, et al. Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61:1563-8.