

Enfermedad de Parkinson: experiencia clínica práctica con los inhibidores de la COMT

www.medscape.org/spotlight/inhibitors

Enfermedad de Parkinson: experiencia clínica práctica con los inhibidores de la COMT

Dr. Werner Poewe: Hola. Soy Werner Poewe, director del Departamento de Neurología de la Facultad de Medicina de Innsbruck, en Innsbruck (Austria). Me gustaría darles la bienvenida a este programa, titulado "Enfermedad de Parkinson: experiencia clínica práctica con los inhibidores de la COMT".

Instructores

Hoy me acompañan Joaquim Ferreira, catedrático de Neurología y Farmacología Clínica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Lisboa (Portugal), y Ray Chaudhuri, catedrático de Neurología, especialista en Neurología y director del Servicio de Trastornos del Movimiento del Kings College London, en Londres (Reino Unido).

Medscape
EDUCATION

Enfermedad de Parkinson:

experiencia clínica práctica con los inhibidores de la COMT

Moderador

Dr. Werner Poewe, PhD

Director del Departamento de Neurología de la Facultad de Medicina de Innsbruck
Innsbruck (Austria)

Medscape
EDUCATION

Participantes

Dr. Joaquim J. Ferreira, PhD

Catedrático de Neurología y Farmacología Clínica
Director del Laboratorio de Farmacología Clínica y Terapéutica de la Facultad de Medicina
Universidad de Lisboa
Lisboa (Portugal)

Dr. K. Ray Chaudhuri, FRCP, DSc

Catedrático de Neurología
Especialista en Neurología
Director del Servicio de Trastornos del Movimiento del Kings College London
Londres (Reino Unido)

Introducción

En este programa, hablaremos de la enfermedad de Parkinson en fase avanzada, en particular en aquellos pacientes que han comenzado a experimentar complicaciones motoras al utilizar la levodopa de forma prolongada. Además, nos centraremos en la inhibición de la COMT. También utilizaremos una serie de casos clínicos para incidir en algunos de los aspectos más pertinentes al respecto.

Levodopa: el tratamiento de referencia contra la EP

El problema que vamos a abordar — complicaciones motoras en la fase avanzada de la enfermedad de Parkinson— guarda relación con la exposición a la levodopa. La levodopa sigue siendo el tratamiento de referencia de los síntomas motores en la enfermedad de Parkinson. Décadas de uso clínico demuestran que presenta una gran eficacia antiparkinsoniana. Se trata de un medicamento muy eficaz, que presenta una buena tolerabilidad. Casi todos los pacientes que desarrollan la enfermedad de Parkinson terminan por tratarse con la levodopa.

Introducción

- Prácticas óptimas para el tratamiento de los pacientes con la enfermedad de Parkinson en fase avanzada
- Investigación clínica y experiencia práctica clínica con los inhibidores de la COMT para el abordaje de las fluctuaciones motoras relacionadas con la levodopa
- Análisis de casos clínicos y experiencias del mundo real

Levodopa: el tratamiento de referencia contra la EP

- Décadas de uso clínico demuestran su eficacia antiparkinsoniana.
- Muy eficaz.
- Buena tolerabilidad.
- Sigue siendo el tratamiento sintomático de referencia.
- Casi todos los pacientes con EP terminan por tratarse con la levodopa.
- Se usa junto con un DDCI.

Salat, D. et al. *J Parkinsons Dis.* 2013;3:255-269.

Complicaciones motoras con el tratamiento con levodopa

El problema de la levodopa es que, con el tiempo, la mayor parte de los pacientes desarrollan lo que se conoce como "complicaciones motoras". De estas, cabe destacar la discinesia, que son movimientos involuntarios de origen medicamentoso, y las fluctuaciones de la respuesta motora. La frecuencia de desarrollo de estas afecciones varía en función del tipo de población estudiado, de la edad de los pacientes, de la duración del tratamiento y de la dosis de levodopa utilizada. Por lo general, cuanto mayor es la dosis, mayor es la incidencia y antes se desarrollan dichas afecciones. Cuanto más jóvenes son los pacientes, mayor es la prevalencia de estas afecciones y la velocidad de desarrollo.

A grandes rasgos, podemos indicar que en torno al 50 % de los pacientes con la enfermedad de Parkinson que se tratan con la levodopa a largo plazo desarrollan complicaciones motoras en un plazo de entre tres y cinco o seis años. No obstante, si hiciéramos un análisis más minucioso, veríamos que estas afecciones también pueden producirse en las fases relativamente iniciales de la enfermedad.

Los mecanismos que sustentan su desarrollo se comprenden, como mínimo, de forma parcial. Joaquim, me gustaría que nos hablaras un poco acerca de lo que sabemos en la actualidad en general y de los mecanismos que sustentan el desarrollo de las fluctuaciones de la respuesta motora en particular.

Administración intermitente de la levodopa por vía oral y niveles variables de la levodopa en el plasma

Dr. Joaquim Ferreira: Como ya se ha indicado, se trata de un mecanismo complejo. Conocemos los aspectos periféricos mucho mejor que los aspectos centrales, es decir, conocemos mejor lo que ocurre en el cerebro y provoca dichos fenómenos de fluctuación de la respuesta motora. Sin lugar a dudas, uno de los aspectos que mejor conocemos es el relativo a la curva farmacocinética de la levodopa. Desde el punto de vista de la farmacocinética, la levodopa presenta una semivida de eliminación rápida, de en torno a 1,5 horas.

Es importante comprender cómo se traduce todo esto en afecciones clínicas. Sabemos que, cuando los pacientes se toman el comprimido de levodopa, observamos una concentración máxima y una concentración mínima de

Complicaciones motoras con el tratamiento con levodopa

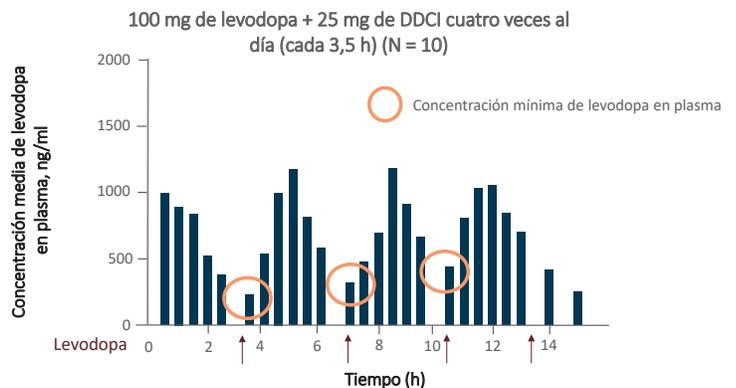
Tipo de ensayo	Pacientes con complicaciones motoras*
Ensayos retrospectivos no controlados ^[a]	50 %-80 % tras 5-6 años
Ensayos extrahospitalarios ^[b]	30 %-40 % tras 5 años
EP de inicio precoz (< 40 años) ^[c,d]	> 90 % tras 5 años
Ensayos aleatorizados controlados ^[e-g]	16 % tras 9 meses 30 %-40 % tras 2 años

Las complicaciones motoras pueden producirse a partir de los 9 meses

*Hace referencia a la discinesia y las fluctuaciones de la respuesta motora. La mayor parte de los ensayos evaluaron ambas. A la EP de inicio precoz solo le es aplicable la discinesia.

a. Poewe, W. H. et al. *Neurology*. 1986;36:1528-1530; b. Schrag, A. et al.: *Brain*. 2000;123:2297-2305; c. Quinn, N. et al.: *Mov Disord*. 1987;2:73-91; d. Schrag, A. et al.: *Mov Disord*. 1998;13:885-894; e. Parkinson Study Group. *JAMA*. 2000;284:1931-1938; f. Whone, et al.: *Ann Neurol*. 2003;54:93; g. Fahn, S. et al.: *N Engl J Med*. 2004;351:2498-2508.

Administración intermitente de la levodopa por vía oral y niveles variables de la levodopa en el plasma



La semivida de eliminación de la levodopa es de en torno a 1,5 h.

Kuoppamäki, M. et al.: *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:443-455.

levodopa en el plasma. Curiosamente, en las fases iniciales de la enfermedad, esto no afecta a la duración del efecto clínico de la levodopa. En otras palabras, los pacientes pueden tomarse la levodopa una vez al día y mantener el efecto durante 24 horas.

Fluctuaciones de la respuesta motora relacionadas con la levodopa en la EP: esfumación de la respuesta

Como ya se ha mencionado, transcurridos algunos años, comenzamos a experimentar una esfumación de la respuesta. Esto significa que, tras la toma de la levodopa, los pacientes tienen la sensación de fin del efecto de la dosis, es decir, de pérdida del beneficio derivado de la dosis anterior. A esto se le denomina "esfumación de la respuesta".

Al principio, uno de los factores más influyentes es la curva farmacocinética de la levodopa. Sin lugar a dudas, no se trata de un simple efecto periférico, ya que la capacidad de amortiguación a nivel sináptico también justifica estas fluctuaciones clínicas. Con el tiempo, este fenómeno se convierte en predecible. Es decir, transcurridas 3 o 4 horas, los pacientes tienen dicha sensación de fin del efecto de la dosis.

Dicha sensación podría iniciarse por las mañanas, cuando los pacientes se sienten más lentos. Con el tiempo, se producen fluctuaciones más impredecibles. Esto está marcado por varios factores.

Clasificación de las fluctuaciones motoras relacionadas con la levodopa en la EP

Uno de los factores que mejor se conocen guarda relación con el vaciado gástrico, es decir, la interacción entre la administración de la levodopa, la absorción intestinal y el retraso del vaciado gástrico. Este factor está muy relacionado con la fase de fluctuaciones motoras al azar. Con el tiempo, los pacientes experimentan fenómenos como retrasos del inicio del efecto. En la práctica, esto significa que, tras una dosis de levodopa, el paciente debe esperar 1, 1,5 o incluso 2 horas para notar el beneficio de dicha dosis. Es posible que esta no tenga efecto hasta que se administre la siguiente dosis. A esto se le denomina "retraso del período de respuesta". A los casos en los que no se produce efecto alguno se les denomina "ausencia del período de respuesta".

Fluctuaciones de la respuesta motora relacionadas con la levodopa en la EP: esfumación de la respuesta

Patrón clínico	Mecanismo	Síntomas clínicos
Esfumación de la respuesta	<ul style="list-style-type: none"> Semivida de la levodopa: 90 min Almacenamiento presináptico 	 <p>Reaparición de los síntomas parkinsonianos antes de la siguiente dosis programada</p> <ul style="list-style-type: none"> Con el tiempo, la esfumación de la respuesta pasa a ser predecible (es decir, transcurridas 3 o 4 horas, los pacientes tienen dicha sensación de fin del efecto de la dosis) <ul style="list-style-type: none"> Podría iniciarse por las mañanas, cuando los pacientes se sienten más lentos. Después, se producen fluctuaciones más impredecibles.

Poewe W, et al. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. 2004.

Clasificación de las fluctuaciones motoras relacionadas con la levodopa en la EP

Patrón clínico	Mecanismo	Síntomas
Esfumación de la respuesta	<ul style="list-style-type: none"> Levodopa: semivida de 90 minutos Almacenamiento presináptico 	<ul style="list-style-type: none"> Reaparición de los síntomas parkinsonianos antes de la siguiente dosis programada.
Retraso del período de respuesta	<ul style="list-style-type: none"> Vaciado gástrico Absorción intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> Período prolongado hasta la mejora de los síntomas después de una dosis.
Falta de período de ausencia de respuesta (error de administración)	<ul style="list-style-type: none"> Vaciado gástrico Absorción intestinal Transporte a la barrera hematoencefálica 	<ul style="list-style-type: none"> Ausencia de mejora de los síntomas tras una dosis administrada correctamente.
Fluctuaciones al azar	<ul style="list-style-type: none"> Cambios farmacodinámicos estriatales 	<ul style="list-style-type: none"> Transiciones rápidas y erráticas entre períodos de mejora y ausencia de mejora de los síntomas.

Poewe W, et al. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. 2004.

Como ya he indicado, los aspectos farmacocinéticos, es decir, las fluctuaciones plasmáticas periféricas de la levodopa, son de suma importancia. Las afecciones gástricas, como ya he indicado, también lo son. No obstante, en las fases avanzadas, cuando se produce una respuesta más impredecible, denominada “fluctuaciones incontrolables al azar”, se presentan ciertos factores que implican cambios farmacocinéticos estriatales en la capacidad de amortiguación de la levodopa y la dopamina. Pasamos de un problema de fluctuación motora predecible a uno más impredecible, en el que participan mecanismos tanto periféricos como centrales. Los aspectos periféricos de la levodopa son mucho más conocidos, pero los centrales también son muy relevantes.

Dr. Poewe: Se trata de un problema evidentemente complejo en el que es determinante el papel de la farmacocinética de la levodopa. La pregunta es: ¿qué implica todo esto para los pacientes? ¿Cómo llevan los pacientes estos cambios, no solo a nivel plasmático sino también a nivel del rendimiento motor y del estado del parkinsonismo? Ray, ¿qué nos puedes decir sobre esto?

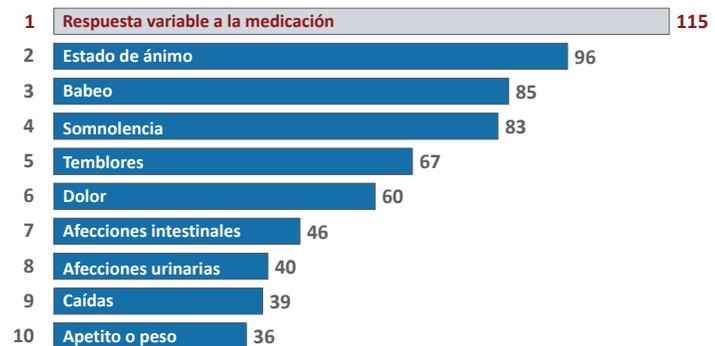
Síntomas molestos en la fase avanzada de la EP: la perspectiva del paciente

Dr. K. Ray Chaudhuri: Una pregunta muy relevante, sin lugar a dudas. Los cambios que se producen a niveles farmacocinéticos y plasmáticos son muy complejos, pero ¿cómo se traducen en lo que los pacientes expresan? Contamos con los resultados de un interesante estudio que Politis y cols. llevaron a cabo en el Reino Unido y que recogió los síntomas más molestos para los pacientes, a quienes se dividió entre quienes recibieron el diagnóstico hace más y menos de 6 años.

Como bien dijo Joaquim, los pacientes clasificaron las fluctuaciones de la respuesta al tratamiento como el síntoma más molesto. Esto se traduce en que uno de los mayores retos clínicos consiste en hacer frente a cómo se sienten realmente los pacientes.

Síntomas molestos en la fase avanzada de la EP: la perspectiva del paciente

A continuación se recogen los 10 síntomas más molestos para 173 pacientes con EP en fase avanzada y más de seis años de duración de la enfermedad



Politis, M. et al.: *Mov Disord.* 2010;25:1646-1651.

Distribución de síntomas no motores en los períodos de respuesta y de ausencia de respuesta de la EP

Curiosamente, estos pacientes también señalaron numerosos aspectos no motores, como el estado de ánimo, el dolor, los trastornos del sueño y la disfunción urinaria, además de los problemas relacionados con el pensamiento. Todas estas cuestiones presentan la complejidad real de estas fluctuaciones. Otra de las cuestiones relevantes es el reconocimiento de las fluctuaciones no motoras. Las fluctuaciones motoras casi siempre guardan relación con síntomas no motores. Un estudio realizado por Alexander Storch en Alemania demostró que ciertos aspectos, como la ansiedad, la depresión, la astenia o el dolor, parecen empeorar cuando los pacientes presentan un período de ausencia de respuesta. Se trata de una mezcla de los períodos de ausencia de respuesta motores y los síntomas no motores.

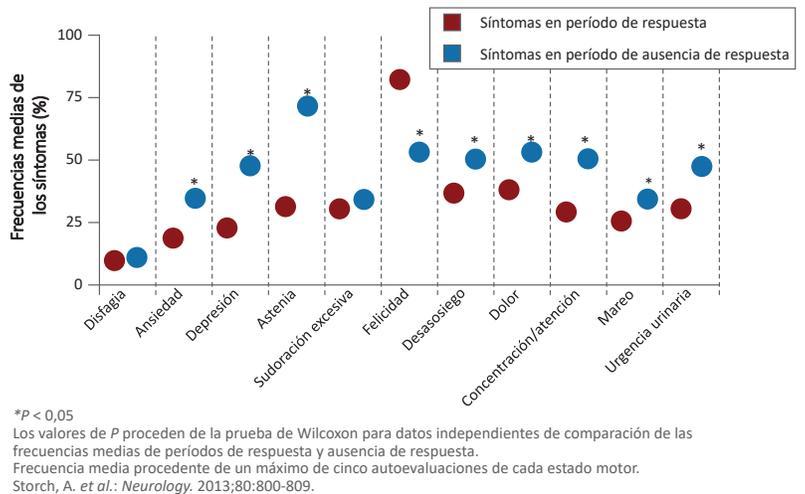
Dr. Poewe: Por lo que se ha dicho hoy, es fácil comprender que, para muchos pacientes, es muy necesario intervenir cuando se desarrollan dichas fluctuaciones (tanto de la respuesta motora como no motora), ya que estas afectan enormemente a la calidad de vida de los pacientes. Analicemos ahora un caso clínico al que podríamos tener que hacer frente en la práctica clínica real a modo de ejemplo de lo que queremos tratar y cómo podemos tratarlo.

Caso clínico 1: Hombre de 67 años tras tres años de administración de la levodopa

Se trata de un granjero de 67 años que refirió cierta rigidez en el lateral izquierdo y torpeza unos tres años antes de que nos lo derivaran. El médico le recetó la levodopa junto con la benserazida, un inhibidor de la dopa-decarboxilasa (DCCI). La pauta posológica consistía en 100 mg de la levodopa en politerapia cuatro veces al día. Como suele pasar, dicho tratamiento generó un gran beneficio y un funcionamiento prácticamente normal.

Tres años después, el paciente volvió al consultorio para referir episodios en los que la medicación parece dejar de funcionar, por lo que los síntomas vuelven. Por otro lado, aunque la dosis de la mañana parecía funcionar bien, las dosis posteriores eran menos eficaces.

Distribución de síntomas no motores en los períodos de respuesta y ausencia de respuesta de la EP



Caso clínico 1: Hombre de 67 años tras tres años de administración de la levodopa

- Granjero de 67 años que refirió rigidez en el lateral izquierdo y torpeza hace tres años.
 - Comenzó a usar 100 mg de levodopa y 25 mg de un DCCI (benserazida) cuatro veces al día y presentó una mejoría importante.
- Tres años después, refiere episodios en los que la medicación parece dejar de actuar, por lo que reaparecen ciertas quejas.
 - Se ha dado cuenta de que la dosis de la mañana actúa correctamente durante cuatro horas, pero que las dosis posteriores son menos eficaces.

Caso clínico 1: Síntomas motores y no motores durante un episodio de esfumación de la respuesta

Se atendió al paciente durante uno de los episodios de esfumación de la respuesta. Presentaba afecciones motoras, como falta de movilidad facial inmediatamente aparente; monotonía en la voz; lentitud de movimiento bilateral, aunque dominante en el lateral izquierdo; y rigidez, predominantemente de las extremidades izquierdas. También presentaba flexión postural y, al caminar, tenía un movimiento de brazos reducido y daba pasos pequeños.

Como se acaba de señalar, también refería ciertas molestias no motoras. Estaba nervioso y refirió, en sus propias palabras, lentitud para pensar. También refirió cierta sensación de malestar y dolor difuso que no era capaz de localizar. Se trata de una sensación habitual en quienes llevan años tomando la levodopa. Ray, sin lugar a dudas, es necesario actuar. ¿Qué opciones tenemos? ¿Qué podríamos hacer?

Obstrucción del tratamiento por vía oral: absorción insuficiente de la levodopa y afecciones de la porción alta del tubo digestivo

Dr. Chaudhuri: De los nuevos desarrollos o los conceptos más recientes, cabe destacar las obstrucciones del tratamiento por vía oral en los pacientes, que pueden trasladarse a cómo se tratan los síntomas clínicos. Resulta útil señalar que muchos de los pacientes con Parkinson presentan retrasos en el vaciado gástrico, ya que podrían haber obstrucciones a varios niveles. Los retrasos del vaciado gástrico pueden provocar que los medicamentos de administración por vía oral se queden en el estómago, que se vacía más adelante. Como consecuencia, el medicamento se absorbe en exceso y provoca discinesia o no se absorbe en absoluto y se producen los fenómenos que Joaquim ya ha indicado: retraso del período de respuesta, falta del período de ausencia de respuesta, etc.

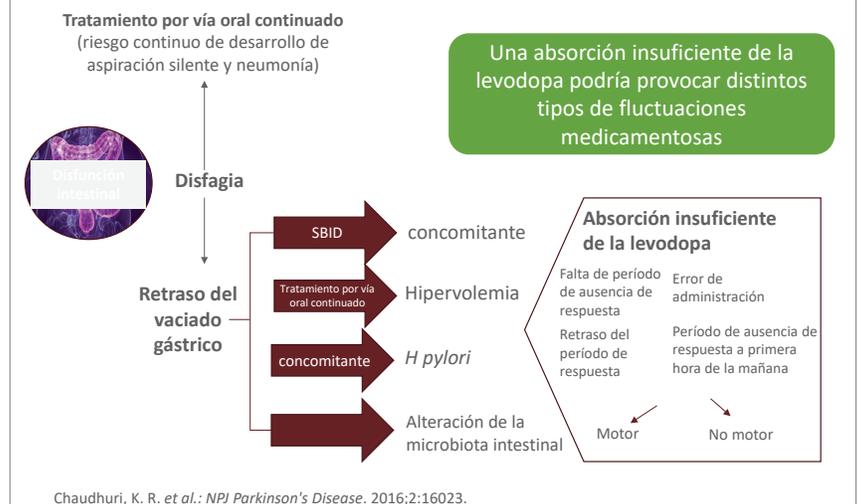
Hay otros problemas, como el sobrecrecimiento bacteriano, p. ej., la infección por *Helicobacter pylori*. Hasta cierto punto, debemos tener en cuenta todos estos factores a la hora de analizar el efecto del tratamiento.

Caso clínico 1: Síntomas motores y no motores durante un episodio de esfumación de la respuesta

Se le examinó durante un episodio de esfumación de la respuesta y presentó los siguientes síntomas:

- Parálisis facial e índice de pestañeo reducido
- Habla ligeramente monótona
- Bradicinesia bilateral moderada, peor en el lateral izquierdo
- Rigidez en el cuello, el brazo izquierdo y la pierna izquierda
- Postura ligeramente flexionada y movimiento de los brazos reducido, peor en el lateral izquierdo
- Longitud de los pasos ligeramente reducida, marcha en tándem normal y prueba de estiramiento negativa
- Estado de ansiedad
- Lentitud para pensar
- Sensaciones difusas de dolor corporal

Obstrucción del tratamiento por vía oral: absorción insuficiente de la levodopa y afecciones de la porción alta del tubo digestivo



Opciones terapéuticas en caso de esfumación de la respuesta en la EP

Una vez hayamos tenido en cuenta las posibles obstrucciones estomacales, veremos que disponemos de un amplio abanico de opciones terapéuticas. Por un lado, tenemos el tratamiento dirigido a los niveles sinápticos. Están disponibles los agonistas de los receptores de dopamina, de los que podemos destacar los agonistas de liberación inmediata, de liberación prolongada e incluso transdérmicos. Hay ciertas diferencias entre la eficacia y el perfil del receptor, pero actúan principalmente a través del mismo mecanismo.

También podemos recurrir a la inhibición enzimática. Podemos inhibir el grupo de las enzimas monoaminooxidasas a través de ciertos fármacos. Estos prolongan el efecto de la levodopa y, por lo tanto, pueden solventar algunos de los episodios de esfumación de la respuesta y otras fluctuaciones. La otra enzima que podemos inhibir es la COMT: la enzima catecol-O-metiltransferasa. La inhibición de la COMT representa otra forma eficaz de tratar las complicaciones motoras, ya que mejora el perfil farmacocinético de la levodopa.

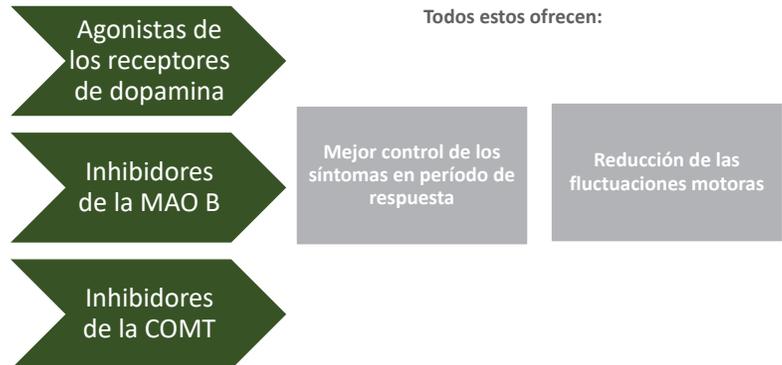
Dr. Poewe: Disponemos de tres tipos de fármacos que presentan buenos datos de eficacia y, sin lugar a dudas, distinta tolerabilidad. La inhibición de la COMT, como ha indicado, es un tipo de inhibición enzimática. Joaquim, ¿cuál es el principio y el mecanismo de acción en este caso? ¿Inhibir la COMT para mejorar las fluctuaciones motoras y no motoras?

Opciones y objetivos terapéuticos para la esfumación de la respuesta en la EP

Dr. Ferreira: Como ya ha indicado Ray, disponemos de varias opciones farmacológicas para tratar la esfumación de la respuesta. En términos prácticos, al tratar la esfumación de la respuesta, reducimos los períodos de ausencia de respuesta durante el día. No solo contamos con los inhibidores de la COMT; también disponemos de los inhibidores de la MAO B y podemos añadir agonistas de los receptores de dopamina como tratamiento suplementario. Hay numerosas opciones. Los inhibidores de la COMT son solo una de ellas. En términos simples, el objetivo es aumentar la biodisponibilidad periférica de la levodopa.

Opciones terapéuticas en caso de esfumación de la respuesta en la EP

Tratamientos de primera línea adicionales a la levodopa en la fases avanzada de la EP



Fox, S. H. et al.: *Mov Disord.* 2011;26:S2-S41.

Opciones y objetivos terapéuticos para la esfumación de la respuesta en la EP

- El objetivo terapéutico para la esfumación de la respuesta consiste en reducir el período de ausencia de respuesta durante el día mediante la estimulación continua de los receptores de dopamina estriatales.
- Contamos con numerosas opciones farmacológicas para tratar la esfumación de la respuesta.

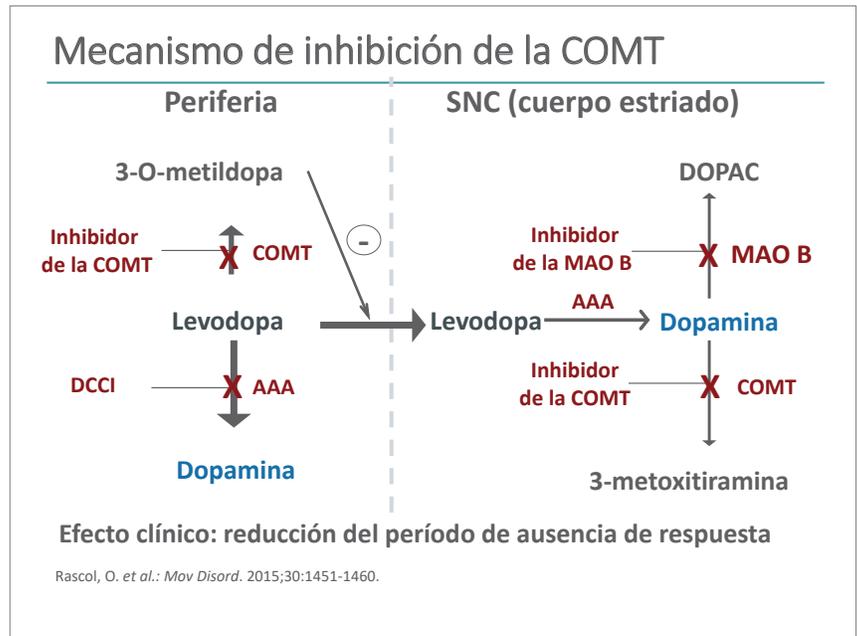


- Añadir un inhibidor de la COMT es solo una de las opciones disponibles.

Mecanismo de inhibición de la COMT

Al inhibir la enzima COMT, aumentamos la dosis de levodopa que cruza la barrera hematoencefálica y, por ende, la disponibilidad de levodopa en el sistema nervioso central. Esta interfiere con uno de los mecanismos por los que la levodopa se desintegra, lo que aumenta el acceso de la levodopa al cerebro.

En términos prácticos, esto es lo que reviste mayor importancia para los pacientes y los médicos que deben tratar dicho problema clínico. En resumen, se produce una reducción de los períodos de ausencia de respuesta.



Inhibidores de la COMT: entacapona, tolcapona y opicapona

Si nos centramos en los inhibidores de la COMT, veremos que disponemos de tres fármacos pertenecientes al mismo tipo farmacológico: entacapona, tolcapona y opicapona. Sin lugar a dudas, contamos con muchos más datos sobre la entacapona y la tolcapona, ya que llevan muchos años autorizadas. En términos generales, se ha autorizado el uso de estos tres fármacos para reducir los períodos de ausencia de respuesta, es decir, para tratar la esfumación de la respuesta vinculada con las fluctuaciones motoras en los pacientes con la enfermedad de Parkinson.

Inhibidores de la COMT: entacapona, tolcapona y opicapona

La EMA ha autorizado la comercialización de tres inhibidores de la COMT:

Entacapona^[a]

- Como suplemento a las preparaciones habituales de levodopa y DDCI para aquellos adultos con EP y fluctuaciones motoras al final de la dosis que no logran estabilizarse con dicha politerapia.

Tolcapona^[b]

- Se usa junto con la politerapia de levodopa y DDCI en aquellos pacientes con EP idiopática sensible a la levodopa y fluctuaciones motoras insensibles o intolerantes a otros inhibidores de la COMT.
- No debe utilizarse como tratamiento complementario de primera línea debido al riesgo de desarrollo de daños hepáticos agudos.

Opicapona^[c]

- Como tratamiento complementario a la politerapia de levodopa y DDCI para aquellos adultos con EP y fluctuaciones motoras al final de la dosis (es decir, esfumación de la respuesta) que no logran estabilizarse con dicha politerapia.

a. Sitio web de la EMA. Entacapone; b. Sitio web de la EMA. Tolcapone; c. Sitio web de la EMA. Opicapone.

Entacapona: reducción del período de ausencia de respuesta

En el caso de la entacapona, es necesario usar una dosis de entacapona por cada dosis de levodopa. Así se usa en la práctica clínica. Para analizar los datos sobre la entacapona, combinamos todos los ensayos clínicos disponibles y calculamos que el efecto es de en torno a 40 minutos cuando se usa la entacapona junto con la levodopa. Debemos decir una vez más que se trata de un tratamiento suplementario a la levodopa. No podemos usar este tipo de fármaco en monoterapia para tratar la EP. El efecto sería muy distinto. Debemos darnos cuenta de que este tipo de pacientes tienen períodos de ausencia de respuesta de en torno a 4, 5 o 6 horas al día. Debemos analizar este efecto y tener en cuenta los problemas a los que deben hacer frente estos pacientes.

Tolcapona: reducción del período de ausencia de respuesta

Hicimos el mismo tipo de análisis de los datos de los ensayos clínicos sobre la tolcapona y observamos un efecto ligeramente mayor. La tolcapona es capaz de reducir la duración de los períodos de ausencia de respuesta durante el día en torno a 90 minutos en el mismo tipo de pacientes. No obstante, la tolcapona presenta un problema y es que guarda relación con cierto riesgo de hepatotoxicidad.

Los médicos que tengan acceso a este fármaco, que está disponible en algunos países, tendrán que supervisar de cerca este riesgo como parte del seguimiento de los pacientes.

Entacapona: reducción del período de ausencia de respuesta

Entacapona	Da prioridad al placebo	Da prioridad al inhibidor de la COMT	Diferencia media ponderada (IC del 95 %)
Brooks (2003)			0,50 (-0,43, 1,43)
PSG (1997)			0,70 (0,02, 1,38)
Poewe (2002)			0,70 (-0,19, 1,59)
Rinne (1998)			1,20 (-0,87, 3,27)
Subtotal			0,68 (0,22, 1,13)

Reducción media del período de ausencia de respuesta con la entacapona: 41 minutos
(IC del 95 %: 13 min, 68 min, $P = 0,004$)

Deane, K. H. et al.: *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD004554.

Tolcapona: reducción del período de ausencia de respuesta

	Da prioridad al placebo	Da prioridad al inhibidor de la COMT	Subtotal de la diferencia media ponderada (IC del 95 %)
Tolcapona, 50 mg			1,41 (0,76, 2,05)
Tolcapona, 100 mg			1,53 (0,90, 2,16)
Tolcapona, 200 mg			1,63 (1,18, 2,09)
Tolcapona, 400 mg			1,59 (0,91, 2,27)

Reducción media del período de ausencia de respuesta con la tolcapona (100 mg): 92 min (IC del 95 %: 54 min, 130 min, $P = 0,00001$)

Deane, K. H. et al.: *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD004554.

Opicapona: antecedentes

La opicapona es la tercera opción disponible: un inhibidor de la COMT de tercera generación. Se desarrolló para ajustarse a dos objetivos: uno de ellos consiste en presentar una mayor potencia y aumentar el efecto en el paciente. Por lo que respecta al mecanismo de acción, se diseñó para ofrecer una mayor capacidad para inhibir la enzima COMT y evidentemente para que no presentara el mismo riesgo de desarrollo de hepatotoxicidad. Estos son los dos objetivos que se marcaron quienes desarrollaron este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) lo ha autorizado y ya está disponible en algunos países de Europa, como el Reino Unido, Alemania y España.

Al extrapolar los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos a la práctica clínica, vemos que la inhibición de larga duración de la COMT se une al hecho de que se usa solo una vez al día. Esto es algo que debe tenerse en cuenta vista la complejidad de los tratamientos de los pacientes que están en esta fase.

BIPARK I: cambio en el período de ausencia de respuesta absoluto en horas

A pesar de que el perfil farmacocinético podría ser interesante, lo que cuenta es el efecto en términos clínicos y cómo podría redundar en beneficios para los pacientes. Se llevaron a cabo dos ensayos en fase III que dieron lugar a la autorización: el BIPARK I y el BIPARK II. En el BIPARK I, se probaron tres dosis de la opicapona: 5, 25 y 50 mg. El criterio de valoración primario fue la reducción del período de ausencia de respuesta en los pacientes con esfumación de la respuesta. Dicho ensayo demostró que la dosis de 50 mg era eficaz y lograba una reducción del período de ausencia de respuesta de en torno a dos horas. Curiosamente, también se observó un efecto placebo de en torno a una hora.

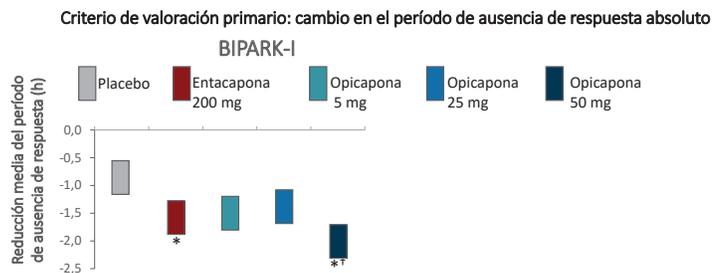
En términos simples, habida cuenta del efecto placebo, el efecto de la opicapona es de en torno a una hora. Otra cuestión interesante de dicho ensayo es que la entacapona se utilizó solo en uno de los grupos y fue muy eficaz, como cabía esperar. Sabemos que la entacapona funciona bien y por eso está autorizada. Por lo que respecta a la magnitud del efecto, si tuviéramos que hacer algún tipo de comparación indirecta, esta es ligeramente superior para la opicapona que para la entacapona. Esto es algo que podemos analizar en adelante en términos prácticos. También podemos ver cómo se extrapola a la práctica clínica.

Opicapona: antecedentes

- La opicapona es el tercer inhibidor de la COMT disponible.
 - Se trata de un inhibidor de la COMT de tercera generación.
- Se diseñó a modo de análogo del 1,2,4-oxadiazol hidrófilo con residuos de N-óxido de piridina en la tercera posición para generar una gran potencia inhibitoria y evitar la toxicidad celular.
- Presenta una fijación por afinidad importante, que se traduce en una constante de disociación compleja y lenta y en una duración prolongada de su acción.
 - Se administra una vez al día.

Rocha, J. F. et al.: *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76:763-775.

BIPARK I: cambio en el período de ausencia de respuesta absoluto en horas



Medicamento frente a placebo	BIPARK-I			
	Media de la diferencia entre cambios en el período de ausencia de respuesta absoluto			
Media (min)	Entacapona 200 mg	Opicapona 5 mg	Opicapona 25 mg	Opicapona 50 mg
Valor de P	-40,3	-35,2	-29,9	-60,8
	0,0141 [†]	0,056	0,080	0,0015 [‡]

*P < 0,05 frente a placebo; [†]P < 0,05 por ausencia de inferioridad frente a la entacapona; [‡]bastante distinta de la del placebo.

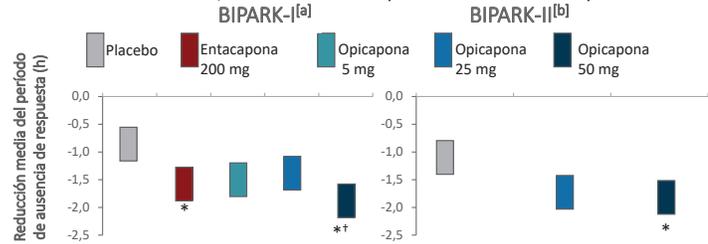
Ferreira, J. J. et al.: *Lancet Neurol.* 2016;15:154-165.

Ensayos BIPARK: cambio en el período de ausencia de respuesta absoluto en horas

En uno de los grupos del BIPARK II, el otro ensayo, no se usó la entacapona. Este demostró la eficacia de la dosis de 50 mg de opicapona. La magnitud del efecto fue similar. En términos globales, se trata de un nuevo medicamento con una potente eficacia clínica demostrada, mejor que el placebo. El ensayo en el que la entacapona también se utilizó como fármaco de referencia activo indicó que, en cierto modo, su magnitud podría ser ligeramente superior, algo que concuerda más con lo que ya sabíamos por la tolcapona.

Ensayos BIPARK: cambio en el período de ausencia de respuesta absoluto en horas

Criterio de valoración primario: cambio en el período de ausencia de respuesta absoluto



Medicamento frente a placebo	BIPARK-I ^[a]				BIPARK-II ^[b]	
	Entacapona 200 mg	Opicapona 5 mg	Opicapona 25 mg	Opicapona 50 mg	Opicapona 25 mg	Opicapona 50 mg
Media (min)	-40,3	-35,2	-29,9	-60,8	-37,2	-54,3
Valor de P	0,0141 [†]	0,056	0,080	0,0015 [†]	0,11	0,008 [†]

- Reducción media del período de ausencia de respuesta con la opicapona (50 mg): en torno a 1 hora

*P < 0,05 frente a placebo; †P < 0,05 por ausencia de inferioridad frente a la entacapona; ‡bastante distinta de la del placebo.

a. Ferreira, J. J. et al.: *Lancet Neurol.* 2016;15:154-165; b. Lees, A. et al.: *JAMA Neurol.* 2017;74:197-206.

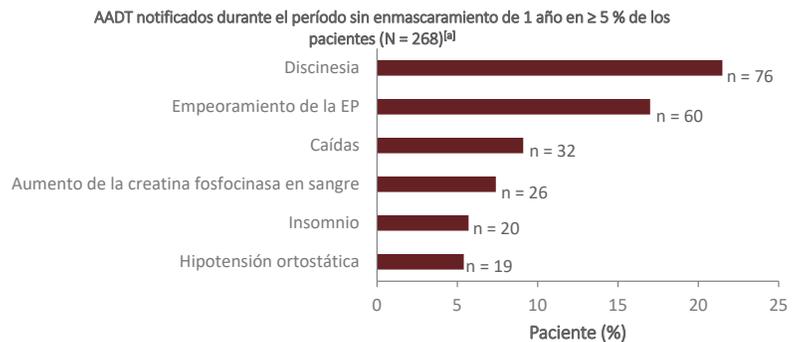
Inocuidad y tolerabilidad de la opicapona: prórroga sin enmascaramiento de un año del BIPARK II

Otra cuestión de enorme importancia es la inocuidad. Hasta la fecha, de acuerdo con los datos de los ensayos clínicos y los datos procedentes del tiempo comercializados, no hay signos de alarma para la seguridad. El riesgo al que más atención se presta es al de desarrollo de hepatotoxicidad y, hasta la fecha, no hay signos indicativos. Como cabía esperar, la discinesia es uno de los acontecimientos que deben abordarse con más frecuencia. Este fármaco fomenta la disponibilidad de la levodopa para la transformación de la dopamina, por lo que es algo que cabe esperar. Aunque no se trate de un análisis estadístico completo, es interesante porque analiza la frecuencia de presentación de acontecimientos adversos: la diarrea y los cambios de color de la orina parecen ser menos frecuentes con la opicapona que con la entacapona.

Se trata de aspectos que los médicos a veces pasan por alto, pero que son muy importantes para los pacientes. Es probable que no demos importancia a cuestiones de gran relevancia para los pacientes. Este podría ser un aspecto adicional que deberíamos tener en cuenta a la hora de decidir el uso.

Inocuidad y tolerabilidad de la opicapona: prórroga sin enmascaramiento de un año del BIPARK II

- Pacientes tratados con 25 o 50 mg de opicapona



- No se notificaron episodios de diarrea grave ni de cambio de color de la orina con la opicapona^[b]

a. Lees, A. et al.: *JAMA Neurol.* 2017;74:197-206.
b. Lees, A. et al.: *Eur J Neurol.* 2015;22:438.

Dr. Poewe: Joaquim, usted ha dicho algo muy significativo en el contexto de lo que hemos aprendido al usar los inhibidores de la COMT —como la entacapona para el tratamiento de las fluctuaciones motoras— y es que debemos mejorar algo más la eficacia, si es posible. Ha indicado que son 40 minutos, que son muy buenos, pero a muchos pacientes les encantaría contar con algo más de tiempo. Todos atendemos a pacientes que han tenido diarrea como reacción adversa, por lo que estaríamos contentos si contáramos con un inhibidor de la COMT que no diera problemas.

Caso clínico 2: Hombre de 63 años con diagnóstico desde los 54 años

Analicemos juntos el segundo caso clínico y veamos qué medicamentos podríamos utilizar en la práctica clínica. El paciente tiene 63 años. Se le diagnosticó la EP cuando tenía 54. Como se suele hacer con todos los pacientes de este grupo etario, se le recetó un agonista de los receptores de dopamina en monoterapia. De hecho, se le recetó el pramipexol de liberación inmediata (LI) porque se administra una sola vez al día. Por lo que respecta a la opicapona, sabemos que a los pacientes les resultan atractivos los medicamentos que se administran una vez al día. Se ha demostrado, por ejemplo, que mejoran el cumplimiento terapéutico.

Al paciente se le recetó un agonista de los receptores de dopamina una vez al día. Se empezó por 1,05 mg por la mañana, pero más adelante esta dosis tuvo que aumentarse a 2,1 mg. Como viene siendo habitual en las personas con la enfermedad de Parkinson tratadas con un agonista de los receptores de dopamina en monoterapia, con el transcurso de los años, el control sintomático no era suficiente y tuvo que añadirse la levodopa. Se le recetaron tres dosis diarias de 100 mg de levodopa junto con un DCCI.

Esta politerapia funcionó bien. No obstante, a los 59 años, experimentó sus primeras fluctuaciones de tipo esfumación de la respuesta. Para entonces, ya se le había aumentado la dosis y usaba cuatro dosis diarias de levodopa (en lugar de tres), además del pramipexol, que era el tratamiento de referencia.

Caso clínico 2: Hombre de 63 años con diagnóstico desde los 54 años

A los 54 años:

- Diagnóstico de EP.
- Al principio, se lo trató con un agonista de los receptores de dopamina en monoterapia (1,05 mg de pramipexol de LI una vez al día, que terminó por aumentarse a 2,1 mg)

A los 57 años:

- Se añadió la levodopa (100 mg, tres veces al día)

A los 59 años:

- Se produjeron las primeras esfumaciones de la respuesta: en ese momento, se le administraban cuatro dosis diarias de levodopa (100 mg) y una dosis diaria de pramipexol (2,1 mg).

Caso clínico 2: El paciente refiere problemas

El paciente acude una vez más al consultorio. Refiere numerosos episodios de esfumación de la respuesta y parkinsonismo recidivante durante el día. Suele tener entre dos y tres episodios al día, aunque no ocurre lo mismo a diario.

Por otro lado, tiene problemas para levantarse de la cama por las noches para ir al baño. Tiene problemas de falta de movilidad; en una ocasión, no llegó al baño por la rigidez y la dificultad para caminar. Por la mañana, cuando se despierta, no se encuentra muy ágil. También refiere cierta somnolencia durante el día.

Bien. El paciente está experimentando episodios de esfumación de la respuesta durante el día, períodos de ausencia de respuesta durante la noche y trastornos del sueño. Usa pramipexol y levodopa en politerapia y nunca se le ha administrado una dosis de un medicamento de liberación prolongada por la noche. Joaquim, esta es la situación clínica práctica. ¿Qué hacemos ahora?

Caso clínico 2: Principales consideraciones clínicas

Dr. Ferreira: Procedamos con la visita clínica del paciente. En mi opinión, se trata de un paciente muy habitual de los que deben hacer frente al fenómeno de esfumación de la respuesta. Lo primero es comprender qué molesta al paciente. Esto afectará a nuestros objetivos de abordaje.

Solo con escuchar la historia, me queda claro que se produce una esfumación de la respuesta, es decir, periodos de ausencia de respuesta que agravan el parkinsonismo en estas fases. Este problema se produce tanto durante el día como durante la noche. Podríamos analizar si los problemas nocturnos proceden simplemente del período de ausencia de respuesta de la noche. Esto podría analizarse mucho mejor utilizando las opciones farmacológicas que indicó Ray, lo que nos ayudaría a decidir cómo abordar al paciente.

Caso clínico 2: El paciente refiere problemas

Cuando acude al consultorio, el paciente notifica:

- Entre 2 y 3 episodios de esfumación de la respuesta al día.
- Problemas para levantarse de la cama por las noches (nicturia).
- Período de ausencia de respuesta a primera hora de la mañana
- Somnolencia por el día.
- Esfumación de la respuesta durante el día y período de ausencia de respuesta por la noche.
- Trastornos del sueño con la politerapia de pramipexol de LI y la levodopa a la hora de dormir.

Caso clínico 2: Principales consideraciones clínicas

- Se trata de un caso típico de paciente que debe hacer frente a la esfumación de la respuesta.
- Lo primero que se debe hacer antes de definir el objetivo terapéutico es saber qué molesta al paciente.
- El paciente presenta signos evidentes de esfumación de la respuesta:
 - Períodos de ausencia de respuesta cuando los síntomas parkinsonianos se agravan.
 - Estos tienen lugar durante el día y la noche.
- Podría estudiarse si los problemas nocturnos son sencillamente una consecuencia de los períodos de ausencia de respuesta nocturnos probando distintas opciones farmacológicas.

Caso clínico 2: Principales consideraciones clínicas

Se trata de un paciente joven (63 años) al que se administran dos fármacos: pramipexol y levodopa. Contamos con varias opciones. Una de las primeras opciones consiste en jugar con la dosis de levodopa. El paciente usa una pauta posológica consistente en cuatro administraciones diarias de levodopa de liberación inmediata, que pueden cambiarse por cinco administraciones al día, por ejemplo. También podemos reducir ligeramente los intervalos entre administraciones, lo que redundará en beneficios para el paciente. Sabemos que aumentar ligeramente la dosis por administración podría prolongar ligeramente la duración del efecto de cada administración. Podemos contemplar otras opciones: dado que se trata de un paciente que usa una dosis intermedia del pramipexol, podríamos aumentar la dosis. Creo que esto sería aceptable.

Debemos prestar atención a un factor muy importante en mi opinión: la somnolencia diurna. Sabemos que es probable que los agonistas de los receptores de dopamina sean uno de los compuestos que más pueden empeorar la somnolencia diurna. Podemos analizar si la somnolencia diurna guarda relación con el efecto farmacológico del agonista de los receptores de dopamina o con una calidad deficiente del sueño por las noches, pero esta es otra cuestión.

Hay otras opciones: los inhibidores de la MOA B también han demostrado que son eficaces para tratar la esfumación de la respuesta, es decir para reducir los períodos de ausencia de actividad. Disponemos de rasagilina y selegilina. Si nos basamos en los mejores datos disponibles, veremos que contamos con mejores datos para la rasagilina que para la selegilina, pero no se puede excluir que no se trate de un efecto de tipo farmacológico.

Contamos con los inhibidores de la COMT (entacapona, tolcapona y opicapona). Como ya hemos indicado, la tolcapona presenta una limitación que guarda relación con la inocuidad y que es una cuestión de gran importancia para la práctica clínica. Por lo que respecta a la entacapona y la opicapona, debemos usar los mejores datos disponibles en materia de magnitud del efecto y ya hemos abordado dicha cuestión.

Caso clínico 2: Posibles opciones terapéuticas para abordar el esfumación de la dosis

Ajustar la pauta posológica de la levodopa

- Aumentar de 4 a 5 las administraciones diarias
- Reducir los intervalos entre administraciones
- Aumentar ligeramente la dosis de cada administración

o

- **Aumentar la dosis de los agonistas de los receptores de dopamina**
- Estudiar si la somnolencia diaria guarda relación con los agonistas de los receptores de dopamina o con una calidad deficiente del sueño

o

- **Añadir un inhibidor de la MOA B** (p. ej., rasagilina o selegilina)

o

- **Añadir un inhibidor de la COMT** (p. ej., entacapona u opicapona)

Como saben, en el caso de la entacapona, por lo general debemos usar al menos un comprimido de dicho fármaco con cada dosis de levodopa. Sin embargo, la opicapona nos ofrece la ventaja, al menos en cuanto a comodidad, de usarla solo una vez al día.

Estas son algunas de las opciones disponibles. Diría que variar las dosis de levodopa es aceptable y que añadir la rasagilina o la selegilina también es aceptable. Por otro lado, diría que añadir también la entacapona o la opicapona está respaldado por los datos disponibles.

Caso clínico 2: Enfoque terapéutico que se utilizó con este paciente

Dr. Poewe: Este caso nos lo envió un compañero desde Alemania, donde se autorizó la comercialización de la opicapona recientemente. Al paciente, por último, se le recetó una dosis única de opicapona por las noches, a las 22:00. Como entenderán, de este modo, solucionó algunos de sus problemas tanto nocturnos como diurnos. Por lo que sabemos, el paciente sigue bien y sigue tolerando bien el medicamento. Analicemos un último ejemplo, en el que veremos algunas de las cuestiones relativas a la inhibición de la COMT en este contexto.

Caso clínico 3: Mujer de 78 años que empieza a presentar síntomas a los 68

Se trata de una paciente más mayor: una mujer de 78 años a quien se le diagnosticó la enfermedad de Parkinson cuando tenía unos 69 años. Un año antes —cuando tenía 68 años—, presentó los primeros síntomas: temblor clásico de la muñeca, que le afectó a la muñeca derecha; reducción del movimiento del brazo; e hipomanía. No resultó complejo elaborar un diagnóstico clínico en ese momento.

Caso clínico 2: Enfoque terapéutico que se utilizó con este paciente

- Al paciente se le trató en Alemania, donde la opicapona está disponible.
- Se le recetó una dosis única de opicapona a la hora de dormir.
- Se produjo una mejora tanto en los problemas nocturnos como en los problemas diurnos.
- Por lo que sabemos, el paciente sigue bien y sigue tolerando bien el medicamento.

Caso clínico 3: Mujer de 78 años que empieza a presentar síntomas a los 68

- Percibió un ligero temblor de la mano derecha cuando tenía 68 años.
- Se le diagnosticó la EP un año después.

En el momento del diagnóstico:

- Temblores en reposo habituales en la mano derecha.
- Reducción del movimiento del brazo derecho.
- Hipomimia (es decir, reducción de la expresión facial).
- Micrografía (es decir, caligrafía pequeña).
- Ligero arrastre de la pierna derecha al caminar.

Caso clínico 3: Enfoque terapéutico inicial

Dado que se trataba de una paciente de edad avanzada con un nivel relativamente moderado de incapacidad, el médico decidió recetarle un inhibidor de la MAO B una vez al día en monoterapia; en este caso, prefirió usar rasagilina. Presentó cierta mejoría, pero no fue nada especial. Como saben, los inhibidores de la MAO B no representan la mejor estrategia de sustitución de la dopamina.

Transcurridos nueve meses, necesitó algo más, por lo que se añadieron tres dosis al día de la levodopa, que se mantuvieron durante un tiempo. A partir del segundo año, necesitó una 4.^a dosis, ya que refería ciertos problemas recurrentes hacia el final de la tarde y durante la noche.

Más tarde, desarrolló períodos de ausencia de respuesta a primera hora de la mañana: temblor recurrente en la muñeca al levantarse y dificultad para caminar. Durante dichos períodos, se sentía nerviosa y dolorida. El neurólogo le añadió la entacapona, que, como ya se ha dicho, es una opción sensata.

Caso clínico 3: Enfoque terapéutico posterior

Transcurridos ocho meses, volvió al consultorio para referir diarrea crónica e indicar que ha perdido 10 kg. La diarrea comenzó tres meses después de añadir la entacapona, pero siguió tomándose el medicamento porque estaba funcionando bien. La diarrea continuó y la paciente se percató de que esta guardaba cierta relación con la entacapona. Se suprimió la entacapona y la diarrea se detuvo. Como cabría esperar, la paciente tuvo problemas recurrentes de esfumación de la respuesta y fluctuaciones significativas durante el día. Sin lugar a dudas, teníamos que hacer algo. Ray, ¿qué se te ocurre? ¿Qué opciones contemplarías?

Caso clínico 3: Enfoque terapéutico inicial

Se le recetó 1 mg de rasagilina, un agonista de los receptores de dopamina → ligera mejoría.

Transcurridos 9 meses, se le prescribieron 100 mg de levodopa y 25 de carbidopa, 3 veces al día como adyuvantes.

Excelente respuesta durante más de tres años.

- Después del segundo año, se añadió una cuarta dosis de la levodopa para controlar la esfumación de la respuesta por la tarde-noche.

Período de ausencia de respuesta a primera hora de la mañana: temblores en reposo, dificultad para caminar, ansiedad y dolor.

Se añadió la entacapona.

Caso clínico 3: Enfoque terapéutico posterior

Ingresó con 10 kilos menos y diarreas crónicas durante los últimos 8 meses. La exploración indicó discinesia. Refirió esfumación de la respuesta y fluctuaciones no motoras.

Tratamiento
100/25/200 mg de levodopa/carbidopa/entacapona cuatro veces al día
1 mg de rasagilina una vez al día

Eliminación de la entacapona
Cambio a levodopa/benserazida: las diarreas se detuvieron

150/37,5 mg de levodopa/benserazida cuatro veces al día
1 mg de rasagilina una vez al día

Fluctuaciones importantes y esfumación de la dosis
Período de ausencia de actividad: 2,5 h/día

Caso clínico 3: Principales consideraciones clínicas

Dr. Chaudhuri: Una vez más, todo esto hace hincapié en un problema clínico habitual, que, de hecho, se desprende de lo que ha comentado Joaquim. Sin lugar a dudas, la entacapona surtió un mayor efecto en esta paciente. La ayudó a superar los períodos de ausencia de respuesta y las fluctuaciones no motoras. Usted ha mencionado el nerviosismo, por ejemplo.

En este caso, los problemas han sido la diarrea y otro problema que a veces vemos en la práctica clínica en algunos de estos pacientes: los cambios de color de la orina, que es algo que no gusta. Lo más razonable, en este caso, sería probar con otro inhibidor de la COMT, ya que ha sido más eficaz. Yo recomendaría la opicapona, ya que está disponible, se administra una vez al día y puede usarse por la noche. La paciente presentaba períodos de ausencia de respuesta a primera hora de la mañana y fluctuaciones motoras. Por lo tanto, esa sería mi primera opción en este caso.

Hay otras opciones disponibles. Se puede usar un parche transdérmico de levodopa por la noche o incluso una formulación líquida de la levodopa para vencer el período de ausencia de respuesta a primera hora de la mañana. Es probable que la mejor opción en este caso sea probar con la opicapona, visto que la diarrea mejoraría o no se produciría. Ocurriría lo mismo con los cambios de color de la orina, que pueden suponer un problema para algunos pacientes.

Dr. Poewe: Es eso lo que sucedió. Como ha indicado, es sensato, sencillo y lógico hacer esto en un paciente que ha respondido bien a la inhibición de la COMT. De hecho, las visitas de revisión demostraron que había funcionado bien.

Comentarios finales

Creo que hemos llegado al final de los estudios de casos. Me gustaría resumir todo lo que se ha indicado diciendo que casi todos los pacientes con la enfermedad de Parkinson terminarán por tratarse con la levodopa, como hemos visto en dos de nuestros pacientes.

La mayor parte de los pacientes —no el 100 % pero sí la mayoría— desarrollará fluctuaciones de la respuesta con el tiempo. Como ya hemos visto y oído, estas abarcan afecciones motoras y no motoras; el espectro de dichas fluctuaciones es bastante amplio. Son muy habituales los problemas a primera hora de la mañana debido a los períodos de ausencia de respuesta. También

Caso clínico 3: Principales consideraciones clínicas

- La entacapona surtió un mayor efecto en esta paciente.
 - Ayudó con el período de ausencia de actividad a primera hora de la mañana y con las fluctuaciones no motoras (p. ej., ansiedad).
 - La diarrea fue el principal problema.
- Enfoques posibles:
 - Probar con otro inhibidor de la COMT, ya que el anterior fue eficaz (p. ej., opicapona una vez al día, por la noche).
 - Probar con un agonista de los receptores de dopamina en forma de parche transdérmico o con una formulación líquida de la levodopa para vencer el período de ausencia de actividad a primera hora de la mañana.
- Enfoque real:
 - Se añadieron 50 mg de opicapona una vez al día, a las 22:00.
 - Reducción de los períodos de ausencia de actividad. Mejora en cuanto a los períodos de ausencia de actividad a primera hora de la mañana y a las esfumaciones de la respuesta. Sin recidiva de las diarreas.

Comentarios finales

- Casi todos los pacientes con la EP necesitan tratarse con la levodopa.
 - La mayor parte desarrollará fluctuaciones de la respuesta con el tiempo.
 - Afecciones tanto motoras como no motoras.
- Períodos de ausencia de actividad a primera hora de la mañana y episodios de esfumación de la dosis diurnos y nocturnos.
 - La esfumación de la respuesta puede producirse incluso al principio de la administración de la levodopa y podría pasar desapercibida si no se busca específicamente. Afecta a la calidad de vida de los pacientes.
- Hay disponibles numerosas opciones terapéuticas adicionales (p. ej., agonistas de los receptores de dopamina, inhibidores de la MAO B o inhibidores de la COMT).
 - En algunos países, también hay disponibles otras opciones terapéuticas.

lo son las esfumaciones de la respuesta durante el día y la noche, con la falta de movilidad nocturna.

La esfumación de la respuesta puede producirse incluso al principio de la administración de la levodopa. Esto depende de la edad del paciente y de la dosis. Como han demostrado numerosos estudios a lo largo de los últimos años, la esfumación de la respuesta podría pasar desapercibida si no se busca específicamente y se hacen preguntas concretas al respecto. Debemos prestar atención a este fenómeno porque afecta a la calidad de vida de los pacientes y esto se ha demostrado en numerosos estudios.

Las opciones terapéuticas son muy numerosas. Hay disponibles numerosos fármacos que pueden añadirse a la levodopa en estos pacientes. Todos estos fármacos están respaldados por datos sólidos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados. Cabe destacar los inhibidores de la MAO B (en particular, la rasagilina), los agonistas de los receptores de dopamina y los inhibidores de la COMT. La entacapona y la tolcapona llevan años en el mercado. La tolcapona se ha indicado como opción de segunda línea vistos los problemas de hepatotoxicidad que comporta. Ahora contamos con un nuevo inhibidor de la COMT, la opicapona, que ha demostrado su eficacia en los ensayos clínicos que hemos abordado en este programa y que ofrece la posibilidad de usarse una vez al día.

Gracias

Me gustaría darles las gracias por acompañarme en este debate. Gracias por participar en esta actividad. A continuación, respondan a las siguientes preguntas y completen la evaluación.

Medscape
EDUCATION

Gracias por participar en esta actividad.

Para acceder a la prueba en línea de CME, haga clic en el enlace **Obtener créditos** que encontrará en esta página.

Medscape
EDUCATION

Bibliografia

1. Salat D, Tolosa E. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current status and new developments. *J Parkinsons Dis*. 2013;3:255-269.
2. Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurology*. 1986;36:1528-1530.
3. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain*. 2000;123:2297-2305.
4. Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1987;2:73-91.
5. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, et al. Young-onset Parkinson's disease revisited--clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord*. 1998;13:885-894.
6. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284:1931-1938.
7. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ; REAL-PET Study Group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol*. 2003;54:93-101.
8. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2498-2508.
9. Kuoppamäki M, Korpela K, Marttila R, et al. Comparison of pharmacokinetic profile of levodopa throughout the day between levodopa/carbidopa/entacapone and levodopa/carbidopa when administered four or five times daily. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:443-455.
10. Poewe W, Granata R, Geser F. Pharmacologic treatment of Parkinson's Disease. In: Watts RL, Koller WC, eds. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. 2nd ed. New York, NY: McGraw Hill; 2004.
11. Politis M, Wu K, Molloy S, et al. Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective. *Mov Disord*. 2010;25:1646-1651.
12. Storch A, Schneider CB, Wolz M, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology*. 2013;80:800-809.
13. Chaudhuri KR, Qamar MA, Rajah T, et al. Non-oral dopaminergic therapies for Parkinson's disease: current treatments and the future. *NPJ Parkinson's Disease*. 2016;2:16023.
14. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:S2-S41.
15. Rascol O, Perez-Lloret S, Ferreira JJ. New treatments for levodopa-induced motor complications. *Mov Disord*. 2015;30:1451-1460.
16. European Medicines Agency website. Entacapone. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002440/human_med_001478.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed July 13, 2017.
17. European Medicines Agency website. Tolcapone. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000132/human_med_001080.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed July 13, 2017.
18. European Medicines Agency website. Opicapone. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002790/human_med_001950.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed July 13, 2017.
19. Deane KH, Spieker S, Clarke CE, et al. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;4:CD004554.
20. Rocha JF, Almeida L, Falcão A, et al. Opicapone: a short lived and very long acting novel catechol-O-methyltransferase inhibitor following multiple dose administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76:763-775.
21. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, et al. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:154-165.

22. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, et al. Opicapone as adjunct to levodopa therapy in patients with Parkinson disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2017;74:197-206.
23. Lees A, Ferreira J, Costa R, et al. Safety of opicapone in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: 1-year follow-up. *Europ J Neurol.* 2015;22:120-148.

Abreviaturas

AAA = aminoácido aromático

AADT = acontecimiento adverso derivado del tratamiento

COMT = enzima catecol-O-metiltransferasa

DDCI = inhibidor de la dopa-descarboxilasa

DOPAC = ácido 3,4-dihidroxifenilacético

EMA = Agencia Europea de Medicamentos

EP = enfermedad de Parkinson

GI = gastrointestinal

IC = intervalo de confianza

LI = liberación inmediata

MAO = monoaminoxidasa

SIBO = sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado

SNC = sistema nervioso central

Cláusula de exención de responsabilidad

Este documento es solo para fines educativos. No se otorgará ningún crédito de Formación Médica Continuada (CME) por leer los contenidos de este documento. Para participar en esta actividad, acceda a: www.medscape.org/spotlight/inhibitors

Para cualquier consulta relacionada con el contenido de esta actividad, póngase en contacto con el proveedor de esta actividad formativa en CME@webmd.net

Para obtener asistencia técnica, póngase en contacto con CME@medscape.net

La actividad educativa presentada más arriba puede incluir situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que se describen en esas situaciones son ficticios y no se pretende establecer ni se debe inferir ninguna relación con pacientes reales.

El material aquí presentado no refleja necesariamente las opiniones de WebMD Global, LLC, o de las empresas que patrocinan los programas educativos en medscape.org. Estos materiales pueden incluir productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en Europa y para usos no recogidos en la ficha técnica de productos aprobados. Antes de utilizar cualquiera de los productos terapéuticos que aquí se comentan, se debe consultar a un profesional sanitario cualificado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de tratar a pacientes o aplicar cualquiera de los tratamientos que se describen en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2016 WebMD Global, LLC