



20 años de triple terapia: Levodopa/Carbidopa/Entacapona - Revisión de Stalevo®

Raúl Espinosa Rosso, Neurólogo. H. U. Jerez, Cádiz.

En los últimos años estamos asistiendo a la incorporación de nuevos tratamientos para el manejo de las fluctuaciones motoras en la enfermedad de Parkinson (EP), sin embargo, estas novedades no superan al tratamiento considerado “patrón oro” que es la levodopa (LD). (1)

Este fármaco se viene usando desde finales de los años 60 para mejorar los síntomas motores de la enfermedad y aunque ha tenido sus luces y sombras, hoy por hoy, una vez despejadas las dudas acerca de su posible toxicidad, es el tratamiento de referencia (1). Las nuevas incorporaciones terapéuticas incluyen diferentes formas de administración de la levodopa a través de dispositivos que la llevan directamente a la zona de absorción al tracto digestivo como los geles de levodopa para administración duodenal o a través de las vías respiratorias, o de manera subcutánea el más reciente de todos. Es curioso pensar que abstrayéndonos de todo lo sabido si se descubriese hoy la levodopa para el tratamiento de los síntomas motores de la EP probablemente sería descartada por el laboratorio que la desarrollase debido a una serie de problemas derivados de su uso, por ejemplo, que es un profármaco y que necesita ser absorbida y transportada a través de la barrera hematoencefálica (BHE) sufriendo diversos procesos de degradación y compitiendo con sus propios metabolitos y las proteínas de la dieta. Debido a esto los niveles plasmáticos caen en pocas horas y requiere de múltiples administraciones a lo largo del día. (2) En este sentido la levodopa tiene que administrarse por vía oral junto a un inhibidor de la dopadecarboxilasa periférica (DDC) (carbidopa o benseracida) para que alcance la BHE y pueda llegar al SNC donde es metabolizada por la DDC central para su transformación en dopamina. Tanto a nivel periférico como central puede sufrir degradación mediante la enzima Catecol-O-Metil-Transferasa (COMT) que produce el metabolito 3-O-Metil-Dopa (3OMD) que además de competir con la propia levodopa en su paso a través de la BHE, es un metabolito de la vía de la homocisteína y la vitamina del grupo B que se relaciona con la posibilidad del desarrollo de polineuropatías en pacientes sometido a tratamiento con dosis altas de levodopa, así como con problemas de tipo cardiovascular. (3)

Por otra parte, la inhibición de la vía periférica de degradación de la LD a través de la DDC periférica puede aumentar la actividad de la COMT y por tanto asociarse a los problemas derivados del exceso de 3OMD. (4)

Es por ello que el desarrollo de inhibidores de la COMT (iCOMT) es una de las estrategias diseñadas para aumentar la biodisponibilidad de la LD que llegue a la BHE y acceda al SNC. Entre estos iCOMT está la tolcapona que es un inhibidor de la COMT central y periférica sin embargo durante su uso se asoció a cierta toxicidad hepática motivo por el que hoy prácticamente está en desuso. Posteriormente se desarrolló la entacapona un inhibidor de la COMT periférica con un tiempo de acción reducido muy semejante al de la LD lo que requiere que se administre una dosis fija de 200 mg junto con la toma de levodopa. Para mejorar la adherencia de los pacientes con EP, ya de por sí complicada debido a la complejidad de algunos esquemas terapéuticos, apareció en el mercado Stalevo[®], una polipildora que incluía en el mismo comprimido diferentes dosis de LD (50, 75, 100, 125, 150 ó 200 mg), junto a carbidopa en diferentes dosis y 200 mg de entacapona. Por último, en los últimos años se ha incorporado la opicapona un iCOMT con una capacidad de ligarse a la COMT más prolongada y por tanto que solo requiere de una administración única diaria. (5)

Las fluctuaciones motoras (FM) en la EP son uno de los caballos de batalla a los que se enfrentan los pacientes, lo reduce significativamente su capacidad funcional y calidad de vida. Clásicamente se ha pensado que su aparición era típica de pacientes con EP avanzada pero ya sabemos que aparecen de forma precoz en la evolución de la enfermedad, antes incluso de los 5 años de evolución. (6) Además, suelen ir precedidas o acompañadas de fluctuaciones no motoras entre las que hay una diversidad de síntomas de diferentes órganos o sistemas, por citar algunas de las más conocidas están: alteraciones del ánimo, ansiedad, dolor, alteraciones vesicoesfinterianas, del sueño, etc... Las FM son muchas y muy variadas con diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados y requieren en la mayoría de los casos realizar ajustes en las dosis, frecuencia de administración, así como el uso de sustancias que aumenten la disponibilidad de levodopa en el estriado evitando su degradación a través de diferentes enzimas como la DDC, COMT y la monoaminoxidasa B (MAO-B) central. **La complejidad de las fluctuaciones implica que en muchas ocasiones tengamos que hacer verdaderas maniobras de alquimia para ajustar la medicación y conseguir aumentar el tiempo en ON del paciente y reducir el tiempo OFF, sin provocar o agravar las discinesias.** Aumentar la dosis de LD no suele ser una estrategia recomendable ya que podemos provocar la aparición de discinesias, el margen terapéutico entre la dosis que induce el ON y la que provoca discinesias se conoce como “ventana terapéutica” y es sabido que se va estrechando conforme la EP avanza. (7) Esto implica que en ocasiones el uso de fármacos de acción prolongada no nos permite el control fino de lo que ocurre tras cada dosis de LD, pretendemos reproducir un mecanismo que de por sí es pulsátil, con medidas farmacológicas con mecanismos de acción muy prolongados. En este sentido el uso de Stalevo[®] nos permite ajustar la dosis de LD y la inhibición de la COMT de una manera más controlada, útil por ejemplo en pacientes con ventana terapéutica muy estrecha y con discinesias invalidantes que requieran reajustes en la dosis de LD. (8)

En general los beneficios de los iCOMT han sido respaldados por multitud de ensayos clínicos pivotaes y postcomercialización, en especial la entacapona debido a que lleva mucho más tiempo en el mercado. En 2017, se publicó un metanálisis de 14 ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad de la entacapona. Compararon la entacapona con placebo u otra terapia complementaria (pramipexol o rasagilina)

en pacientes con EP avanzada. En comparación con placebo, entacapona 200 mg en combinación con l-dopa redujo significativamente el tiempo OFF de los pacientes (diferencia media -58,8 min/día). (9)

En consecuencia, con los resultados farmacocinéticos, la entacapona provocó un aumento estadística y clínicamente significativo en la duración de la respuesta motora a cada dosis de LD/DDC sin afectar la magnitud, el inicio o la latencia máxima de la respuesta motora. En consecuencia, la entacapona prolongó la duración de la discinesia, pero su magnitud y tiempo de inicio prácticamente no se vieron afectados. El aumento actual en el tiempo ON fue igual al de después de una dosis de 200 mg de entacapona en los estudios anteriores doble ciego de dosis única (34 minutos frente a 35 minutos y 33 minutos), pero menor en comparación con el tiempo ON obtenido en estudios abiertos. (34 minutos frente a aproximadamente 1 hora). (10) La entacapona se asoció con una mejora significativamente mayor con mejoras en el tiempo ON diario que el placebo en las semanas 8, 16 y 24. (11)

Debido a la estimulación dopaminérgica más continua que se produce asociando entacapona a la LD/CD se pensó que su uso temprano en la evolución de la enfermedad podría retrasar la aparición de fluctuaciones motoras. Este fue el razonamiento que llevó al diseño del estudio STRIDE-PD. Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, doble ciego; en el que se randomizaron 747 pacientes con un tiempo de enfermedad desde el diagnóstico menor a 5 años, de 77 centros en 14 países de Europa y Norteamérica. Se distribuyeron los pacientes en dos ramas aquellos que recibieron el esquema de L-dopa + carbidopa + entacapona (LCE) versus L-dopa + carbidopa (LC), administrados 4 veces al día con un intervalo de 3,5 h. El objetivo principal del estudio fue el tiempo de inicio de las discinesias; entre los secundarios se encontraban: frecuencia de las discinesias, cambio en el total de puntuación de UPDRS, además del tiempo y de la frecuencia de episodios de wearing-off. Un total de 541 pacientes (72,6%) completaron el estudio, el 71% de la rama LCE y el 74,2% de LC. En el primer grupo el principal motivo de la discontinuidad del tratamiento fue la presencia de efectos adversos y la retirada del consentimiento, mientras que para la segunda rama fueron los resultados terapéuticos insatisfactorios. El 58,3% de cada grupo recibían agonistas dopaminérgicos; estos pacientes eran más jóvenes (casi 5 años menores en promedio) y presentaban un tiempo de duración de la enfermedad mayor respecto a aquellos pacientes que no los recibían. Los pacientes tratados con LCE presentaron un riesgo aumentado de desarrollo de discinesias, con una aparición más temprana ($p=0,04$). Éstas fueron más frecuentes en menores a 65 años, por lo que el esquema LCE se asoció a riesgo de movimientos anormales involuntarios no parkinsonianos en más jóvenes, mientras no lo mostró en mayores. Analizando por separado los grupos de pacientes que recibieron o no agonistas dopaminérgicos, el grupo que recibió LCE presentó mayor riesgo de discinesias y una mayor frecuencia en los primeros. Mientras tanto, en los pacientes no expuestos a agonistas no hubo diferencias ni en el tiempo de inicio ni en la frecuencia de discinesias. Con respecto a los endpoints secundarios, hubo una tendencia a la mejoría en la puntuación de UPDRS en el grupo LCE, que fue aún mayor para los que recibían concomitantemente agonistas dopaminérgicos. El fenómeno de wearing-off ocurrió con más frecuencia en aquellos tratados con LC, con un tiempo de inicio similar para los 2 grupos. Podemos decir que la conclusión del estudio fue que no solo la combinación de LCE no retrasaba la aparición de discinesias si no que las adelantaba, pero es flagrante un

descuido en el diseño de los grupos que pudo llevar a conclusiones erróneas. Cuando se analizan subgrupos se aprecia que la triple terapia con LCE reducía la frecuencia del fenómeno de fin de dosis, así como las discinesias sobre todo en aquellos pacientes que no recibían agonistas dopaminérgicos previamente. (12)

Los estudios pivotaes con opicapona demostraron su no inferioridad respecto a entacapona (13) En general podemos decir que si el paciente está bien controlado con un iCOMT no es recomendable el cambio a otro si no hay una causa de fuerza mayor.

La entacapona ha demostrado su seguridad, siendo en general bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentes son los provocados por el aumento que se produce en la disponibilidad de LD y por tanto la inducción de discinesias. Esto implica que cuando añadimos entacapona a la levodopa del paciente se debe considerar la posibilidad de una reducción de la dosis de LD de aproximadamente un 20%, aunque esto debe individualizarse. Expertos recomiendan que este ajuste es particularmente recomendable en pacientes que tomen dosis altas diarias de LD en general por encima de los 600 mg/día, además se recomienda un contacto estrecho con el paciente si queremos garantizar el éxito del ajuste terapéutico. (14) Otros efectos adversos son las molestias digestivas a veces con diarrea, vómitos y el color anaranjado de las secreciones corporales, hecho que debemos advertir a los pacientes, así como su inocuidad, aunque a veces es molesto y supone realizar otros ajustes.

En conclusión, la LD es el tratamiento más eficaz para la enfermedad de Parkinson, aunque esta terapia a menudo se asocia con una respuesta fluctuante. La entacapona es un inhibidor de la COMT potente, específico y reversible. Se ha demostrado que el fármaco actúa periféricamente, pero no centralmente, cuando se administra en dosis clínicamente eficaces. El área bajo la curva y la vida media de la LD aumentan después de la administración de entacapona, mientras que la concentración y la vida máximas de la LD generalmente no se ven afectadas. La entacapona demostró ser eficaz para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson que experimentan el fenómeno de "fin de dosis". El tiempo ON diario aumentó de 1 a 1,2 horas con el tratamiento con entacapona durante 6 meses en comparación con el placebo, y en un ensayo, el tiempo OFF diario se redujo en 1,2 horas frente al placebo. La entacapona también redujo la dosis media diaria de LD en comparación con el placebo. Los eventos adversos más comunes de los inhibidores de la COMT son los eventos dopaminérgicos; La discinesia, las náuseas, la diarrea, el estreñimiento, el dolor abdominal y la decoloración de la orina estuvieron entre los eventos adversos más comunes con entacapona en estudios de 6 a 12 meses de duración. Por lo tanto, la entacapona es un inhibidor de la COMT potente, específico y de acción oral que se puede administrar simultáneamente con cada dosis del inhibidor de LD/DDC de los pacientes.

Bibliografía:

1. Poewe W, Antonini A, Zijlmans JC, Burkhard PR, Vingerhoets F. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin Interv Aging*. 2010;5:229- 238. doi:10.2147/cia.s64566.
2. Jenner, P. (2023). Stalevo®: A pioneering treatment for OFF periods in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 30(S2), 3–8. <https://doi.org/10.1111/ene.15994>.
3. Müller, T.; Kuhn, W. Homocysteine levels after acute levodopa intake in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2009, 24, 1339–1343.
4. Müller, T.; Erdmann, C.; Muhlack, S.; Bremen, D.; Przuntek, H.; Goetze, O.; Voitalla, D. Pharmacokinetic behaviour of levodopa and 3-O-methyldopa after repeat administration of levodopa/carbidopa with and without entacapone in patients with Parkinson's disease. *J. Neural. Transm*. 2006, 113, 1441–1448.
5. Fabbri, M., Ferreira, J. J., & Rascol, O. (2022). COMT Inhibitors in the Management of Parkinson's Disease. *CNS Drugs*, 36(3), 261–282. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00888-9>.
6. Stocchi F, Antonini A, Barone P, et al. DEEP study group. Early DEtection of wEaring off in Parkinson disease: the DEEP study. *Parkinsonism Relat Disord*.
7. Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W., & Poewe, W. (2021). Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 20(5), 385–397. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00030-2).
8. Müller, T., Schlegel, E., Zingler, S., & Thiede, H. M. (2022). Entacapone versus Levodopa / Carbidopa / Opicapone in Parkinson's Disease Patients. *Ddi*, 1–11.
9. Li J, Lou Z, Liu X, Sun Y, Chen J. Efficacy and safety of adjunct treatment with entacapone in advanced Parkinson's disease with motor fluctuation: a systematic meta-analysis. *Eur Neurol*. 2017;78(3–4):143–53.
10. Merello M, Lees AJ, Webster R, Bovingdon M, Gordin A (1994) Effect of entacapone, a peripherally acting catechol-omethyltransferase inhibitor, on the motor response to acute treatment with levodopa in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:186–189.
11. Holm KJ, Spencer CM (1999) Entacapone: a review of its use in Parkinson's disease. *Drugs* 58:159–177.
12. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease. The STRIDE-PD Study. *Ann Neurol*. 2010;68:18-27; Claverie, S., & Giacchino, A. (2010). Iniciar terapia con levodopa/carbidopa con y sin entacapona a principios de la enfermedad de Parkinson. *El estudio STRIDE-PD. Neurologia Argentina*, 2(3), 214. [https://doi.org/10.1016/S1853-0028\(10\)70065-3](https://doi.org/10.1016/S1853-0028(10)70065-3).
13. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, Poewe W, Rocha JF, McCrory M, et al. Opicapone as adjunct to levodopa therapy in patients with Parkinson disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2017;74(2):197–206.
14. Reichmann, H. (2023). Real-world considerations regarding the use of the combination of levodopa, carbidopa, and entacapone (Stalevo®) in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 30(S2), 15–20. <https://doi.org/10.1111/ene.15992>.