

ASOCIAACION DE INHIBIDORES DE LA CATECOL-O-METIL-TRANSFERASA (COMT), SU SIGNIFICADO Y UBICACION EN LA EVOLUCION DE LA TERAPEUTICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

*Por CARLOS CHOUZA**

RESUMEN

Se revisa la utilidad de los inhibidores de la catecol-o-metiltransferasa, especialmente tolcapona, en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y en el síndrome a largo plazo de la levodopaterapia.

SUMMARY

A review is done about the application of COMT inhibitors, specially tolcapone, in the treatment of Parkinson's disease and the long-term syndrome.

PALABRAS-CLAVE : Long-term syndrome, levodopa, fluctuations, tolcapone

KEY WORDS : Síndrome a largo plazo, levodopa, fluctuaciones, tolcapona

En la historia del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Parkinson pueden marcarse claramente dos períodos: la etapa *pre-levodopa* en que los fármacos utilizados eran anticolinérgicos naturales o de síntesis con escasa eficacia y frecuentes efectos secundarios y la etapa *post-levodopa* que significó la apertura a la manipulación de los neurotransmisores y sus precursores a la que se sumó posteriormente un espectro de fármacos eficaces y complementarios.

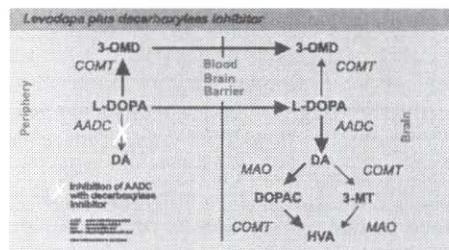
El descubrimiento de la *levodopa* como

el antiparkinsoniano más eficaz y más fisiológico fue el resultado del método científico y de la conjunción de los hallazgos multidisciplinarios de la neuroquímica, neurofisiología y de la clínica. La mejoría aportada es global sobre los síntomas parkinsonianos y muchas veces espectacular. Sin embargo no deja de ser una terapéutica sintomática y de sustitución pues no puede modificar la evolución propia de la enfermedad. La levodopa es metabolizada mediante 2 vías metabólicas principales: la decarboxilación y la catecol-o-metilación. La decarboxilación por

* Profesor del Instituto de Neurología, Montevideo-Uruguay y Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Movimientos Anormales (SOLAMA)

la dopa-decarboxilasa genera dopamina periférica que genera efectos secundarios básicamente digestivos (náuseas, vómitos, anorexia) y cardiovasculares (hipotensión postural y a veces trastornos del ritmo cardíaco).

Un hallazgo importante fue la asociación con *inhibidores de la decarboxilasa* que impiden a determinadas dosis, la transformación de levodopa en dopamina en la periferia sin inhibir dicha transformación a nivel central (Fig. 1). Esto permite la desaparición de los síntomas colaterales digestivos y cardiovasculares, se reduce la dosis de levodopa de 1/5 a 1/10 ya que no se metaboliza en la periferia y ejerce su efecto terapéutico en el estriado por sustitución de la dopamina deficitaria. Esta asociación representó un salto cualitativo importante de tal modo que toda la levodopa consumida en el momento actual está asociada al inhibidor de la decarboxilasa, sea benzerazida o carbidopa. Prácticamente todos los pacientes parkinsonianos reciben o recibirán levodopa como tratamiento base de la enfermedad ya que es el más potente y fisiológico agente antiparkinsoniano.



Se estima que la duración promedio del saldo benéfico de la levodopa es de aproximadamente cuatro años de modo que antes o después de dicho tiempo aparecen efectos secundarios a largo plazo que se denominan el "Long-term Syndrome"¹. Entre ellos los más importantes son la pérdida de eficacia terapéutica, los movimientos anormales, las fluctuaciones motoras y los trastornos psiquiátricos especialmente la depresión.

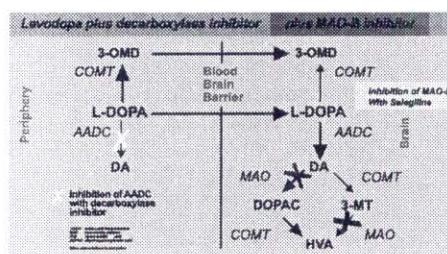
Los mecanismos fisiopatológicos son complejos y no totalmente conocidos:

- la progresión de la enfermedad con degeneración extendida también a estructuras y receptores estriatales explicaría la pérdida de eficacia de la levodopa.
- la administración crónica del precursor de la dopamina por vía no fisiológica y a dosis que no se corresponden con las necesidades cambiantes de dopamina en el estriado.
- la lesión de la vía nigro-estriatal con denervación de los receptores dopamínergicos post-sinápticos estriatales facilita los fenómenos de "hipersensibilidad" como las disquinesias.
- las oscilaciones del nivel plasmático de levodopa y la pérdida de la capacidad *buffer* de las neuronas nigrales en que las mismas van perdiendo la capacidad de almacenar y administrar la levodopa. En consecuencia las oscilaciones del nivel plasmático se trasladan al funcionamiento neuronal y se expresan clínicamente por las fluctuaciones motoras y las disquinesias. Alrededor del 50% de los pacientes presentan fluctuaciones motoras a los 5 años de tratamiento, sean las formas benignas ("agravación de fin de dosis") o las formas severas ("efecto ON-OFF")¹.

Desde entonces existe un desafío permanente de las nuevas complicaciones frente a los investigadores. Esta historia relativamente reciente de 3 décadas muestra importantes avances como son la aparición de los *agonistas dopamínergicos* que actúan al igual que la levodopa sobre los receptores dopamínergicos post-sinápticos estriatales pero lo hacen por mecanismos metabólicos diferentes. La asociación de levodopa y agonistas dopamínergicos es una de las mejores combinaciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad pues complementan sus efectos antiparkinsonianos y, por reducción de las dosis, pueden disminuir los posibles efectos secundarios. Ellos son la bromocriptina, el lisuride, el pergolide, la apomorfina y últimamente la cabergolina que se diferencia de las anteriores por la muy prolongada duración del efecto que se acerca a una estimulación dopamínergica continua.

Otra etapa en el progreso de la medicación antiparkinsoniana es la aparición de la selegilina *inhibidor de la monoaminooxidasa B* (MAO-B) cerebral.¹ Su mecanismo de acción se basa en una inhibición del catabolismo de la dopamina por vía de la MAO-B lo que permite menor catabolismo y mayor persistencia de la dopamina en la hendidura sináptica (Fig. 2). Esto se traduce clínicamente por una potenciación del efecto dopamínérigo con:

- 1) acentuación del efecto antiparkinsoniano y eventualmente aparición o acentuación de las disquinesias y distonías.
- 2) una mayor duración del período de mejoría (ON) y por consiguiente menor duración del período de peoría (OFF).



Estudios experimentales han demostrado la acción neuroprotectora de la selegilina al impedir reacciones oxidativas mediadas por la MAO-B evitando la formación de neurotóxicos; como ejemplo citamos que evita la transformación de MPTP (metil-fenil-tetra-hidropiridina) en MPP (metil-fenil-piridinio) que es tóxico y destruye las neuronas nigrales; del mismo modo puede actuar reduciendo el "stress" oxidativo que es aceptado como uno de los factores en juego en la etiopatogenia de la enfermedad².

Con el intento de superar las fluctuaciones plasmáticas del fármaco y tendiendo a una estimulación dopamínériga continua se utilizaron diversos procedimientos entre los que se destacan los *preparados de liberación controlada* de levodopa siendo ellos la *levodopa-benserazida HBS* (Hydrodynamically Balanced System) en que la cápsula flota varias horas en el contenido gástrico liberando

lentamente la levodopa y la *levodopa-carbidopa CR* (Controlled Release) que también libera en forma controlada la levodopa. Ambos fármacos han demostrado mejorar o hacer desaparecer las fluctuaciones benignas pero poseen poco efecto sobre el fenómeno "ON-OFF".

Dado que la evacuación gástrica es muy variable y ello incide negativamente sobre el mantenimiento de niveles estables plasmáticos del fármaco se han utilizado otras vías de administración. Ellas son transcutáneas (apomorfina, PHNO), subcutáneas (bomba de infusión subcutánea de lisuride), intravenosa, sonda yeyunal, etc. Ellas demostraron ser no muy eficaces y poco prácticas por lo que se utilizan excepcionalmente.

Otro nuevo salto cualitativo en el tratamiento de la enfermedad y de sus complicaciones es la aparición de los *inhibidores de la catecol-o-metil-transferasa* (ICOMT) como son la entacapona de acción periférica y la tolcapona de acción periférica y central.

Recordamos que la levodopa es metabolizada a través de dos importantes vías catabólicas: la decarboxilación y la catecol-o-metilación³ (Fig. 1). La decarboxilación genera dopamina en la periferia la que produce los efectos secundarios digestivos y cardiovasculares. La asociación con inhibidores de la decarboxilasa impide la formación de dopamina por lo que existe un desvío metabólico hacia la COMT con marcada formación de derivados metilados como 3-OMD que poseen vida media prolongada. Estos compiten con la levodopa en la absorción, transporte y pasaje a través de la barrera hematoencefálica y generan variaciones farmacocinéticas erráticas con reducción de la respuesta a la levodopa.

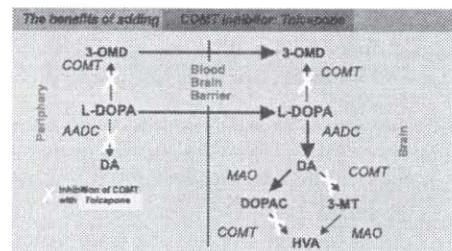
La COMT es una enzima magnesio-dependiente que cataliza la metilación de un grupo hidroxilo del sustrato catecolamínico (levodopa, dopamina, noradrenalina, adrena-

lina, etc.). La COMT está distribuida en múltiples tejidos pero su mayor actividad radica en el hígado, intestino y riñón. Su función es inactivar los catecoles biológicamente activos o potencialmente tóxicos y sus metabolitos. La inhibición de la COMT permite bloquear la metabolización de la levodopa en la periferia y reducir marcadamente la formación de derivados metilados lo que resultaría en menores dosis de levodopa, mayor biodisponibilidad de la misma, mayor duración de su efecto terapéutico, niveles plasmáticos más estables y muy reducida interferencia con la absorción, transporte y pasaje por la barrera hematoencefálica. La primera generación de inhibidores de la COMT (tropolona, galato, ácido ascórbico) fueron de escasa potencia y selectividad y de elevada toxicidad. La segunda generación, Tolcapona y Entacapona son potentes, selectivos y reversibles y por lo tanto de utilidad clínica. La asociación de inhibidor de la COMT aumenta la biodisponibilidad de la levodopa y su vida media plasmática que aumenta hasta en 80% lo que se expresa por una reducción de la dosis de levodopa estimada en 20% a 30% y un aumento de la duración del efecto terapéutico, además la mayor estabilización de los niveles plasmáticos de levodopa reduce las fluctuaciones. Los estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) registran mayor entrada de levodopa en el cerebro y aumenta el almacenamiento de dopamina en el estriado.

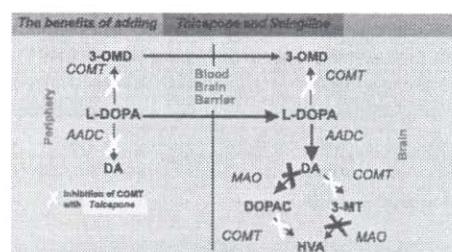
La Tolcapona es un nitrocatecol (Ro-407592; 3-4-dihidroxi-4'-metil-5-nitro-benzoferona) que se absorbe rápidamente y alcanza su pico plasmático a las 2 horas de la ingestión. En su casi totalidad se une a las proteínas plasmáticas. Suprime dramáticamente la formación de 3-OMD en 90% aproximadamente. Se metaboliza casi completamente por glicuronio-conjugación y se elimina rápidamente. Su farmacocinética es linear y no depende de la edad, sexo o raza. Interacciona con fármacos que son metabolizados por la COMT como metildopa, apomorfina e isoproterenol por lo que debería reducirse las dosis de esta última. No existen interacciones con

otros fármacos antiparkinsonianos. En cuanto a los efectos clínicos produce considerable mejoría del parkinsonismo y de las complicaciones por la dopaterapia crónica particularmente las fluctuaciones motoras; el período ON o de mejoría se prolonga entre 25 y 50%, el tiempo OFF o de peoría se reduce y se requieren dosis menores de levodopa. La potenciación del efecto dopamínérigo puede generar o exacerbar las disquinesias dopamínéricas por lo que esta es otra razón para reducir la dosis de levodopa.

Así como la selegilina bloquea la vía catabólica de la dopamina mediada por la MAO-B, la tolcapona al ser inhibidor de la catecol-o-metil-transferasa bloquea la otra vía catabólica importante (Fig. 3).



Los inhibidores de la MAO-B y los inhibidores de la COMT pueden asociarse, y determinar un bloqueo importante de la catabolización de la dopamina a nivel central siendo dicha asociación bien tolerada sumando los efectos de ambas inhibiciones enzimáticas¹⁴⁾ (Fig. 4).



La Entacapona posee similares efectos periféricos que la Tolcapona prolongando la duración de la levodopa en 30 a 60 minutos en cada toma.

La asociación de inhibidor de la COMT con levodopa e inhibidor de la decarboxilasa aumenta el área de la curva concentración plasmática-tiempo en 40 a 60% gracias a la inhibición de la 3-O-metilación de la levodopa en la periferia con lo que aumenta la biodisponibilidad de L-dopa. Debe recordarse que la asociación de inhibidor a la decarboxilasa determina un metabolismo preferencial de la COMT sobre la levodopa con un marcado aumento en la formación de 3-OMD a nivel periférico lo que es revertido por el inhibidor de la COMT. A nivel central un inhibidor de la COMT capaz de atravesar la barrera hematoencefálica como la tolcapona sería capaz de reducir también la 3-O-metilación así como la 3 MT (3-metoxi-tiramina) producidos por dicha enzima⁵. Los efectos de la asociación de inhibidores de la COMT son de mayor beneficio cuanto más precozmente se asocie en las primeras etapas de las fluctuaciones motoras.

Se plantea la asociación de levodopa + inhibidor de la decarboxilasa (benserazida o carbidopa) + inhibidor de la COMT (Tolcapona o Entacapona) en los pacientes "de novo". La prolongación del efecto dopaminérgico atenuando o haciendo desaparecer fluctuaciones motoras tendería a una estimulación dopaminérgica más continua lo cual sería menos iatrogénico. Se ha demostrado experimentalmente que la administración pulsátil de levodopa tiende a generar disquinesias, no así con la estimulación dopaminérgica continua. Por otra parte la reducción de la dosis de levodopa sea en pacientes "de novo" o en pacientes complicados significa otro beneficio en el tratamiento a largo plazo. Estos efectos prorrogarían la aparición de fluctuaciones y probablemente de disquinesias en los pacientes "de novo". Se plantea entonces y se discute si los inhibidores de la COMT poseen efecto neuroprotector.

Nuestro tema enfoca especialmente a la Tolcapona dado que carecemos de experiencia con Entacapona. Las diferencias entre ambos descriptas por otros autores⁶ se resumen de la siguiente maneras: Tolcapona tiene un

comienzo de acción diferente, mayor potencia y una mayor duración de su efecto de modo que puede ser administrada 3 veces al día asociada a las 3 primeras tomas de levodopa, considerando una base de 4 tomas en las principales comidas⁶. Se aconseja administrarla 60 a 90 minutos antes de cada ingesta de levodopa. La Entacapona posee una menor duración del efecto, debe administrarse con la ingesta de levodopa y debido a que se metaboliza rápidamente debe reiterarse la toma múltiples veces en el día⁶.

Existen evidencias experimentales de que la Tolcapona atraviesa la barrera hematoencefálica y por lo tanto posee una acción central⁶⁻⁷. También se cree que en el ser humano ejerce efectos centrales lo cual es una clara impresión clínica pero las conclusiones definitivas se lograrán en pocos meses más⁸. Ello significa no sólo potenciar el efecto a nivel central sino también reducir la formación de derivados metilados, pseudotransmisores con acción a nivel receptorial con lo que tienden a reducirse las disquinesias y distonías.

La Entacapona demostró una mayor duración del período "ON" (34 minutos) y de 2,5 horas en la suma de períodos ON del día y redujo la dosis diaria de levodopa en 16%. La Tolcapona redujo la duración de los períodos OF en 26% a 50% y los requerimientos de levodopa en 29% a 40%⁸. Al asociar la Tolcapona tanto con levodopa standard como con su preparado de liberación retardada la biodisponibilidad de levodopa aumenta al doble pero la duración del efecto se prolonga más⁷. La absorción de levodopa aumenta evemente y los niveles plasmáticos son más estables⁷.

Si bien estamos realizando un Estudio Cooperativo Internacional regional incluyendo a Perú, Chile, Argentina y Uruguay aún no disponemos de la información necesaria para concluir y precisar los efectos clínicos del ICOMT Tolcapona. Sin embargo, en nuestra experiencia con otro grupo de pacientes podemos adelantar impresiones clínicas en que se destaca la eficacia en potenciación del efecto

dopaminérgico en cuanto a intensidad y duración. El efecto es rápido, ya en las primeras horas o días de la asociación y se mantiene a través del tiempo al menos durante el año de experiencia que poseemos. El aumento del efecto dopaminérgico conlleva frecuente acentuación de las disquinesias. Para un mejor resultado terapéutico aconsejamos:

- 1) Lograr los mejores efectos del esquema posológico con el preparado de levodopa + inhibidores de la decarboxilasa + otros posibles fármacos coadyuvantes como base del tratamiento previo a la asociación de ICOMT.
- 2) Administrar la Tolcapona en dosis que dependen de la entidad y calidad de los trastornos del movimiento sea parkinsonismo, períodos OFF o disquinesias lo que puede graduarse indicando 100 mg en la primera toma de levodopa, 100 mg en la primera y segunda o 100 mg con la primera, segunda y tercera. Posteriormente si es necesario pasamos a la dosis de 200 mg por toma prescribiéndola también en forma progresiva dado que el efecto es rápido y no hay retardo significativo en lograr la mejor fórmula terapéutica.
- 3) Cuando los pacientes presentan disquinesias importantes se debe reducir la dosis de levodopa tendiendo a lograr un efecto antiparkinsoniano de menor entidad ya que es preferible que presente más parkinsonismo, fácilmente corregible con levodopa y/o Tolcapona, que disquinesias.

Al aumentar la intensidad del efecto antiparkinsoniano y al prolongar su efecto estamos logrando los objetivos de la asociación de ICOMT. Es preferible usar preparados de levodopa de liberación controlada como levodopa – benzerasida HBS o levodopa – carbidopa CR que atenuan las oscilaciones plasmáticas y fluctuaciones clínicas. La asociación de ICOMT puede atenuar además la brusquedad de las variaciones clínicas .

Efectos Adversos: La Tolcapona es un fármaco en general bien tolerado. Sus efectos adversos más frecuentes están vinculados a la potenciación del efecto dopaminérgico de la levodopa como son acentuación de las disquinesias, con escasa frecuencia trastornos psíquicos del tipo de confusión, alucinaciones, elementos delirantes. Los trastornos digestivos como náuseas, vómitos, especialmente diarrea también de escasa frecuencia, son atribuidos directamente a la Tolcapona; se desconocen los mecanismos fisiopatogénicos de los mismos.

RESUMEN

Los inhibidores de la COMT representan una nueva generación de fármacos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La tolcapona es el más potente y selectivo y sus efectos se ejercen a nivel periférico y probablemente a nivel central.

- Aumentan la biodisponibilidad de levodopa prolongando su vida media sin aumentar la concentración plasmática máxima.
- Su mayor eficacia se logra en las fluctuaciones benignas o sea en la “aggravación de fin de dosis”.
- Prolongan la duración del período de mejoría “ON” y reducen el período “OFF” o de peoría.
- Mantienen el nivel plasmático de levodopa más estabilizado.
- Reducen la dosis de levodopa y potencialmente el número de ingestas de la medicación.
- Su indicación asociada a levodopa e inhibidores de la decarboxilasa en pacientes “de novo” permitiría postergar la aparición de complicaciones motoras como las fluctuaciones e incluso las disquinesias.
- Todos los antiparkinsonianos pueden asociarse entre sí sumando sus efectos terapéuticos y, en general, sus efectos adversos. Importa establecer una estrategia racional para tales asociaciones.

BIBLIOGRAFIA

1. CHOUZA, C., MERO, S., GOMENSORO J.B. (1975): "Long-Term Syndrome" en el tratamiento del Parkinsonismo con L-DOPA". *Acta Neurol Latinoamer* 21: 108-125.- 2. LANGSTON J., KOLLER, W., GIRON, L. (1992): "Etiology of Parkinson's Disease" En: Olanow C. Lieberman A (eds.) *The scientific basis for the treatment of Parkinson's Disease*. Carnforth UK. The Partenon Publishing Group 33-58.- 3. NUTT, J. FELLMAN, J. (1984): "Pharmacokinetics of levodopa". *Clin Neuropharm* 7:35-49.- 4. DA PRADA, M., ZURCHER, G., KETTLER, R., COLZI, A. (1991): "New therapeutic strategies in Parkinson's Disease: inhibition of MAO-B by Ro 19-6327 and of COMT by RO 40-7592" *Adv Behav Biol* 39: 723-732.
5. GUTTMAN, M. (1995): "COMT Inhibition: New hopes in the management of Parkinson's Therapy". *Focus on Parkinson's Disease* 7: 1-4.- 6. KURTH, M., & ADLER, Ch. (1998): "COMT inhibition. A new treatment strategy for Parkinson's Disease" *Neurology*; 50 (Suppl): S3-S14.- 7. JORG, K., FOTTELER, B., SCHMITT, M., NIELSEN, T., ZURCHER, G.,AITKEN, J. (1997): "El efecto de la inhibición de la COMT inducida por Tolcapone sobre el perfil de seguridad, y la farmacocinética de distintas preparaciones de levodopa/benseracida". *Eur Neurol* 38: 59-67.- 8. OLANOW, W., KOLLER, W. (1998): "An Algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease" *Neurology*; 50 (Suppl): S12-19.