

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES
Guía de Práctica Clínica Enfermedad de Parkinson tratamiento farmacológico
y quirúrgico 2017

Pregunta 2.- Inhibidores de COMT para enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras

Pregunta solicitada: En personas con enfermedad de Parkinson en etapa inicial, ¿Se debe utilizar inhibidores de COMT en comparación a placebo?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Parkinson's disease”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsychINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Los resultados se encuentran alojadas en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE). Por lo tanto, al momento de definir la pregunta, la evidencia ya se encontraba clasificada según intervenciones que comparadas.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA IDENTIFICADA

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Personas con enfermedad de Parkinson (EP) en etapa inicial

INTERVENCIÓN

Inhibidores de COMT

COMPARACIÓN

Placebo

DESENLACE (OUTCOME)

Disminución de tiempo de inmovilidad, disminución dosis de levodopa, UPDRS actividades de la vida diaria, efectos adversos.

Resumen de la evidencia identificada

Se encontraron 5 revisiones sistemáticas [1-5] que responden la pregunta de interés, las cuales incluyen 25 ensayos controlados aleatorizados [6-29].

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	5 [1-5]
Estudios primarios	25 [6-29]

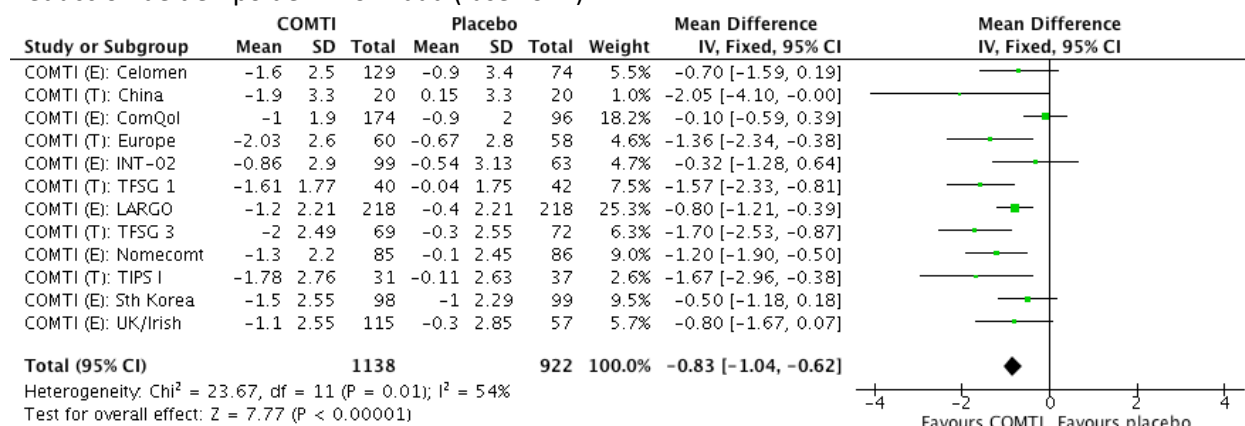
Ver [Link a la pregunta en L-OVE](#)

Estimador del efecto

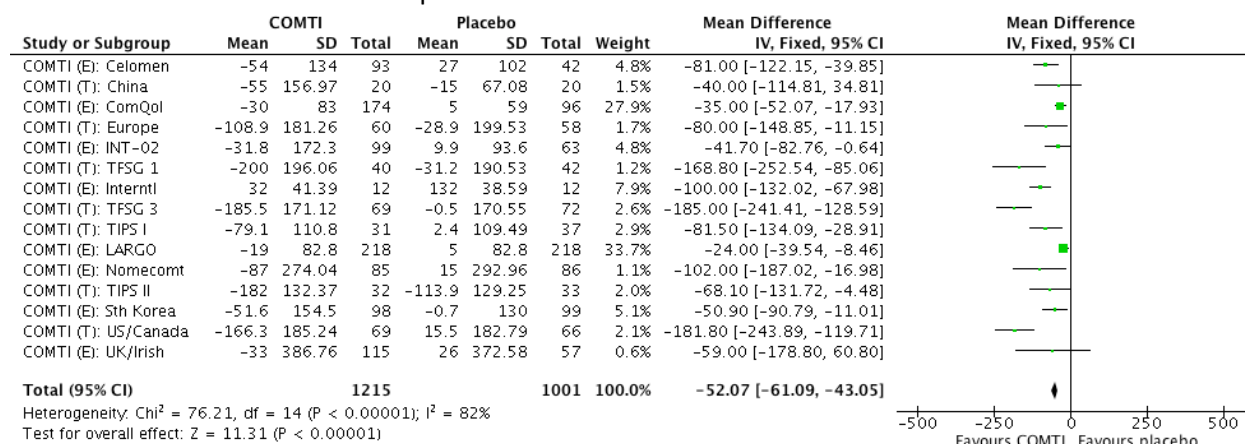
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa más levodopa versus levodopa para la enfermedad de Parkinson. Si bien ninguna de las revisiones sistemáticas incluye el total de los ensayos, al analizar la revisión que incluye la mayor proporción (1) se concluye que los ensayos no incluidos no reportan los desenlaces de interés o fueron explícitamente excluidos de ésta, por razones justificadas. Por lo tanto, se seleccionaron los estimadores del efecto reportados en ella para la elaboración de la tabla.

Metanálisis

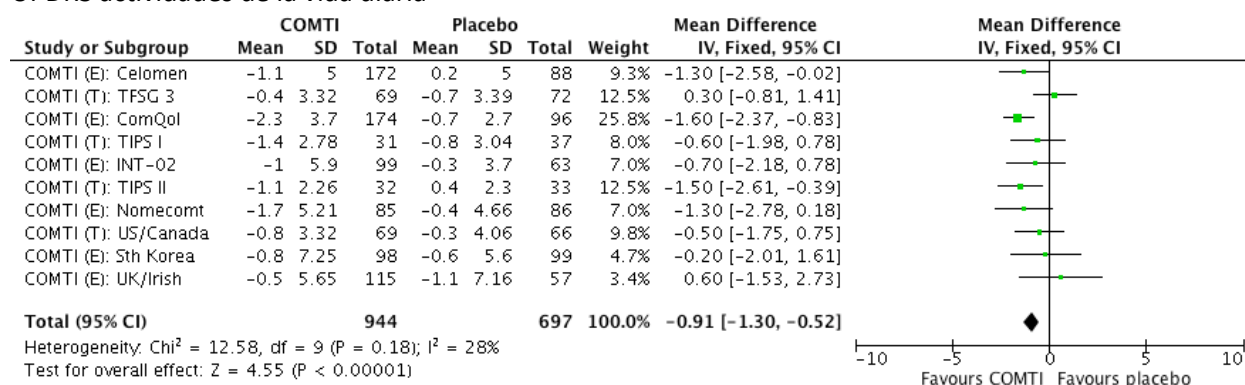
Reducción de tiempo de inmovilidad (fase "off")



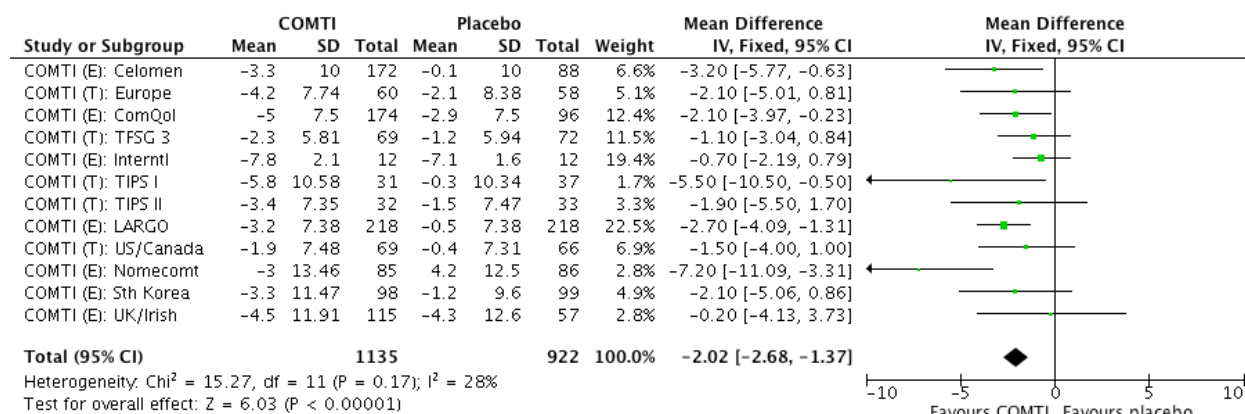
Disminución de la dosis de Levodopa



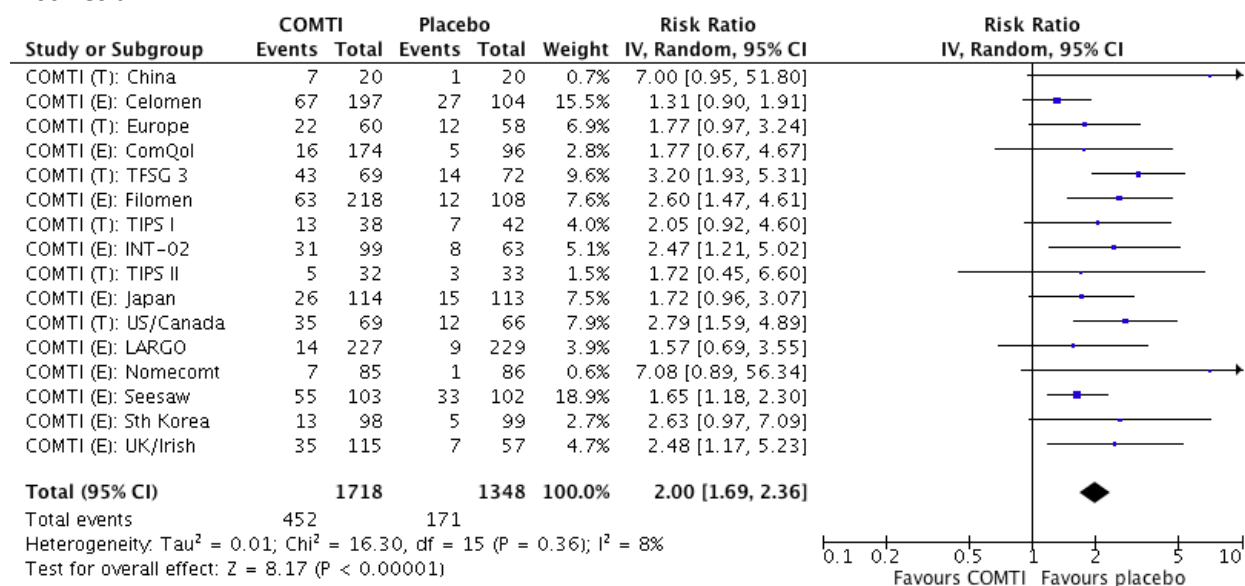
UPDRS actividades de la vida diaria



UPDRS Motor



Discinesia



Efectos adversos

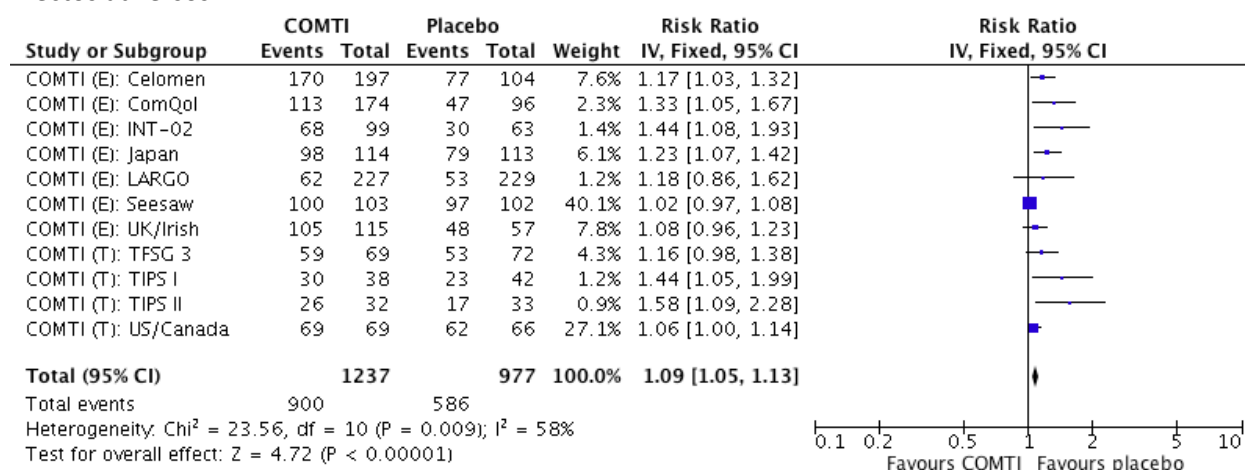


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Inhibidores de la COMT para pacientes con enfermedad de Parkinson en etapa inicial						
Pacientes	Pacientes con enfermedad de Parkinson					
Intervención	Inhibidores de la COMT					
Comparación	Placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN I COMT + Levodopa	CON I COMT + Levodopa	Diferencia (IC 95%)		
Reducción de tiempo de inmovilidad (fase "off") (Horas)	-- (12 estudios/ 2060 pacientes) [6,17,7,18,9,19,12,20,13,21,15,16]	-0,4	-1,23	DM: 0,83 menos (1,04 menos a 0,62 menos)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Los inhibidores de la COMT probablemente logran una leve mejoría en el tiempo de inmovilidad.
Disminución de la dosis de Levodopa (mg/día)	-- (15 estudios/ 2216 pacientes) [6,17,7,18,9,19,10,20,21,12,13,22,15,23,16]	5	-47	DM: 52,07 menos (61,09 menos a 43,05 menos)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Los inhibidores de la COMT probablemente reducen los requerimientos de levodopa, pero la certeza de la evidencia es baja.
UPDRS II actividades de la vida diaria	-- (10 estudios/ 1641 pacientes) [6,20,7,21,9,22,13,23,15,16]	-0,7	-1,6	DM: 0,91 menos (1,3 menos a 0,52 menos)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Los inhibidores de la COMT probablemente logran una leve mejoría en las actividades de la vida diaria.
UPDRS III Motor	-- (12 estudios/ 2057 pacientes) [6,18,7,29,10,21,22,12,23,13,15,16]	-0,5	-2,5	DM: 2,02 menos (2,68 menos a 1,37 menos)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Los inhibidores de la COMT probablemente logran una leve mejoría en el compromiso motor.
Discinesia	RR 2,0 (1,69 a 2,36) (16 estudios/ 3066 pacientes) [17,6,18,7,20,8,21,9,22,11,23,12,13,14,15,16]	127 por 1000	254 por 1000	Diferencia: 127 pacientes más por 1000 (87 a 172 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Los inhibidores de la COMT probablemente aumentan la incidencia de discinesia.
Efectos adversos	RR 1,09 (1,05 a 1,13) (11 estudios/ 2214 pacientes) [6,7,9,11,12,14,16,20,21,22,23]	600 por 1000	654 por 1000	Diferencia: 54 pacientes más por 1000 (30 a 78 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Los inhibidores de la COMT probablemente aumentan la incidencia de efectos adversos

IC95%: Intervalo de confianza del 95%; RR: Riesgo relativo; DM: Diferencia de medias; GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos SIN inhibidores de la COMT están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON inhibidores de la COMT (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

**Los riesgos basales en desenlaces continuos en el grupo SIN inhibidores de la COMT están basados en el promedio del estudio con mayor peso del grupo control. El riesgo CON inhibidores de la COMT (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que la mayoría de los ensayos no reportaba la secuencia de aleatorización ni su ocultación o esta era inapropiada.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia detectada en I² de 82%.

Fecha de elaboración de la tabla: 14/12/2017

Referencias

1. Katherine Deane, Sybille Spieker, Carl E Clarke. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004;(4):CD004554.
2. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Handley K, Furstman A, Deane K, van Hilten JJ, Wheatley K, Gray R. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2011;26(4):587-98.
3. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Deane K, Wheatley K, Gray R, Handley K, Furstman A. Evaluation of the efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor complications. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010;7(7):CD007166.
4. Talati R, Reinhart K, Baker W, White CM, Coleman CI. Pharmacologic treatment of advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of COMT inhibitors and MAO-B inhibitors. *Parkinsonism & related disorders*. 2009;15(7):500-5.
5. Li J, Lou Z, Liu X, Sun Y, Chen J. Efficacy and Safety of Adjuvant Treatment with Entacapone in Advanced Parkinson's Disease with Motor Fluctuation: A Systematic Meta-Analysis. *European neurology*. 2017;78(3-4):143-153.
6. Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta neurologica Scandinavica*. 2002;105(4):245-55. CELOMEN
7. Reichmann H, Boas J, MacMahon D, Myllyla V, Hakala A, Reinikainen K on behalf of the ComQol Study Group. Efficacy of combining levodopa with entacapone on quality of life and activities of daily living in patients experiencing wearing-off type fluctuations. *Acta Neurologica Scandinavica* 2005;111(1):21-28.
8. Myllyla VV, Kultalahti E-R, Haapaniemi H, Leinonen M and the FILOMEN Study Group. Twelve-month safety of entacapone in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2001;8(1):53-60.
9. Fenelon G, Gimenez-Roldan S, Montastruc JL, Bermejo F, Durif F, Bourdeix I, Pere J-J, Galiano L, Schadrack J on behalf of the INT-02 Study Group. Efficacy and tolerability of entacapone in patients with Parkinson's disease treated with levodopa plus a dopamine agonist and experiencing wearing-off motor fluctuations. A randomized, double-blind, multicentre study. *Journal of Neural Transmission* 2003;110(3):239-251.
10. Korchounov A, Bogomazov G. Employment, medical absenteeism, and disability perception in Parkinson's disease: A pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study of entacapone adjunctive therapy. *Movement Disorders* 2006;21(12):2220-2224.
11. Mizuno Y, Kanazawa I, Kuno S, Yanagisawa N, Yamamoto M, Kondo T and the Japanese Parkinson-Entacapone Study Group. Placebo-controlled, double-blind dose-finding study of entacapone in fluctuating parkinsonian patients. *Movement Disorders* 2007;22(1):75-80.
12. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E for the LARGO Study Group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): A randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005;365(9463):947-954.

13. Rinne UK, Larsen JP, Siden MD, Worm-Petersen J and the Nomecomt Study Group. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *Neurology* 1998;**51**(5):1309-1314.
14. Factor SA, Molho ES, Feustel PJ, Brown DL, Evans SM. Long-term comparative experience with tolcapone and entacapone in advanced Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology* 2001;**24**(5):295-299.
15. Im JH, Lee JK, Chung SJ, Jeon BS, Cho JH, Lee MS, Cho EK, Lee WY, Lee EA, Kim JW, Lee MC. Efficacy and safety of entacapone in patients with Parkinson's disease experiencing wearing-off phenomenon: Multicenter randomized placebo-controlled double blind study. *Journal of the Korean Neurological Society* 2005;**23**(2):206-214.
16. Brooks DJ, Sagar H and the UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: A randomised, placebo controlled, double-blind, six month study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2003;**74**(8):1071-1079.
17. Shan DE, Lee S-J, Chao L-Y, Yeh S-I. Gait analysis in advanced Parkinson's disease - Effect of levodopa and tolcapone. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 2001;**28**(1):70-75.
18. Baas H, Beiske AG, Ghika J, Jackson M, Oertel WH, Poewe W, Ransmayr G. Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing-off" phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1997;**63**(4):421-428.
19. Kurth MC, Adler CH, St. Hilaire M, Singer C, Waters C, LeWitt P, Chernik DA, Dorflinger EE, Yoo K and the Tolcapone Fluctuator Study Group I. Tolcapone improves motor fluctuation and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 1997;**48**(1):81-87.
20. Adler CH, Singer C, O'Brien C, Hauser RA, Lew MF, Marek KL, Dorflinger E, Pedder S, Deptula D, Yoo K. Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson disease treated with levodopa-carbidopa. *Archives of Neurology* 1998;**55**(8):1089-1095.
21. Mylly VV, Jackson M, Larsen JP, Baas H. Efficacy and safety of tolcapone in levodopa-treated Parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon: A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *European Journal of Neurology* 1997;**4**:333-341.
22. Dupont E, Burgunder J-M, Findley LJ, Olsson J-E, Dorflinger E and the Tolcapone in Parkinson's Disease Study Group II (TIPS II). Tolcapone added to levodopa in stable parkinsonian patients: A double-blind placebo-controlled study. *Movement Disorders* 1997;**12**(6):928-934.
23. Rajput AH, Martin W, Saint-Hilaire M-H, Dorflinger E, Pedder S. Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the "wearing-off" phenomenon: A double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology* 1997;**49**(4):1066-1071.
24. Ding, Zheng-Tong, WANG, Jian, WU, Jian-Jun. A Randomized Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group Trial of Entacapone in Patients with Fluctuation Parkinson's Disease. *Chinese Journal of Clinical Neurosciences*. 2005;**1**:028.
25. Ferreira JJ, Rascol O, Poewe W, Sampaio C, Rocha JF, Nunes T, Almeida L, Soares-da-Silva P, BIA-3202-202 Study Investigators. A double-blind, randomized, placebo and active-controlled study of nebicapone for the treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2010;**16**(6):337-47.
26. Ruottinen HM, Rinne UK. A double-blind pharmacokinetic and clinical dose-response study of entacapone as an adjuvant to levodopa therapy in advanced Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*. 1996;**19**(4):283-96.

27. Ferreira JJ, Almeida L, Cunha L, Ticmeanu M, Rosa MM, Januário C, Mitu CE, Coelho M, Correia-Guedes L, Morgadinho A, Nunes T, Wright LC, Falcão A, Sampaio C, Soares-da-Silva P. Effects of nebicapone on levodopa pharmacokinetics, catechol-O-methyltransferase activity, and motor fluctuations in patients with Parkinson disease. *Clinical neuropharmacology*. 2008;31(1):2-18.
28. Olanow CW, Kieburtz K, Stern M, Watts R, Langston JW, Guarnieri M, Hubble J, US01 Study Team. Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease. *Archives of neurology*. 2004;61(10):1563-8.
29. Waters CH, Kurth M, Bailey P, Shulman LM, LeWitt P, Dorflinger E, Deptula D, Pedder S. Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. The Tolcapone Stable Study Group. *Neurology*. 1997;49(3):665-71