

## Diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas de los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa: implicaciones clínicas

### **Pharmacokinetic and pharmacodynamic differences among catechol-O-methyltransferase inhibitors: clinical implications**

José J. Hernández-Martínez<sup>1</sup>, Cecilio Álamo<sup>2\*</sup> y Cristina Zaragoza-Arnáez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital HCB Benidorm, Hospital Neurorrehabilitación Casaverde, Alicante; <sup>2</sup>Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Madrid; <sup>3</sup>Departamento de Ciencias Biomédicas, Facultad de Farmacia, Universidad de Alcalá, Madrid. España

#### **Resumen**

Esta revisión narrativa, centrada en los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (ICOMT), recoge la importancia de estos agentes como adyuvantes terapéuticos de la levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Estos agentes aumentan y estabilizan los niveles de levodopa, por lo que mejoran las fluctuaciones motoras. Además, disminuyen los niveles de los metabolitos de la levodopa, como la homocisteína, asociada a alteraciones neurológicas y cardiovasculares, y de 3-OMD, que compite con la levodopa impidiendo su paso al sistema nervioso central. Se dispone de tres inhibidores de la COMT: tolcapona, considerado un adyuvante de segunda línea debido a problemas de hepatotoxicidad; entacapona y opicapona, que se consideran como alternativas de primera elección. La entacapona se administra varias veces al día coincidiendo con las tomas de levodopa/carbidopa. La opicapona requiere una única administración diaria. Ambos agentes muestran una eficacia equivalente en el control de las fluctuaciones motoras, aumentando el tiempo on, disminuyendo el tiempo off y la dosis diaria de levodopa. Los efectos adversos dopamínergicos, como las discinesias, son los más frecuentes en los tres ICOMT. Un criterio importante en la selección de la sustancia, además de la eficacia, es la seguridad y la tolerabilidad, existiendo rasgos diferenciales que permiten la individualización del tratamiento de acuerdo con las particularidades de cada paciente.

**Palabras clave:** Levodopa. ICOMT. Tolcapona. Entacapona. Opicapona. Homocisteína. 3-OMD. Farmacocinética. Enfermedad de Parkinson.

#### **Abstract**

This narrative review, focusing on catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors, highlights the importance of these agents as therapeutic adjuvants to levodopa in the treatment of Parkinson's disease. These agents enhance and stabilize levodopa levels, thereby improving motor fluctuations. They also decrease levels of levodopa metabolites, such as homocysteine, which is associated with neurological and cardiovascular disorders, and 3-COMT, which competes with levodopa, preventing its access into the central nervous system. Three COMT inhibitors are currently available: tolcapone, considered a second-line adjuvant due to hepatotoxicity concerns; entacapone and opicapone, which are considered first-line alternatives. Entacapone is administered several times a day, coinciding with levodopa/carbidopa doses. Opicapone requires once-daily adminis-

#### **\*Correspondencia:**

Cecilio Álamo  
E-mail: cecilioalamo@hotmail.com  
1577-8843 / © 2025. Kranion. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 27-05-2025

Fecha de aceptación: 28-06-2025

DOI: 10.24875/KRANION.M25000106

Disponible en internet: 22-08-2025

Kranion. 2025;20(Supl 1):23-31

[www.kranion.es](http://www.kranion.es)

tration. Both agents showed equivalent efficacy in controlling motor fluctuations, with increasing "on" time, decreasing "off" time, and reducing the daily dose of levodopa. Dopaminergic adverse effects (most notably dyskinésias) are the most frequently observed with all three COMT inhibitors. An important criterion in the selection of the agent, in addition to efficacy, is safety and tolerability, with distinctive pharmacological features that allow treatment to be individualized to the specific characteristics of each patient.

**Keywords:** Levodopa. COMT inhibitors. Tolcapone. Entacapone. Opicapone. Homocysteine. 3-OMD. Pharmacokinetics. Parkinson's disease.

## Introducción

En 1970, la levodopa fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) y en la actualidad sigue siendo el tratamiento de referencia de los pacientes con la enfermedad de Parkinson (EP) pese a sus conocidas limitaciones, como es el hecho de ser un profármaco, tener una absorción oral muy pobre, la necesidad de administrarla varias veces al día, una rápida metabolización periférica por la dopa descarboxilasa (DDC), su vida media corta y una biodisponibilidad central de tan solo el 10% de la dosis, pese a emplearse con un inhibidor periférico de la DDC<sup>1</sup>.

Los pacientes que toman levodopa suelen presentar complicaciones motoras, como fluctuaciones y discinesia<sup>2</sup>. Además, la metabolización de la levodopa por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) genera dos metabolitos: la S-adenosilhomocisteína, precursora de la homocisteína, cuya acumulación se ha asociado con efectos adversos vasculares y nerviosos, y la 3 oxi-metildopa (3-OMD), que compite con la levodopa por su transportador cerebral. Con estas limitaciones, parece más que improbable que la levodopa pudiera ser aprobada como medicamento en la actualidad<sup>1</sup>. Sin embargo, el desarrollo de diversos adyuvantes, como los agonistas dopaminérgicos y aquellos que pueden controlar cada una de las vías metabólicas de la levodopa cambió ese negativo panorama. La realidad es que el tratamiento farmacológico actual de la EP no se concibe sin la contribución de la levodopa, con el necesario empleo de agentes coadyuvantes<sup>1</sup>. Entre ellos, los inhibidores de la COMT (ICOMT), que mejoran la biodisponibilidad de la levodopa y con ello los trastornos motores, a la vez que atenúan los efectos adversos vasculares y neurodegenerativos de sus metabolitos: la 3-OMD y la homocisteína<sup>3</sup>. Este trabajo plantea una revisión narrativa sobre las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas de los diferentes ICOMT, con la modesta intención de que su conocimiento ayude al clínico a realizar una terapéutica farmacológica individualizada de la EP, considerada actualmente como la

segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, tras la enfermedad de Alzheimer<sup>2</sup>.

## Método

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica no sistemática de artículos publicados en inglés y español hasta mayo de 2025. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed y Google Scholar, empleando combinaciones de palabras clave como: *levodopa*, *entacapone*, *opicapone*, *ICOMT*, *homocysteine*, *3-OMD*, *Parkinson's disease*, *pharmacokinetics*. Además, a partir de la bibliografía de los estudios recogidos, se recopilaron estudios adicionales considerados de interés por los autores.

## Características de la catecol-O-metiltransferasa

La COMT es una enzima dependiente del magnesio que existe en dos isoformas: la S-COMT, soluble, que se expresa en la mayoría de los tejidos (hígado, mucosa intestinal, sangre y riñón), y la MB-COMT, una isoforma unida a las membranas, localizada preferentemente en el cerebro<sup>4</sup> y que desempeña un papel muy importante en la metabolización de las catecolaminas. La COMT es una enzima ubicua que cataliza la transferencia de grupos metilo desde la S-adenosil-L-metionina a diversos sustratos con estructura catecolírica, como las catecolaminas (noradrenalina, adrenalina, dopamina), levodopa, algunos estrógenos endógenos (2-hidroxi-estriona), catecolas de la dieta, como los flavonoides (quercetina), y los polifenoles tóxicos<sup>5</sup>.

En los pacientes con EP, la administración de levodopa, que se realiza asociada a un inhibidor periférico de la DDC (carbidopa o benserazida) para evitar su degradación prematura produce una sobrecarga de levodopa, sustrato de la COMT, convirtiendo a esta enzima en su principal vía metabólica. Esta sobrecarga regula al alza a la COMT de tal forma que es capaz de metabolizar el 90% de la levodopa a nivel periférico.

Las consecuencias son claramente negativas: por una parte, un menor aporte de levodopa al sistema nervioso central (SNC) y, por tanto, menos eficacia; por otra parte, la producción en exceso de homocisteína y la acumulación de 3-OMD, no exentas de efectos adversos<sup>6</sup>.

Además, la COMT desempeña un papel preponderante en la metabolización de la dopamina en la corteza prefrontal medial del cerebro. En esta área, el déficit de dopamina está relacionado con la cognición, la memoria y posiblemente con la sintomatología negativa de la esquizofrenia. La inhibición de la COMT, al menos hipotéticamente, podría ser de interés terapéutico en entidades que cursan con déficit de dichas funciones<sup>5</sup>.

### Importancia de la metabolización de la levodopa por la catecol-O-metiltransferasa

El exceso de levodopa periférica, que es lo que se busca cuando se asocia con un inhibidor de la DDC, se traduce en un incremento de 3-OMD y homocisteína. El papel de estos metabolitos es cada vez mejor conocido.

### Hiperhomocisteinemia y enfermedad de Parkinson

La hiperhomocisteinemia es la consecuencia de la metabolización de la levodopa por la COMT al convertirse la S-adenosil-metionina, donadora de grupos metilos, en S-adenosil-homocisteína, a su vez precursora del aminoácido azufrado homocisteína. Un nivel de homocisteína plasmática superior a 14 µmol/l se considera, por la mayoría de los autores, un factor de riesgo cerebral y cardiovascular<sup>7</sup>, que además contribuye al desarrollo de la EP<sup>8</sup>.

Un reciente metaanálisis confirmó que los pacientes con EP tenían valores de homocisteína significativamente más altos en comparación con los controles<sup>9</sup>. La hiperhomocisteinemia y la EP se asociaron con cambios neuropatológicos<sup>6</sup> y estructurales, con aumento de volumen de los ventrículos cerebrales<sup>10</sup>, hiperintensidad en la sustancia blanca y mayor deterioro cognitivo<sup>11,12</sup>. Asimismo, en todos los pacientes con EP e hiperhomocisteinemia se presentaron deficiencias cognitivas en comparación con los pacientes con EP con niveles de homocisteína inferiores<sup>6</sup>.

En el estudio DATATOP, realizado en pacientes con EP sin demencia y sin tratamiento con levodopa, se observó que los pacientes que presentaban niveles

iniciales de homocisteína superiores a 14 µmol/l tenían una puntuación cognitiva más baja y desarrollaban posteriormente un mayor deterioro cognitivo<sup>13</sup>. En conjunto, estos datos relacionan la hiperhomocisteinemia con alteraciones morfológicas y funcionales presentes en los pacientes con EP.

Por otra parte, un tercio de los pacientes tratados con levodopa desarrollaron neuropatía periférica que se asoció con las dosis más altas y con niveles más elevados de homocisteína<sup>6,14</sup>. Además, diversos estudios clínicos indican una relación entre los niveles moderadamente elevados de homocisteína y el riesgo de enfermedades cardiovasculares (coronarias, cardíacas, cerebrovasculares y arteriales periféricas)<sup>6</sup>.

La base fisiopatológica de la toxicidad neurológica y cardiovascular asociada a la hiperhomocisteinemia parece implicar múltiples mecanismos. Entre ellos, la hiperactivación de los receptores N-metil-d-aspartato (NMDA), favorecida por un exceso de homocisteína<sup>15</sup>, que, además de contribuir al deterioro cognitivo, daña el endotelio vascular al generar especies reactivas de oxígeno<sup>16</sup> y reducir la biodisponibilidad de óxido nítrico<sup>17</sup>, lo que aumenta el estrés oxidativo. Estos fenómenos se asocian con una respuesta inflamatoria compleja, mayor expresión de citocinas y otros factores proinflamatorios<sup>18</sup>, aumento de la proteína C reactiva, así como con proliferación del músculo liso vascular, aumento de colágeno y deterioro de la pared arterial, con adhesión de monocitos<sup>19</sup>. Con todos estos factores presentes no es de extrañar que se favorezca la aterogénesis y la trombosis<sup>17,20</sup>. Además, la hiperhomocisteinemia potencia la toxicidad del péptido β-amiloide<sup>21</sup> y favorece la activación de vías apoptóticas<sup>22</sup>.

Sin embargo, no todos los problemas comentados se deben de forma directa a la homocisteína. Se ha podido comprobar que la homocisteína puede metabolizarse en tiolactona de homocisteína que, mediante N-homocistinilación, puede modificar algunas proteínas, como la DJ-1. Esta proteína, codificada por el gen PARK-7, tiene una función de neuroprotección contra el estrés oxidativo<sup>23</sup> y la disfunción mitocondrial que se anula por la N-homocistinilación<sup>24</sup>.

### Acumulación de 3 oxi-metildopa y enfermedad de Parkinson

Como se ha comentado, la 3-OMD es un metabolito de la levodopa producido por la COMT. Ante un exceso de levodopa, se produce una regulación al alza de esta enzima, que llega a convertir casi el 90% de la dosis de levodopa administrada en 3-OMD. Este metabolito

se acumula fácilmente en diversos tejidos (hígado, riñón, cerebro, sangre) debido a que tiene una vida media mucho más larga (aproximadamente 15 h) que la levodopa. La 3-OMD es un inhibidor competitivo de la absorción intestinal de levodopa y de su transporte a través de la barrera hematoencefálica, por lo que disminuye el aporte de dopamina al SNC, comprometiendo con ello la eficacia terapéutica de la levodopa<sup>25</sup>.

Algunos estudios han reportado que el nivel sanguíneo de 3-OMD en pacientes con EP y complicaciones motoras, como discinesia y deterioro de fin de dosis (*wearing off*), es mayor que en pacientes sin fluctuaciones motoras<sup>26</sup>. Además, la acumulación de 3-OMD se ha relacionado con la neuropatía periférica inducida por levodopa<sup>27</sup>.

Teniendo en consideración estos datos, una estrategia adicional para inhibir el metabolismo periférico de la levodopa y aumentar su aporte cerebral, además de la inhibición de la DDC, pasa por la inhibición de la COMT<sup>27</sup>. Con ello, además de aportar más levodopa al SNC, se evitarían los efectos deletéreos de la hiperrhomocisteinemia y la 3-OMD<sup>6</sup>. Para ello contamos con los ICOMT: tolcapona, entacapona y opicapona.

## Los ICOMT como adyuvantes en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Los ICOMT carecen de actividad antiparkinsoniana *per se*, pero son de gran utilidad como adyuvantes de la levodopa. Desde el punto de vista terapéutico, el objetivo principal de los ICOMT es prolongar la semivida de eliminación de la levodopa y reducir las variaciones entre los picos (Cmáx) y valles (Cmín), lo que contribuye a optimizar la dosis de levodopa y a estabilizar los niveles plasmáticos. Con ello se dilata el efecto farmacológico de la levodopa, se reduce su dosis terapéutica y disminuyen las fluctuaciones motoras. Además, los ICOMT mejorarían la tolerabilidad y eficacia de la levodopa al disminuir su metabolización en 3-OMD y los niveles de homocisteína secundarios a la acción de la COMT<sup>8</sup>.

De los múltiples ICOMT que se han desarrollado experimentalmente, solo tres han superado los requisitos clínicos para poder formar parte del arsenal terapéutico de la EP: tolcapona, entacapona y opicapona. Los tres agentes tienen como requisito estructural la presencia de la fracción nitrocatecol<sup>28</sup>, que parece ser un farmacóforo fundamental para la inhibición enzimática de la COMT, por lo que algunos autores señalan

que no es preciso caracterizar a opicapona como un fármaco de «tercera generación»<sup>5</sup>.

### Tolcapona

La tolcapona (Hoffman-La Roche) fue el primer ICOMT introducido en clínica. Fue aprobado por la European Medicines Agency (EMA) en 1997 y por la FDA en 1998. La tolcapona produce una inhibición selectiva y reversible de la COMT, por lo que reduce el catabolismo de la levodopa, disminuyendo la producción de 3-OMD y aumentando la disponibilidad cerebral de la levodopa. La tolcapona es el único ICOMT comercializado que actúa tanto a nivel periférico como central. Debido a su vida media relativamente corta, debe tomarse varias veces al día. Clínicamente, la tolcapona como complemento a la levodopa disminuye las fluctuaciones motoras en pacientes con EP, reduciendo de forma significativa el tiempo en *off* y la dosis diaria total de levodopa<sup>29</sup>.

Sin embargo, la pronta aparición de casos de hepatotoxicidad, en raras ocasiones letales, llevaron a su suspensión temporal entre los años 1998-2004. A partir de este año, la tolcapona tiene un uso restringido a pacientes con EP que no han respondido o son intolerantes a otros inhibidores de la COMT, con la obligatoria monitorización periódica de la función hepática<sup>30</sup>. Por ello, la tolcapona se considera un ICOMT de segunda línea. En la actualidad, su presencia en el tratamiento de la EP es testimonial<sup>29</sup>.

El mecanismo de la hepatotoxicidad inducida por tolcapona no es conocido en su totalidad. En contra de lo que inicialmente se postuló, se puede descartar que sea debido a la presencia del grupo nitrocatecol de su estructura química. Este grupo químico parece necesario para la inhibición de la COMT, ya que está presente también en la entacapona y opicapona que, sin embargo, no comparten la hepatotoxicidad de la tolcapona.

Se postula que la alta lipofilia de la tolcapona le permite acumularse en las membranas mitocondriales, despolarizándolas, desacoplando la cadena respiratoria y aumentando la formación de especies reactivas de oxígeno que podrían estar implicadas en la hepatotoxicidad<sup>3</sup>.

### Entacapona

La entacapona, desarrollada por Orion Pharma, es el segundo ICOMT comercializado, aprobada por la EMA en 1998 y por la FDA en 2003. El desarrollo

clínico de entacapona en pacientes con EP y fluctuaciones motoras reveló un aumento del tiempo *on*, una disminución del tiempo *off*, una reducción de las dosis diarias de levodopa, así como una mejora en las puntuaciones motoras y de las actividades de la vida diaria en la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS)<sup>30</sup>. Como señalan Jenner et al. (2023), con estos datos, la entacapona, en sus distintas formas galénicas, que incluyen una combinación de levodopa/carbidopa/entacapona (LCE), se ha consolidado en el tratamiento de la EP. Más de 6 millones de pacientes por año son tratados con entacapona en sus diferentes formas galénicas<sup>1</sup>.

La entacapona es un inhibidor periférico, selectivo, dependiente de la dosis y reversible de la COMT que previene la degradación de la levodopa. Desde el punto de vista farmacocinético, la entacapona se absorbe rápidamente en el intestino y alcanza la concentración máxima (Cmáx) plasmática en 0,5 a 0,7 h. Su biodisponibilidad es del 35%, ya que sufre un extenso metabolismo de primer paso hepático. El 98% se une a la albúmina plasmática, aunque no se producen interacciones farmacológicas de importancia con otros fármacos a este nivel. La vida media de la entacapona es de aproximadamente 1 h. Es metabolizada por glucuronidación y eliminada por vía biliar, y tan solo el 0,2% de la sustancia no metabolizada se excreta por la orina<sup>31</sup>.

La relación dosis-respuesta indica que la dosis recomendable de entacapona es 200 mg. La administración de esta dosis combinada con levodopa y carbidopa a pacientes con EP produce una inhibición del 38% de la COMT a la hora de su administración<sup>32</sup> y prolonga la vida media de la levodopa hasta en un 75%, a la vez que disminuye los niveles de 3-OMD<sup>33</sup>.

Desde hace más de dos décadas se comercializa una «polipíldora» que contiene levodopa (de 50 a 200 mg), carbidopa (de 12,5 a 50 mg) -en proporción 1:4- y entacapona (dosis fija de 200 mg) (LCE) bajo el nombre comercial de Stalevo®, que fue aprobada por la FDA en 2003 y por la EMA en 2004. Stalevo® permite una potencia precisa, sin excesos, gracias a la disponibilidad de siete diferentes formulaciones que facilitan una titulación ajustada a las necesidades individuales de cada paciente. Esta presentación LCE garantiza que la entacapona se administre en el momento oportuno y a la dosis óptima para la inhibición de la COMT, independientemente de la dosis de levodopa administrada. Además de simplificar la pauta posológica, la farmacocinética de la entacapona y la levodopa está «sincronizada» y la Cmáx de levodopa

se produce simultáneamente con la Cmáx de entacapona, de modo que la inhibición máxima de la COMT coincide con el perfil plasmático de levodopa<sup>1,34</sup>.

Además, la disponibilidad de la combinación LCE facilita la toma en un solo comprimido de los tres principios activos y cuenta con un alto grado de aceptación por parte de los pacientes<sup>1,5</sup>. Por ello, la combinación LCE está indicada para el tratamiento de las fluctuaciones motoras en pacientes con EP que están utilizando cada uno de sus componentes por separado, así como en el tratamiento sustitutivo de levodopa/carbidopa cuando los pacientes presentan un fenómeno de deterioro de fin de dosis (*wearing off*)<sup>34</sup>.

Puesto que el objetivo primario de todo ICOMT es el aumento de la biodisponibilidad de la levodopa, es importante señalar que tras la administración de 200 mg de entacapona se produce un aumento de la semivida de eliminación del 32-75% (25 min) y del 29-48% en el área bajo la curva de levodopa respecto al placebo. Sin embargo, la Cmáx de levodopa no aumentó al aumentar la dosis de entacapona entre 50 a 400 mg. Este dato explicaría que algunos efectos secundarios que se asocian con la Cmáx, como las discinesias o las alucinaciones, sean menos frecuentes con entacapona. Además, la administración repetida de entacapona produce un aumento de las concentraciones mínimas de levodopa entre dosis, con pocas fluctuaciones en las concentraciones máximas y mínimas, hechos fundamentales para mantener a la levodopa por encima del rango terapéutico con menos fluctuaciones plasmáticas<sup>32</sup>.

Al mismo tiempo, la administración repetida de entacapona (200 mg) junto con cada dosis de levodopa disminuye los niveles plasmáticos de 3-OMD en un 43-63%, así como el área bajo la curva de este metabolito, lo que contribuye a disminuir la competencia de la 3-OMD con la levodopa por el transportador de la barrera hematoencefálica para acceder al SNC<sup>31</sup>.

### Opicapona

La opicapona, desarrollada por BIAL, es el tercer ICOMT introducido en clínica, fue aprobada por la EMA en 2016 y por la FDA en 2020. La opicapona es un inhibidor periférico de la COMT, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

La opicapona tiene una alta potencia inhibidora de la COMT debido a una unión de alta afinidad con la enzima (Kd: subpicomolar) y a una lenta velocidad de disociación de esta. En consecuencia, el complejo opicapona-COMT se mantiene estable, lo que se traduce

por una inhibición completa de la COMT, con períodos de inhibición, a la hora de su administración, más largos (99%) que los de tolcapona (82%) y entacapona (68%). Nueve horas después de la administración, la opicapona continuó inhibiendo la COMT en un 91%, mientras que la tolcapona solo en un 16% y la entacapona no la inhibió<sup>35</sup>. De hecho, la administración de opicapona mantiene de forma sostenida los niveles plasmáticos de levodopa hasta 24 h, aumentando la concentración plasmática mínima de levodopa, lo que permite la administración de opicapona una sola vez al día<sup>32</sup>.

El análisis de los estudios BIPARK I y II detectó una tendencia beneficiosa más sólida de la opicapona (50 mg) en la etapa inicial de la enfermedad (< 6 años de duración de la enfermedad; < 4 dosis de levodopa/día), mientras que en las fases más tardías la opicapona siguió siendo eficaz, pero en menor medida<sup>30</sup>.

Además, la administración concomitante de opicapona con dosis repetidas de levodopa/carbidopa (100/25 mg), en estado estacionario, aumenta la biodisponibilidad de levodopa de forma dependiente de la dosis, reduciendo la formación de 3-OMD. El incremento de levodopa inducido por opicapona se relaciona con su eficacia, aumentando el tiempo *on* y disminuyendo el tiempo *off*. Sin embargo, el incremento en la Cmáx puede asociarse a un posible riesgo de discinesias, por lo que se recomienda disminuir la dosis de levodopa.

La opicapona se administra una sola vez al día. Se aconseja administrarla antes de acostarse, 1 h después de la última dosis de levodopa, ya que aumenta el grado de absorción en aproximadamente un 10% y reduce la Cmáx de levodopa, lo que favorece su tolerabilidad<sup>32</sup>.

### Aspectos diferenciales de los ICOMT con posible traducción clínica

En la práctica clínica habitual, la levodopa está incorporada en una preparación conjunta con un inhibidor de la DDC. Esta es la terapia estándar, hasta el punto de que muchos médicos pasan por alto que el uso de levodopa implica inevitablemente emplear un inhibidor de la DDC. Los resultados obtenidos con los ICOMT refuerzan la necesidad de utilizar estos agentes como terapia adyuvante, no solo en las fases tardías de la EP, sino incluso desde sus fases iniciales<sup>1</sup>.

El potente y sostenido efecto inhibidor de la COMT exhibido por la opicapona permite que, con una única administración diaria, los niveles plasmáticos de levodopa se mantengan hasta 24 h. La cinética de

inhibición de la COMT por opicapona es continua. Por el contrario, la inhibición de la COMT por la entacapona es intermitente y requiere la administración conjunta con cada dosis de levodopa/carbidopa, no retornando la actividad de la COMT a valores basales hasta pasadas entre 5 y 7 h<sup>35</sup>. Este es el motivo por el que la opicapona se administra en una sola toma al día y hay que administrar la entacapona conjuntamente con la levodopa y la carbidopa conjuntamente.

La opicapona proporcionó una mayor biodisponibilidad de levodopa, con mayores niveles plasmáticos y una Cmáx más alta, lo que sugiere una mayor eficacia, puesta de manifiesto con los tiempos *on* y *off* en comparación con la entacapona<sup>36</sup>.

En efecto, en relación con el tiempo *on*, el metaanálisis realizado por Song et al. (2021) indica que ambos ICOMT superaron al placebo, con un aumento en 0,64 y 0,92 h, siendo superior la opicapona<sup>37</sup>. Asimismo, en el metaanálisis en red de Sako et al. (2023), los resultados con opicapona fueron más favorables cuando se evaluó el tiempo *off*, aunque las diferencias, determinadas con la «superficie bajo la curva de clasificación acumulativa» (SUCRA) de opicapona (0,433) y de entacapona (0,402), fueron poco marcadas<sup>38</sup>. Hay que señalar que una puntuación SUCRA más alta indica que el fármaco es más favorable en eficacia.

Por otra parte, los niveles más elevados de levodopa inducidos por la inhibición continuada de la COMT con opicapona no solo se traducen por efectos beneficiosos. Así, la elevación de niveles de levodopa podría contribuir, al menos hipotéticamente, a la aparición de efectos indeseables como, por ejemplo, las discinesias, en especial cuando se administra con las dosis más altas de levodopa<sup>36</sup>. En general, las discinesias se asocian con un exceso de estimulación dopamínérgica y suele estar correlacionadas negativamente con el tiempo *off*. En el estudio BIPARK I, comparativo entre opicapona, entacapona y placebo, la discinesia fue el evento adverso más frecuente. La incidencia de discinesias fue mayor en el grupo de opicapona 50 mg (16%) que en el grupo de entacapona (8%), aunque este efecto adverso no fue considerado problemático por los pacientes<sup>39</sup>. En el metaanálisis de Song et al. (2021)<sup>37</sup>, todos los ICOMT provocan más discinesias que el placebo, con valores medios de tolcapona de 3,8, prácticamente idénticos a los de opicapona (valor medio de 3,7), siendo inferiores con entacapona (valor medio 2,2). De modo similar, en el metaanálisis en red de Sako et al. (2023), la valoración de las discinesias de acuerdo con el parámetro SUCRA fue sensiblemente más frecuente con opicapona (0,143) que con entacapona (0,546)<sup>38</sup>. Una mayor

puntuación de la SUCRA se relaciona con menos efectos adversos. Además, en el metaanálisis de Kwak et al. (2022), realizado con cinco estudios clínicos de opicapona 50 mg frente a placebo, se puso de manifiesto que la discinesia fue 3,43 veces más frecuente con opicapona que con placebo<sup>39</sup>. Por lo expuesto, existen argumentos para postular que la inhibición continuada de la COMT se asocia a mayores niveles y Cmáx de levodopa, lo que parece asociarse con una mayor incidencia de discinesias, siendo estas más frecuentes con opicapona<sup>37-39</sup>.

Por otra parte, teniendo en cuenta el importante papel fisiopatológico de la dopamina en las psicosis, no es de extrañar que cualquier mecanismo que potencie el funcionalismo dopamínérigo pueda provocar síntomas relacionados con estas entidades, como alucinaciones. De hecho, todos los antiparkinsonianos pueden provocar alucinaciones y los ICOMT no son una excepción<sup>40</sup>. En el metaanálisis en red de Sisodia et al. (2024), la opicapona (SUCRA: 0,44) tuvo mayor riesgo de asociarse a alucinaciones que la entacapona (SUCRA: 0,87), que presentó un riesgo cercano al del placebo (SUCRA: 0,90)<sup>40</sup>. Estos datos no difieren en gran medida de los recogidos en el metaanálisis en red de Sako et al. (2023), en el cual la opicapona (SUCRA: 0,182) tuvo un mayor riesgo de asociarse a alucinaciones que la entacapona (SUCRA: 0,856), cuyo riesgo es cercano al del placebo (SUCRA: 0,864)<sup>38</sup>. Como se ha señalado anteriormente, los valores de SUCRA más elevados indican menor asociación con efectos adversos. En el estudio de Ferreira et al. (2016)<sup>41</sup>, una comparación directa de opicapona, entacapona y placebo, la frecuencia de alucinaciones con placebo fue del 1,7%, con entacapona del 0,8% y con opicapona del 4,8%<sup>41</sup>. Además, Vokurka et al. (2020) observaron que las alucinaciones fueron más frecuentes o intensas tras cambiar de entacapona a opicapona<sup>42</sup>. La mayor frecuencia de alucinaciones asociadas a opicapona podría explicarse por la mayor capacidad de la opicapona para aumentar las concentraciones y la Cmáx de levodopa, siendo dichos valores mucho más altos (aproximadamente entre un 20 y un 55%) que los obtenidos con la administración de entacapona. Por lo tanto, parece recomendable usar los ICOMT, en especial la opicapona, con precaución en pacientes con antecedentes o síntomas de alucinaciones<sup>32</sup>.

Es conveniente señalar que el hecho de poder contar con diferentes fármacos dentro de un mismo grupo terapéutico abre las posibilidades de elegir el tratamiento más adecuado para individualizar, en lo posible, la terapéutica. En este sentido, la opicapona y la

entacapona presentan algunas características diferenciales que considerar. La entacapona tiene un ciclo intraorgánico coincidente cronológicamente con el de la levodopa, y la actividad de la COMT se recupera y se expresa completamente durante la noche, tras la última dosis de la tarde. Sin embargo, la opicapona está presente en el organismo durante las 24 h del día inhibiendo a la COMT, aunque desaparezca la levodopa horas después de la última dosis vespertina. No se conoce con exactitud cómo estas características farmacocinéticas podrían influir en los múltiples sustratos que tiene la COMT. De hecho, la inhibición permanente de la COMT por opicapona podría afectar de forma prolongada al metabolismo de todos los medicamentos y compuestos con estructura catecolítica. Sin embargo, la entacapona, por su inhibición temporal de la COMT, afectaría a dichos sustratos solamente unas pocas horas después de la administración. Como se ha comentado, se desconoce el efecto de la supresión a largo plazo de una enzima tan ubicua como la COMT, que participa en el metabolismo de los estrógenos catecolícos, la homeostasis de la glucosa y la metabolización de las catecolaminas<sup>5</sup>.

Por otra parte, dada la estrecha comorbilidad entre la EP y los cuadros depresivos, resulta interesante contar con alternativas farmacológicas que no induzcan o empeoren dicha relación. Un reciente informe de la base de datos de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud sobre la implicación de los fármacos en la inducción o agravamiento de la depresión señaló que la opicapona fue el medicamento que se asoció con mayor frecuencia con cuadros depresivos. En este informe, se reportaron 56 casos de depresión relacionados con la opicapona, con un valor de ROR (*reporting odds ratio*) de 20,66 (IC 95%: 15,62-27,33). El cuadro depresivo se manifestó de media a los 16 días de iniciado el tratamiento con opicapona y España fue el país que reportó el mayor número de casos (41,1%). Los 16 casos de depresión recogidos con entacapona, con un valor de ROR sensiblemente más bajo, de 2,73 (IC 95%: 1,66-4,47), se manifestaron en un tiempo medio de 36 días tras el tratamiento, siendo reportados en el 75% de los casos en EE.UU. De momento no se ha podido demostrar si la causa está relacionada con la inhibición de la COMT (el riesgo de asociación de cuadros depresivos con opicapona fue siete veces superior al asociado a entacapona)<sup>43</sup> o se debe a otras propiedades farmacológicas de estos agentes.

Los ICOMT son una herramienta valiosa en el tratamiento de la EP, especialmente para aquellos

pacientes que experimentan fluctuaciones motoras, al mejorar la eficacia de la levodopa, reducir las molestias asociadas con estas fluctuaciones y minimizar los inconvenientes de una metabolización excesiva de la levodopa. Sin embargo, tal como se ha argumentado, la inhibición de este sistema enzimático no se limita a controlar las fluctuaciones motoras, sino que también pueden manifestarse otros efectos algunos adversos. Con el auge de los ICOMT, la observación y la investigación clínica está dando a conocer algunos hechos que pueden ser de interés para los pacientes con EP. A modo de ejemplo, un reciente estudio de 8 semanas de duración (Xu et al., 2025)<sup>44</sup> ha puesto de manifiesto que los pacientes tratados con LCE, frente a los tratados solo con levodopa/carbidopa, presentaron una mejoría significativa en las escalas cognitivas *Mini-Mental State Examination* (MMSE) ( $p = 0,004$ ) y *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) ( $p = 0,001$ ), mejoría que guardó relación con una mayor disminución en los niveles de interleucina 6 ( $p = 0,002$ ). Estos datos son prometedores y abren la posibilidad de que los ICOMT, en este caso la entacapona, puedan mostrar eficacia, no solo en las fluctuaciones motoras, sino en otros aspectos como la cognición, presente en una afección neurodegenerativa con claro componente inflamatorio como es la EP<sup>44</sup>.

## Conclusiones

La levodopa, pese a sus múltiples limitaciones, sigue siendo el tratamiento de referencia de los pacientes con la EP, en gran medida gracias a la utilización de agentes coadyuvantes. Entre estos, los ICOMT desempeñan un importante papel al inhibir la metabolización de la levodopa, facilitando su conversión central en dopamina. Además, los ICOMT disminuyen el acúmulo de los metabolitos de la levodopa, como homocisteína, asociada a efectos adversos neurológicos y cardiovasculares, y 3-OMD, que competitivamente dificulta el paso de la levodopa al SNC, por lo que parece recomendable el empleo de ICOMT especialmente en pacientes con riesgo vascular o cognitivo.

En la actualidad se cuenta con tres ICOMT en terapéutica: tolcapona, con un uso testimonial por sus problemas de hepatotoxicidad; entacapona y opicapona, que se consideran dos alternativas de primera línea en el tratamiento de los pacientes con EP, en especial aquellos que presentan fluctuaciones motoras.

La eficacia clínica de los ICOMT en las fluctuaciones motoras está relacionada con las modificaciones de los niveles plasmáticos de levodopa inducidos por estos

agentes. En este sentido, mantener un equilibrio entre eficacia y tolerabilidad (que depende no solo de las características del fármaco, sino también de la sensibilidad y la idiosincrasia del paciente) es posible gracias a la existencia de varios agentes.

En general, la entacapona tiene una farmacocinética superponible a la de la levodopa y debe administrarse con cada toma de esta, por lo que la cumplimentación se ve favorecida con la formulación galénica LCE. Por su parte, la opicapona, con una sola administración diaria, mantiene inhibida la COMT durante más de 24 horas. Esto permite mantener unos niveles de levodopa sostenidos que se manifiestan por un aumento del periodo *on* y una disminución del periodo *off*, marcadores de eficacia que, en líneas generales, son superiores a los procurados por la entacapona. Sin embargo, los niveles sostenidos y la Cmáx de levodopa se pueden asociar a una mayor frecuencia de discinesias y de alucinaciones que las observadas con entacapona.

Por otra parte, se desconocen los efectos a largo plazo de la inhibición constante de la COMT sobre los múltiples sustratos catecolícos que desempeñan papeles fisiológicos en el organismo, como las catecolaminas, algunos estrógenos o catecoles exógenos.

En la actualidad, contar con tres ICOMT en terapéutica facilita la individualización del tratamiento de los pacientes con EP y refuerza la necesidad del empleo de estos agentes en fases iniciales de esta enfermedad, no solo en fases más tardías.

## Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

## Conflictos de intereses

Los autores no comunican conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

### Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

### Referencias

- Jenner P. Stalevo®: a pioneering treatment for OFF periods in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2023;30(Suppl 2):3-8.
- Aradi SD, Hauser RA. Medical management and prevention of motor complications in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics.* 2020;17: 1339-65.
- Pinto M, Silva TB, Sardão VA, Simões R, Albuquerque B, Oliveira PJ, et al. Cellular and mitochondrial toxicity of tolcapone, entacapone, and new nitrocatechol derivatives. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2024;7(5):1637-49.
- Bindra S, Datta A, Yasin HKA, Thomas RR, Verma S, Patel A, et al. recent progress in synthetic and natural catechol-O-methyltransferase inhibitors for Neurological Disorders. *ACS Omega.* 2024;9(44):44005-18.
- Männistö PT, Keränen T, Reinikainen KJ, Hattum A, Pollesell P. The catechol O-methyltransferase inhibitor entacapone in the treatment of Parkinson's disease: personal reflections on a first-in-class drug development programme 40 years on. *Neurol Ther.* 2024;13:1039-54.
- Ahlskog JE. Levodopa, homocysteine and Parkinson's disease: What's the problem? *Parkinsonism Relat Disord.* 2023;109:105357.
- Zhou L. Homocysteine and Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther.* 2024;30:e14420.
- Salomon A, Zádori D, Szpisják L, Klivényi P, Vécsei L. What is the impact of catechol-O-methyltransferase (COMT) on Parkinson's disease treatment? *Expert Opin Pharmacother.* 2022;23(10):1123-8.
- Quan Y, Xu J, Xu Q, Guo Z, Ou R, Shang H, et al. Association between the risk and severity of Parkinson's disease and plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1254824.
- Sapkota S, Gee M, Sabino J, Emery D, Camicioli R. Association of homocysteine with ventricular dilatation and brain atrophy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29:368-74.
- Shen Y, Dong ZF, Pan PL, Xu G, Huang JY, Liu CF. Association of homocysteine, folate, and white matter hyperintensities in Parkinson's patients with different motor phenotypes. *Neurol Sci.* 2019;40:1855-63.
- You Z, Ma S, Xu H, Wu Z, You Z. Comorbidity of white matter lesions in Parkinson's disease: a study on risk factors and phenotypic differences. *Neurol Sci.* 2025;46(1):175-83.
- Christine CW, Auinger P, Joslin A, Yelppala Y, Green R; Parkinson study group. Dl vitamin B12 and homocysteine levels predict different outcomes in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018;33:762-70.
- Romagnolo A, Merola A, Artusi CA, Rizzzone MG, Zibetti M, Lopiano L. Levodopa-induced neuropathy: a systematic review. *Mov Disord Clin Pract.* 2018;6(2):96-103.
- Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 2015;14:6.
- Chen S, Jiang H, Wang J. Homocysteine and vascular cognitive impairment: mechanisms and clinical relevance. *J Alzheimers Dis.* 2020;78(3):1009-25.
- Zhao J, Zhang Y, Wang H. Homocysteine promotes endothelial dysfunction via ER stress in human umbilical vein endothelial cells. *Exp Ther Med.* 2023;25(2):211.
- Gospodarczyk A, Marczewski K, Gospodarczyk N, Widuch M, Tkocz M, Zalejska-Fiokla J. Homocysteine and cardiovascular disease - a current review. *Wiad Lek.* 2022;75(11 pt 2):2862-6.
- Wang H, Fan D, Zhang Y, Zhang J, Liu Y. Homocysteine enhances the expression of MCP-1 and adhesion molecules and promotes monocyte adhesion to endothelial cells. *Clin Exp Med.* 2006;6(2):87-93.
- McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med.* 1996;2(4):386-9.
- Lee H, Choi M, Yoo J, Park K. Homocysteine potentiates  $\beta$ -amyloid neurotoxicity by oxidative stress and apoptosis in rat cortical neurons. *Biochem Biophys Res Commun.* 2022; 91:118-24.
- Ho PI, Ortiz D, Rogers E, Shea TB. Multiple aspects of homocysteine neurotoxicity: glutamate excitotoxicity, kinase hyperactivation and DNA damage. *J Neurosci Res.* 2002;70(5):694-702.
- Skou LD, Johansen SK, Okarmus J, Meyer M. Pathogenesis of DJ-1/PARK7-mediated Parkinson's disease. *Cells.* 2024;13(4):296.
- Guo T, Zhou L, Xiong M, Xiong J, Huang J, Li Y, et al. N-homocysteinylation of DJ-1 promotes neurodegeneration in Parkinson's disease. *Aging Cell.* 2024;23(5):e14124.
- Adamiak-Giera U, Jawieć W, Pierzchlińska A, Bialecka M, Kobierski JD, Janus T, et al. Pharmacokinetics of levodopa and ropinirole and in patients with motor complications. *Pharmaceutics.* 2021;13(9):1395.
- Onzawa Y, Kimura Y, Uzuhashi K, Shirasuna M, Hiroshima T, Taogoshi T, et al. Effects of 3-O-methyldopa, L-3,4-dihydroxyphenylalanine metabolite, on locomotor activity and dopamine turnover in rats. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(8):1244-8.
- Jenner P, Rocha JF, Ferreira JJ, Rascol O, Soares-da-Silva P. Redefining the strategy for the use of COMT inhibitors in Parkinson's disease: the role of opicapone. *Expert Rev Neurother.* 2021;21(9):1019-33.
- de Beer AD, Leggoe LJ, Petzer A, Petzer JP. The inhibition of catechol O-methyltransferase and monoamine oxidase by tetralone and indanone derivatives substituted with the nitrocatechol moiety. *Bioorg Chem.* 2021;114:105130.
- Artusi CA, Sarro L, Imbalzano G, Fabbri M, Lopiano L. Safety and efficacy of tolcapone in Parkinson's disease: systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77:817-29.
- Regensburger M, Ip CW, Kohl Z, Schrader C, Urban PP, Kassubek J, et al. Clinical benefit of MAO-B and COMT inhibition in Parkinson's disease: practical considerations. *J Neural Transm (Vienna).* 2023;130(6):847-61.
- Habet S. Clinical pharmacology of Entacapone (Comtan) from the FDA Reviewer. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2022;25(7):567-75.
- Fabbri M, Ferreira JF, Rascol O. COMT inhibitors in the management of Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 2022;36:261-82.
- Muranova A, Shania E. Levodopa/carbidopa/entacapone combination therapy [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Dec 7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38261678>
- Reichmann H. Real-World considerations regarding the use of the combination of levodopa, carbidopa, and entacapone (Stalevo®) in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2023;30(2):15-20.
- Rocha JF, Falcão A, Santos A, Pinto R, Lopes N, Nunes T, et al. Effect of opicapone and entacapone upon levodopa pharmacokinetics during three daily levodopa administrations. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(9):1059-71.
- Müller T, Schlegel E, Zingler S, Thiede HM. Effects of one-day application of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa/opicapone in Parkinson's disease patients. *Cells.* 2022;11:1511.
- Song Z, Zhang J, Xue T, Yang Y, Wu D, Chen Z, You W and Wang Z. Different Catechol-O-Methyl Transferase Inhibitors in Parkinson's Disease: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 2021; 12:707723.
- Sako W, Kogo Y, Koebis M, Kita Y, Yamakage H, Ishida T, et al. Comparative efficacy and safety of adjunctive drugs to levodopa for fluctuating Parkinson's disease - network meta-analysis. *NPJ Parkinsons Dis.* 2023;9(1):143.
- Kwak N, Park J, Kang HY, Lee MJ, Suh JK, Lee H. Efficacy and safety of opicapone for motor fluctuations as an adjuvant to levodopa therapy in patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(3):773-83.
- Sisodia V, Dubbeld L, De Be RMA, Duarte G, Costa J, Dijk JM. Efficacy and safety of adjunctive oral therapy in Parkinson's disease with motor complications: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Neurology Open.* 2024;6:e000573.
- Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P; Bi-Park 1 investigators. 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(2):154-65.
- Vokurka P, Barron A, Sumaria S, Stockford L, Jarman P, Bhatia K, et al. Opicapone efficacy and tolerability in Parkinson's disease patients reporting insufficient benefit/failure of entacapone. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(8):955-60.
- Li J, Zelmat Y, Storck W, Laforgue EJ, Yrondi A, Balcerac A, et al. Drug-induced depressive symptoms: an update through the WHO pharmacovigilance database. *J Affect Disord.* 2024;350:452-67.
- Xu D, Fang Y, Hu M, Shen Y, Li H, Wei L, et al. The efficacy of levodopa/carbidopa/entacapone on cognitive function in moderate to advanced Parkinson's disease and its relationship with peripheral inflammatory cytokines. *BMC Neurol.* 2025;25(1):116.