

LEVODOPA : TREINTA AÑOS DESPUES

Por CARLOS COSENTINO *

RESUMEN

Treinta años después de su introducción, levodopa constituye aun el tratamiento mas eficaz para la enfermedad de Parkinson. A pesar de ciertas consideraciones teóricas que muestran que levodopa puede incrementar el estrés oxidativo en las neuronas remanentes, no existe ninguna evidencia clínica que sugiera que levodopa es tóxica. Sin embargo, el uso prolongado de levodopa genera efectos secundarios como las disquinesias y las fluctuaciones motoras. El uso de otras formulaciones de agentes dopaminérgicos y los inhibidores COMT pueden contrarrestar esas complicaciones.

SUMMARY

Thirty years after its introduction levodopa remains the most effective available therapy for Parkinson's disease. Despite theoretical facts that levodopa might increase oxidative stress on surviving neurons, no clinical evidence exists to suggest that levodopa is harmful. Nevertheless, long-term therapy with levodopa may induce secondary effects like dyskinesias or motor fluctuations. The use of other dopaminergic formulations as well as COMT inhibitors also provide additional benefit.

PALABRAS-CLAVE : Levodopa, fluctuaciones motoras, disquinesia

KEY WORDS : Levodopa, motor fluctuations, dyskinesia

Pocas entidades en neurología se han visto tan espectacularmente beneficiadas como la enfermedad de Parkinson (EP) y la aparición de la levodopa. Por eso, a mas de tres décadas de su descubrimiento, resulta interesante comentar algunos aspectos de interés acerca de

esta molécula que modificó indiscutiblemente el curso evolutivo de esta enfermedad.

La historia del descubrimiento de la levodopa se remonta al año 1960 cuando Ojeh HORNYSKIEWICZ & Herbert EHRLINGER en el

* Unidad de Movimientos Involuntarios del Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Treilles Montes". Lima-Perú

Instituto Farmacológico de Viena encuentran una clara disminución de la concentración de dopamina a nivel de putamen y núcleo caudado en pacientes con EP. Un año después, BARBEAU en Canadá, encuentra una disminución de la excreción urinaria de dopamina en pacientes con EP¹. Aunque el isómero D-dopa se conocía desde la década del cuarenta, no es sino hacia 1962 en que HORNYKIEWICZ & BIRKMAYER intentan por primera vez la levodopa en pacientes con EP por vía endovenosa con resultados excelentes². Los años siguientes fueron cruciales en determinar la relación entre la despigmentación del locus niger, la disminución estriatal de dopamina, la disfunción de un sistema nigroestriado (negado por muchos en ese entonces) y la mejoría de los síntomas parkinsonianos con levodopa. Recién en 1966 George COZIAS *et al.* en Nueva York, deciden administrar levodopa por vía oral encontrando una mejoría significativa de dichos síntomas en 10 de 14 pacientes con EP. Estos resultados fueron comunicados inicialmente en el II Congreso Internacional de Neuro-oftalmología en Canadá (1967) y luego publicados ese mismo año³. El uso prolongado de levodopa con una respuesta favorable sostenida fue otra de las importantes conclusiones de su trabajo. Posteriormente (1972), y a fin de minimizar algunos efectos secundarios y mejorar la terapia existente, se decide adicionar una molécula que inhibiera en la periferie (sin atravesar la barrera hemato-encefálica) la enzima descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (DCAA) responsable de la conversión de levodopa en dopamina⁴. En el presente, la benzerazide y carbidopa cumplen esa función.

Desde entonces y hasta la actualidad levodopa constituye el arma terapéutica más eficaz en el control de los síntomas motores de la EP y su rol como la piedra angular en el tratamiento es indiscutido⁵. Sin embargo existen algunos conceptos equívocos respecto a esta sustancia que se originan de un desconocimiento de las propiedades y características farmacológicas de la levodopa condicionando una subutilización de la misma en perjuicio de los pacientes con EP.

La supuesta toxicidad de levodopa es uno de estos prejuicios. Si bien es cierto que existen diversos estudios⁶⁻⁸ que demuestran la toxicidad *in vitro* de levodopa sobre células nigricas a través de un mecanismo de estrés oxidativo, debe señalarse que estas experiencias emplean dosis muy altas de levodopa por lo que estos resultados no pueden extrapolarse al ser humano. De otro lado, los estudios realizados en animales usualmente emplean levodopa por vía parenteral y en modelos animales de parkinsonismo (con lesión de la sustancia nigra inducida por MPTP o 6-OHDA) sin que hayan mostrado evidencia de daño neuronal alguno. Por el contrario, recientemente MURER *et al.*⁹ reportan un posible efecto de recuperación funcional de las células dopaminérgicas en ratas luego de una exposición prolongada a levodopa. En ese mismo sentido, otros estudios han mostrado que levodopa no ejercería acción tóxica alguna mientras se encuentren en el cultivo células gliales e incluso levodopa poseería acciones neuroprotectoras a través de un incremento en la síntesis de glutatión¹⁰.

En el ser humano, existen algunas evidencias interesantes. En 1986, QUINN *et al.*¹¹ reportan el caso de un paciente con diagnóstico erróneo de EP en vida, quien recibió dosis altas de levodopa por varios años, y al hacerse el estudio anatomopatológico se comprobó que no era EP y que la sustancia nigra se hallaba indemne. Recientemente se han reportado estudios similares que corroboran que el uso prolongado de levodopa no ocasiona una degeneración de células dopaminérgicas diferentes a la observada por el proceso *per se*^{12,13}. Todos estos hechos han creado, pues, confusión y controversias respecto a la supuesta neurotoxicidad de levodopa⁸. Por ello, recientemente se reunieron en París un total de 25 expertos a nivel mundial (Enero, 1998) para analizar de manera exhaustiva los estudios sobre una posible toxicidad de levodopa llegando a la conclusión de que no existe ninguna evidencia que levodopa sea en alguna forma peligrosa o deletérea a los pacientes y/o acelere la progresión de la enfermedad¹⁴.

Otra materia de discusión es si en realidad levodopa prolonga o no la sobrevida de pacientes con EP. En realidad, es difícil desde el punto de vista metodológico y epidemiológico comparar grupos de pacientes antes de la aparición de la levodopa y después. Lo que sabemos en relación a la historia natural de esta entidad se lo debemos al trabajo magistral de M. HOEHN & M. YAHR publicado en 1967¹⁵. Ellos reportan el seguimiento de 672 pacientes a lo largo de quince años, estableciendo la manera en que progresan los síntomas de la EP y proponen cinco estadios evolutivos constituyendo en la actualidad la práctica escala de Hoehn-Yahr. En ese estudio la tasa de sobrevida era de aproximadamente nueve años por lo que remarcaron que "...el estado del parkinsonismo limita severamente la expectativa de vida..." La relación mortalidad observada y esperada fue de 2.9. Recientemente, en un estudio basado en la comunidad sobre 467 personas, se observó que luego de un seguimiento de 9 años el 78% de personas que presentaron signos parkinsonianos (n=196) fallecieron. El riesgo de mortalidad fue de 2.0 en relación a las personas sin parkinsonismo¹⁶. La introducción de la levodopa tuvo un efecto impactante sobre la mortalidad observada en pacientes no tratados. YAHR¹⁷ reportó una tasa de mortalidad de 1.49 en una población de 597 pacientes tratados con levodopa a lo largo de siete años. Esta cifra comparada con la de la era pre-levodopa¹⁵ muestra una reducción de la mitad de la mortalidad. Estudios han reportado resultados similares sobre todo al iniciar precozmente el tratamiento con levodopa¹⁸⁻²⁰. En la actualidad, en los países en donde se cuenta con sistemas de salud óptimos (seguridad social eficaz, centros geriátricos, grupos de apoyo, etc) los pacientes con EP pueden vivir aproximadamente la misma edad que personas no afectadas.

La supuesta pérdida de la eficacia clínica de levodopa con el transcurrir del tiempo es otro punto controversial. Se conoce que con el avance de la enfermedad los síntomas se intensifican y se generalizan lo que obliga al

empleo de dosis mayores de levodopa. La explicación más simple es que cada vez existen menos neuronas dopaminérgicas y por ende menos dopamina endógena necesiándose pues incrementar la dosis de levodopa. Pero además, el curso evolutivo de la EP condiciona lesiones en otros núcleos del tronco cerebral no dependientes de dopamina y que explican ciertos síntomas tardíos como la disartria, disfagia, inestabilidad postural, alteraciones de la marcha y cognitivas, entre otras. Obviamente estos síntomas al no ser estrictamente dependientes de la deficiencia de dopamina no se verán mayormente modificados por la terapia oral con levodopa. Debe enfatizarse finalmente, que síntomas como la hipoquinesia o el temblor siempre serán susceptibles de mejorar con la administración crónica de levodopa.

Sin embargo, con el uso crónico de levodopa emergen dos tipos de problemas: las fluctuaciones y las disquinesias. Las fluctuaciones corresponden a una variación en la respuesta clínica de cada dosis de levodopa. La más frecuente es aquella en la que la duración del efecto empieza a disminuir progresivamente (*wearing-off*). Posteriormente aparece las súbitas pérdidas de eficacia (*sudden-off*). Las disquinesias son movimientos involuntarios que aparecen luego de una dosis de levodopa. Estas pueden aparecer al iniciar el efecto benéfico, durante el tiempo que dura el efecto benéfico o al finalizar el mismo. Son del tipo distónicos o coreicos y se les denomina de "inicio", "de pico" o de "fin de dosis" respectivamente, pudiendo incluso coexistir algunas de ellas.

Tanto las fluctuaciones como las disquinesias aparecen con el uso prolongado y su incidencia aumenta conforme aumenta los años de exposición. De manera fisiológica la dopamina se libera en el estriado de manera constante (liberación tónica). Sin embargo la administración oral de las formulaciones de levodopa standard disponibles generan picos farmacocinéticos plasmáticos. Se piensa que esta exposición pulsátil (y por ende diferente a lo fisiológico) de levodopa a nivel del estriado

condicionaría cambios farmacodinámicos a nivel de los receptores postsinápticos de dopamina que serían los responsables de tales complicaciones²¹. En ese sentido, diversas alternativas han sido evaluadas para contrarrestar dicho problema tales como el uso de levodopa de liberación sostenida, uso de agonistas dopaminérgicos, infusión de levodopa o agonistas, etc. Posiblemente una alternativa interesante sea la modificación de la biodisponibilidad de levodopa a través de la inhibición de la enzima catecol-O-

metiltrans-ferasa (COMT). De hecho, la mayoría de estudios con estos inhibidores COMT, como Tolcapone, demuestran una significativa mejoría de las fluctuaciones motoras secundarias al uso prolongado de levodopa restituyendo al paciente mayor autonomía y calidad de vida.

En conclusión, aunque aún no se dispone de un tratamiento definitivo y curativo para la EP, la levodopa sigue siendo el tratamiento sintomático más eficaz para el control de los síntomas en la EP

BIBLIOGRAFIA

1. BARBEAU, A. MURPHY, C. SOURKES, T. (1961): "Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia". *Science*; 133: 1706-1707.- 2. BIRKMAYER, W. HORNYKIEWICZ, O. (1962): "Der L-dioxyphenylalanin (L-DOPA)-effekt beim Parkinson-syndrom des Menschen: Zur pathogenese und behandlung der Parkinson-akinesie" *Arch Psychiatr Nervenkr*; 203: 560-574.- 3. COTZIAS, G. VAN WOERT M. SCHIFFER, L. (1967): "Aromatic amino acids and modification of parkinsonism" *N Eng J. Med*; 276: 374-379.- 4. PAPANASILIOU, P. COTZIAS, G. DUBY, S. *et al.* (1972): "Levodopa in parkinsonism: potentiation of central effects with a peripheral inhibitor". *N Eng J Med*; 285: 814.- 5. LEES A. (1994): "Levodopa substitution: the gold standard" *Clin Neuropharmacology*; 7 (sup 3): 1-6.- 6. MICHEL, P. HEFTI, F. (1990): "Toxicity of 6-hydroxydopamine and dopamine for dopaminergic neurons in culture" *J Neurosci Res*; 26: 428-435.- 7. MENA, M. PARDO, B. CASAREJOS, M. *et al.* (1992): "Neurotoxicity of levodopa on catecholamine-rich neurons" *Mov Disord*; 7: 23-31.- 8. FAHN, S. (1996): "Is levodopa toxic" *Neurology*; 47 (Suppl 3): 184-195.- 9. MURER, M. DZIEWIWCZAPOLSKI, G. MENALLED, L. *et al.* (1998): "Chronic levodopa is not toxic for remaining dopamine neurons, but instead promotes their recovery in rats with moderate nigrostriatal lesions" *Ann Neurol*; 43: 561-575.- 10. MENA, M. DAVILA, V. SULZER, D. (1997): "Neurotrophic effects of L-DOPA in postnatal midbrain dopamine neuron cortical astrocyte cocultures" *J Neurochem*; 69: 1398-1408.- 11. QUINN, N. PARKES, D. JANOTA, I. MARSDEN, C. (1986): "Preservation of the substantia nigra and locus coeruleus

in a patient receiving levodopa (2 Kg) plus decarboxylase inhibitor over a four year period." *Mov Disord*; 1: 65-68.- 12. RAJPUT, A. FENTON, M. BIRDI, S. MACAULEY, R. (1997): "Is levodopa toxic to human substantia nigra?" *Mov Disord*; 12: 634-638.- 13. RILEY, D. (1998): "Is levodopa toxic to human substantia nigra?" *Mov Disord*; 13: 369.- 14. AGID, Y. CHASE, T. MARSDEN, C. (1998): "Adverse reactions to levodopa: drug toxicity or progression of disease" *Lancet*; 351: 851-852.- 15. HOEHN, M. YAHR, M. (1967): "Parkinsonism: onset, progression and mortality". *Neurology*; 17: 427-442.- 16. BENNET, D. BECKET, L. MURRAY, A. *et al.* (1996): "Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people" *N Eng J Med*; 334: 71-76.- 17. YAHR, M. (1976): "Evaluation of long-term therapy in Parkinson's disease: mortality and therapeutic efficacy" En: Birkmayer W, Hornykiewicz O (eds.) *Advances in Neurology*. Basilea: 435-444.- 18. DIAMOND, S. MARKHAM, C. HOEHN, M. *et al.* (1987): "Multicenter study of Parkinson mortality with early versus later dopa treatment" *Ann Neurol*; 22: 8-12.- 19. RINNE, U. SONNINEN, V. SIRTOLA, T. MARTILLA, R. (1980): "Long-term responses of Parkinson's disease to levodopa therapy" *J Neural Transm*; 16: 149-156.- 20. UTTI, R. AHLKOG, J. MARANGANORE, D. *et al.* (1993): "Levodopa therapy and survival in Parkinson's disease: Olmstead Country Project". *Neurology*; 43: 1918-1926.- 21. MARSDEN, C. (1993): "Late levodopa failure pathophysiology and management" En: Poewe W, Lees A (eds.) *Levodopa-the first 25 years (Proceedings of the symposium)*: 65-76.