



Revista Chilena de Neuropsiquiatría

ISSN: 0034-7388

directorio@sonepsyn.cl

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y

Neurocirugía de Chile

Chile

Venegas F., Pablo

Consideraciones sobre las complicaciones motoras y neurotoxicidad de la levodopa en la enfermedad
de Parkinson

Revista Chilena de Neuropsiquiatría, vol. 43, núm. 3, julio-septiembre, 2005, pp. 231-235

Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile
Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331527698008>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Consideraciones sobre las complicaciones motoras y neurotoxicidad de la levodopa en la enfermedad de Parkinson

Motor complications and neurotoxicity associated with levodopa use in Parkinson disease

Pablo Venegas F.

Since levodopa was introduced for the management of Parkinson disease, it became the gold – standard treatment. Alternative drugs like dopamine agonist have opened an intense debate about benefits, risks and potential neurotoxicity of levodopa. This review update the evidence of neurotoxicity and motor complications associated with levodopa use.

Key words: Levodopa, neurotoxicity, motor complications.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2005; 43(3): 231-235

Introducción

En las décadas de los años 50 y 60 Gugenhain, Birkmayer y Hornykiewicz siguiendo la línea de trabajo que buscaba un nuevo fármaco para el manejo de la hipertensión arterial descubren uno que revolucionaría el manejo de la enfermedad de Parkinson (EP)⁽¹⁾. Este fármaco, la Levo-Dopa, ha sido desde su introducción en el mercado en la década del 70 la primera elección en el manejo de la EP. Sin embargo, su uso masivo y en ocasiones descuidado provocó graves complicaciones, el llamado Síndrome a largo plazo por Levo-Dopa, que consiste en manifestaciones

psiquiátricas y motoras las que en ocasiones genera mayor discapacidad que la que la propia EP provoca^(2,3). Estos efectos colaterales hicieron de la Levo-Dopa una alternativa de segunda línea en el manejo de la EP, privilegiándose el uso de agonistas dopaminérgicos como primera línea de tratamiento^(4,5). Esta conducta, fue reforzada por hallazgos en algunos estudios *in vitro*, que sugerían que Levo-Dopa podría ser neurotóxica⁽⁶⁻⁸⁾. El descrédito en que cayó fue tal, que su uso se restringió a casos severos o en cuadros avanzados. Esta conducta, con algún grado de variación, se ha mantenido hasta la actualidad entre médicos no habituados con el manejo de EP. Los

Recibido: Enero 2005

Aceptado: Junio 2005

Departamento de Neurología y Neurocirugía Norte. Hospital Clínico Universidad de Chile y Liga Chilena contra el Parkinson. GDT Trastornos del Movimiento, SONEPSYN.

El autor no refiere posibles conflictos de interés.

puntos respecto a uso de Levo-Dopa son por tanto dos: Las complicaciones con el uso crónico de Levo-Dopa y la posible neurotoxicidad de este fármaco.

Complicaciones motoras y Levo-Dopa

Respecto a las complicaciones motoras hoy se sabe a partir de estudios *in vitro*, en animales de experimentación y de la práctica clínica que éstas dependen de la estimulación dopaminérgica pulsátil sobre el estriado^(9,10). El tono dopaminérgico sobre el estriado en condiciones normales es continuo, con mínimas variaciones al realizar actos motores^(11,12). Esta condición, se pierde en EP, sobretodo en estadios avanzados de la enfermedad. La suplementación exógena de Dopamina en forma de pulsos induce la promoción de ciertos genes en las neuronas estriatales, que se manifiestan por un mecanismo no del todo conocido, en disquinesias⁽¹³⁾. La estimulación dopaminérgica pulsátil ocurre, de manera más intensa con fármacos de vida media corta, como lo es la Apomorfina o la Levo-Dopa. Fármacos con acción dopaminérgica prolongada como lo son la mayoría de los agonistas dopaminérgicos, inducen menos disquinesias o lo hacen a un tiempo de uso mucho más prolongado. Por lo tanto la aparición de disquinesias no depende del uso de Levo-Dopa en si mismo, sino del estímulo pulsátil que con ella se realiza en el estriado. Este fenómeno ocurre mucho más frecuentemente en EP, siendo mucho menos frecuente en pacientes que padecen otra enfermedad y que utilizan Levo-Dopa de manera crónica, como es el caso de Distonía sensible a Levo-Dopa o en el Síndrome de Piernas Inquietas. Las Disquinesias ocurren de manera mucho más notable en Enfermedad de Parkinson, porque en personas que tienen un número mínimo de neuronas en la sustancia nigra, como ocurre en las situaciones clínicas antes mencionadas e incluso en pacientes con fases iniciales de Enfermedad de Parkinson, estas neuronas capturan la Levo-Dopa la metabolizan a Dopamina y la liberan de manera continua, evitando un estímulo pulsátil sobre el estriado. En la medida que la EP progrese el efecto amortiguador que

las neuronas supervivientes poseen se pierde, produciéndose estimulación pulsátil y por tanto Disquinesias.

Por lo tanto, para evitar o retardar la aparición de Disquinesias se requiere que el estímulo sea lo más continuo posible. En el caso de Levo-Dopa esto se logra al fraccionarla la mayor cantidad de veces posible o prolongando su vida media al inhibir enzimas que la degradan. Así se ha demostrado que Levo-Dopa asociada a Entacapone, un inhibidor de Catecol Orto Metil Transferasa, enzima que degrada Levo-Dopa, retarda la aparición de disquinesias en el modelo experimental MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)⁽¹⁴⁾. Una vez aparecida, la disquinesia se debe manejar con agonistas dopaminérgicos, que poseen una vida media más larga, fraccionando las dosis de Levo-Dopa o agregando fármacos que prolonguen su vida media, como se mencionó antes⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Cabe destacar que en nuestro medio ha sido de gran utilidad la utilización de soluciones de Levo-Dopa, esto se logra disolviendo el fármaco en agua o bebidas, y administrando esta solución de manera continua, habitualmente cada una hora vía oral.

Neurotoxicidad y Levo-Dopa

Respecto a neurotoxicidad se han realizado estudios *in vitro*, en modelos animales de Levo-Dopa y en estudios clínicos de pacientes portadores de Enfermedad de Parkinson. Los hallazgos *in vitro* son contradictorios, al administrar Levo-Dopa a un cultivo neuronal, estas neuronas mueren bajo ciertas circunstancias, sin embargo, bajo otras, como lo es con medios enriquecidos con ciertos aminoácidos u otras sustancias, Levo-Dopa no solo no fue tóxica, sino que además demostró tener propiedades neuroprotectoras⁽¹⁸⁾. Por otra parte, cabe mencionar que las concentraciones que inicialmente fueron tóxicas son muy altas, imposibles de alcanzar en condiciones clínicas, en donde se sabe que un porcentaje muy bajo de la dosis administrada vía oral, llega finalmente al cerebro⁽¹⁹⁾.

En modelos animales, primates tratados con la toxina MPTP o ratas tratadas con 6-OHDA

(Hidroxidopamina), no se demostró, según el análisis con imágenes funcionales o con estudios patológicos, que Levo-Dopa fuera tóxica⁽²⁰⁾. Los estudios funcionales, con técnicas PET o SPECT, con marcadores del transportador de Dopamina DAT (marcador presináptico) o de receptores dopaminérgicos (marcador postsináptico), no han sido concluyentes respecto a la pérdida de neuronas de la sustancia nigra que Levo-Dopa eventualmente induciría. En el año 2002, se publicó el primer artículo que utilizando marcador de DAT analizó el efecto sobre neuronas dopaminérgicas de Levo-Dopa y Pramipexole⁽²¹⁾. Este estudio demostró que la caída de DAT y por ende de las neuronas dopaminérgicas fue menor con Pramipexole, respecto a Levo-Dopa. Este hallazgo que puede servir de argumento para demostrar la toxicidad de Levo-Dopa, demuestra en realidad no que Levo-Dopa es tóxica, sino que Pramipexole es neuroprotector. Este último punto ha sido confirmado con hallazgos morfológicos en modelos animales, donde Pramipexole tendría algún efecto neuroprotector, retardando la caída de la población de neuronas dopaminérgicas⁽²²⁾. Además, en cuanto a estudios con imágenes funcionales, se puede cuestionar en cuanto a si los marcadores utilizados son representativos de la población neuronal⁽²³⁾. El marcador del transportador de dopamina DAT, puede sufrir modificaciones no tan solo pérdida de neuronas, sino por cambios funcionales inducidos por estímulo dopaminérgico pulsátil.

Los estudios clínicos no han demostrado que Levo-Dopa sea neurotóxica. El estudio ELLDOPA comparó clínicamente el efecto que Levo-Dopa tiene sobre el curso de la enfermedad, comparándola con Pramipexole⁽²⁴⁾. Al cabo de 40 semanas de uso se suspendió Levo-Dopa y Pramipexole

y 2 semanas después se evaluó el grado de discapacidad que la enfermedad producía. El grupo que utilizó Levo-Dopa tuvo menor incapacidad respecto a placebo y a Pramipexole y este efecto fue dependiente de dosis. De esto se puede inferir que Levo-Dopa sería neuroprotectora, sin embargo, existe la duda acerca sobre si el efecto observado fue sintomático residual de Levo-Dopa. Llama la atención el poco tiempo de lavado utilizado entre la suspensión de la terapia y la evaluación de discapacidad realizada. Un tiempo mayor habría zanjado el problema del eventual efecto sintomático que se observó en los grupos que recibieron Levo-Dopa. Paralelamente se analizó con imágenes funcionales el efecto de Levo-Dopa, Pramipexole y placebo sobre la población de neuronas de la sustancia nigra. Los hallazgos en este sentido corroboran los anteriores con esta técnica, en el sentido de que Pramipexole tendría un efecto neuroprotector, surgiendo una vez mas la duda acerca de la validez que los estudios con imágenes funcionales tienen para inferir la población de neuronas de la sustancia nigra.

En suma Levo-Dopa desde su descubrimiento ha sido y es la terapia más efectiva en el alivio sintomático de la EP.

No hay evidencia que Levo-Dopa sea neurotóxica basándose en estudios *in vitro*, en modelos animales de EP ni estudios clínicos.

Las disquinesias son inducidas por la estimulación dopaminérgica pulsátil sobre el estriado y no por Levo-Dopa *per se*. Las disquinesias pueden ser evitadas, su aparición retardada o ser tratadas al estimular de manera continua al estriado.

La Levo-Dopa es la terapia más efectiva, económica y difundida para el alivio sintomático de la EP.

Resumen

Desde la introducción de la levodopa para el manejo de la enfermedad de Parkinson ésta ha sido el tratamiento estándar de esta enfermedad. La aparición de fármacos alternativos como los agonistas dopaminérgicos abrieron un debate acerca de los potenciales beneficios de estas terapias por sobre levodopa y los eventuales efectos deletéreos de esta última.

En este artículo se actualiza la información acerca de las complicaciones motoras y de neurotoxicidad inducidas por levodopa.

Palabras clave: Levodopa, neurotoxicidad, complicaciones motoras.

Referencias

1. Birkmayer W, Hornykiewicz O. The effect of l-3,4-dihydroxyphenylalanine (= DOPA) on akinesia in parkinsonism. 1961. Wien Klin Wochenschr 2001; 15: 851-4
2. Marsden CD, Parkes JD. Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease. Lancet 1977; 12: 345-9
3. Chouza C, Romero S, Gomensoro JB. Long-term syndrome in the treatment of parkinsonism with L-dopa and decarboxylase an inhibitor. Neurol Neurocir Psiquiatr 1976; 17: 255-68
4. Pentland B, Matthews D, Mawdsley C. Parkinson's disease: long-term results of levodopa therapy. Scott Med J 1982; 27: 284-7
5. Teychenne PF, Bergsrud D, Racy A, Elton RL, Vern B. Bromocriptine: low-dose therapy in Parkinson disease. Neurology 1982; 32: 577-83
6. Mytilineou C, Walker RH, JnoBaptiste R, Olanow CW. Levodopa is toxic to dopamine neurons in an in vitro but not an *in vivo* model of oxidative stress. J Pharmacol Exp Ther 2003; 304: 792-800
7. Jenner PG, Brin MF. Levodopa neurotoxicity: experimental studies versus clinical relevance. Neurology 1998; 50: S39-43; discussion S44-8
8. Agid Y. Levodopa: is toxicity a myth?. Neurology 1998; 50: 858-63
9. Clarke CE, Sambrook MA, Mitchell IJ, Crossman AR. Levodopa induced Dyskinesia and response fluctuations in primates rendered parkinsonian with 1-methyl-4 phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). J Neurol Sci 1987; 78: 273-280
10. Pearce RK, Jackson M, Smith L, et al. Chronic L-dopa administration induces dyskinesias in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated common marmoset (*Callithrix jacchus*). Mov Disord 1995; 10: 731-740
11. DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. Relations between movement and single cell discharge in the substantia nigra of the behaving monkey. J Neurosci 1983; 3: 1599-1606
12. Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsiveness: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. Neuroscience 1991; 41: 1-24
13. Jolkonen JP, Jenner P, Marsden CD. L-dopa reverses altered gene expression of substance P but not enkephalin in the caudateputamen of common marmosets treated with MPTP. Brain Res Mol Brain Res 1995; 32: 297-307
14. Smith LA, Jackson MJ, Al-Barghouthy G, Rose S, Kuoppamaki M, Olanow CW, Jenner P. Multiple small doses of levodopa plus entacapone produce continuous dopaminergic stimulation and reduce dyskinesia induction in MPTP-treated drug-naïve primates. Mov Disord 2005; 20: 388
15. Chase TN. The significance of continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. Drugs 1998; 55 Suppl 1: 1-9
16. Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyski-

- nesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 573-576
17. Hughes AJ, Bishop S, Kleedorfer B, et al. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease: response to chronic administration for up to five years. *Mov Disord* 1993; 8: 165-170
 18. Langeveld CH, Jongenelen CA, Schepens E, et al. Cultured rat striatal and cortical astrocytes protect mesencephalic dopaminergic neurons against hydrogen peroxide toxicity independent of their effect on neuronal development. *Neurosci Lett* 1995; 192: 13-16
 19. Benetello P, Furlanlut M, Zara G, et al. Plasma levels of levodopa and its main metabolites in parkinsonian patients after conventional and controlled-release levodopa-carbidopa associations. *Eur Neurol* 1993; 33: 69 -73
 20. Perry TL, Yong VW, Ito M, et al. Nigrostriatal dopaminergic neurons remain undamaged in rats given high doses of L-dopa and carbidopa chronically. *J Neurochem* 1984; 43: 990-993
 21. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002; 287: 1653-1661
 22. Pan T, Xie W, Jankovic J, Le W. Biological effects of pramipexole on dopaminergic neuron-associated genes: relevance to neuroprotection. *Neurosci Lett* 29; 377: 106-9
 23. Morish PK. How Valid Is Dopamine Transporter Imaging as a Surrogate Marker in Research Trials in Parkinson's Disease?. *Mov Disord* 2003; 18 (Suppl 7): S63-70
 24. Fahn S. Parkinson's Study Group. Results of the ELLDOPA (Earlier vs. Later Levodopa) study. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl): 13-14

Correspondencia:

Pablo Venegas F.

Los Laureles 7042, La Reina, Santiago de Chile.

E-mail: pablovf@mi.cl

Fono: 56-2-2264792