

Avances Terapéuticos en el Parkinsonismo con el Uso de L-Dopa

DR. JULIO HERNÁNDEZ PENICHE*

DR. CARLOS MARTÍNEZ VILLAR*

DR. CIPRIANO DE LEÓN CHARLES*

RESUMEN:

Los estudios bioquímicos actuales sobre el sistema nervioso han dado lugar a nuevos conocimientos sobre la fisiopatología y terapéutica de las enfermedades neurológicas como en el caso del parkinsonismo al que Hornykiewicz considera como "síndrome de deficiencia estriatal de dopamina". Múltiples estudios que abarcan varios miles de pacientes han demostrado la eficacia de la L-Dopa sobre las manifestaciones de este síndrome.

El presente estudio se realizó en el Hospital General del Centro Médico "La Raza" del I.M.S.S. administrando L-dopa a 33 pacientes con parkinsonismo de diferente etiología durante un período de 8 meses. Las dosis óptimas fueron de 5 y 6 grs. al día. El promedio de mejoría global fue de 68% y los mejores resultados se obtuvieron en el parkinsonismo idiopático de reciente instalación. La eficacia del medicamento es superior a la de los compuestos usados clásicamente en este síndrome, pero sus efectos colaterales limitan considerablemente su uso.

INTRODUCCION:

El tratamiento del síndrome de Parkinson ha sido un tema sujeto a discusión durante más de 100 años, en el curso de los cuales se han aplicado diferentes medidas terapéuticas fundamentadas la mayoría de ellas en bases empíricas. Los resultados habían sido escasamente satisfactorios hasta que se inició la etapa de los estudios bioquímicos actuales del sistema nervioso, dando lugar a un conocimiento más claro de las alteraciones que ocasiona este síndrome, lo que proporciona un futuro menos invalidante para estos enfermos.

Para el tratamiento de este síndrome se han usado fundamentalmente compuestos de acción parasimpaticolítica cuya efectividad ha sido calculada en un 20% (37); entre estos se encuentran las piperidinas como el trihexifenidil y

* Hospital General Centro Médico "La Raza". I.M.S.S.

sus análogos; los alcaloides de la belladona (atropina y escopolamina) y sus análogos sintéticos. Otros medicamentos de acción anticolinérgica que se han usado en el parkinsonismo son los antihistamínicos como la difenhidramina y la orfenadrina.

Entre otros compuestos que se han usado para el control de este síndrome se encuentran la amantadina y la escina; la primera de ellas constituye un agente antiviral usado en los casos de influenza por virus A-2, cuyo efecto antiparkinsoniano se encontró casualmente; sin embargo, el medicamento da lugar a una mejoría que es persistente en un número relativamente bajo de casos (32, 33).

Por lo que respecta a la escina (Reparil), un compuesto antiinflamatorio usado en los casos de edema cerebral, se ha aplicado a enfermos de parkinson sin haber llegado a obtener conclusiones definitivas. Lo mismo puede decirse del bloqueo beta-adrenérgico con pronetalol o propranolol (26). Se han experimentado también la adrenalina, la noradrenalina, la atropina, la nicotina, etc., sin obtenerse resultados satisfactorios (22).

La depresión, que constituye una de las manifestaciones clínicas del parkinson ha sido controlada mediante el uso de amfetaminas, inhibidores de la monoaminoxidasa (fenelsina) y compuestos tricíclicos del tipo de la imipramina, los que además de tener un efecto antidepressivo, disminuyen el temblor.

En la actualidad están llevándose a cabo estudios de investigación con sustancias consideradas como neurotransmisores; tal es el caso de la melatonina, hormona producida por la glándula pineal (36), que favorece la síntesis de neurotransmisores y a la vez el depósito de melanina en el interior de las células.

Los tratamientos psiquiátricos y la fisiatría se han usado en combinación con la terapéutica médica con objeto de mantener en mejores condiciones al paciente.

Recientemente tuvo auge la cirugía estereotáxica (9), la que mediante lesiones del tálamo o de los núcleos basales, da lugar a una disminución del temblor y de la rigidez en muchos pacientes. Con frecuencia el efecto era transitorio y no se corregían otras manifestaciones del síndrome tales como la aquinesia, la festinación, la pérdida del equilibrio y los trastornos posturales o del lenguaje (33, 37). Las citadas limitaciones de la cirugía estereotáxica y los avances actuales en la bioquímica de los núcleos basales han hecho que se utilice cada vez menos este tipo de tratamiento en los enfermos de parkinson.

GENERALIDADES SOBRE LA L-DOPA:

Se trata de un compuesto derivado de la tirosina, (L-hidroxifenilalanina), el aminoácido 3,4 dihidroxifenilalanina, sintetizado por primera vez en el año de 1911 por Casimir Funk y cuya forma L, la L-3,4 dihidroxifenilalanina, Levodopa o L-dopa fue identificada dos años más tarde por Guggenheim (4).

En el año de 1956 Carlson y colaboradores demostraron el efecto depletivo de la reserpina sobre las catecolaminas, observando que la levodopa puede servir como un antagonista de la reserpina y abolir algunos de los efectos extrapiramidales de este medicamento, (4). Asimismo, se observó que la dopa constituye un componente normal del tejido nervioso y que es el precursor de la dihidroxifenetil, hidroxitiramina o dopamina, catecolamina que en el año de

1957 fue descubierta en el cerebro de los mamíferos (2, 33) y que a su vez es precursora de las catecolaminas noradrenalina y adrenalina (Fig. 1). Un año después, Carlson y colaboradores demostraron que la dopa actuaba en el metabolismo cerebral (29).

Los trabajos de Andén realizados mediante histoquímica fluorescente demostraron que la dopamina se encuentra en el soma de las neuronas de la sustancia nigra y en las terminaciones nerviosas de los ganglios basales (1, 33); asimismo, se observó que los axones de las neuronas de la sustancia nigra que contienen dopamina llegan al neocórtex, es decir, al núcleo caudado y al putamen; en esta forma, el aminoácido se encuentra en la vía nigroestriada del sistema extrapiramidal.

La distribución de las catecolaminas en las diferentes regiones del cerebro constituye como lo refiere Masson (23) un argumento en favor de una función específica de la dopamina, puesto que las zonas que presentan una concentración elevada de noradrenalina y de dopamina no llegan a sobreponerse. La mayor parte de la dopamina (80%) se encuentra localizada en el núcleo caudado, putamen, pálido y sustancia nigra, regiones que a su vez contienen escasa cantidad de noradrenalina y por lo contrario, las formaciones ricas en noradrenalina tales como el hipotálamo contienen escasa cantidad de dopamina. Es notorio el hecho de que las estructuras que se encuentran lesionadas en el parkinsonismo (cuerpo estriado y sustancia nigra), sean aquellas que contienen mayores cantidades de dopamina (2, 23, 33). Tales conceptos tienen el mismo significado que lo señalado por Schwars en el sentido de que en un paciente con hemiparkinsonismo se encuentra disminución de la dopamina en el hemisferio contralateral.

Por otra parte, la disminución del pigmento melanina de la sustancia nigra de los enfermos con parkinsonismo, se ha considerado que es debida al descenso en la concentración de algunas aminas biogénicas (noradrenalina, serotonina y especialmente dopamina) a nivel del cuerpo estriado y de la sustancia nigra a la vez. La interrelación de ambos defectos fue sugerida por el hecho de que en los melanocitos y en las neuronas del simpático (ambos derivados de la cresta neural), la tirosina es hidroxilada a dihidroxifenilalanina (dopa), un precursor en la síntesis tanto de la melanina como de las catecolaminas (10, 29). En vista de lo anterior, Cotzias considera que tal defecto de hidroxilación constituye el error fundamental en el parkinson, o como lo refiere Hornykiewicz en relación a los síndromes parkinsonianos de diferente etiología como "síndrome de deficiencia estriatal de dopamina" (17).

Las investigaciones realizadas por Calne (5) sobre el funcionamiento bioquímico del sistema nervioso demuestran que a nivel de los ganglios basales de enfermos parkinsonianos la síntesis de la dopamina se encuentra reducida, ya que de 2.5 mgs. por gramo de tejido húmedo, pasa a ser de 0.01 a 1.1 mgs., por lo que los autores sugieren que en este síndrome existe un desequilibrio entre la acción colinérgico-excitadora y la dopaminérgico-inhibidora a nivel del cuerpo estriado, con predominio de la primera sobre la segunda.

Los trabajos realizados por Urcioli demuestran que desde el punto de vista anatomopatológico en los casos de parkinson existe una disminución del 15 al 30% de dopamina en los ganglios basales en relación a un grupo testigo. Por otra parte McDowell (19) encontró una reducción de este aminoácido en la excreción urinaria de pacientes con parkinsonismo, y Godwin (14) en estudios experimentales realizados en monos descubrió que la destrucción de la sustancia nigra ocasionaba tanto las manifestaciones clínicas del parkinson, como un des-

censo en la concentración de dopamina a nivel del cuerpo estriado. Así pues existe una relación entre la despigmentación y la pérdida neuronal en la sustancia nigra y en el descenso de algunas aminas biogénicas, como la dopamina en los enfermos de parkinson.

El ácido homovanílico constituye el principal producto de degradación de la dopamina, por lo que su dosificación en el líquido cefalo-raquídeo de enfermos con parkinsonismo se encontró reducida, observando lo contrario en sujetos sometidos a tratamiento con L-dopa. Cuando se administran altas dosis del medicamento, la orina de estos pacientes adquiere un color oscuro debido tanto a la formación de ácido homogentísico, como a la oxidación de los precursores de la melanina (3).

Experimentación clínica con levodopa.

Con los conocimientos anteriores se establecieron las bases teóricas en las que se fundamentó el inicio de los estudios experimentales que en la actualidad están llevándose a cabo en pacientes con síndrome de parkinson. Se han realizado ingeniosos estudios para mejorar el aspecto de las células de la sustancia nigra de los parkinsonianos, como el efectuado por Cotzias (10), quien basado en la relación existente entre la melanogénesis y los padecimientos del sistema extrapiramidal, investigó el efecto de la hormona estimulante de los melanocitos, la que aplicada a estos pacientes, aparte de aumentar la pigmentación cutánea, ocasionó una exacerbación de los síntomas de la enfermedad.

Se consideró que si en la vía nigro-estriada del sistema extrapiramidal de los enfermos con parkinsonismo disminuía la concentración de dopamina, el tratamiento lógico sería el de administrar tal sustancia, sin embargo, se observó que esta era incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que se recurrió a su precursor, la L-dopa capaz de tal acción.

En el año de 1961, Barbeau (4), Birkmayer y Hornykiewicz observaron mejoría de los síntomas del parkinsonismo mediante la aplicación endovenosa de L-dopa sin embargo, tales resultados no fueron notables ni uniformes, por lo que se recurrió al uso del medicamento por vía oral, siendo Cotzias y colaboradores los primeros en demostrar en el año de 1967 resultados satisfactorios con dosis elevadas de L-dopa. Tales resultados fueron confirmados en el año de 1968 por Yahr y colaboradores (37) reportando mejoría de los diferentes componentes del síndrome, fundamentalmente en lo que respecta a la hipocinesia y a la rigidez; en menor grado en relación al temblor, refiriendo así mismo, que la mejoría era variable independientemente del grado de afección del paciente. A fines de 1969, Barbeau publicó un resumen crítico de nueve años de experiencia con L-dopa que comprende cerca de 2.000 pacientes en quienes se observaron resultados satisfactorios (4). Otros estudios han demostrado un efecto benéfico del medicamento también en los casos de intoxicación crónica con manganeso, parálisis supranuclear progresiva y distonía muscular deformante (12). En el año de 1970 los trabajos se multiplicaron reportando todos los autores mejoría importante en más del 50% de los pacientes siendo estos resultados más satisfactorios que con los medicamentos usados clásicamente en el parkinson (6, 16, 28).

Paralelamente al uso de la L-dopa se han ensayado múltiples compuestos tendientes a controlar las manifestaciones del parkinsonismo, generalmente con resultados desalentadores, como ocurrió por ejemplo con los derivados de la

Dopa: adrenalina y noradrenalina (22), compuestos semejantes desde el punto de vista químico que se han usado también en otras entidades; así, para el control de la hipertensión arterial se usó la metildopa, habiéndose observado en algunos pacientes sometidos a este tratamiento manifestaciones de parkinsonismo (13, 15, 28, 30, 34). Consideran los autores que tal efecto colateral es consecutivo a la alteración en los niveles de aminas cerebrales ocasionado por interferencia de la metildopa en la decarboxilación del 3,4-dihidroxifenilalanina y del 5-hidroxitriptófano, con la consecuente formación de serotonina y noradrenalina (15, 31).

Forma de administración y dosis.

El medicamento se administra diariamente por vía oral y en dosis fraccionadas después de los alimentos. El tratamiento se inicia con pequeñas cantidades tales como 0.25 ó 0.50 gr. en 24 horas, aumentándolas progresivamente hasta llegar a la dosis óptima, lo que generalmente ocurre en el lapso de un mes y medio que es cuando se ha llegado a administrar la dosis máxima tolerable.

Para la mayoría de los autores (4, 5, 6, 11, 14, 16, 20, 24, 28, 37), la dosis óptima varía de 2 a 6 gramos al día. La levodopa puede ser administrada conjuntamente con otros medicamentos antiparkinsonícos, en cuyo caso se puede reducir las dosis de los medicamentos empleados.

Efectos colaterales de la L-dopa.

Entre los efectos colaterales de mayor importancia que ocasiona el uso de la levodopa se encuentran los siguientes:

1).—*Trastornos psiquiátricos.* Se considera que estos posiblemente sean derivados de la acción de productos de degradación de la L-dopa, tales como la dopamina y la noradrenalina al actuar sobre el sistema nervioso. Se trata de una gran variedad de manifestaciones clínicas descrita por la mayoría de los autores (4, 8, 11, 14), las que Cesia ha clasificado en 4 grupos:

- a) Trastornos psicóticos, manifestados por alucinaciones, distorsión de la realidad, trastornos de conducta, etc.
- b) Euforia con estados de irritabilidad.
- c) Ansiedad aguda, manifestada por palpitations, insomnio, "nerviosismo", hiperventilación, etc.
- d) Otras manifestaciones psiquiátricas tales como depresión, déficit de memoria, confusión mental, desorientación en tiempo, etc.

Las manifestaciones psiquiátricas se observan después de varias semanas de mantener una dosis que inicialmente fue bien tolerada, sin embargo, tal sintomatología es reversible y se controla ya sea mediante la reducción de la dosis, o bien, agregando un medicamento antidepressivo (4, 8). Por otra parte, este tipo de manifestaciones se presentan en el parkinsonismo postencefalítico con dosis más bajas que en la enfermedad de Parkinson (5, 8). Es posible que tales alteraciones se encuentren en relación con un síndrome cerebral crónico agravado con el uso de la L-dopa.

Los autores señalan que en los pacientes que presentaron alteraciones psiquiátricas, éstas generalmente estaban asociadas a movimientos anormales, disquinésicos, constituyendo lo que Celesia denominó "complejo psicosis-disquinesia", semejante al de la corea de Huntington, enfermedad de Wilson, intoxicación crónica con manganeso o a la secundaria a fenotiazínicos. Es posible que tales efectos estén en relación con un desequilibrio de las diferentes aminas biogénicas del cerebro específicamente de la L-dopa en el núcleo caudado. Una de las principales manifestaciones de intoxicación con L-dopa está constituida por el complejo psicosis-disquinesia.

2).—*Hipotensión ortostática.* Desde el punto de vista teórico, la ingestión del medicamento puede dar origen a una elevación de la epinefrina, sin embargo, lo que en algunas ocasiones sucede es lo contrario, como lo demostró McDowell (20) en un estudio de 100 pacientes, de los cuales 25 desarrollaron hipotensión ortostática, cuyo mecanismo hasta la fecha no se ha dilucidado.

3).—*Arritmias cardíacas.* Es otra de las manifestaciones ocasionadas por el uso de L-dopa y que ha sido reportada por varios autores (4), clínicamente manifestada por palpitaciones.

4).—Las manifestaciones de náusea y vómitos constituyen los efectos colaterales iniciales y más frecuentes siendo ocasionados por la acción directa del medicamento sobre la mucosa del tracto gastrointestinal.

5).—*Otros efectos colaterales.* Se han comunicado casos de insuficiencia vascular cerebral, así como de trombosis cerebral, lo que pudiera estar en relación no tanto con el medicamento, sino por complicaciones que son frecuentes a la edad de estos pacientes. Otros efectos que se han señalado son: anorexia, vértigo, sedación, ataxia, convulsiones (21), crisis oculógiras; los ya citados movimientos involuntarios catalogados como coreiformes o de hemibalismo. Otros reportes están en relación con disfagia, hipo, flatulencia, constipación, parestesias, rubefacción o palidez de la piel, sensación de sequedad de boca, prurito, erupciones, dolor en diferentes regiones corporales, rinorrea, incontinencia o retención urinaria, blefaroespasmos, visión borrosa, midriasis, diplopía, fiebre, bochornos, sensación de opresión en el pecho, alteraciones respiratorias de diversa índole, hipertensión arterial y granulocitopenia.

MATERIAL Y METODOS:

El presente estudio fue realizado en el Hospital General del Centro Médico "La Raza" del I.M.S.S. durante un período comprendido de julio de 1970 a marzo de 1971. Se investigaron 33 pacientes con parkinsonismo de etiología y severidad variables, quienes fueron sometidos a tratamiento con L-dopa. De estos, 12 fueron del sexo femenino y 21 correspondieron al sexo masculino; sus edades fluctuaron entre 22 y 82 años. Se practicaron exámenes clínicos que comprendían una revisión semanal, catalogando el grado de severidad del cuadro de acuerdo a la escala de Schwab (31); en la exploración se evaluaron los siguientes aspectos: el temblor, la rigidez y la bradicinesia; además, la marcha, la postura, el vestido, (mediante la prueba de abotonar), la posibilidad para tomar sus alimentos por sí mismos o con ayuda, alteraciones de los movimientos oculares, la facies, sialorrea, acatícia, distonía y trastornos del lenguaje. Se

practicaron además durante 10 semanas estudios para valorar el grado de depresión mediante la escala de Zung (38) en 20 de estos pacientes.

El tratamiento se inició administrando dosis de 0.5 a 1 gr. diario por vía oral y en la mayoría de los pacientes se fue aumentando progresivamente de medio a un gramo por semana hasta observar la aparición de manifestaciones de intolerancia, en cuyo caso se reducía o se mantenía la dosis durante el tiempo necesario para que mejoraran o desaparecieran. Posteriormente se continuaron aumentando las dosis hasta llegar a obtener resultados óptimos con un mínimo de efectos colaterales. En un principio el medicamento se administró mediante dos tomas al día, para posteriormente aumentarlas en forma progresiva hasta llegar a cuatro o seis al día.

La mayor parte de los pacientes habían sido tratados previamente con medicamentos anticolinérgicos, que en forma progresiva se fueron suspendiendo a medida que se aumentaban las dosis de L-dopa hasta llegar a utilizar solamente este último fármaco. Tales medidas no pudieron llevarse a cabo en cuatro pacientes debido a la persistencia del temblor. Las dosis se individualizaron en cada paciente de acuerdo con la respuesta del mismo, de tal manera que estas fueron variables de uno a ocho gramos al día.

En todos los pacientes se realizaron estudios de laboratorio que comprendieron dosificación de catecolaminas urinarias y de serotonina plasmática. Por otra parte se realizó estudio otoneurológico y electroencefalográfico en dos ocasiones en cada uno de los pacientes: al inicio y al final del tratamiento.

RESULTADOS:

En la mayoría de los pacientes se obtuvieron resultados óptimos con dosis de 3 a 7 gramos de L-dopa al día, controlándose la mayoría de ellos con dosis variables de 5 a 6 gramos. El medicamento fue útil en la gran mayoría de los pacientes como lo demuestra la gráfica 1, en donde se valora el estado inicial y el final de las características básicas del síndrome.

Por lo que respecta a las demás características de la enfermedad, la evolución fue semejante, ya que hubo mejoría de la postura, la marcha, la facies y la escritura de la cual se muestra un ejemplo en la Figura 2.

La efectividad de la L-dopa sobre los diferentes parámetros estudiados se muestra en la gráfica 2. La mejoría obtenida con el tratamiento con este fármaco se muestra en la gráfica 3, siendo de 66.40% en el temblor; 80.40% en la rigidez y 56.90% en la bradicinesia.

En la mayoría de los pacientes se presentaron fenómenos colaterales indeseables durante la toma del medicamento, caracterizados por sensaciones de boca seca, mareo e insomnio en la fase inicial y trastornos más severos con dosis elevadas manifestados por movimientos anormales y trastornos mentales (Tabla 1).

Por lo que respecta a la relación existente entre ciertas variables con la mejoría obtenida, se observó que es igual en ambos sexos y que los resultados son mejores en el parkinsonismo idiopático que en el sintomático, así como en los casos de instalación más reciente (Tabla 2).

EFECTOS COLATERALES DE LA L-DOPA

EFECTO COLATERAL	DOSIS	NUMERO DE PACIENTES	FORCENTAJE
BOCA SECA	2 gr.	29	87.87%
MAREO	3 gr.	27	81.81%
INSOMNIO	4 gr.	26	78.78%
CONSTIPACION	3 gr.	25	75.75%
VISION BORROSA	3 gr.	24	72.72%
CONFUSION	4 gr.	23	69.69%
PALPITACIONES	3 gr.	20	60.60%
VOMITO	4 gr.	13	39.39%
RETENCION URINARIA	3 gr.	12	36.36%
NAUSEA	2 gr.	12	36.36%
ALUCINACIONES	6 gr.	10	30.30%
ERUPCION	4 gr.	10	30.30%
DEPRESION	6 gr.	7	21.21%
CEFALEA	2 gr.	6	18.18%
EUFORIA	3 gr.	5	15.15%
COMPL. PSICOSIS-DISQUINESIA OTROS	6 gr.	3	9.99%

Tabla 1

CORRELACION DE MEJORIA CON OTRAS VARIABLES

VARIABLE	NUMERO DE CASOS	FORCENTAJE DE MEJORIA	
EDAD	21 a 30 años	2	83.33
	31 a 40 años	1	44.44
	41 a 50 años	3	56.47
	51 a 60 años	8	56.10
	61 a 70 años	13	75.30
	71 a 80 años	4	71.28
	81 ó más años	2	60.01
SEXO	Masculino	21	70.96
	Femenino	12	70.25
TIPO DE PARKINSON	Idiopático	27	71.25
	Sintomático	6	47.10
EVOLUCION DEL SINDROME	0 a 3 años	8	75.52
	4 a 6 años	12	71.09
	7 a 9 años	6	71.65
	10 ó más años	7	54.76

Tabla 2

Los exámenes para determinar el grado de depresión mostraron mejoría en las primeras semanas y posteriormente la evolución fue paralela al resto de las manifestaciones del parkinsonismo. La comparación entre las cifras iniciales y finales de catecolaminas y de serotonina mostró elevación de ambas en la última dosificación. Los estudios electroencefalográficos practicados en 20 pacientes fueron normales solamente en siete de ellos, encontrando actividad lenta en el resto; de estos últimos, en seis hubo contaminación de los trazos por actividad muscular con frecuencia de cuatro por segundo. En los trazos obtenidos al final del tratamiento, se observó mejoría del temblor en dos casos y de la actividad lenta en seis. Los estudios otoneurológicos practicados a 18 pacientes mostraron mejoría evidente tanto en la calibración como en el rastreo en 44 y 38% respectivamente.

COMENTARIO

Con el presente estudio podemos considerar que la L-dopa constituye un medicamento de mayor utilidad que los clásicamente usados en el síndrome de Parkinson, cuya eficacia fue semejante a la reportada por diversos autores (7), sin embargo, en muchos pacientes el beneficio del medicamento fue limitado debido a la presencia de fenómenos colaterales, los que en términos generales tanto en su tipo como en su frecuencia fueron similares a los señalados en la literatura.

La náusea y el vómito fueron controlados indicando la toma del medicamento inmediatamente después de los alimentos, o aumentando el número de tomas; en ocasiones tales efectos colaterales obligaron a disminuir las dosis, o a sostener las mismas durante mayor tiempo, lo que ocurre invariablemente hasta cierto límite para cada paciente. La anorexia, relatada por algunos autores (37), prácticamente estuvo ausente en nuestro estudio; lo mismo se puede decir de la hipotensión postural (20). Las palpitaciones fueron motivo más bien de comunicación de un síntoma, que de queja del mismo y estuvieron en relación directa con las dosis administradas.

Se presentaron movimientos anormales solamente en pacientes que recibieron altas dosis del medicamento y se manifestaron por mirada fija, aumento de la apertura palpebral, elevación de hombros, movimientos del mentón, flexión intermitente de un pie, etc., teniendo la característica de traducir aparentemente cierto estado anímico del paciente (apatía, cansancio, atención fija, etc.). Se trata de movimientos lentos, repetitivos, que se presentan en intervalos periódicos y fundamentalmente por la mañana, (17, 35).

Al igual que los efectos anteriores, los trastornos mentales se presentaron durante la administración de dosis elevadas del medicamento. Frecuentemente se reportaron alucinaciones de carácter visual simple, que los pacientes describen como "sombas", o "bolas de cabellos" que rápidamente se desplazan de un sitio a otro; menos frecuentemente se presentaron alucinaciones visuales complejas o auditivas.

En la mayoría de los pacientes se encontraron variaciones en el aspecto emocional; en algunos tendencia a la euforia, en otros mayor tranquilidad, facilidad de pensamiento, aumento de la voluntad o de la capacidad para enfrentarse a sus problemas; en otras ocasiones los pacientes se mostraron optimistas, lo cual pudiera relacionarse a la mejoría objetiva del síndrome. En cuanto al efecto afrodisíaco que se relata en la literatura (4), solamente podemos señalar un caso el que a su vez presentó una evolución muy satisfactoria de su sintomatología.

Otro efecto colateral observado fue el prurito generalizado y en ocasiones máculas eritematosas, pequeñas, diseminadas en todo el cuerpo, de aparición intermitente y de predominio nocturno; tales manifestaciones se presentaron con dosis medias y cedieron espontáneamente. En dos pacientes se encontraron datos de retención urinaria, hallazgo relatado por otros autores (27) en las primeras etapas del tratamiento. Aunque Paulson y Tafrate consideran que la L-dopa mejora la constipación del enfermo parkinsoniano, no compartimos su opinión ya que la mayoría de nuestros pacientes necesitaron el uso de laxantes. Otras manifestaciones tales como ataxia, parestesias, etc., fueron ocasionales y consideramos que puedan estar en relación con trastornos vasculares que habitualmente se observan en pacientes ancianos, o bien, que pudieran ser consecuencia de la acción de productos de degradación de la L-dopa en otras regiones del encéfalo.

Aún no está bien establecido el efecto de la L-dopa sobre la depresión del enfermo parkinsoniano. Knopp (18) considera que existe una similitud entre la evolución del cuadro neurológico y los factores emocionales (en menor grado con relación a la depresión), durante el tratamiento con el medicamento, sin embargo, otros autores como Bunney consideran que la L-dopa tiene un efecto antidepressivo en determinados pacientes; otros como Klerman no encuentran tal evidencia y otros más, como Wagshul y Daroff por lo contrario reportan que el medicamento induce a la depresión. En nuestros pacientes encontramos resultados semejantes a los referidos por el primer autor en el sentido de que existe una evolución paralela de las manifestaciones motoras con la depresión, sin embargo, en nuestros casos observamos una mejoría inicial en casi todos ellos, la que probablemente esté en relación con el hecho de proporcionarle al paciente una nueva esperanza de mejoría en su enfermedad invalidante.

En cuanto a la elevación de las cifras de serotoninas y de catecolaminas tanto en las primeras etapas como en un mayor grado en las últimas, se encuentran en estrecha relación con la degradación de la L-dopa.

Por lo que respecta a los estudios otoneurológicos: la calibración y el rastreo mostraron evidente mejoría en 44.4 y 38.8% respectivamente; el resto de los estudios no son concluyentes; es posible que tal mejoría esté relacionada con la acción global del medicamento sobre la musculatura incluyendo la ocular.

Se practicaron estudios electroencefalográficos rutinarios tanto al inicio como al final del presente trabajo en 20 pacientes y a diferencia de los señalados por McPherson (21), en nuestros enfermos se encontraron diversos grados de mejoría en los trazos finales al ser comparados con los iniciales. Tal mejoría radicó fundamentalmente en la desaparición de la contaminación del trazo por el temblor.

CONCLUSIONES

Los estudios clínicos realizados hasta ahora permiten concluir que la L-dopa constituye un medicamento de mayor eficacia que los clásicamente usados en el síndrome de Parkinson, siendo fundamentalmente útil en los pacientes que presentan rigidez, y bradicinesia importantes. Las dosis óptimas son variables de 2 a 8 gramos al día, obteniéndose mejores resultados cuando el medicamento se administra en dosis fraccionadas y después de los alimentos. En vista de que el temblor es uno de los componentes del parkinson que no mejora grandemente con la L-dopa, se puede asociar con otros antiparkinsonianos.

Los frecuentes efectos colaterales de la L-dopa constituyen su principal limitación y su control se basa fundamentalmente en la administración de medicación sintomática y en la modificación de las dosis, ya que existe una relación directa y reversible entre los efectos colaterales y las dosis usada, habiéndose observado que la misma dosis produce menos efectos colaterales a mayor tiempo que se administra. Las manifestaciones fundamentales de intoxicación por L-dopa están constituidas por el complejo psicosis-disquinesia. En vista de los efectos colaterales que ocasiona, el medicamento debe estar sujeto a supervisión.

El uso de la L-dopa debe proscribirse a embarazadas, debido a que aún no se tiene experiencia en este aspecto. Asimismo, debe evitarse en pacientes con cardiopatías, nefropatías, hepatopatías y psicopatías; igualmente se evitará su uso en los casos en que está contraindicado el uso de aminas simpaticomiméticas: glaucoma, carcinoma, etc.

Durante el curso del tratamiento se recomienda vigilar el estado del sistema cardiovascular y del aparato digestivo, valorando además periódicamente las condiciones psiquiátricas del paciente.

Finalmente se puede señalar que nuestros resultados son semejantes a los de los demás autores, agregando algunos datos tales como los siguientes: la acción de la L-dopa es igual en ambos sexos y los mejores resultados se obtienen en el parkinsonismo idiopático, así como en los casos de corta evolución.

REFERENCIAS

- 1.—ANDÉN, N. E., DAHLSTROEM, A., FUXE, K. & LARSSON, K.
Further evidence for the presence of nigro-neostriatal dopamine neurons in the rat. *Amer. J. Anat.* 116:329, 1965.
- 2.—ANDÉN, N. E., CARLSON, A., KERSTELL, J., MAGNUSSON, T., OLSSON, R., ROOS, B. E., STEEN, B., STEG, G., SVANBORG, A., THIEME, G. & WERDINIUS, B.
Oral L-dopa treatment of parkinsonism. *Acta Med. Scand.* 187:247, 1970.
- 3.—ARRAS, M. J. & BAILEY, G. W.
Metabolims of Dopa in parkinsonism. *The New Eng. J. Med.* 280, Feb. 1968.
- 4.—BARBEAU, A.
L-dopa therapy in Parkinson's disease: a critical review of nine year's experience. *Canad. Med. Ass. J.*: 101:791, Dec. 1969.
- 5.—CALNE, D. B., STERN, G. M., LAURENCE, D. R., SHARKEY, J. & ARMITAGE, P.
L-dopa in postencephalitic parkinsonism. *Lancet* I: 774, Apr. 1969.
- 6.—CALNE, D. B., STERN, G. M., SPIERS, A. S. D. & LAURENCE, D. R.
Lancet II: 973, Nov. 1969.
- 7.—CAMPBELL, J. B.
Long-term treatment of Parkinson's disease with levodopa. *Neurology* 20 (Part 2): 18, Dec. 1970.
- 8.—CELESIA, G. G. & BARR, A. N.
Psychosis and other psychiatric manifestations of levodopa therapy. *Arch. Neurol.* 23:193, 1970.

- 9.—COOPER, I. S.
Results of 1000 consecutive basal ganglia operations for parkinsonism. *Ann. Int. Med.* 52(3):483, March 1960.
- 10.—COTZIAS, G. C., VAN WOERT, M. H. & SCHIFFER, L. M.
Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *New Eng. J. Med.* 276: 374, 1967.
- 11.—COTZIAS, G. C., PAPAVALIOU, P. S. & GELLENE, R.
Modification of parkinsonism - Chronic treatment with L-dopa. *The New Eng. J. Med.* 280(7):337, 1969.
- 12.—CHASE, TH. N.
Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and peripheral decarboxylase inhibitors in parkinsonism. *Neurology* 20 (Part 2); 36, Dec. 1970.
- 13.—GHOSH, S.
Parkinsonism associated with alpha-methyl-dopa therapy. *Brit. Med. J.* 168:2, 1964.
- 14.—GODWIN-AUSTEN, R. B., TOMLINSON, E. B., FREARS, C. C. & KOK, H. W. L.
Effects of L-dopa in Parkinson's disease. *Lancet* II: 165, 1969.
- 15.—GRODEN, B. M.
Parkinsonism occurring with methyl-dopa treatment. *Brit. Med. J.*: 1001, Apr. 1963.
- 16.—HOFMANN, W. W., & RYAN, R. I.
A controlled study of L-dopa in Parkinson's disease. *Calif. Med. (West J. Med.)* 112(2):9 Feb. 1970.
- 17.—HORNYKIEWICZ, O. D.
Physiologic, biochemical, and pathological backgrounds of levodopa and possibilities for the future. *Neurology* 20 (Part 2): 1, Dec. 1970.
- 18.—KNOPP, W.
Psychiatric changes in patients treated with levodopa. *Neurology* 20 (Part 2): 23, Dec. 1970.
- 19.—MCDOWELL, F., LEE, J. E., SWIFT, TH., SWEET, R., OGSBURY, J. S. & KESSLER, J. T.
Treatment of Parkinson's syndrome with L Dihydroxyphenyl-alanine (levodopa). *Ann. Int. Med.* 72(1):29, Jan, 1970.
- 20.—MCDOWELL, F., & LEE, J. E.
Levodopa, Parkinson's Disease, and hypotension. *Ann. Int. Med.* 72(5):751, May 1970.
- 21.—MCPHERSON, A.
Convulsive seizures and electroencephalogram changes in three patients during levodopa therapy. *Neurology* 20 (Part 2): 41, Dec. 1970.
- 22.—MARSHALL, J. & SCHNIEDEN, H.
Effect of adrenaline, noradrenaline, atropine, and nicotine on some types of human tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 29:214, 1966.
- 23.—MASSON, M.
Dopamine et syndromes parkinsoniens. *La Press Medicale* 74, (56):2931, Dec. 1966.
- 24.—MAWDSLEY, C.
Treatment of parkinsonism with laevo-dopa *Brit. Med. J.* I: 331, Feb. 1970.
- 25.—MUENTER, M. D.
Double-blind, placebo-controlled study of levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 20 (Part 2): 6 Dec. 1970.

- 26.—OWEN, D. A. L. & MARSDEN, C. D.
Effect of Adrenergic D-Blockade in parkinsonian tremor. *Lancet* II: 1259, Dec. 1965.
- 27.—PAULSON, G. D. & TAFRATE, R. H.
Some "minor" aspects of parkinsonism, especially pulmonary function. *Neurology* 20 (Part 2): 14, Dec. 1970.
- 28.—PEASTON, M. J. T. & BIANCHINI, J. R.
Metabolic studies and clinical observations during L-dopa treatment of Parkinson's disease. *Brit. Med. J.* I:400, Feb. 1970.
- 29.—POSKANZER, D. C.
L-dopa Poskanzer in Parkinson's syndrome. *New Eng. J. Med.*: 280:382, Feb. 1969.
- 30.—PRESCOTT, L. F.
Methyldopa and parkinsonism. *Brit. Med. J.*: II: 687, Sept. 1964.
- 31.—SCHWAB, R. S.
Progression and prognosis in Parkinson's Disease. *J. Nerv. Syst. Dis.*: 556, Jun. 1960.
- 32.—SCHWAB, R. S., ENGLAND, A. C., POSKANZER, D. C., & YOUNG, R. R.
Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA*, 208(7):1168, May, 1969.
- 33.—SCHWARZ, G. A. Y FAHN, S.
Nuevos tratamientos médicos del parkinsonismo. *Clínicas Médicas de Norteamérica*: 773, mayo, 1970.
- 34.—STRANG, R. R.
Parkinsonism occurring during methyldopa therapy. *Canad. Med. Ass.* 95:928, oct. 1966.
- 35.—TIMBERLAKE, W. H.
Double blind comparison of levodopa and procyclidine in parkinsonism, with illustrations of levodopa-induced movement disorders. *Neurology* 20 (Part 2): 31, Dec. 1970.
- 36.—WURTMAN, R. J. & AXEROLD, J.
The Pineal gland. *Am. Scient.*: 50, Aug. 1966.
- 37.—YAHR, M. D., DUVOISIN, R. C., SCHEAR, M. J., BARRET, R. E., & HOEHN, M. M.
Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch. Neurol.*, 21:343, Oct. 1969.
- 38.—ZUNG, W. K.
Automeasuring scale for depression. *Arch. Gen. Psychiat.* 12:63, Jan. 1965.

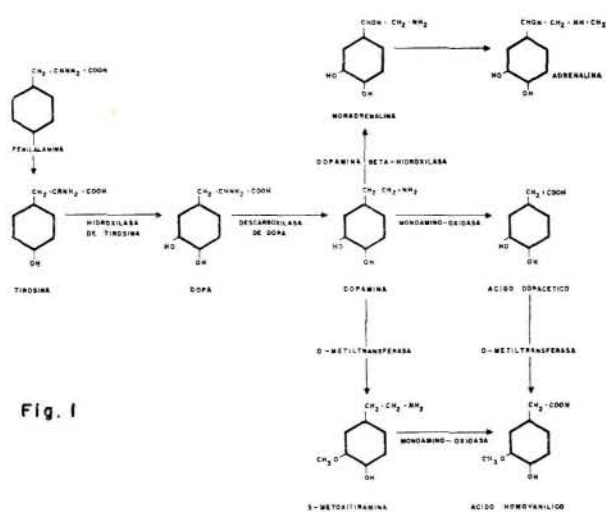


Fig. 1

ESCRITURA DE UN PACIENTE ANTES Y DESPUES
DEL TRATAMIENTO CON L-DOPA

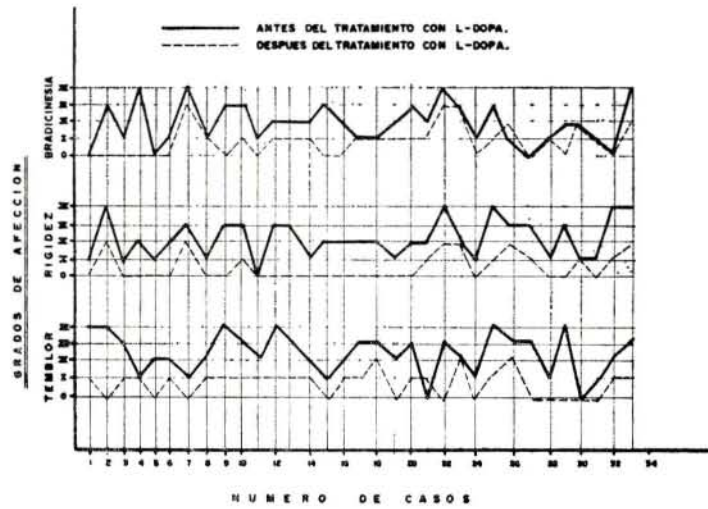
ANTES DEL TRATAMIENTO CON L-DOPA

En el año de 1974
se dio una larga enfermedad
no, D7 L. 5
Mexico D. F.

DESPUES DEL TRATAMIENTO CON L-DOPA

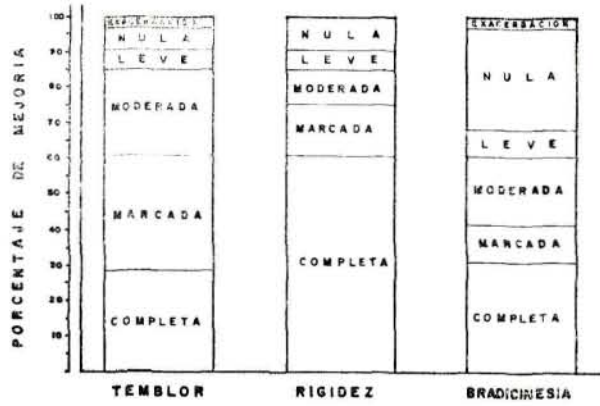
Ignacio Barrera Rojas
nueva araca
Mexico D. F.

Gráfica I



Gráfica II

EFFECTIVIDAD DE LA L-DOPA



Gráfica III

RESULTADOS DE LA TERAPIA L-DOPA

