

## Levodopa en la enfermedad de Parkinson. ¿Qué hemos aprendido?

Carlos Juri C<sup>1</sup>, Pedro Chaná C<sup>2</sup>.

### *Levodopa for Parkinson's disease. What have we learned?*

*Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease in the world. Dopamine deficit is the cornerstone of its clinical manifestations. Levodopa, the main treatment for this condition, was first used for PD more than 40 years ago and today it still is the most powerful treatment for this disease. In recent years many advances have been made for understanding of the neurochemical mechanisms of this drug. Furthermore, new insights about the genesis of motor complications secondary to its use are known, specially related with the mode of its administration. This article updates the pharmacology of levodopa and its implications for the pathophysiology and treatment of PD. The new available presentations of levodopa are also reviewed. The implications of these advances for the treatment of this disease are commented (Rev Méd Chile 2006; 134: 893-901). (Key words: Dopamine; Levodopa; Parkinson disease)*

Recibido el 23 de septiembre, 2005. Aceptado el 12 de enero, 2006.

<sup>1</sup>Departamento de Neurología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile. <sup>2</sup>Centro de Trastornos del Movimiento (CETRAM), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile, Santiago, Chile.

Desde su introducción en la medicina a inicios de la década de 1960, la L-3,4- dihidroxifenilalanina o levodopa se ha convertido en uno de los fármacos más sorprendentes en neurología. Su capacidad de inducir una mejoría casi milagrosa en sujetos portadores de enfermedad de Parkinson (EP), rápidamente la convirtieron en el medicamento de elección para esta enfermedad<sup>1</sup>. Han pasado casi 50 años desde aquella irrupción de la

levodopa en la neurología y continúa siendo el principal fármaco para tratar la EP, al que todos los portadores de esta enfermedad recurrirán durante su evolución.

En los últimos años, diversas investigaciones han aportado nuevos conocimientos sobre los mecanismos de acción y la fisiopatología de las complicaciones inducidas por ella. También han surgido nuevas formas de administración y combinaciones terapéuticas con levodopa. Todo esto ha revitalizado el debate sobre este compuesto y ha introducido nuevos aspectos a considerar para su uso.

El objetivo de esta revisión es repasar estos aspectos y entregar algunas recomendaciones actualizadas para su empleo en la EP en etapa inicial.

Correspondencia a: Dr. Carlos Juri C. Marcoleta 367. Santiago, Chile. Fonos: 3546886-3543316. Fax: 6326221. E mail: cjuri@puc.cl

**Farmacología.** En la EP se produce, por causas aún desconocidas, la muerte de neuronas dopaminérgicas, preferentemente en la sustancia nigra pars compacta. Esto produce disminución de la concentración de dopamina estriatal, lo que condiciona la aparición de rigidez muscular, lentitud de los movimientos y temblor, que caracterizan a la EP<sup>2</sup>.

La dopamina no cruza la barrera hematoencefálica (BHE), lo que impide su uso oral para el tratamiento de la EP<sup>3</sup>. La tirosina, aminoácido esencial, se transforma en levodopa, precursor de la dopamina, mediante la enzima tiroxina hidroxilasa, que actúa como enzima reguladora, por lo que la administración de una mayor cantidad de tirosina tampoco genera un incremento significativo de dopamina.

La levodopa es un aminoácido neutro de cadena larga, está presente en forma natural en ciertas legumbres. En los mamíferos sólo existe como un paso metabólico intermedio en la vía de síntesis de la dopamina<sup>4,5</sup>.

La levodopa administrada por vía oral es absorbida en su totalidad en el duodeno y primeras porciones del yeyuno, el estómago actúa como reservorio, su ingreso al torrente circulatorio

desde el intestino es mediado por transporte activo<sup>6</sup>. En este paso compete con otros aminoácidos para su absorción, por ello, aminoácidos aromáticos y de cadenas ramificadas de los alimentos pueden afectar su absorción<sup>7</sup>. En el plasma sufre metabolismo hepático y aclaramiento renal<sup>6,8</sup> (Figura 1).

La levodopa absorbida es convertida a dopamina por la enzima dopadecarboxilasa (DDC). La levodopa en el plasma, en presencia de inhibidor de la DDC, es metabolizada a nivel hepático, músculos, riñones y glóbulos rojos por la catecol orto metil transferasa (COMT) formando 3-o-metil dopa (3-OMD), éste tiene una vida media de 15 h en el plasma y se acumula en concentraciones varias veces mayores a la de levodopa. Altas dosis de 3-OMD interfieren el paso de la levodopa a nivel de la BHE. Sin embargo, en la práctica clínica contribuyen poco al *pool* de aminoácidos neutros de cadena larga que compiten por la entrada de la levodopa a nivel de la BHE.

La conversión de levodopa en dopamina es altamente eficiente. La dopamina que circula en el plasma, luego de la acción de la DDC sobre la levodopa, produce múltiples y frecuentes efectos

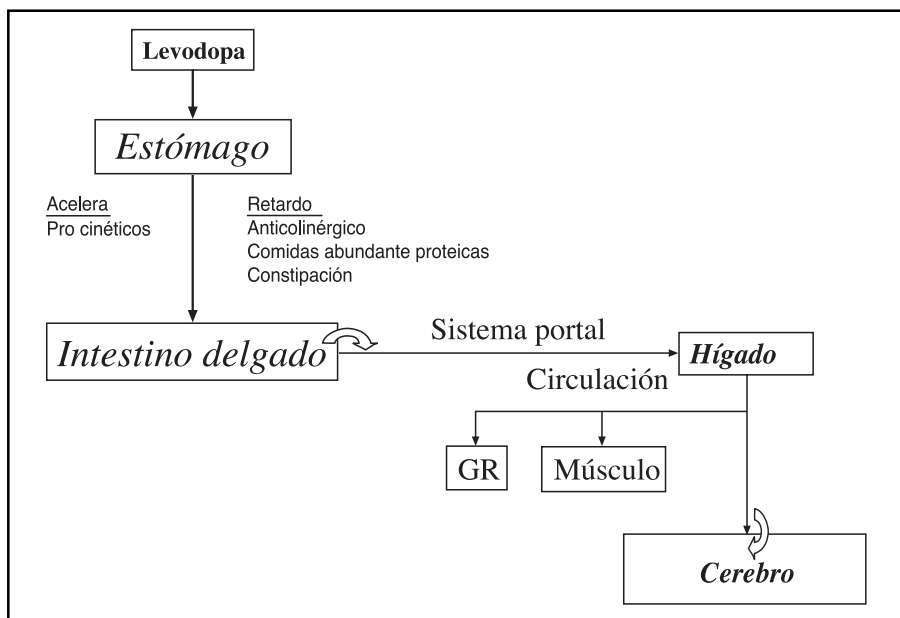


Figura 1. Farmacocinética de la levodopa.

adversos, siendo la estimulación del área postrema del bulbo, específicamente el centro del vómito, la que genera náuseas y vómitos que hacen intolerable el tratamiento con levodopa<sup>9</sup>. La levodopa es metabolizada a dopamina en el estómago, por lo que sólo 30% de la dosis administrada será encontrada a nivel sanguíneo<sup>6,10</sup>. Por este motivo, se requiere inhibidores eficientes de la DDC. Actualmente disponemos de dos: carbidopa y benzerasida. Todas las formulaciones de levodopa para uso clínico llevan asociado un inhibidor de la DDC. La administración de levodopa sin éste, genera que sólo 5% de la levodopa administrada alcance el sistema nervioso central, lo que se incrementa en 25% al utilizar inhibidor de la DDC<sup>3,11</sup>. Existe para la carbidopa dos presentaciones, una con relación entre levodopa/carbidopa 10:1 y otra 4:1, estas dos presentaciones se explican porque la dosis necesaria para inhibir la decarboxilasa a nivel gástrico es de 75 mg/día, haciendo necesario para iniciar la terapia tener presentaciones con una mayor proporción de carbidopa, la asociación levodopa/benserazida tiene una relación de 4:1<sup>3,8</sup>.

La decarboxilación de la levodopa a nivel gástrico aumenta en presencia de factores que retarden su vaciamiento, como la disminución del pH gástrico, estreñimiento y los fármacos con efecto anticolinérgico, los que generan enlentecimiento y reducción de la absorción de la levodopa<sup>12</sup>. Por el contrario, los que aumenten el vaciamiento, como los fármacos procinéticos, se traducirán en un aumento en la velocidad de absorción y mayor disponibilidad. Es por ello que la administración de la levodopa separada al menos 30 min de las comidas es una medida útil para optimizar su cinética. Otras medidas prácticas de utilidad en este sentido son:

1. Diluir las tabletas de levodopa (formulaciones líquidas o dispersables).
2. Tomar la medicación con estómago vacío.
3. Evitar el uso de anticolinérgicos.
4. Evitar exceso alimentario.
5. Redistribuir las proteínas disminuyéndolas en el día, dejándolas de preferencia por la noche.
6. Uso de procinéticos gástricos.
7. Evitar estreñimiento.
8. Tratar *Helicobacter pylori* gástrico, si estuviera presente<sup>13,14</sup>.

Las dietas ricas en proteína con 65 a 100 g de proteínas interfieren el paso de la levodopa a nivel de la BHE, reduciendo el efecto de la levodopa; esto es especialmente evidente en aquellos pacientes que son más dependientes de los niveles plasmáticos para tener una adecuada respuesta, como se ve en las etapas más avanzadas de la enfermedad. El uso de dietas bajas en proteínas, o libres de aminoácidos neutros de cadena larga o redistribución de las proteína, administrándolas en la noche, son alternativas terapéuticas utilizadas para enfrentar este problema. Se recomienda dietas con 0,8 g de proteínas por kilo de peso día<sup>15,16</sup>.

La triple asociación de levodopa, inhibidores de la DDC y fármacos que inhiben la catecol orto metil transferasa (ICOMT) han demostrado inhibir la degradación de la levodopa a 3-OMD, disminuyendo las variaciones plasmáticas y aumentando la disponibilidad de la levodopa, logrando mantener niveles plasmáticos más estables de levodopa con claros beneficios para los pacientes con fluctuaciones motoras, aumentando su periodos en estado ON y mejorando la calidad de vida<sup>17,18</sup>.

Históricamente, el uso de levodopa en EP comienza en 1961, cuando Birkmayer y Hornykiewicz describieron el uso de pequeñas dosis por vía intravenosa<sup>19</sup>. Un año antes, Hornykiewicz había descrito el déficit de dopamina estriatal en estudios postmortem de portadores de EP<sup>20</sup>. Sin embargo, el empleo clínico por vía oral de la levodopa se inició años más tarde, cuando en 1967 Cotzias comunicó su empleo entre 4 y 8 g al día, reportando de modo irrefutable la utilidad de este fármaco por vía oral para la EP<sup>21</sup>. Las altas dosis empleadas y el alto porcentaje de conversión de la levodopa en dopamina retrasaron su uso clínico masivo hasta la introducción de los inhibidores de la DDC. Esto marcó el inicio de una combinación terapéutica que se mantiene hasta hoy.

*Mecanismos de acción.* La levodopa cruza la BHE por medio de transportadores de la misma clase que permiten su ingreso desde el intestino. Una vez en la circulación encefálica, entra a la neurona directamente y es convertida mediante la DDC en dopamina. La levodopa y sus productos siguen

diversas vías metabólicas intra y extra neuronales (Figura 2)<sup>6</sup>.

El efecto de la levodopa es ejercido fundamentalmente a través de la dopamina producida en la neurona. La dopamina actúa estimulando directamente los receptores dopaminérgicos tipo 1 y tipo 2. Los receptores del tipo 1 se asociarían con mayor riesgo de complicaciones motoras, mientras que los de tipo 2 no tendrían dichos problemas.

La liberación de la dopamina desde la terminal sináptica se haría siguiendo el patrón de descarga tónico y fásico característico de la sinapsis dopaminérgica. La dopamina liberada al espacio sináptico es recaptada por la neurona dopaminérgica a través del transportador de dopamina (DAT) y realmacenada para su liberación. Este mecanismo de aclaramiento sináptico es altamente eficiente<sup>6</sup>. Probablemente, la levodopa además de convertirse en dopamina, sufre transformación a noradrenalina, así como a productos trazas de aminas, los cuales actúan en receptores no dopaminérgicos. Del mismo modo la dopamina sería capaz de estimular receptores GABA inhibitorios en la sustancia negra.

La combinación de estos fenómenos podrían explicar la magnífica potencia de este fármaco en EP, superior en todas las etapas a la obtenida por la estimulación directa de los receptores mediante el empleo de agonistas dopaminérgicos<sup>22</sup>.

*Levodopa y progresión de la enfermedad de Parkinson.* La levodopa es el tratamiento más potente disponible para la EP, reduciendo incluso la mortalidad asociada en esta población<sup>23</sup>.

Tras 5 años de tratamiento con levodopa, cerca de 40% de los pacientes desarrollan complicaciones motoras manifestadas por la disminución de la duración del efecto (*wearing-off* o deterioro de fin de dosis) y por la aparición de movimientos involuntarios (discinesias)<sup>24</sup>. Lo anterior, junto con estudios *in vitro* que muestran muerte neuronal acelerada por la presencia de levodopa, han planteado la posibilidad de que la levodopa sea tóxica para las neuronas remanentes en EP<sup>25</sup>. Sin embargo, estudios en modelos experimentales con cultivos de tejido neuronal, en donde existe glía y mecanismos de protección al estrés oxidativo han fallado en replicar los estudios en células aisladas<sup>26</sup>. Asimismo, la mayoría de los estudios

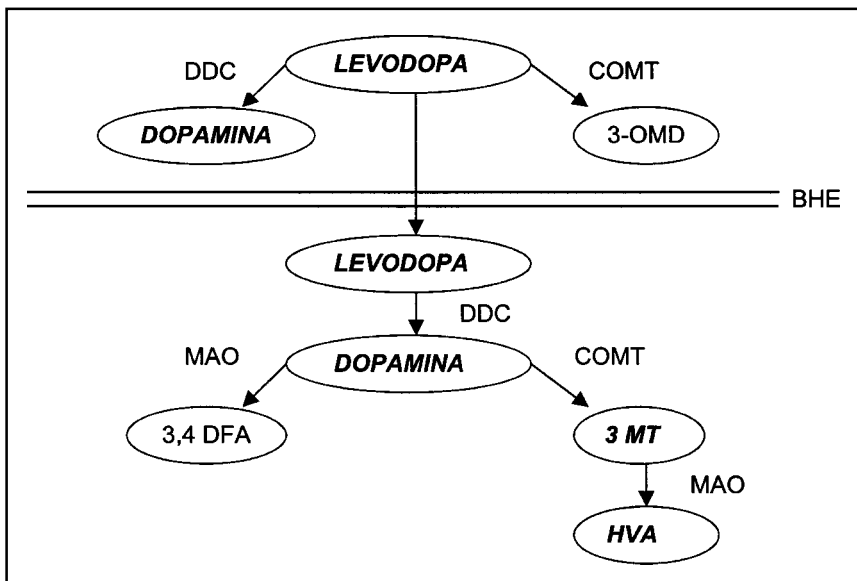


Figura 2. Vías del metabolismo de la levodopa.

DDC: Dopa decarboxilasa. COMT: catecol orto metil transferasa. BHE: barrera hematoencefálica. 3-OMD: 3 orto metil dopa. MAO: mono amino oxidasa. 3,4 DFA: ácido 3,4 dihidroxifenil acético. 3 MT: 3 metoxitiramina. HVA: ácido homovanílico.

en modelos con animales parkinsonizados no han sido capaces de demostrar muerte neuronal acelerada por el uso de levodopa<sup>9,25</sup>.

En los últimos 10 años, se han efectuado estudios comparando progresión de la EP en pacientes tratados con levodopa versus agonistas dopaminérgicos (bromocriptina<sup>27</sup>, pergolide<sup>28</sup>, cabergolina<sup>29</sup>, pramipexole<sup>30,31</sup> y ropinirole<sup>32</sup>). En ellos, la aparición de complicaciones motoras se retrasa en los tratados con agonistas respecto de los tratados con levodopa a plazos de seguimiento entre 3 y 5 años. Asimismo, el uso de neuroimágenes funcionales<sup>31,32</sup> para evaluar el grado de pérdida de actividad del sistema dopaminérgico, reveló que los tratados con levodopa presentan mayor pérdida de captación del radioligando durante seguimiento, planteando que tienen mayor muerte neuronal que los tratados con agonistas. Estos estudios son difíciles de interpretar, puesto que carecen de grupo placebo y existe duda que el uso de levodopa reduzca la captación del radiofármaco, sin que esto refleje realmente muerte neuronal<sup>33</sup>.

En un ensayo aleatorio, doble ciego y contra placebo, se comparó<sup>34</sup> el uso de distintas dosis de levodopa durante 9 meses en portadores de EP en estadio inicial, la evaluación final se realizó 2 semanas después de suspendido el tratamiento. Un grupo de pacientes fue sometido a tomografía por emisión de fotón único (SPECT), para medir transportador de dopamina, al inicio y a 9 meses de seguimiento, aún tomando la medicación. El objetivo del trabajo fue evaluar la diferente progresión de los síntomas motores entre los tratados con levodopa y con placebo, la evaluación final fue la situación motora final. Se encontró que usuarios de levodopa presentaron mejoría de los síntomas motores de modo dosis dependiente, el beneficio se mantuvo tras 2 semanas de suspensión del tratamiento. Estos hallazgos sugieren efecto protector de la levodopa, sin embargo, es posible que refleje efecto sintomático de largo plazo. La SPECT mostró pérdida acelerada de la captación dopaminérgica en los usuarios de levodopa versus los usuarios de placebo, lo que podría interpretarse como daño acelerado por levodopa, sin olvidar la posible interferencia de la levodopa en las imágenes. En resumen, este estudio no revela claramente toxicidad por levodopa en EP y muestra un efecto sintomático de

muy largo plazo o un efecto neuroprotector antes no conocido.

*Estimulación dopaminérgica pulsátil.* Existe evidencia respecto a la posibilidad que la aparición de las complicaciones motoras, especialmente las discinesias, depende parcialmente del modo de administración de la levodopa. Normalmente, la concentración de dopamina estriatal es estable en el día<sup>35</sup>. En portadores de EP, en especial en etapas avanzadas, las concentraciones de levodopa varían de modo significativo en relación con cada toma del fármaco. Portadores de EP con discinesias, tratados mediante infusiones de levodopa por vía enteral, conservando la misma dosis diaria, presentan marcada reducción de las discinesias, sin deterioro del estado motor<sup>36</sup>.

Es difícil lograr estimulación dopaminérgica continua mediante el uso de levodopa, por su compleja farmacocinética oral, incluso, la infusión gástrica continua induce niveles plasmáticos erráticos<sup>37</sup>. Un modo de entregar estimulación dopaminérgica menos pulsátil es utilizando agonistas dopaminérgicos, que por sus vidas medias más prolongadas (algunos hasta más de 24 h), entregan un estímulo más constante que la levodopa sobre los receptores dopaminérgicos. El uso de agonistas dopaminérgicos reduce la incidencia de discinesias, pero dado su menor potencia el beneficio motor obtenido por los pacientes es inferior al observado con levodopa<sup>27,29,30</sup>. Otra forma de disminuir la pulsatilidad del estímulo dopaminérgico, es empleando levodopa asociado con inhibidor de la COMT<sup>38,39</sup>, actualmente se encuentra en marcha un estudio clínico para determinar si el uso precoz de esta combinación disminuye o retrasa la aparición de las discinesias<sup>40</sup>.

*Otras posibles complicaciones a largo plazo derivadas del uso de levodopa.* La levodopa sufre diversas modificaciones metabólicas. Una de sus vías de metabolización es mediante la COMT, la que por metilación convierte la levodopa en 3-OMD<sup>6</sup>. Este paso emplea S-adenosil metionina como donante de grupo metilo, convirtiéndose luego en S-adenosil homocisteína y posteriormente en homocisteína<sup>41</sup>. El uso de inhibidor de la DDC en conjunto con levodopa genera que la vía metabólica se desvíe preferentemente por la COMT, aumentando los niveles de homocisteína<sup>42</sup>. Ellos se elevan sobre los valores normales en portadores de EP tratados con

levodopa<sup>41-43</sup>. Estudios en otras poblaciones de pacientes han demostrado que la homocisteína es un factor de riesgo para eventos vasculares y aparición de deterioro cognitivo<sup>44</sup>. Se desconoce el rol de la homocisteína en la aparición de complicaciones en EP<sup>42</sup>.

El uso de vitaminas B12, B6 y ácido fólico reducen los niveles de homocisteína, lo mismo ocurre al emplear inhibidores de la COMT<sup>43,45</sup>. Aún falta información para hacer recomendaciones sobre este aspecto<sup>46</sup>.

*Nuevas presentaciones de la levodopa.* A continuación se mencionan algunas nuevas presentaciones de levodopa originadas por asociación con otros compuestos o por modificaciones químicas que le confieren distintas características farmacocinéticas. Las presentaciones disponibles en Chile están en la Tabla 1.

Triple combinación: combinación de levodopa con un inhibidor de la DDC y un inhibidor de la COMT (Stalevo<sup>MR</sup>). Ha sido aprobado por la administración norteamericana de fármacos y alimentos (FDA) para uso en portadores de EP que presentan deterioro de fin de dosis. Prolonga la duración del efecto en 30 min por toma y permite una reducción de la dosis diaria de levodopa en 100 a 200 mg<sup>38,47</sup>. Puede aumentar las discinesias, lo que se resuelven reduciendo la dosis total. Puede ocurrir coloración oscura de la orina y otros de menor frecuencia.

Levodopa metil éster (Melevodopa<sup>MR</sup>): prodroga que se convierte en levodopa, altamente soluble en agua; administrada por vía oral reduce el tiempo necesario para alcanzar el estadio de beneficio motor, sería especialmente útil en portadores de EP con complicaciones motoras<sup>48</sup>. Está en evaluación en un estudio fase III en Europa.

Parcopa<sup>MR</sup>: forma de presentación de levodopa/carbidopa de disolución oral, recientemente introducida en el mercado estadounidense. Su mayor ventaja radica en la facilidad para la ingestión<sup>49</sup>.

*Uso de levodopa en la enfermedad de Parkinson en etapa inicial.* El tratamiento de cada paciente debe ser individualizado según la etapa de la enfermedad, las condiciones médicas y sociales asociadas y debe considerar educación y grupos de soporte, además del tratamiento farmacológico. A modo de sugerencia entregamos recomendaciones sobre el uso de levodopa en EP en estadio inicial (Figura 3)<sup>50</sup>. Queda fuera de los alcances de esta revisión repasar su empleo en etapas avanzadas de la enfermedad.

Los datos disponibles avalan la seguridad de levodopa sobre el proceso neurodegenerativo, mas la incidencia de complicaciones motoras depende especialmente del inicio de la levodopa y de las dosis utilizadas<sup>24</sup>, por ese motivo se recomienda en portadores de EP en etapas iniciales comenzar tratamiento con agonistas dopami-

**Tabla 1. Formulaciones de levodopa disponibles en Chile**

Combinación	Dosis	Observaciones
Levodopa/carbidopa	25/250	Formulación de liberación retardada
	25/100	
	50/250	
Levodopa/benserazida	50/200	Formulación dispersable Formulación de liberación retardada
	25/100	
	25/100	
Levodopa/carbidopa/entacapone	50/12,5/200	
	100/25/200	
	150/37,5/200	

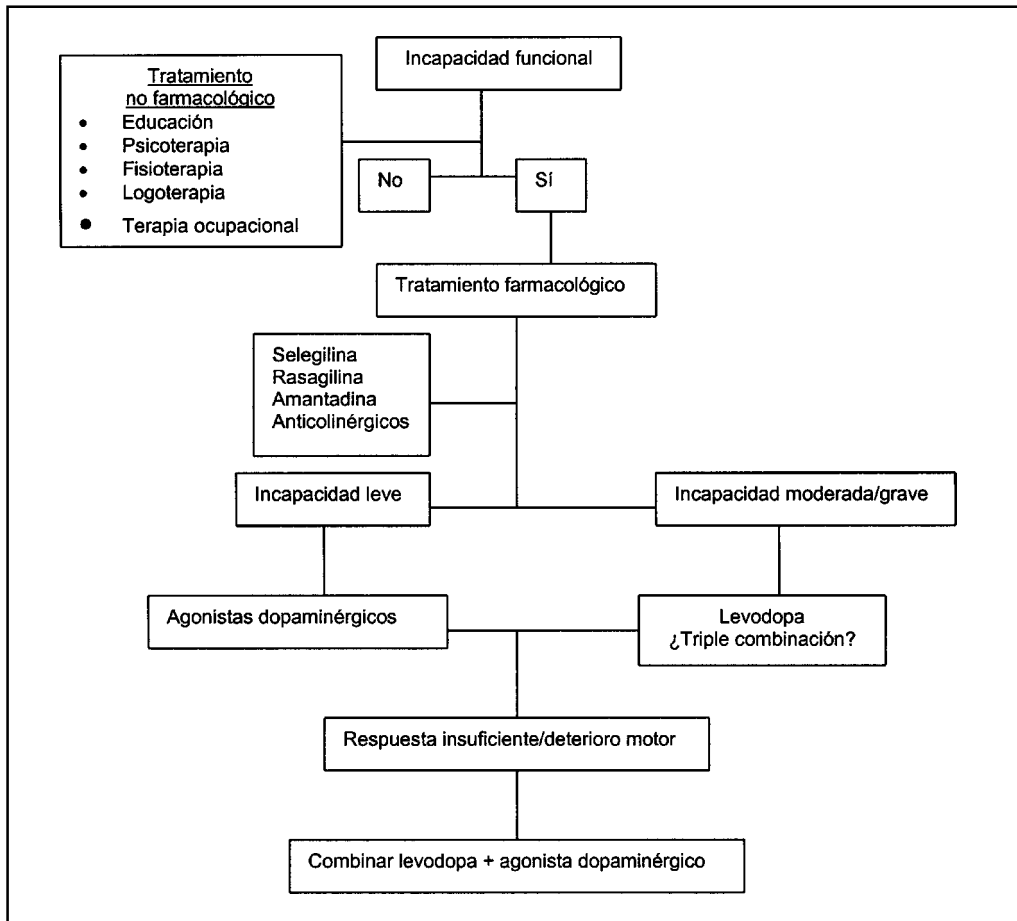


Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la Enfermedad de Parkinson en estadio inicial. ID inhibidor de la descarboxilasa, ICOMT inhibidor de la COMT. Modificado de referencia<sup>50</sup>.

nérgicos buscando retrasar la aparición de complicaciones. Dado la menor potencia de estos fármacos, en un grupo de pacientes será necesario introducir prontamente la levodopa<sup>9</sup>. El inicio de levodopa en esta población se recomienda con las dosis efectivas más bajas, repartidos en 3 tomas, teniendo la precaución de comenzar lentamente y titular la dosis según respuesta.

Un grupo especial de pacientes en etapa inicial son aquellos de edad avanzada y los portadores de deterioro cognitivo. En ellos, dado el mayor riesgo de desarrollar confusión que se asocia con los agonistas dopaminérgicos se recomienda utilizar levodopa como tratamiento desde el inicio.

Desconocemos si la triple combinación ofrecerá ventajas sobre las formulaciones tradicionales de levodopa al inicio del tratamiento<sup>40</sup>.

#### CONCLUSIONES

La EP es una enfermedad asociada al déficit dopaminérgico y el uso de levodopa ha sido desde hace décadas el fármaco utilizado para tratarlo. Diversos avances en los últimos años han permitido conocer mejor los mecanismos de acción y plantear estrategias terapéuticas para disminuir las complicaciones derivadas de este tratamiento.

REFERENCIAS

1. CARLSSON A. Treatment of Parkinson's with L-DOPA. The early discovery phase, and a comment on current problems. *J Neural Transm* 2002; 109: 777-87.
2. CLARKE CE. Neuroprotection and pharmacotherapy for motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; 3: 466-74.
3. MIZUTANI Y, OKADA Y, OGAWA M, HASEGAWA T, NABESHIMA T. Pharmacokinetic model of oral levodopa and role of carbidopa in parkinsonian patients. *Biol Pharm Bull* 1995; 18: 1729-37.
4. APAYDIN H, ERTAN S, OZEKMEKCI S. Broad bean (*Vicia faba*)—a natural source of L-dopa—prolongs «on» periods in patients with Parkinson's disease who have «on-off» fluctuations. *Mov Disord* 2000; 15: 164-6.
5. KATZENSCHLAGER R, EVANS A, MANSON A, PATSALOS PN, RATNARAJ N, WATT H ET AL. Mucuna pruriens in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1672-7.
6. JUNCOS JL. Levodopa: pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Neurol Clin* 1992; 10: 487-509.
7. NUTT JG, WOODWARD WR. Levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics in fluctuating parkinsonian patients. *Neurology* 1986; 36: 739-44.
8. CONTIN M, RIVA R, ALBANI F, BARUZZI A. Pharmacokinetic optimization in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 463-81.
9. JANKOVIC J. Levodopa strengths and weaknesses. *Neurology* 2002; 58: S19-32.
10. ANDERSSON I, GRANERUS AK, JAGENBURG R, SVANBORG A. Intestinal decarboxylation of orally administered L-dopa. Influence of pharmacological preparations, dose magnitude, dose sequence and food intake. *Acta Med Scand* 1975; 198: 415-20.
11. NUTT JG, WOODWARD WR, ANDERSON JL. The effect of carbidopa on the pharmacokinetics of intravenously administered levodopa: the mechanism of action in the treatment of parkinsonism. *Ann Neurol* 1985; 18: 537-43.
12. CHANA P, KUNTSMANN C, REYES-PARADA M, SÁEZ-BRIONES P. Delayed early morning turn «ON» in response to a single dose of levodopa in advanced Parkinson's disease: pharmacokinetics should be considered. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1782-3.
13. PIERANTOZZI M, PIETROIUSTI A, GALANTE A, SANCESARIO G, LUNARDI G, FEDELE E ET AL. *Helicobacter pylori*-induced reduction of acute levodopa absorption in Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 2001; 50: 686-7.
14. NUTT JG, WOODWARD WR, GANCHER ST, MERRICK D. 3-O-methyldopa and the response to levodopa in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 21: 584-8.
15. PINCUS JH, BARRY KM. Plasma levels of amino acids correlate with motor fluctuations in parkinsonism. *Arch Neurol* 1987; 44: 1006-9.
16. NUTT JG, WOODWARD WR, HAMMERSTAD JP, CARTER JH, ANDERSON JL. The «on-off» phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med* 1984; 310: 483-8.
17. RAVINA B, EIDELBERG D, AHLKOG JE, ALBIN RL, BROOKS DJ, CARBON M ET AL. The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 208-15.
18. KOLLER W, GUARNIERI M, HUBBLE J, RABINOWICZ AL, SILVER D. An open-label evaluation of the tolerability and safety of Stalevo (carbidopa, levodopa and entacapone) in Parkinson's disease patients experiencing wearing-off. *J Neural Transm* 2005; 112: 221-30.
19. BIRKMAYER W, HORNYKIEWICZ O. [The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia.]. *Wien Klin Wochenschr* 1961; 73: 787-8.
20. EHRINGER H, HORNYKIEWICZ O. Distribution of norepinephrine and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Klin Wochenschr* 1960; 38: 1236-9.
21. MENA I, COTZIAS GC. Protein intake and treatment of Parkinson's disease with levodopa. *N Engl J Med* 1975; 292: 181-4.
22. MERCURI NB, BERNARDI G. The 'magic' of L-dopa: why is it the gold standard Parkinson's disease therapy? *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 341-4.
23. CLARKE CE. Mortality from Parkinson's disease in England and Wales 1921-89. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 690-3.
24. OBESO JA, RODRÍGUEZ-OROZ MC, CHANA P, LERA G, RODRÍGUEZ M, OLANOW CW. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55: S13-20.
25. MULLER T, HEFTER H, HUEBER R, JOST WH, LEENDERS KL, ODIN P ET AL. Is levodopa toxic? *J Neurol* 2004; 251 Suppl 6: VI/44-6.
26. CAMP DM, LOEFFLER DA, LEWITT PA. L-DOPA does not enhance hydroxyl radical formation in the nigrostriatal dopamine system of rats with a



- unilateral 6-hydroxydopamine lesion. *J Neurochem* 2000; 74: 1229-40.
27. RAMAKER C, HILTEN JJ. Bromocriptine/levodopa combined versus levodopa alone for early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003634.
  28. CLARKE CE, SPELLER JM. Pergolide for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000235.
  29. BRACCO F, BATTAGLIA A, CHOUZA C, DUPONT E, GERSHANIK O, MARTI MASSO JF ET AL. The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. *CNS Drugs* 2004; 18: 733-46.
  30. HOLLOWAY RG, SHOULSON I, FAHN S, KIEBURTZ K, LANG A, MAREK K ET AL. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004; 61: 1044-53.
  31. PARKINSON STUDY GROUP. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Jama* 2000; 284: 1931-8.
  32. WHONE AL, WATTS RL, STOESSL AJ, DAVIS M, RESKE S ET AL. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93-101.
  33. GUTTMAN M, STEWART D, HUSSEY D, WILSON A, HOULE S, KISH S. Influence of L-dopa and pramipexole on striatal dopamine transporter in early PD. *Neurology* 2001; 56: 1559-64.
  34. FAHN S, OAKES D, SHOULSON I, KIEBURTZ K, RUDOLPH A, LANG A ET AL. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2498-508.
  35. OLANOW CW, AGID Y, MIZUNO Y, ALBANESE A, BONUCCELLI U, DAMIER P ET AL. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Mov Disord* 2004; 19: 997-1005.
  36. STOCCHI F, VACCA L, RUGGIERI S, OLANOW CW. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Arch Neurol* 2005; 62: 905-10.
  37. KURLAN R, NUTT JG, WOODWARD WR, ROTHFIELD K, LICHTER D, MILLER C ET AL. Duodenal and gastric delivery of levodopa in parkinsonism. *Ann Neurol* 1988; 23: 589-95.
  38. DEANE KH, SPIEKER S, CLARKE CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors versus active comparators for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004553.
  39. OLANOW CW, KIEBURTZ K, STERN M, WATTS R, LANGSTON JW, GUARNIERI M ET AL. Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 1563-8.
  40. PHARMA NAO. first Parkinson's disease study to explore potential of delaying motor complications with Stalevo. <http://dominoext.novartis.com/NC/NCMediaRel9798.nsf/0/35bb47eda0348167c1256f8000421bd9?OpenDocument> (consultado el 30 de septiembre de 2005).
  41. YASUI K, NAKASO K, KOWA H, TAKESHIMA T, NAKASHIMA K. Levodopa-induced hyperhomocysteinaemia in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 66-7.
  42. O'SUILLEABHAIN P, DÍAZ-ARRASTIA R. Levodopa elevates homocysteine: is this a problem? *Arch Neurol* 2004; 61: 633-4.
  43. LAMBERTI P, ZOCIOLELLA S, ILCETO G, ARMENISE E, FRADDOSIO A, DE MARI M ET AL. Effects of levodopa and COMT inhibitors on plasma homocysteine in Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2005; 20: 69-72.
  44. McILROY SP, DYNAN KB, LAWSON JT, PATTERSON CC, PASSMORE AP. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke* 2002; 33: 2351-6.
  45. POSTUMA RB, LANG AE. Homocysteine and levodopa: should Parkinson disease patients receive preventative therapy? *Neurology* 2004; 63: 886-91.
  46. CASTRO A, VALLDEORIOLA F, LINAZASORO G, RODRIGUEZ-OROZ MC, STOCHI F, MARÍN C ET AL. [Optimization of use of levodopa in Parkinson's disease: role of levodopa-carbidopa-entacapone combination]. *Neurología* 2005; 20: 180-8.
  47. DEANE KH, SPIEKER S, CLARKE CE. Catechol-O-methyltransferase inhibitors for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004554.
  48. SWOPE DM. Rapid treatment of «wearing off» in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62: S27-31.
  49. KEATING GM, LYSENG-WILLIAMSON KA. Tolcapone: a review of its use in the management of Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2005; 19: 165-84.
  50. GRANDAS F, OBESO J, TOLOSA E. *Tratado sobre la enfermedad de Parkinson*. Madrid: Luzan, 2004; 472.