

Neuropatía periférica en el Parkinson, levodopa y B12

La neuropatía periférica se presenta en un 2,4% de la población general y en un 8% de los mayores de 55 años. En su etiología se han implicado causas tóxicas, metabólicas, infecciosas e inflamatorias. En pacientes diabéticos la prevalencia puede llegar al 26,4%. Otras enfermedades que pueden cursar con neuropatía periférica son el hipotiroidismo y la insuficiencia renal. El déficit de vitamina B12 puede dar lugar a una polineuropatía de tipo axonal que puede presentarse sin anemia en un 25% de los pacientes. Según el tipo de fibra afectada se pueden clasificar en motora-sensitiva, larga-corta o somática-autonómica y la afectación de la fibra puede estar localizada en el axón o en la mielina. Los síntomas son muy variados según las estructuras afectadas: pérdida de fuerza, debilidad muscular, fasciculaciones, parestesias, hipersensibilidad táctil, dolores quemantes, hipotensión ortostática, disfunción eréctil, alteraciones digestivas o urinarias o alteración de pares craneales.

La enfermedad de Parkinson no se encuentra entre las enfermedades que se han asociado con la aparición de neuropatía periférica. En los últimos años se han publicado los resultados de dos cohortes sin grupo control en las que se analiza la frecuencia de presentación de neuropatía periférica en pacientes con enfermedad de Parkinson. En un grupo de 23 pacientes, presentaron neuropatía 10 (43%)¹, en la otra cohorte de 500 pacientes con Parkinson la presentaron 37 (7%)². También se han publicado los resultados de dos cohortes controladas, una con 37 pacientes por grupo, en la que presentaron neuropatía 14 (38%) pacientes en el grupo con enfermedad de Parkinson y 3 (8%) en el grupo de pacientes sin enfermedad de Parkinson³.

En la otra cohorte controlada de 58 pacientes por grupo, presentaron neuropatía 32 (55%) de los pacientes con enfermedad de Parkinson y 5 (9%) de los pacientes del grupo control⁴.

Además, en algunos de estos estudios se hizo un abordaje caso control para evaluar los factores de

riesgo de la neuropatía en los pacientes con enfermedad de Parkinson.

En uno de los estudios, de 14 pacientes con neuropatía y enfermedad de Parkinson presentaron déficit de B12 7 (50%) frente a 3 (8%) de los 28 controles con neuropatía sin enfermedad de Parkinson. En los pacientes con polineuropatía y enfermedad de Parkinson se encontró correlación negativa entre la dosis acumulada de levodopa y los niveles de B12³.

En otro estudio, de 34 pacientes con enfermedad de Parkinson, presentaron déficit de B12 o incremento de homocisteína o metilmalónico 32 (94%) pacientes, frente a 26 (10%) pacientes en el grupo control de 258 pacientes sin enfermedad de Parkinson. En los pacientes con polineuropatía y enfermedad de Parkinson la dosis acumulada de levodopa se correlacionó con la gravedad de la polineuropatía. En este estudio se identificaron los pacientes con Parkinson y enfermedades neuromusculares distintas de la neuropatía; de los 22 pacientes con estas características ninguno tenía déficit de B12².

RELACIÓN ENTRE LEVODOPA Y DEFICIT DE VITAMINA B12

Una de las hipótesis que se ha planteado para apoyar el papel causal de la levodopa es que en la transformación metabólica de levodopa a 3-O-metildopa se produce incremento de la homocisteína, que para ser depurada del organismo requiere como cofactor a la vitamina B12, por lo que se produciría una deficiencia de esta vitamina.

PUBLICACIONES DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA CON LEVODOPA

Dos revisiones recientes de la literatura no mencionan ningún caso publicado de neuropatía periférica con levodopa en comprimidos, pero recogen 12 casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con Duodopa®, una presentación de levodopa/carbidopa en gel para administración intestinal continua, mediante una sonda introducida en duodeno o yeyuno superior a través de una gastrostomía endoscópica percutánea, con una sonda transabdominal externa, una sonda intestinal interna y una bomba portátil. De los 12 casos, 5 pertenecen a 3 pequeñas cohortes sin grupo

control de 9, 15 y 20 pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con levodopa intestinal, con una frecuencia de 10% a 13%⁵.

REVISIÓN DE LAS NOTIFICACIONES DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA CON LEVODOPA EN FEDRA

Se hizo una consulta de las notificaciones introducidas hasta el 16/4/2013 en la base nacional de sospechas de reacciones adversas, FEDRA, con el principio activo levodopa como sospechoso por sí mismo o en interacción y el término agrupado de alto nivel neuropatía periférica. Se habían registrado 13 notificaciones, todas ellas espontáneas y todas con el medicamento Duodopa®, lo más frecuente en forma de polineuropatía axonal sensitivo motora en 6 casos y neuropatía periférica en 4 casos. En cuanto a las pruebas complementarias 10 de los pacientes presentaban alteraciones en alguno de los parámetros que sugieren déficit de vitamina B12: la propia vitamina B12 estaba disminuida en 5 pacientes, la homocisteína aumentada en 7 casos y el metilmalónico aumentado en orina en 4. En cuatro de los pacientes se produjo mejoría con la disminución de la dosis de levodopa y la administración de suplementos de vitamina B12. La dosis sólo constaba en 2 pacientes y era superior a la dosis que se administra en comprimidos. En 6 pacientes se conocía que la enfermedad de Parkinson tenía una evolución entre 10 y 23 años.

PRESCRIPCIÓN DE DUODOPA EN LA COMUNIDAD DE MADRID

En la figura 1 se refleja la evolución ascendente de las prescripciones de Duodopa® tomando como unidad el número de envases prescritos cada mes durante los años 2011 a abril de 2013, con un incremento del 117% en el mes de abril de 2013 respecto al mismo mes del 2011. La dosis diaria de Duodopa®

que puede recibir un paciente, según las recomendaciones de la ficha técnica, es muy variable. En la tabla 1 se representa una simulación del número de pacientes/año que estarían tratados con Duodopa® suponiendo una dosis diaria de 870 mg/d y una dosis de 2.150 mg/d. Bajo estos supuestos el número de pacientes nuevos se habría incrementado en un 58% en 2012 respecto a 2011 y en un 13% en 2013 respecto a 2012.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con levodopa

pueden presentar disminución de la concentración de vitamina B12, por lo que sería recomendable realizar controles periódicos de esta vitamina y administrar suplementos si es necesario. Si el paciente presenta neuropatía periférica también habría que descartar que la concentración de vitamina B12 esté disminuida y suplementar si es baja.

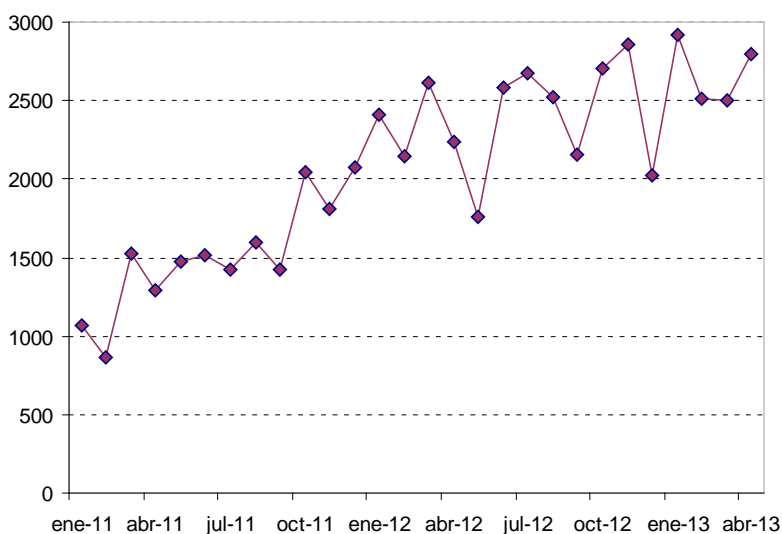
La neuropatía periférica es una entidad con manifestaciones clínicas muy variadas que pueden afectar la funcionalidad de la vida diaria del paciente. Los medicamentos se

encuentran entre los agentes etiológicos que se han relacionado con su aparición, siendo la neuropatía de tipo sensitivo y subaguda la más frecuente⁷. Por tanto, en la etiología de una neuropatía periférica tendría que valorarse si la medicación que toma el paciente puede tener un papel como agente causal del cuadro y, si existe alguna posibilidad, comunicarlo al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Tabla 1. - Cálculo de pacientes/año tratados con Duodopa® en la Comunidad de Madrid. Para el supuesto 1 se considera que el paciente recibe una dosis de 870 mg/d, para el supuesto 2 se considera que el paciente recibe 2150 mg/d de Duodopa®

Año	Supuesto 1 870 mg /día	Supuesto 2 2.150 mg/día
2011	798	322
2012	1264	511
Enero-abril 2013	1439	582

Figura 1. - Evolución del consumo de Duodopa® en la Comunidad de Madrid, en número de envases de DUODOPA 20 mg/ml + 5 mg/ml GEL INTESTINAL, 7 cartuchos de 100 ml. Datos cedidos por la Subdirección General de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid



Bibliografía

- 1 Chovancova Z, Kanovsky P, Dufek J, Nevrlý M, Otruba P. Peripheral nerve involvement and severity of motor disorder in Parkinson's disease: a correlational study. *BiomedPapMed FacUnivPalacky OlomoucCzechRepub*2009;153:59-62.
2. Toth C, Brown MS, Furtado S, Suchowersky O, Zochodne D. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1850-9.
3. Rajabally YA, Martey J. Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants. *Neurology* 2011;77:1947-50.
4. Toth C, Breithaupt K, Ge S, Duan Y, Terris JM, Thiessen A, et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease. *Ann Neurol* 2010;67:28-36.
5. Müller T, van Laar T, Cornblath DR, Odin P, Klostermann F, Grandas FJ, Ebersbach G, Urban PP, Valldeoriola F, Antonini A. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: levodopa exposure and implications for duodenal delivery. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(5):501-7
6. Santos-García D, de la Fuente-Fernández R, Valldeoriola F, Palasí A, Carrillo F, Grande M, Mir P, De Fabregues O, Casanova J. Polyneuropathy while on duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease patients: we must be alert. *J Neurol*. 2012;259(8):1668-72
7. Durrieu G, Lacroix I, Olivier P, Sommet A, Sénard JM, Montastruc JL. Neuropathies médicamenteuses: analyse de la Banque française de pharmacovigilance de 1995 à 2005. *Presse Med*. 2008 Jun;37(6 Pt 1):935-42.