

## Beneficio de la combinación de mucuna, té verde y levodopa/benseracida en la enfermedad de Parkinson

Rafael González-Maldonado<sup>a</sup>,  
Rafael González-Redondo<sup>b</sup>, Carla Di Caudo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada, España. <sup>b</sup> Dr. Horacio E. Oduber Hospitaal. Xavier University School of Medicine. Oranjestad, Aruba.

Correspondencia: Dr. Rafael González Maldonado. Neuroconsulta. Melchor Almagro, 18. E-18210 Granada.

E-mail: rafael@gonzalezmalonado.com

Aceptado tras revisión externa: 29.02.16.

Cómo citar este artículo: González-Maldonado R, González-Redondo R, Di Caudo C. Beneficio de la combinación de mucuna, té verde y levodopa/benseracida en la enfermedad de Parkinson. Rev Neurol 2016; 62: 524-6.

Vídeo disponible en [www.neurologia.com](http://www.neurologia.com)

© 2016 Revista de Neurología

La levodopa continúa siendo el tratamiento principal en la enfermedad de Parkinson [1]; las complicaciones motoras implican variaciones a lo largo del tiempo en la respuesta a la levodopa, cuya farmacocinética y farmacodinámica son complejas y no del todo conocidas. Entre otros factores influyen la predisposición genética, el peso corporal, el vaciamiento gástrico, las proteínas de la dieta, la concentración acumulada y el intervalo entre dosis [2]. Las fases avanzadas de la enfermedad se caracterizan por fluctuaciones en la respuesta a la levodopa, menos predecibles cuanto mayor es su evolución [3].

Para mejorar la biodisponibilidad cerebral de levodopa y unos niveles plasmáticos más estables de este fármaco se administran inhibidores de dopa Descarboxilasa, catecol *O*-metiltransferasa (COMT) y monoaminoxidasa, formulaciones retardadas de levodopa e infusiones de liberación continua [4,5].

La terapia de levodopa convencional podría optimizarse también en combinación con dopaminérgicos naturales, como se observa en este caso clínico.

Mujer brasileña de 64 años, residente en la Amazonia, que a lo largo de nueve años de enfermedad de Parkinson (de predominio rigidoacinetico), recibió, sucesivamente y en distintas combinaciones, levodopa/benseracida (Prolopa<sup>®</sup> BD 125, 250 y HBS 125), rasagilina, biperideno, pramipexol y amantadina. Tras una mejoría en los primeros años, en los tres últimos presentaba

importantes fluctuaciones motoras con reducción progresiva de los períodos *on* y crecientes discinesias de pico de dosis.

Por iniciativa propia, sustituyó los fármacos por un tratamiento alternativo obtenido por Internet con polvo de semillas de *Mucuna pruriens*: el preparado HP-200 (Zandopa<sup>®</sup>). Se autoadministró dosis variables hasta llegar a un promedio de seis dosis diarias (pautadas cada tres horas) de 5-7,5 g (rango equivalente de 833-1.500 mg de levodopa). En ocasiones sustituía algunas de las tomas por un producto de extracto en polvo de semillas de mucuna, procedente de China, de marca ilegible y que declaraba una concentración del 20% de levodopa. También tomaba de modo errático un suplemento dietético 'antioxidante' de un herbolario local que incluía cantidades no especificadas de mucuna. La paciente y su familia describieron una mejoría importante, pero irregular, con intensas y frecuentes fluctuaciones motoras (incapacitantes estados *off* seguidos de discinesias) y no motoras (apatía, ansiedad, sensación de ahogo, escalofríos, hiperhidrosis). Esta situación se prolongó durante cuatro meses.

Siguiendo las indicaciones de la escasa experiencia descrita en la bibliografía [6], se interrumpió la administración de los productos de herbolario y el procedente de China. Se restringió el uso de mucuna al polvo de semillas HP-200, validado en estudios clínicos [6-9], que se redujo según las recomendaciones a seis tomas de 5 g, y se añadió un comprimido de levodopa/benseracida de liberación retardada (Prolopa HBS 100/25) al acostarse. A los dos días la paciente y su familia percibieron que la mejoría era clara a pesar de continuar con frecuentes fluctuaciones consistentes en períodos *off* prolongados (1-2 horas) y discinesias en *on*.

Al cabo de tres meses se efectuaron ajustes farmacológicos con monitorización clínica, durante un período de cinco días. El primer día se mantuvo el tratamiento basal: seis tomas (cada tres horas) de 5 g de polvo de mucuna (1.000 mg de levodopa de mucuna) y una cápsula de levodopa/carbidopa de liberación retardada (Prolopa HBS 100/25) al acostarse. Se obtuvo una puntuación global en la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) relativamente buena en los períodos *on* (53) en contraste con la mala situación durante los períodos *off* (139), como se detalla en la tabla. En los días siguientes se realizaron diversos ensayos con reajuste de dosis y horarios. La pauta óptima se alcanzó

**Tabla.** Puntuaciones en la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS). Se recogen en ausencia (*off*) y en presencia (*on*) del efecto de la medicación, respectivamente, en los períodos anterior (*pre*) y posterior (*post*) a la combinación de los fármacos con mucuna y té verde. Se detallan las puntuaciones para cada una de las subescalas: UPDRS I (experiencias no motoras de la vida diaria), UPDRS II (experiencias motoras de la vida diaria), UPDRS III (exploración motora) y UPDRS IV (complicaciones motoras).

	Pre	Post	
<i>Off</i>	UPDRS I	10	4
	UPDRS II	43	23
	UPDRS III	72	63
	UPDRS IV	14	9
	Total	139	99
<i>On</i>	UPDRS I	3	1
	UPDRS II	9	6
	UPDRS III	30	23
	UPDRS IV	11	3
	Total	53	33

con tres comprimidos diarios de levodopa/benseracida de liberación retardada (Prolopa HBS 100/25) cada ocho horas: en total, 300 mg de levodopa convencional y 75 mg de benseracida) y cinco medidas de 5 g de mucuna HP-200: una en ayunas y otras cuatro *ad libitum* espaciadas en el resto del día (en total equivalen a 833 mg de levodopa de mucuna). En cada toma (salvo la de la noche) bebía una taza de té verde.

La mejoría clínica fue drástica (UPDRS: 99 en *off* y 33 en *on*), sobre todo respecto a la marcha, prácticamente normalizada (vídeo), con ostensible reducción de las fluctuaciones motoras. También remitieron las fluctuaciones no motoras, en particular el estado de ánimo (alivio de ansiedad y apatía). Tres meses después, la mejoría era sostenida.

La paciente vive en la Amazonia (Manaos) y conocía el uso medicinal de la *M. pruriens* por indígenas de Jucutí, una comarca cercana. La *M. pruriens* es una especie de haba de los trópicos cuyas semillas contienen gran cantidad de levodopa de mucuna. En el ayurveda se usa hace más de 2.000 años y su utilidad como tratamiento en la enfermedad de Parkinson se ha

descrito desde 1978 en varias publicaciones [7-10]. Recientemente se han patentado [11,12] métodos para extraer levodopa de esta planta. Su uso se justificaría para ampliar la ventana terapéutica de la levodopa, retrasar la necesidad de combinar fármacos, obtener una mejoría de los síntomas más rápida y duradera, y disminuir los efectos tóxicos de la levodopa a corto y largo plazo [12].

En un estudio clínico controlado, cruzado, doble ciego, en ocho pacientes con enfermedad de Parkinson, se comparó en dosis única el efecto de la levodopa convencional (un comprimido de levodopa/carbidopa 250/25) con el polvo de semillas de mucuna (HP-200), en dosis de 15 y 30 g (equivalentes respectivamente a 500 y 1.000 mg de levodopa, sin carbidopa asociada) [10]. Se concluyó que esta fuente natural de levodopa tiene ventajas sobre las preparaciones convencionales.

En nuestro caso se administraron cantidades mucho menores. Cada una de las tomas de 5 g supone la tercera o sexta parte de la antes reseñada, y equivale a 166 mg de levodopa de mucuna (en todo un día, 833 mg). Ésta se combinó con 300 mg/día de levodopa de Prolopa HBS, cuya benseracida (75 mg) probablemente contribuyó a aumentar la biodisponibilidad cerebral de ambas formas de levodopa (también la de mucuna), lo que permitió una dosis total diaria inferior (1.133 mg) con una respuesta clínica rápida y duradera. La mayor mejoría se produjo cuando se introdujo levodopa/benseracida de liberación retardada tres veces al día junto con la mucuna.

No puede asegurarse en qué medida pudo contribuir la flexibilidad entre dosis o la asociación de té verde, dado que algunos de los polifenoles del té verde poseen propiedades similares a los inhibidores de la dopa Descarboxilasa y de la COMT [13,14] que contribuyen a optimizar la biodisponibilidad cerebral de la levodopa.

¿Hay algún cociente para mucuna como 'dosis equivalente de levodopa'? En el preparado que sirvió de referencia en los ensayos clínicos (HP-200), los proveedores calculan que una medida de 7,5 g de polvo de semillas equivale a 250 mg de levodopa convencional [15]. Para sustituir un comprimido que combine levodopa/carbidopa, como por ejemplo Sinemet® 250/25, el laboratorio recomienda 30 g [15], lo que equivaldría a 1.000 mg de levodopa de mucuna. Es la relación que se usó en un estudio multicéntrico [8] y supone que la 'dosis equiva-

lente de levodopa de mucuna' sería cuatro veces la de la convencional combinada con carbidopa (o similares).

Se cree que, en algunos casos, seguir esa pauta puede provocar efectos indeseables porque muchos de los pacientes que usan mucuna sustituyen parte de los fármacos que contienen carbidopa o benseracida (Sinemet, Madopar®, Prolopa o Stalevo®). Este fenómeno podría explicarse en tanto que la levodopa de la mucuna quedaría análogamente potenciada por los efectos coadyuvantes de los inhibidores de la dopa Descarboxilasa aportados por dichos fármacos. La levodopa de mucuna parece ser potenciada por la administración de los fármacos convencionales, tanto en los efectos beneficiosos como en los adversos. Esta potenciación de la levodopa de mucuna con carbidopa ya se ha descrito en pacientes parkinsonianos tratados convencionalmente que consumieron habas comunes y tuvieron que ser hospitalizados por intensas discinesias [16].

En el caso de la paciente descrita, para el ajuste de dosis se tuvo en cuenta que la levodopa de mucuna podría quedar potenciada por la administración simultánea de la benseracida contenida en Prolopa HBS, y también por un posible efecto similar de los polifenoles del té verde. Esa previsión parece haber permitido utilizar dosis de mucuna mucho menores de las recomendadas, sin efectos adversos aparentes y con una mejoría clínica evidente.

Estas consideraciones resultan complejas y son habitualmente ignoradas por los pacientes que, con escaso o nulo control, obtienen mucuna sin receta y la toman a su albedrío, ocultando su administración al médico. Ese problema sería aún mayor si no fuera porque los productos actualmente en el mercado suelen tener poco contenido en mucuna y se dispensan como simple suplemento nutritivo. Sin embargo, algunos preparados con extractos más concentrados de polvo de semillas podrían resultar peligrosos al combinarlos con fármacos convencionales. La confusión aumenta porque las concentraciones declaradas por algunas marcas no son reales, según demuestra un análisis cromatográfico de las muestras [17].

El polvo de semillas de *M. pruriens* contiene levodopa y otros componentes que, bajo control médico y utilizando marcas fiables, pueden servir como tratamiento adyuvante en la enfermedad de Parkinson: en fases iniciales, retrasando el uso de levodopa convencional; en fa-

ses medias y avanzadas, su combinación con los preparados convencionales podría prolongar los períodos *on*, reducir los períodos *off* y, de esta forma, mejorar el estado funcional y la calidad de vida del paciente.

En conclusión, los dopaminérgicos naturales como la mucuna y el té verde, en combinación con los convencionales, pueden mejorar la respuesta clínica, con potenciales beneficios cuyos mecanismos merecen investigaciones mayores.

### Bibliografía

1. Luquin MR, García-Ruiz PJ, Martí MJ, Rojo A, Vela L, Grandas FJ, et al. Levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: mitos y realidades. *Rev Neurol* 2012; 55: 669-88.
2. Juri C, Chaná P. Levodopa en la enfermedad de Parkinson. ¿Qué hemos aprendido? *Rev Med Chile* 2006; 134: 893-901.
3. Zappia M, Nicoletti A, Muñoz-S D, Tapia-Núñez J. Reconsideraciones en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con levodopa: evidencias farmacodinámicas. *Rev Neurol* 2009; 49: 33-40.
4. Guridi J, González-Redondo R, Obeso JA. Clinical features, pathophysiology, and treatment of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2012; 2012: 943159.
5. Salat D, Tolosa E. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current status and new developments. *J Parkinsons Dis* 2013; 3: 255-69.
6. González-Maldonado R. Mucuna contra Parkinson, tratamiento con levodopa natural. North Charleston: CreateSpace; 2014.
7. Vaidya AB, Rajagopalan TG, Mankodi NA, Antarkar DS, Tathet PS, Purohit AV, et al. Treatment of Parkinson's disease with the cowhage plant-*Mucuna pruriens* Bak. *Neurol India* 1978; 26: 171-6.
8. Parkinson's Disease Study Group. An alternative medicine treatment for Parkinson's disease: results of a multicenter clinical trial. HP-200 in PD Study Group. *J Altern Complement Med* 1995; 1: 249-55.
9. Nagashayana N, Sankarankutty P, Nampoohiri MR, Mohan PK, Mohanakumar KP. Association of L-dopa with recovery following Ayurveda medication in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2000; 176: 124-7.
10. 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: 1677.
11. Der Giessen RV, Olanow W, Lees A, Wagner H. Method for preparing *Mucuna pruriens* seeds extract. United States Patent, US 7,470,441 B2, Dec 30, 2008.
12. Lees A, Olanow WC, Der Giessen RV, Wagner H. *Mucuna pruriens* and extracts thereof for the treatment of neurological diseases. Patent WO 2004039385-A2, 2004, May 13.
13. Bertoldi M, Gonsalvi M, Voltattorni CB. Green tea polyphenols: novel irreversible inhibitors of dopa decarboxylase. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 284: 90-3.
14. Kang KS, Yamabe N, Wen Y, Fukui M, Zhu BT. Beneficial effects of natural phenolics on levodopa methylation and oxidative neurodegeneration. *Brain Res* 2013; 1497: 1-14.

15. Mall.coimbatore.com. Guidelines for calculation of Zandopa dose. URL: <http://mall.coimbatore.com/bnh/zandu/zandopapop.html>. [03.01.2016].
16. Ramírez-Moreno JM, Salguero I, Romaskevych O, Durán MC. Consumo de habas (*Vicia faba*) y enfermedad de Parkinson: una fuente natural de levodopa a tener en cuenta [carta]. *Neurología* 2013; doi:10.1016/j.nrl.2013.08.006.
17. Soumyanath A, Denne T, Peterson A, Shinto L. Assessment of commercial formulations of *Mucuna pruriens* seeds for levodopa content. P01.36. International Research Congress on Integrative Medicine and Health, Portland, Oregon 2012. *BMC Complement Altern Med* 2012; 12 (Suppl 1): S36.

### Síndrome de superposición entre miastenia grave y miopatías inflamatorias idiopáticas

Lucas Alessandro <sup>a</sup>, Alejandro A. Köhler <sup>a</sup>, Ismael L. Calandri <sup>a</sup>, Analía Taratuto <sup>b</sup>, Ángel Cammarota <sup>a</sup>, Fabio Barroso <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología. <sup>b</sup> Servicio de Patología. Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea. FLENI. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Lucas Alessandro. Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea. FLENI. Montañeses, 2325. Buenos Aires (C1428AQK), Argentina.

E-mail: lalessandro@fleni.org.ar

Aceptado tras revisión externa: 17.02.16.

Cómo citar este artículo: Alessandro L, Köhler AA, Calandri IL, Taratuto A, Cammarota A, Barroso F. Síndrome de superposición entre miastenia grave y miopatías inflamatorias idiopáticas. *Rev Neurol* 2016; 62: 526-7.

© 2016 Revista de Neurología

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares autoinmunes adquiridas, que incluyen la dermatomiositis, la polimiositis y la miositis por cuerpos de inclusión [1]. La incidencia global es entre 2-10 casos por millón de habitantes, con una prevalencia de 8 cada 100.000 [2].

La miastenia grave es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra la placa neuromuscular, que ocasiona debilidad fluctuante y fatiga muscular, y los oculares, faciales y bulbares son los más frecuentemente afectados [3]. La prevalencia actual aproximada es de 20 cada 100.000 habitantes, y la incidencia, de 1,7-10,4 por millón, dependiendo de la zona estudiada.

La asociación entre miastenia grave y las miopatías inflamatorias idiopáticas es infrecuente, y en la bibliografía únicamente existen comunicaciones y series de casos [4]. Se describe el

caso de una paciente con diagnóstico inicial de miastenia grave, en quien, mediante hallazgos clínicos y de estudios complementarios, se sospechó y diagnosticó la asociación con miopatías inflamatorias idiopáticas.

Mujer de 65 años, con antecedente de tiroiditis de Hashimoto, que consultó por debilidad generalizada de predominio axial con caída del cuello marcada, disfagia y disartria de tres meses de evolución; dichos síntomas eran fluctuantes y empeoraban a lo largo del día. Asociadas a él, presentaba mialgias generalizadas y pérdida de peso de 7 kg, sin otros síntomas constitucionales agregados. No presentaba ptosis palpebral ni diplopía. En el examen físico se constató fatiga de todos los grupos musculares, con mejoría tras la administración de piridostigmina. La sensibilidad y los reflejos se encontraban conservados; no se evidenciaban signos de flogosis articular ni lesiones en la piel. Se interpretó como síndrome miasteniforme, por lo que se realizó un estudio electrofisiológico con fibra única que demostró un defecto en la transmisión neuromuscular, y no se evidenció decremento con la estimulación repetitiva. Los niveles de anticuerpo antirreceptor de acetilcolina (ACRA) eran de 1,7 nmol/L (> 0,5 nmol/L es indicativo de miastenia grave). La resonancia magnética (RM) de tórax con contraste no evidenció patología tímica. En el laboratorio general se constató: eritrosedimentación, 30 mm; proteína C reactiva, 15,3 mg/L; glutámico-oxalacético transaminasa, 82 UI/L; glutámico-pirúvico transaminasa, 81 UI/L; L-lactato deshidrogenasa, 685 UI/L; aldolasa, 15,8 UI/L; creatinina, 1.352 UI/L; creatinina-Mb, 71 UI/L; y troponina T, 335 ng/L. Se realizó un perfil reumatológico. Se evidenció factor antinuclear 1/1.280 con patrón nucleolar, y no se demostró presencia de autoanticuerpos (factor reumatoide, autoanticuerpo anticitoplasma de neutrófilos, anti-Sm, anti-ADN, anti-Ro y La, anti-Jo1, anti-PL-7 y 12, anti-SRP, anti-Mi-2, anti-Ku, anti-PMScl y anti-Scl70). Dado el aumento de la troponina T, a fin de descartar miocarditis asintomática, se realizó un electrocardiograma, un ecocardiograma y una RM cardíaca con contraste, que no mostraron alteraciones. Por sospecha de miositis inflamatoria asociada, se completó la evaluación con una RM muscular, que evidenció edema de los músculos de la cintura escapular y pelviana, paraespinales y, en menor medida, aductores y de las pantorillas. Se decidió una biopsia del músculo deltoideo,

que mostró infiltrado mononuclear endomysial y perivascular focal, fibras aisladas de tipo desnervatorio y fibras en regeneración y aspecto atrófico en la región perimisial, lo que se consideró como signos de miopatías inflamatorias idiopáticas, similares a los observados en la dermatomiositis. Por lo tanto, se interpretó como síndrome de superposición entre miastenia grave y miopatías inflamatorias idiopáticas. Se realizó una tomografía computarizada corporal total con doble contraste, una ecografía ginecológica y una mamografía, que no evidenciaron hallazgos compatibles con neoplasias. Se inició tratamiento con gammaglobulina y corticoides, con respuesta parcial inicial. Por evolución desfavorable, se indicó posteriormente plasmaféresis y nuevo ciclo de gammaglobulina, y se continuó con azatioprina combinada con corticoides como mantenimiento. Un año después de iniciado el cuadro clínico, presentó evolución clínica y de laboratorio favorable, sin hallarse otros procesos autoinmunes ni neoplásicos subyacentes.

La asociación entre miastenia grave y miopatías inflamatorias idiopáticas es infrecuente, y existen en la bibliografía desde 1976 aproximadamente 20 casos [4]. Los síntomas bulbares (disartria y disfagia) pueden aparecer en ambas entidades (un 40% en las miopatías inflamatorias idiopáticas y un 66% en la miastenia grave), aunque en series de casos de pacientes con superposición, dichos síntomas son más prevalentes y desproporcionados (hasta el 83%) [4]. Signos como diplopía, ptosis palpebral y fatiga muscular son infrecuentes en las miopatías inflamatorias idiopáticas aisladas, por lo que estos hallazgos deben hacer suponer una superposición con la miastenia grave [4]. Además, la respuesta favorable a la piridostigmina es otro sustento para pensar en dicha asociación. Por otro lado, los pacientes con miastenia grave que evolucionan con dolor muscular deben alertar sobre las posibles miopatías inflamatorias idiopáticas conjuntas. La debilidad de los músculos respiratorios es una manifestación rara en las miopatías inflamatorias idiopáticas y, en general, se da en estadios avanzados. Por lo tanto, ante un paciente que evoluciona con síntomas respiratorios desproporcionados con respecto a la debilidad de las extremidades, debe descartarse miastenia grave [4,5].

La frecuencia de una segunda enfermedad autoinmune en los pacientes con miastenia grave es aproximadamente del 15%, y las más fre-