

La llegada de la levodopa a Cataluña: la experiencia de Enric Gabàs i Vilella

O. de Fàbregues-Boixar

Neurólogo. Responsable Unidad de Parkinson y otros Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.
Doctor en Neurociencia.
Director asociado del MAH-SEN.

RESUMEN

Introducción y objetivo. La levodopa es uno de los éxitos más brillantes de la neurofarmacología. En 1969, tras los resultados espectacularmente satisfactorios publicados por George C. Cotzias, en Norteamérica, su uso se extendió universalmente. El objetivo del presente estudio es describir la llegada de la levodopa en Cataluña.

Métodos. Búsqueda y revisión de primeras experiencias, trabajos y bibliografía científica médica publicada sobre el uso de levodopa en Cataluña y resto de España.

Resultados. En Barcelona, Agustín Codina Puiggròs publicó en el primer número de *Medicina Clínica* de 1970 una revisión de los trabajos de Cotzias y otros investigadores, concluyendo que, si se confirman sus buenos resultados, “tendremos a mano un arma terapéutica eficaz para combatir esta enfermedad, especialmente en lo referente a la acinesia”, superior a la medicación disponible entonces y a la cirugía estereotáxica utilizada para tratar la enfermedad. El primer trabajo y uso pionero de la levodopa en Cataluña, y en el resto de la península ibérica, lo llevó a cabo el Dr. Enrique Gabàs Vilella bajo la dirección del Dr. Adolfo Ley Gracia, y se inició en abril de 1969. Su experiencia fue comunicada en la Reunión de la Sociedad Española de Neurología en Barcelona el 12 de diciembre de 1969 por Ley y Gabàs, y publicada en el volumen 54 de *Medicina Clínica* de 1970. Prosiguió su estudio, ampliando de seis a 50 casos tratados, durante cuatro años más, e hizo su tesis doctoral defendida en 1973, confirmando los resultados publicados por Cotzias. Su uso se extendió en Barcelona y Cataluña, Madrid y Bilbao.

Conclusiones. En Cataluña, dispuesta y abierta a las novedades y descubrimientos mundiales, la llegada de la levodopa no se hizo esperar y data de abril de 1969, de la mano de Enrique Gabàs.

PALABRAS CLAVE

Levodopa, enfermedad de Parkinson, Enric Gabàs i Vilella

Introducción

La levodopa (L-DOPA) es uno de los éxitos más brillantes de la neurofarmacología. Utilizada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson desde hace 50 años, sigue siendo el tratamiento sintomático de elección para esta enfermedad¹⁻³.

La dihidroxifenilalanina se sintetizó por primera vez en 1911 en el laboratorio de Casimir Funk, y en 1913

Markus Guggenheim, de Hoffmann-La Roche, aisló la levodopa (L-DOPA) de semillas de habas (*Vicia faba*), la caracterizó químicamente y desarrolló una simplificación del método para su síntesis⁴. Años después, en la década de 1950, los pioneros estudios y descubrimientos del distinguido premio Nobel Arvid Carlsson y su grupo permitieron identificar la dihidroxifenilalanina como un antagonista de la reserpina⁵ y proponer la teoría del papel clave del neurotransmisor dopamina en el control del

movimiento⁶. Estos avances neurocientíficos condujeron a la introducción de la L-3,4 dihidroxifenilalanina (levodopa), precursor de la dopamina capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, con un notorio acierto en la práctica clínica en los años 60. Inicialmente fue empleada en el tratamiento de la acinesia causada por la reserpina⁷ y luego en el tratamiento de la acinesia de la enfermedad de Parkinson, por vía endovenosa^{8,9} y oral^{10,11}. En 1961, dos grupos de investigadores, uno austriaco, de Walther Birkmayer y Oleh Hornykiewicz en Viena, y otro canadiense, de André Barbeau en Montreal, demostraron de forma independiente que la administración de levodopa por vía intravenosa u oral, respectivamente, reducía de forma significativa todos los síntomas de la enfermedad, aunque la respuesta que obtenían era de corta duración. Varios neurólogos ensayaron dosis bajas de levodopa endovenosa e incluso dosis orales más altas, pero sin obtener buenos resultados¹². Hasta que, en 1967, en Norteamérica, George C. Cotzias, farmacólogo del Laboratorio Nacional de Brookhaven en Upton, Nueva York, utilizó dosis más elevadas (hasta 16 g/día) de D,L-DOPA e informó de sus resultados espectacularmente satisfactorios¹³. Posteriormente Curt Porter, del laboratorio Merck & Co., demostró que la levodopa era el estereoisómero activo, lo que reducía la dosis efectiva a la mitad¹⁴.

En 1969, la levodopa logró establecerse como una terapia eficaz y clínicamente aplicable para los trastornos motores de la enfermedad de Parkinson. Cotzias administró dosis progresivas de levodopa (hasta 8 g/día) durante un tiempo prolongado y demostró que mejoraba de forma significativa y mantenida los síntomas de la enfermedad de Parkinson¹⁵. Seguidamente estudios multicéntricos amplios¹⁶ y el más extenso multicéntrico norteamericano¹⁷, promocionado por el laboratorio farmacéutico Hoffmann-La Roche, corroboraron su eficacia y seguridad y favorecieron que la levodopa se comercializara en Estados Unidos en 1970. Los principales efectos secundarios de la administración de dosis elevadas de levodopa, como las discinesias y fluctuaciones motoras, también se hicieron evidentes entonces¹⁸. A principios de la década de 1970, se descubrieron las ventajas de agregar un inhibidor de la DOPA descarboxilasa periférica al tratamiento, reduciendo así los efectos secundarios y obteniendo un mejor control de los síntomas. Alfred Pletscher y sus colegas¹⁹ de Hoffmann-La Roche sintetizaron la benserazida (Ro 4-4602), un inhibidor de la DOPA

descarboxilasa, cuya combinación con levodopa permitía reducir la dosis y mejorar los efectos adversos²⁰. El medicamento que combinaba L-DOPA con benserazida se comercializó con el nombre Madopar®. En 1971, Victor Lotti²¹ demostró que el uso de la carbidopa (ácido metil hidrazina dihydro fenil propiónico - HMD), otro inhibidor de la DOPA descarboxilasa sintetizado y patentado por el laboratorio Merck, reducía aún más la dosis terapéutica de L-DOPA. La combinación de L-carbidopa y L-DOPA se comercializó en 1972 con el nombre de Sinemet®, y fue aprobado por la FDA el 2 de mayo de 1975.

En Cataluña, dispuesta y abierta a las novedades y descubrimientos mundiales, la llegada de la levodopa no se hizo esperar.

Métodos

Se ha realizado una búsqueda y revisión de primeras experiencias, trabajos y bibliografía científica médica publicada sobre el uso de levodopa en Cataluña y resto de España.

Resultados

En Barcelona, Agustín Codina Puiggròs, en el primer número de *Medicina Clínica* de 1970²², publica el editorial “Bioquímica de la enfermedad de Parkinson”, con una revisión de los trabajos de Carlsson²³, Hornykiewicz^{8,24}, Barbeau²⁵ y Cotzias¹³, entre otros, interesándose en la etiopatogenia de la enfermedad. Y en el mismo número de la revista, en el apartado de nuevos medicamentos, publica “Tratamiento de la enfermedad de Parkinson con la L-DOPA”²⁶, donde expone que estos hallazgos “demuestran que en la enfermedad de Parkinson y parkinsonismos postencefalíticos existe una disminución de concentración de dopamina en el cuerpo estriado y en el locus niger, así como una disminución de la excreción por la orina de esta sustancia”, y que “han sugerido la hipótesis de que aumentando el nivel de esta catecolamina, la dopamina, podría aliviarse los síndromes parkinsonianos”. Señala que “la dopamina apenas atraviesa la barrera hematoencefálica; por ello se ha empleado un precursor de la dopamina, la dihidroxifenilalanina” (DOPA) y reseña los recientes resultados de Cotzias et al. de 1967 con D,L-DOPA¹³, y de 1969 con L-DOPA¹⁵, tratando a 28 pacientes con enfermedad de Parkinson esencial o idiopático, postencefálico y posiblemente aterosclerótico o

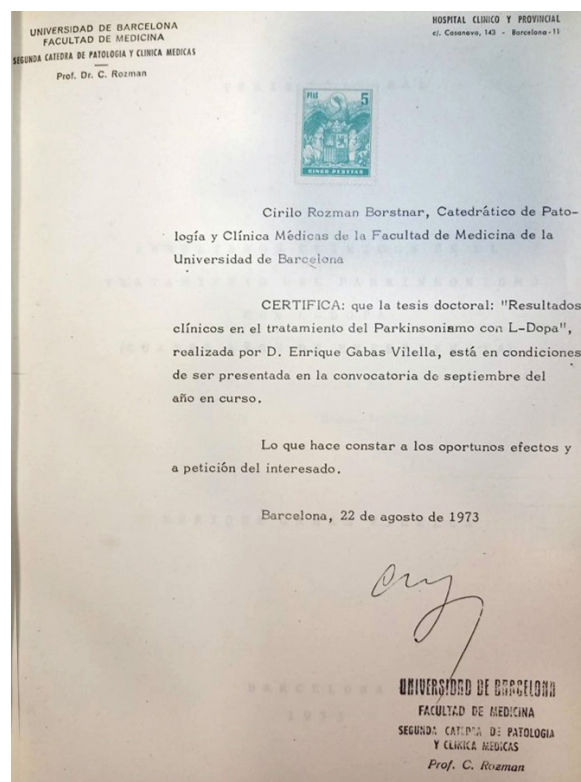
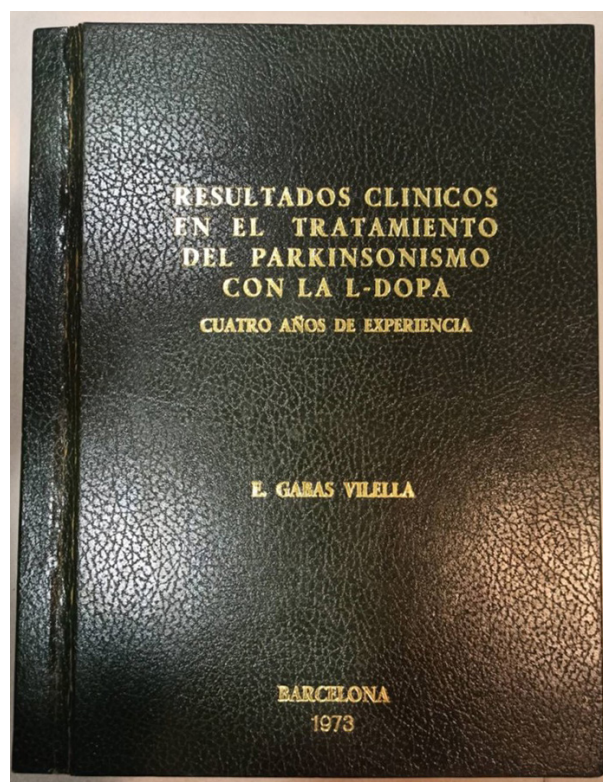


Figura 1. Portada de la tesis doctoral de Enrique Gabàs Vilella³³.

vascular, según los criterios de entonces²⁷. Consiguieron una mejoría clínica en todos los pacientes tratados, sobre todo en la acinesia, y también en la rigidez y en el temblor, así como en la modulación de la voz, salivación, sialorrea y escritura. Mejoría que califica de “dramática” en diez pacientes por la excelente respuesta, notable en otros diez, moderada en cuatro y en los otros cuatro solo se registró un mejor aspecto general y psíquico. Los efectos adversos del tratamiento fueron sobre todo náuseas, vómitos, anorexia y movimientos involuntarios hipercinéticos. También expone la experiencia de Calne et al.²⁸, en 20 pacientes con parkinsonismo postencefálico, menos satisfactoria que la del estudio de Cotzias¹⁵; y la experiencia de Tissot et al.²⁰ en otros 20 enfermos con enfermedad de Parkinson tratados con L-DOPA asociada a un inhibidor de la DOPA descarboxilasa (Ro 4-4602), con resultados “globalmente espectaculares”, con “curación aparente” en algunos casos, y con muchos menos efectos adversos

que los observados por Cotzias¹⁵ y Calne²⁸. Concluye su revisión considerando que si los trabajos posteriores a los mencionados confirman sus buenos resultados, “tendremos a mano un arma terapéutica eficaz para combatir esta enfermedad, especialmente en lo referente a la acinesia”, considerándola superior a la medicación disponible entonces y a la cirugía estereotáxica utilizada para tratar la enfermedad.

El primer trabajo y uso pionero de la levodopa en Cataluña, y en el resto de la península ibérica, por parte del Dr. Enrique Gabàs Vilella (en catalán, Enric Gabàs i Vilella) y el Dr. Adolfo Ley Gracia, se inicia el mismo abril de 1969. Su experiencia fue comunicada en la Reunión de la Sociedad Española de Neurología en Barcelona el 12 de diciembre de 1969 por Ley y Gabàs, y publicada en el volumen 54 de *Medicina Clínica* de 1970²⁹.

El Dr. Enrique Gabàs, neurocirujano del Hospital Vall d’Hebron de Barcelona, en su período de residencia en el

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona (1968-1971), y por iniciativa y supervisión de su maestro, el Dr. Adolfo Ley, inició el estudio de los efectos de la levodopa en pacientes de la clientela privada (Clínica San José) del Dr. Ley y del Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínic, que él dirigía, y donde E. Gabàs se especializó. Entonces los recursos terapéuticos para tratar la enfermedad de Parkinson, exceptuando los buenos resultados de la cirugía estereotáxica para la supresión del temblor, eran muy limitados³⁰⁻³². Enrique Gabàs y Adolfo Ley vencieron grandes dificultades, la primera: la propia provisión del medicamento, en época de la dictadura del general Franco, que salvaron inicialmente trayéndola de Suiza, y luego a través de los laboratorios F.H.E.R.³³ (que posteriormente la comercializaría como DOPALFHER®). Iniciaron, en abril de 1969, el tratamiento con levodopa de esta cruel afección y confirmaron los resultados de los investigadores clínicos americanos y canadienses. Gabàs comunicó sus primeros resultados alentadores en la Reunión de la Sociedad Española de Neurología, celebrada en Barcelona el 12 de diciembre de 1969, y publicó los “Resultados de nuestros primeros ensayos con L-DOPA en el tratamiento de los síndromes parkinsonianos” en 1970²⁹. Presentó su pionera experiencia en seis pacientes afectos de enfermedad de Parkinson: una mujer de 59 años, tratada hacía siete años con talamotomía izquierda, y cinco hombres de 68, 64, 55, 59 y 64 años respectivamente, con enfermedad de Parkinson de seis meses a 19 años de evolución, tratados con L-DOPA, a dosis de 300 mg repartidas en tres tomas diarias, aumentando cada dos días 300 mg hasta alcanzar la dosis óptima de entre 3 y 5 g/día. Los resultados fueron favorables en todos los pacientes, y en uno de ellos, el de 19 años de evolución, consideraron que “el resultado puede considerarse espectacular”.

Enrique Gabàs prosiguió su estudio durante cuatro años más, e hizo su tesis doctoral^{33,34} (figuras 1 y 2). Amplió la serie de los primeros seis pacientes publicados anteriormente hasta 50 pacientes (18 mujeres y 32 hombres, de entre 42 y 82 años) parkinsonianos (considerados 34 idiopáticos, 14 postencefalíticos y uno vascular, y otro con calcificaciones bilaterales en ganglios basales). Estos pacientes tenían una evolución de su enfermedad de entre seis meses y 35 años, y se había iniciado en un 2% entre los 30 y los 40 años, en un 22% entre los 40 y los 50, en un 44% entre 50 y 60 años, en un 28% entre 60 y 70, y en un 4% entre los 70 y los 80 años de edad. Se había practicado cirugía estereotáxica

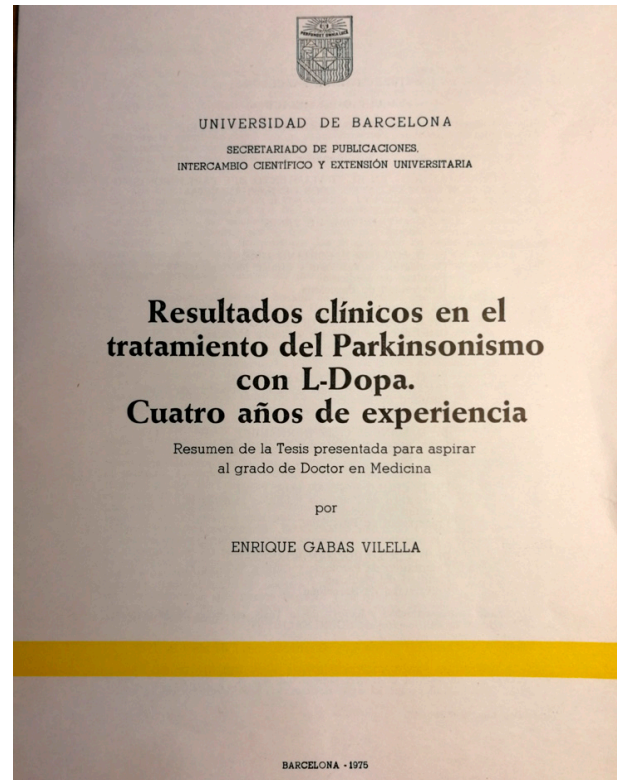


Figura 2. Portada de la obra de Gabàs Vilella en la que resume su tesis doctoral³⁴.

unilateral en nueve pacientes (siete talamotomía y dos palidotomía). Se les administró —siguiendo la pauta de Cotzias y cols¹⁵— una dosis de 1,5 g/día de levodopa, repartida en tres tomas de 500 mgr, aumentándola según cada caso hasta 7-8 g/día. A seis pacientes se les administró levodopa asociada a un inhibidor de la DOPA descarboxilasa, Ro 4-4602 (benseracida), por gentileza del Laboratorio Hoffmann-La Roche para la investigación clínica (del ensayo Ro 8-0576). Los pacientes fueron evaluados clínicamente con una exploración neurológica, con atención especial y valorando de 0 a 4 la intensidad del temblor, la rigidez y la acinesia; la escritura durante un minuto (figura 3); el número de veces que abrían y cerraban las manos en un minuto; el número de botones abrochados y desabrochados en un minuto; el número de pasos para recorrer 10 metros; una grabación de lenguaje y una filmación antes del tratamiento, a las 2, 3 y 6 semanas, y a los 6, 18 (25 pacientes) y 48 (18 pacientes) meses de tratamiento. También se realizó un estudio electromiográfico antes del tratamiento y al finalizar el

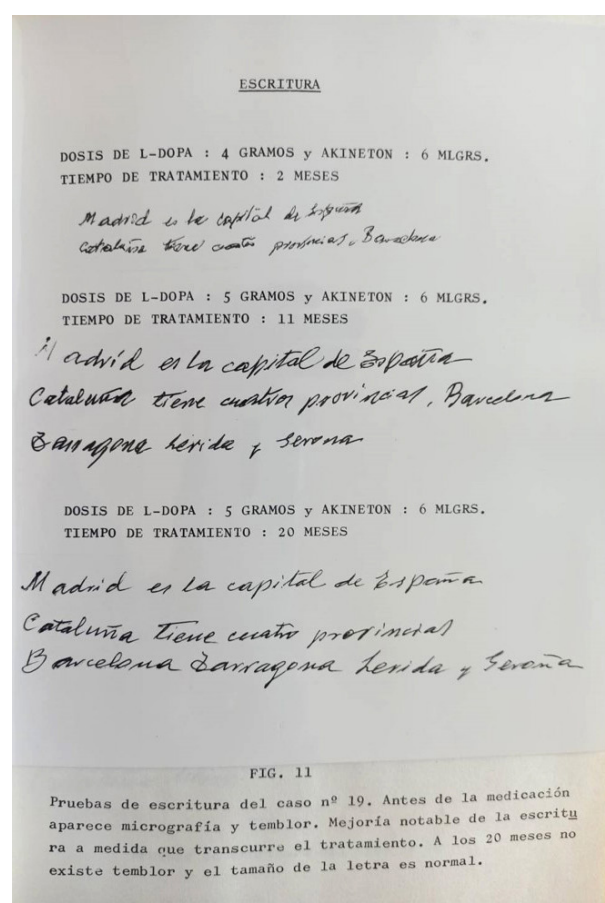
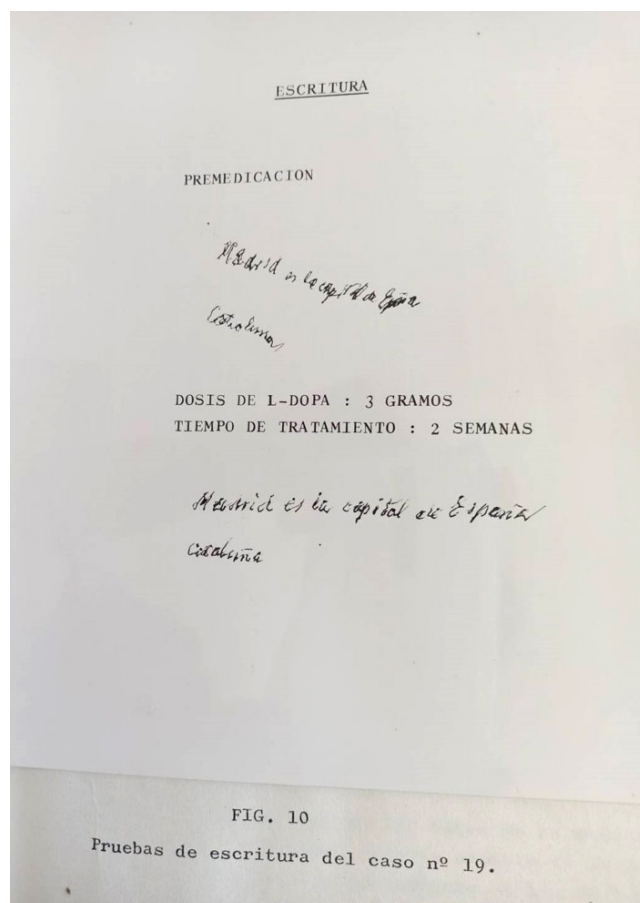


Figura 3. Registro de escritura durante 1 minuto. Caso 19, pre-tratamiento y a las 2 semanas, y a los 2, 11 y 20 meses de tratamiento. Fuente: Gabàs Vilella³³.

periodo inicial (figura 4). Se apreció una clara mejoría clínica, sobre todo en la acinesia, seguida de la rigidez y del temblor, coincidente con los resultados de los estudios americanos. En la fase inicial del tratamiento, un 12% estaban clínicamente curados, un 22% tenía una mejoría excelente, un 32% una mejoría buena, un 18% una mejoría moderada y un 10% mínima o nula mejoría. A los 14 meses apreciaron una tendencia al deterioro. Pero en el largo plazo la mejoría se mantenía. A los 18 meses, un 30% mantenía la mejora respecto a antes del tratamiento, en un 11,5% la mejora era escasa, un 11,5% habían suspendido el tratamiento, un 21% era *exitus* y el 26% restante había perdido el seguimiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron los digestivos. Las hipercinesias constituían un efecto secundario “temible”, y también fueron considerados “graves” los cuadros

confusionales y de agitación psicomotriz. Gabàs, con su experiencia recogida en el tratamiento con L-DOPA en los 50 pacientes parkinsonianos a lo largo de cuatro años, concluyó que la L-DOPA está indicada en todos los casos de parkinsonismo sin tener en cuenta ni el tipo clínico —aunque observó que los postencefalíticos empeoraron a largo plazo—, ni el sexo y la edad del paciente o tiempo de evolución de la enfermedad. También concluyó que es bien tolerada generalmente, si bien es importante iniciarla a dosis bajas e ir aumentando la dosis lentamente. Según su experiencia, el primer síntoma en mejorar fue la acinesia, seguido de la rigidez y, en menor medida, el temblor. También mejoraban signos neurovegetativos como la sialorrea o la hiperhidrosis. Gabàs defiende la asociación de L-DOPA con un inhibidor de la DOPA-descarboxilasa, sobre todo en aquellos pacientes con

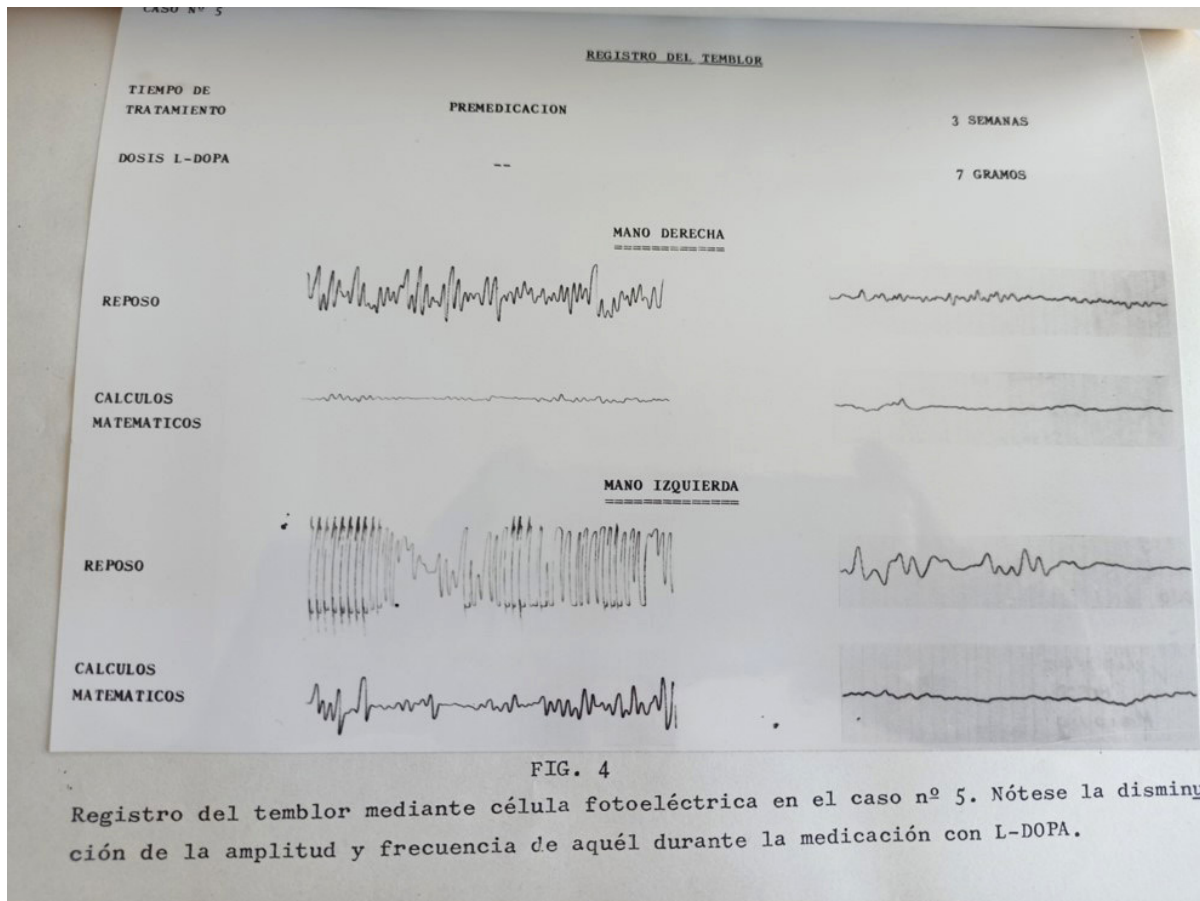


Figura 4. Registro de temblor. Caso 5, pre-tratamiento y a las 3 semanas de tratamiento. Fuente: Gabàs Vilella³³.

efectos adversos importantes (hipercinesias y trastornos psiquiátricos), y advierte que los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales (presentes en el 96% de los casos) aunque fueran pasajeros y poco intensos.

A partir de la pionera y estimulante experiencia de Enrique Gabàs y Adolfo Ley se extendió el uso de la levodopa en Barcelona y Cataluña, y los resultados de sus estudios también los confirmó posteriormente la escuela madrileña del Dr. Sixto Obrador. Espadeler et al.³⁵, en Barcelona, también hicieron públicos sus resultados en 20 pacientes, que calificaron de óptimos en un 20% de los casos, buenos en un 35% y medianos en un 40%. Las primeras experiencias en pacientes de Madrid, fueron recogidas y publicadas en abril de 1971³⁶ por Peraita, Giménez-Roldán y Zafra, que trataron, con 4 a 10 g/día de L-DOPA, a 24 pacientes, y estudiaron clínicamente de

forma prospectiva a 16 de ellos con una batería propia de 18 signos y síntomas: temblor, bradicinesia (contar dedos), disdiadococinesia, movimientos de precisión (llevarse un vaso con agua a la boca), marcha, escritura (escribir "Ciudad Sanitaria Provincial Francisco Franco"), actitud postural, tiempo en segundos que tarda en subir un tramo de escaleras, signo de rueda dentada, lenguaje, habilidad para dibujar una espiral, facilidad en levantarse de una silla, sialorrea, seborrea, deglución, incapacidad física (grado de dependencia), acatisia y facies (puntuada de 1 a 3 según gravedad). Obtuvieron una mejoría global de cada caso de entre el 14% y el 85%, con una menor mejoría en el temblor (29,1%) y una mayor mejoría en la facilidad para levantarse de una silla (75%), o acercarse un vaso de agua a la boca (70,5%) y en la bradicinesia (55,3%), resultados que



Figura 5. Entrevista al Dr. A. Codina: "La L-DOPA es el fármaco más eficaz de que disponemos hoy día". Recorte de periódico del 21 de noviembre de 1970, conservado por el Dr. E. Tolosa (gentileza de E. Tolosa).

consideraron acordes con los publicados en la literatura médica. Paralelamente los bilbaínos Figuerido y de la Herrán, del servicio de neuropsiquiatría del Hospital de la Cruz Roja de Bilbao, presentaron su también temprana experiencia clínica con la levodopa, en una conferencia pronunciada en la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao el día 21 de noviembre de 1969 y que publicaron posteriormente, el 31 de diciembre de 1970, como artículo en el número 119 de *Revista Clínica Española*³⁷. Exploraron la aplicación de L-DOPA (dosis media de 500 mg/día) junto a un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO)—que enlentece la reducción de la dopamina y su metabolización a metoxitiramina y ácido homovanílico—, el isocarboxazid (Marplan) (a dosis media de 10 mg/día), que permitía reducir la dosis terapéutica de L-DOPA, en 32 enfermos de párkinson primario o idiopático, durante cinco meses. Obtuvieron muy buenos resultados en amimia y acinesia, en el primer mes del tratamiento, y posteriormente también encontraron mejoría de la rigidez, y en menor grado y mas tardíamente, a los tres meses del tratamiento, en el

temblor. Advierten, sin embargo, que uno de los efectos secundarios fueron las crisis hipertensivas.

Conclusiones

La levodopa cambió la atención a la enfermedad de Parkinson y la misma práctica de la neurología. Antes de la levodopa los enfermos parkinsonianos "iban a casa del neurocirujano". En Cataluña destacaban, en la década de los sesenta, entre los neurocirujanos con especial interés en la estereotaxia: el Dr. Fabià Isamat de la Riva, en el Hospital del Sagrat Cor de Barcelona, discípulo de Irving Cooper de Nueva York, el Dr. Adolfo Ley, del Hospital Vall d'Hebron y el Dr. Jaume Vilató, del Hospital del Mar. No resulta extraño, pues, que los pioneros en el uso de la levodopa fueran las escuelas de neurocirugía. En Barcelona lo fue la escuela del Dr. Adolfo Ley, y en particular el Dr. Enrique Gabàs, quien desarrolló los primeros estudios terapéuticos con levodopa, replicando los brillantes efectos comunicados por Cotzias¹⁵. La consolidación y extensión del empleo de este fármaco revolucionario, una vez comercializado en la década

de los setenta, fue ya a cargo de los neurólogos, que en Cataluña destacaron en su uso especialmente los Dres. Lluís Barraquer Bordas y Josep Maria Grau Veciana en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, los Dres. Agustí Codina (figura 5) y Francesc Miquel en el Hospital Vall d'Hebron, y los Dres. Carles Oliveras de la Riva, Adolf Pou e Ignasi de Gispert i Cruz en el Hospital Clínic. La eficacia del fármaco consiguió que en 1975 ya no se realizara ninguna intervención de cirugía funcional para la enfermedad de Parkinson³⁸, abandonándose este tratamiento neuroquirúrgico, hasta que volviera a renacer, con el perfeccionamiento técnico y el mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson, en los años noventa.

Conflictos de interés

El presente trabajo no ha recibido financiación.

Agradecimientos

Por sus comentarios de vivencia personal y aportaciones al presente trabajo al propio Dr. Enric Gabàs i Vilella, así como a los Dres. Juan Burguera, José Chacón, Carlos Hernández Lahoz, Santiago Giménez-Roldán, Francesc Miquel, Antonio Oliveros, Eduardo Tolosa y Juan Zarranz; y al Dr. David Ezpeleta por su impulso.

Bibliografía

1. Fahn S, Poewe W. Levodopa: 50 years of a revolutionary drug for Parkinson disease. *Mov Disord.* 2015;30:1-3.
2. Hornykiewicz O. Dopamine miracle: from brain homogenate to dopamine replacement. *Mov Disord.* 2002;17:501-8.
3. De Fàbregues-Boixar Nebot O. Noves formes farmacèutiques i vies d'administració de levodopa per al tractament de la malaltia de Parkinson. Berlín: Publicia; 2020.
4. Ludin HP. The L-dopa story: translational neuroscience ante verbum. *Clin Transl Neuroscience.* 2018. Doi: 10.1177/2514183X18765401.
5. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature.* 1957;180:1200.
6. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T, Waldeck B. On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science.* 1958;127:471.
7. Degkwitz R, Frowein R, Kulenkampff C, Mohs U. [On the effects of L-dopa in man and their modification by reserpine, chlorpromazine, iproniazid and vitamin B6]. *Klin Wochenschr.* 1960;38:120-3.
8. Ehringer H, Hornykiewicz O. Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin Wochenschr.* 1960;38:1238-9.
9. Birkmayer W, Hornykiewicz O. [The effect of L-3,4-dihydroxyphenylalanine (5 DOPA) on akinesia in parkinsonism.] *Wien Klin Wochenschr.* 1961;73:787-8.
10. Barbeau A, Sourkes TL, Murphy GF. Les catecholamines dans la maladie de Parkinson. En: de Ajuriaguerra J, ed. *Symposium sur les monoamines et système nerveux central.* Génova: Georg & Cie; 1962. p. 247-62.
11. Barbeau A. [Treatment of Parkinson's disease by L-DOPA]. *Union Med Can.* 1969;98:183-6.
12. McGeer PL, Zeldowicz LR. Administration of dihydroxyphenylalanine to parkinsonian patients. *Can Med Assoc J.* 1964;90:463-6.
13. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med.* 1967;276:374-9.
14. Scriabine A. Discovery and development of major drugs currently in use. En: Landau R. *Pharmaceutical innovation: revolutionizing human health.* Filadelfia: Chemical Heritage Press; 1999. p. 222-3.
15. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of parkinsonism: chronic treatment with L-dopa. *N Engl J Med.* 1969;280:337-45.
16. Keenan RE. The Eaton Collaborative Study of levodopa therapy in parkinsonism: a summary. *Neurology.* 1970;20:46-59.
17. Langrall H M, Joseph C. Status of the clinical evaluation of levodopa in the treatment of Parkinson's disease and syndrome. *Clin Pharmacol Ther.* 1971;12:323-31.
18. Tolosa ES, Martin WE, Cohen HP, Jacobson RL. Patterns of clinical response and plasma dopa levels in Parkinson's disease. *Neurology.* 1975;25:177-83.
19. Bartholini G, Pletscher A. Cerebral accumulation and metabolism of C14-dopa after selective inhibition of peripheral decarboxylase. *J Pharmacol Exp Ther.* 1968;161:14-20.
20. Tissot R, Gaillard JM, Guggisberg M, Gauthier G, de Ajuriaguerra J. [Treatment of Parkinsonism with oral L-DOPA combined with a decarboxylase inhibitor (Ro IV 46.02)]. *Presse Med.* 1969;77:619-22.
21. Lotti VJ, Porter CC. Potentiation and inhibition of some central actions of L(-)-dopa by decarboxylase inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1970;172:406-15.
22. Codina Puiggrós A. Bioquímica de la enfermedad de Parkinson. *Med Clin. (Barcelona).* 1970;54:56-9.
23. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1963;20:140-4.
24. Hornykiewicz O. Die typische Lokalisation und das Verhalten von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) in

- der Substantia nigra des normalen und Parkinson-kranken Menschen. *Wien Klin Wochenschr.* 1963;73:309.
25. Barbeau A, Murphy GF, Sourkes TL. Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. *Science.* 1961;133:1706-7.
 26. Codina Puiggrós A. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson con la L-DOPA. *Med Clin (Barcelona).* 1970;54:60-3.
 27. Barraquer Bordas L. *Neurología fundamental.* Barcelona: Toray; 1963. Los sistemas extrapiramidales y su patología; p. 133-69.
 28. Calne DB, Stern GM, Laurence DR, Sharkey J, Armitage P. L-dopa in postencephalitic parkinsonism. *Lancet.* 1969;1:744-6.
 29. Ley A, Gabàs E. Resultados de nuestros primeros ensayos con L-DOPA en el tratamiento de los síntomas parkinsonianos. *Med Clin (Barcelona).* 1970;54:269-84.
 30. Esteve J, Aguirre M, Bravo G. Tratamiento médico de la enfermedad de Parkinson. *Crónica de medicina práctica. Medicamenta.* 1965;419:153-9.
 31. Tolosa Colomer E. Síndromes extrapiramidals. *Monografies mèdiques*, num 48. Barcelona: Ed. Catalonia; 1931.
 32. Molina P, Herrán J. Tratamiento médico de los síndromes parkinsonianos. *Rev de Med de la Univ de Navarra.* 1963;7:149.
 33. Gabàs Vilella E. Resultados clínicos en el tratamiento del parkinsonismo con L-Dopa: cuatro años de experiencia [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 1973.
 34. Gabàs Vilella E. Resultados clínicos en el tratamiento del Parkinsonismo con L-Dopa. Cuatro años de experiencia. Resumen de la tesis presentada para aspirar al grado de doctor en medicina. Barcelona: Universidad de Barcelona, Secretariado de Publicaciones, Intercambio Científico y Extensión Universitaria; 1975.
 35. Espadeler JM, Olivella Rius J, Felip LLadó B, Balcells Riba M, Jubert J, Guilarro A, Ruscalleda J. Estudio clínico de la acción de la L-Dopa sobre el síndrome parkinsoniano. *Cuader Clin.* 1970;1:9-19.
 36. Peraita P, Giménez-Roldán S, Zafra A. L-Dopa en el tratamiento del síndrome de Parkinson. *Arch Fac Med (Madrid).* 1971;19:3-14.
 37. Figuerido JA, de la Herrán J. [Personal experience in the treatment of Parkinson's disease with L-Dopa]. *Rev Clin Esp.* 1970;119:555-62.
 38. Arboix A, Gironell A, de Fàbregues O, Font MA, Izquierdo J, Krupinski J, et al. *Història de la neurologia catalana.* Barcelona: Societat Catalana de Neurologia; 2011.