

REVISTA ESPAÑOLA DE

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Volumen I – Número 5 – Marzo de 2007

Tratamiento de las mioclonías

Antonio Koukoulis Fernández
*Servicio de Neurología. Hospital Xeral.
Vigo (Pontevedra).*

Trastornos de la postura en el eje axial y distonía en la enfermedad de Parkinson

E. Muñoz Farjas, J. J. Baiges Octavio
*Servicio de Neurología.
Hospital de Tortosa Verge de la Cinta.
Tortosa (Tarragona).*

Alteraciones del sistema nervioso autónomo en la enfermedad de Parkinson

José M. Arbelo González, Oswaldo Lorenzo Betancor,
Rocío Malo de Molina, Naira García García
*Servicio de Neurología.
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.
Las Palmas de Gran Canaria.*

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

AGENDA DE CONGRESOS

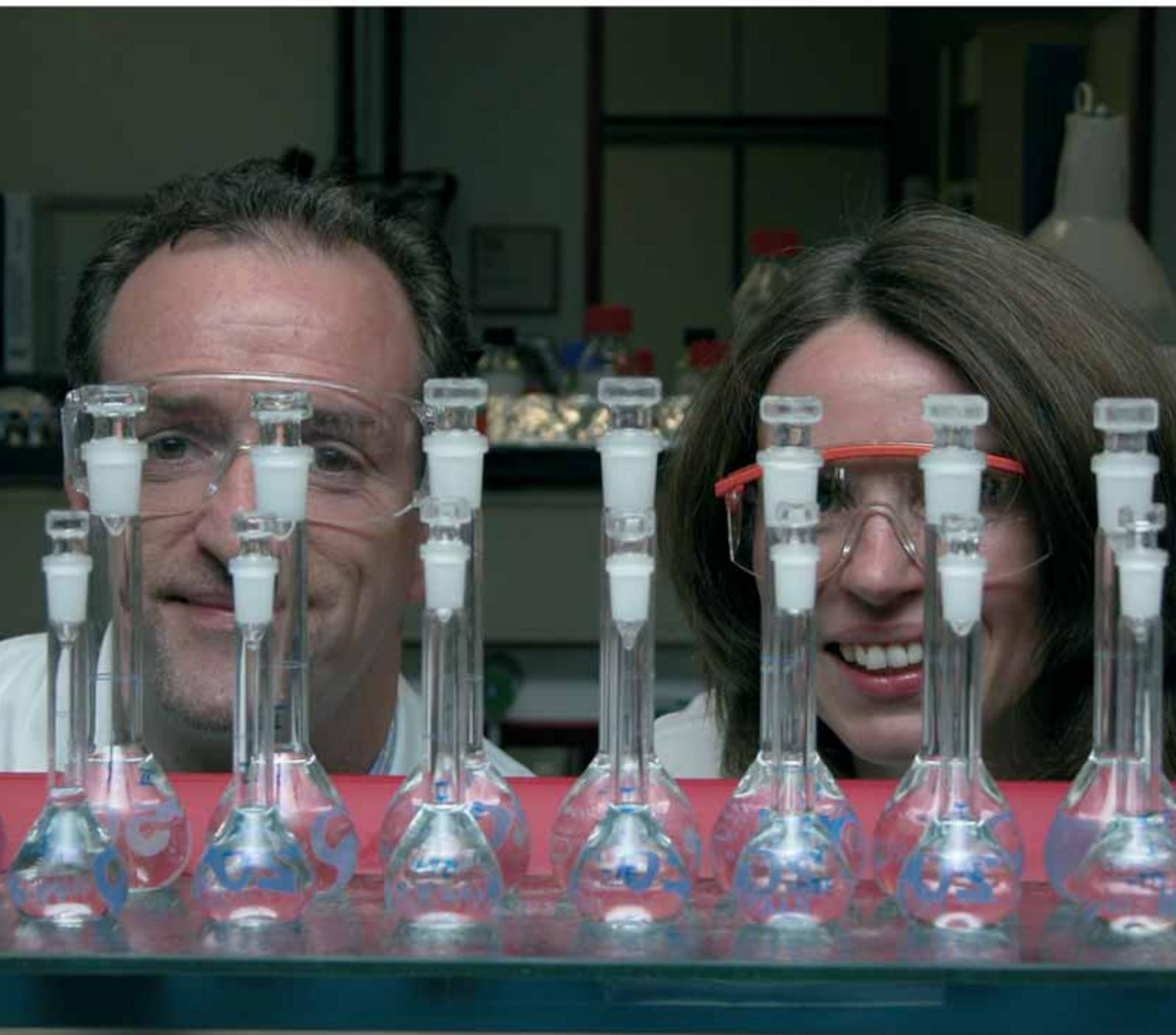


Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento



Sociedad Española de Neurología

EDITA:
Línea
de Comunicación



Sabemos que la salud es lo más importante para cualquier ser humano. Nuestro objetivo es luchar por mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes.

Cada uno de los empleados de SCHWARZ PHARMA está comprometido con este objetivo. Es lo que sentimos y por lo que trabajamos.

Para nosotros es importante describir nuestro esfuerzo común como una suma de responsabilidades individuales.

Actuamos en cuerpo y alma, comprometiéndonos a dar lo mejor de nosotros mismos para mejorar la vida del mayor número de personas posible.

¡Y lo que hacemos, lo hacemos con pasión!

SCHWARZ
P H A R M A

Health is our passion!

Director

Luis Javier López del Val
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Comité editorial

Miquel Aguilar Barberà	Hospital Mútua de Tarrasa	Barcelona
Juan Andrés Burguera Hernández	Hospital La Fe	Valencia
Alfonso Castro García	Hospital Universitario	Santiago de Compostela (La Coruña)
Víctor Campos Arillo	Hospital Universitario	Málaga
José Chacón Peña	Hospital Universitario Virgen Macarena	Sevilla
Carmen Durán Herrera	Hospital Infanta Cristina	Badajoz
Rosario Luquin Puidó	Clínica Universitaria de Navarra	Pamplona
Gurutz Linazasoro Cristóbal	Policlínica Guipúzcoa	San Sebastián
Luis Menéndez Guisasola	Hospital Central de Asturias	Oviedo
Carlos Salvador Aguiar	Hospital Central de Asturias	Oviedo

Comité asesor

Jesús Acosta Varo	Hospital Universitario	Cádiz
José Ramón Ara Callizo	Hospital Universitario Miguel Servet	Zaragoza
Manuel Arias Gómez	Hospital Universitario	Santiago de Compostela (La Coruña)
José Matías Arbelo González	Hospital Universitario	Las Palmas de Gran Canaria
Ernest Balaguer Martínez	Hospital General de Cataluña	Barcelona
Alberto Bergareche Yarza	Hospital Bidasoa	Hondarribia (Guipúzcoa)
Matilde Calopa Garriga	Hospital de Bellbitge	Barcelona
José María Errea Abad	Hospital de Barbastro	Huesca
Ignacio Fernández Manchola	Hospital Aránzazu	San Sebastián
Pedro García Ruiz Espiga	Fundación Jiménez Díaz	Madrid
Rafael González Maldonado	Hospital Universitario	Granada
Santiago Giménez Roldán	Hospital Gregorio Marañón	Madrid
Juan Gómez Alonso	Hospital Xeral	Vigo (Pontevedra)
José María Grau Veciana	Hospital San Pau	Barcelona
Francisco Grandas Pérez	Hospital Gregorio Marañón	Madrid
Jaime Kulisevsky Bojarski	Hospital San Pablo	Barcelona
Carlos Leiva Santana	Hospital General	Alicante
Elena Lezcano García	Hospital de Cruces	Bilbao
Hugo Liaño Martínez	Hospital Clínico Universitario	Madrid
Elena López García	Hospital Universitario Lozano Blesa	Zaragoza
M ^a Dolores Mateo González	Hospital Gregorio Marañón	Madrid
José Félix Martí Massó	Hospital Nuestra Señora de Aránzazu	San Sebastián
Elena Muñoz Farjas	Hospital de Tortosa	Tarragona
José Obeso Inchausti	Clínica Universitaria de Navarra	Pamplona
José María Prats Viñas	Hospital de Cruces	Bilbao
Isabel Pérez López-Fraile	Hospital Universitario Miguel Servet	Zaragoza
René Ribacoba Montero	Hospital Álvarez Buylla	Mieres (Asturias)
Ángel Sesar Ignacio	Hospital Universitario	Santiago de Compostela (La Coruña)
Julia Vaamonde Gamo	Hospital Clínico	Ciudad Real
Lydia Vela Desojo	Fundación Hospital Alcorcón	Madrid
Francesc Valldeoriola Serra	Hospital Clínico	Barcelona
Rosa Yáñez Baña	Hospital Cristal-Piñor	Orense

EDITA



C/ Concha Espina, 8 - 1º Dcha. 28036 Madrid. Teléfono: 91 411 00 32 - Fax: 91 411 01 46

E-mail: informacion@lineadecomunicacion.com

Depósito Legal: M-13448-2006 - ISSN: 1886-2268 - © 2007

REVISTA ESPAÑOLA DE
**TRASTORNOS
DEL MOVIMIENTO**

Tratamiento de las mioclonías

Antonio Koukoulis Fernández

*Servicio de Neurología. Hospital Xeral.
Vigo (Pontevedra).*

6

**Trastornos de la postura en el eje
axial y distonía en la enfermedad
de Parkinson**

E. Muñoz Farjas, J. J. Baiges Octavio

*Servicio de Neurología.
Hospital de Tortosa Verge de la Cinta.
Tortosa (Tarragona).*

11

**Alteraciones del sistema nervioso
autónomo en la enfermedad
de Parkinson**

José M. Arbelo González, Oswaldo

Lorenzo Betancor, Rocío Malo
de Molina, Naira García García

*Servicio de Neurología.
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.
Las Palmas de Gran Canaria.*

19

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

30

AGENDA DE CONGRESOS

33

NORMAS DE PUBLICACIÓN

35

Parece que fue ayer...

Luis Javier López del Val

Con qué rapidez pasa el tiempo, parece que fue ayer cuando vio la luz el número "0" de la Revista Española de Trastornos del Movimiento; y en lo que dura un simple parpadeo, ya ha pasado un año y hay cinco números en la calle (seis, con el número cero).

La impresión que en general expresan los neurólogos sobre el contenido y periodicidad de la revista es excelente. El equipo editorial está realizando un gran esfuerzo por incorporar novedades y actualizaciones terapéuticas y diagnósticas en cada uno de los números que van apareciendo, y simplemente estamos echando en falta aportaciones, que sin ninguna duda las hay, de todos vosotros, presentando para su publicación casos clínicos inusuales o interesantes o simplemente comunicaciones sobre vuestro trabajo personal o vuestros resultados u opiniones.

Por otro lado, deciros que el GETM sigue en continuo cambio y crecimiento; ya desde la pasada reunión de la SEN cambió el grupo coordinador, y a través de estas líneas queremos darle la más cordial bienvenida y brindarle nuestro apoyo en su futura labor al equipo formado por Pedro García Ruiz, Pilar Sanz, Tito Arbelo y Ángel Sesar. ¡Vaya equipo que se ha formado!... Inquietud, experiencia, interés y miles de ideas que salen de sus respectivos cerebros. ¡Aquí estamos para apoyaros, ayudaros en vuestro trabajo y seguir haciendo crecer al GETM! Y para muestra un botón: los próximos días 25 y 26 de mayo se reunirá en Madrid, bajo la dirección del Dr. García Ruiz, la flor y nata internacional de los Trastornos del Movimiento... ¡No os lo perdáis!

Aunque ya muchos de vosotros os habréis enterado a través de la propia SEN, o del laboratorio Pfizer, la Cabergolina ha recibido un duro..., durísimo golpe; por medio del editorial y los trabajos publicados en el número 356 del *New England Journal of Medicine* que recientemente ha salido a la calle. Las sospechas que se venían comentando a lo largo del último año han tenido su confirmación, y un fármaco de amplísima utilización en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson va a ver muy limitado su uso y condicionado a exploraciones ecocardiográficas continuas, por su toxicidad multivalvular. Podéis revisar el tema en la sección de bibliografía de este ejemplar.

El mayor problema, como siempre, lo vamos a tener nosotros; que deberemos de explicar a nuestros pacientes los problemas surgidos, y modificar el tratamiento agonista dopaminérgico, sustituyendo el fármaco por otro, en la mayor parte de los casos, pero...

Los próximos meses son de una actividad frenética: cursos, simposiums, reuniones nacionales e internacionales, que esperamos sean de utilidad para nuestra formación y crecimiento profesional. New York, Praga, Estambul, Rodas, etc... como exponentes internacionales; junto a Madrid, Las Palmas de Gran Canaria, Tenerife, San Sebastián o Santiago de Compostela como representantes nacionales; serán testigos de dichas reuniones, que intentaremos plasmar en las próximas páginas de la Revista Española de Trastornos del Movimiento. Un saludo.

Tratamiento de las mioclonías

Antonio Koukoulis Fernández

Servicio de Neurología. Hospital Xeral.

Vigo (Pontevedra).

RESUMEN. El tratamiento de las mioclonías supone un reto para el médico. Su evaluación depende en gran medida de la historia clínica y la exploración. No existen fármacos aprobados para su uso en mioclonías, y muchos tratamientos se han tomado prestados del arsenal psiquiátrico y antiepiléptico.

Palabras clave: mioclonías, tratamiento, revisión.

ABSTRACT. Treatment of myoclonus poses particular challenges for the physician. Their evaluation depends to a great extent on the clinical history and examination. There are no approved drugs for myoclonus and most therapies are borrowed from psychiatric and antiepileptic arsenal.

Key words: myoclonus, treatment, review.

Las mioclonías son un trastorno del movimiento hiperkinético, consistentes en contracciones musculares involuntarias, repentinas, breves y rápidas, cuyo origen, inicialmente, se estableció en el sistema nervioso central¹, aunque posteriormente se aceptaron casos poco frecuentes de origen en el sistema nervioso periférico.

Aunque, como es obvio, la mejor estrategia terapéutica es el tratamiento de la causa subyacente, esto no siempre es posible, por lo que el principal factor a tener en cuenta a la hora de plantearse el tratamiento de las mioclonías es el origen fisiopatológico de las mismas. Éstas pueden ser corticales, subcorticales, de tronco, espinales o generadas en el nervio periférico².

Como normas generales, deben tenerse en cuenta los siguientes hechos. No existen fármacos comercializados específicamente como antimioclónicos. Solamente se han publicado cuatro ensayos controlados con placebo de fármacos antimioclónicos³⁻⁶ y únicamente uno de ellos es doble ciego³, por lo que los tratamientos aconsejados son empíricos, frecuentemente basados en evidencias de clase III. Casi siempre, es necesario el uso combinado de fármacos, y los efectos secundarios con frecuencia son un factor limitante.

Fármacos antimioclónicos

Los principales fármacos usados en el tratamiento de las mioclonías son: ácido valproico, clonazepam, primidona, piracetam y, más recientemente, levetiracetam. También son fármacos con acción antimioclónica: acetazolamida, zonisamida, L-5-hidroxitriptófano y oxibato de sodio, entre otros.

Ácido valproico

El tratamiento con ácido valproico debe iniciarse a dosis bajas y aumentarse lentamente hasta lograr respuesta clínica; ésta, habitualmente, se obtiene con dosis de 750-1000 mg/día, aunque puede ser necesario alcanzar dosis de 2000 mg/día. No debe usarse en pacientes con trastornos del ciclo de la urea ni con hepatopatía. Asimismo, debe evitarse durante el embarazo por la posibilidad de provocar defectos de cierre del tubo neural y craneofaciales y malformaciones cardiovasculares.

Correspondencia

Antonio Koukoulis Fernández

Servicio de Neurología – Hospital Xeral – C/ Pizarro, 22 – 36204 Vigo

E-mail: akoukoulis@yahoo.es

Sus niveles plasmáticos pueden verse afectados por fármacos que aumenten la actividad enzimática hepática, como la fenitoína, carbamapina y fenobarbital, y su uso puede aumentar los niveles de warfarina, lamotrigina, fenobarbital y fenitoína.

Considerado durante tiempo el fármaco de elección en el tratamiento de las mioclonías corticales y subcorticales junto con clonazepam⁷, ha sido desplazado por la presencia de nuevos fármacos con un mejor perfil clínico y de efectos adversos.

Clonazepam

Al igual que el ácido valproico, el clonazepam debe iniciarse a dosis bajas y aumentarse lentamente hasta obtener respuesta clínica o la aparición de efectos adversos; con frecuencia deben alcanzarse dosis de hasta 15 mg/día, por lo que la somnolencia puede ser un efecto secundario frecuente y limitante, pudiendo provocar también ataxia y alteraciones de la personalidad.

Su uso está contraindicado en pacientes con disfunción hepática y glaucoma de ángulo estrecho. Se usa en el tratamiento de las mioclonías corticales y subcorticales, siendo el fármaco de primera elección en las mioclonías espinales^{8,9}.

Primidona

Los pacientes con mioclonías no toleran un ascenso rápido de la dosis de primidona, por lo que debe instaurarse lentamente, no sobrepasando los 25 ó 50 mg por semana. Puede provocar sedación, somnolencia, depresión, alteraciones conductuales y enlentecimiento mental, por lo que debe usarse con precaución en ancianos. Su uso está contraindicado en la porfiria. Dado que uno de sus metabolitos es el fenobarbital, presenta acción inductora enzimática hepática.

No representa un fármaco antimioclónico de primera elección, pero en ocasiones puede ser útil en el tratamiento de las mioclonías corticales y subcorticales.

Piracetam

El piracetam es un fármaco nootrópico, con mecanismo de acción desconocido, que se usa como agente antimioclónico en terapia añadida, aunque puede ser útil en monoterapia. Es necesario alcanzar dosis altas de hasta 24 mg/día repartidos en tres tomas. Habitualmente es bien tolerado, pudiendo aparecer casos aislados de trombocitopenia y leucopenia reversibles. Debe

suspenderse lentamente por el riesgo de crisis convulsivas por privación.

Su uso está contraindicado en casos de insuficiencia renal o disfunción hepática. Diversas publicaciones apoyan su eficacia en el tratamiento de las mioclonías corticales^{3,5,10,11}.

Levetiracetam

El levetiracetam es un nuevo fármaco antiepiléptico que debe usarse a dosis iniciales más bajas que en los pacientes epilépticos, ya que los enfermos con trastornos mioclónicos crónicos tienen mayor probabilidad de desarrollar efectos secundarios como mareos, somnolencia y astenia. Las dosis útiles oscilan entre 1.000 y 3.000 mg/día. Debe usarse con precaución en ancianos y pacientes con la función renal alterada.

Prácticamente no presenta interacciones, y además de los efectos secundarios antes mencionados pueden aparecer, pero de forma inusual, psicosis y ataxia. Se ha comunicado su eficacia en el tratamiento de mioclonías corticales, especialmente en las posthipóxicas¹²⁻¹⁴. Sin embargo, su eficacia no ha sido demostrada en mioclonías de otros orígenes¹⁵.

Oxibato de sodio

El oxibato de sodio es la sal sódica del ácido γ -hidroxibutírico, que recientemente se ha comercializado con la única indicación de tratamiento de la cataplejía en pacientes adultos con narcolepsia. Dado el antecedente de un único caso publicado de mejoría con ácido γ -hidroxibutírico en un paciente con distonía mioclónica con respuesta al alcohol¹⁶, y de buena respuesta terapéutica al oxibato de sodio en un paciente con mioclonías posthipóxicas con respuesta al alcohol¹⁷, Frucht y colaboradores llevaron a cabo un ensayo abierto simple-ciego con oxibato de sodio en 20 pacientes con *mioclonus* y temblor esencial¹⁸. Varios pacientes con *mioclonus* posthipóxico severo presentaron mejoría con dicho tratamiento; sin embargo, teniendo en cuenta su capacidad para provocar depresión respiratoria y del SNC, debe considerarse, de momento, un fármaco de uso experimental.

Mioclonías posthipóxicas

Los pacientes que sobreviven a una hipoxia cerebral pueden desarrollar mioclonías de acción e intención severas que ya fueron descritas en 1963 por Lance y Adams¹⁹.

Diversos fármacos han sido empleados, algunos con cierto éxito, en el tratamiento de

las mioclonías posthipóxicas, como se pone de manifiesto en una revisión de Frucht y Fahh en la que analizaban los hallazgos clínicos y la respuesta terapéutica de 122 casos previamente publicados²⁰. Veinticuatro pacientes tratados con clonazepam obtuvieron una mejoría marcada, mientras que en 23 no fue beneficioso. De aquellos tratados con ácido valproico 10 mejoraron y 12 no. Asimismo, 17 pacientes de los que recibieron tratamiento con L-5-hidroxitriptófano mejoraron frente a 26 que no consiguieron respuesta. En aquellos en que se había optado por el tratamiento con piracetam se había obtenido cierto beneficio en 3 pacientes con ausencia del mismo en otros 3. Por último, no observaron beneficio con fenobarbital, fenitoína, nitrazepam, tetrabenazina ni con diazepam. Sus recomendaciones finales apuntaban al uso de clonazepam o ácido valproico, solos o combinados, en el tratamiento de las mioclonías posthipóxicas.

Varios estudios recientes han puesto de manifiesto la buena, y en algunos casos excelente, respuesta de las mioclonías posthipóxicas al levetiracetam, usado a dosis entre 1.000 y 1.500 mg/día¹². Cuatro pacientes con mioclonías posthipóxicas, pertenecientes a un estudio piloto diseñado para probar la tolerabilidad y eficacia del levetiracetam en pacientes con mioclonías crónicas, presentaron buena tolerabilidad al fármaco, y al menos en dos de ellos fue beneficioso¹³.

Últimamente se ha comunicado un ensayo abierto con oxibato de sodio en el que se obtenía beneficio terapéutico en varios pacientes con mioclonías posthipóxicas severas con respuesta al alcohol¹⁸, si bien deben realizarse más estudios para valorar y recomendar su uso.

Epilepsia mioclónica progresiva

En este apartado se incluye toda una serie de enfermedades degenerativas que comparten la presencia de epilepsia, mioclonías y deterioro neurológico progresivo. Teniendo en cuenta que el ámbito de esta publicación abarca fundamentalmente los trastornos del movimiento considero que el análisis pormenorizado de todas estas enfermedades va más allá del propósito de esta revisión; si cabe, solamente hacer hincapié en que la zonisamida se ha demostrado particularmente eficaz en el tratamiento de la epilepsia mioclónica progresiva a dosis de 400-600 mg/día²¹.

Previamente se había demostrado la utilidad del ácido valproico y del clonazepam²². También se ha obtenido cierta eficacia antimioclónica en la enfermedad de Unverricht-Lundborg con levetiracetam²³.

Mioclonus esencial

El tratamiento del mioclonus esencial representa un reto; clásicamente, estos pacientes presentan una excelente respuesta al alcohol, si bien su uso debe ser evitado por el elevado riesgo de abuso y dependencia. Empíricamente se ha utilizado, con cierto beneficio, la estimulación magnética transcraneal repetitiva como tratamiento en el mioclonus esencial²⁴, así como la estimulación cerebral profunda del núcleo ventral intermedio del tálamo en un caso de mioclonus esencial hereditario²⁵.

En pacientes aislados, han sido de utilidad el clonazepam^{26, 27}, el mesilato de bengtropina²⁸, el ácido γ -hidroxibutírico, y su derivado, el oxibato de sodio, ha conseguido una mejoría significativa en 3 pacientes con mioclonus esencial hereditario^{16, 29} por lo que se ha puesto en marcha un ensayo doble-ciego controlado con placebo.

Mioclonías espinales

El clonazepam representa el fármaco de primera elección. En una publicación de Jankovic y Pardo, de 19 pacientes con mioclonías espinales, refieren mejoría en 16 tratados con clonazepam⁹. Otros fármacos que se han comunicado eficaces son el valproato sódico con L-5-hidroxitriptófano³⁰, el ácido valproico³¹ y la tetrabenazina³², entre otros. Recientemente se ha comunicado mejoría con levetiracetam en 3 casos con mioclonías espinales sintomáticas³³, así como buena respuesta a la apomorfina³⁴. En casos de mioclonías segmentarias espinales sensibles a estímulos se ha utilizado con éxito la toxina botulínica tipo A³⁵.

Miscelánea

El tratamiento de primera elección para la hiperreflexia es el clonazepam^{36, 37}, habiéndose publicado casos aislados de mejoría con ácido valproico³⁸ y con clobazam³⁹.

En el tratamiento del hipo patológico debe evitarse el uso de neurolépticos por la posibilidad de inducir un síndrome tardío. Existen diversas alternativas como son el ácido valproico⁴⁰, el baclofén⁴¹ y la amitriptilina⁴².

El mioclonus palatino se ha tratado empíricamente, obteniéndose beneficio, en algunos pacientes, con clonazepam, carbamacepina, fenitoína, trihexifenidil, L-5-hidroxitriptófano, barbitúricos y diazepam⁴³⁻⁴⁵. También es posible suprimirlo mediante inyecciones de toxina botulínica en los músculos elevador y tensor del velo del paladar⁴⁶. Recientemente se ha publicado un caso de mejoría con lamotrigina⁴⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Fahn S, Marsden CD, Van Woert MH. Definition and classification of myoclonus. *Adv Neurol* 1986; 43: 1-6.
- 2.- Obeso JA, Zamarbide I. Classification, clinical features, and treatment of myoclonus. In: Watts RL and Koller WC, eds. *Movement disorders: Neurologic Principles and Practice*, 2nd edition. New York: McGraw-Hill; 2004: 659-669.
- 3.- Koskiniemi M, Van Vleyen B, Hakamies L, Lamusuo S, Taalas J. Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: a multicentre, randomised, double blind, crossover study comparing the efficacy and safety of three dosages of oral piracetam with placebo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 344-348.
- 4.- Pranzatelli MR, Tate E, Galvan I, Wheeler A. A controlled trial of 5-hydroxy-L-tryptophan for ataxia in progressive myoclonic epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg* 1996; 98: 161-164.
- 5.- Brown P, Steiger MJ, Thompson PD, et al. Effectiveness of piracetam in cortical myoclonus. *Mov Disord* 1993; 8: 63-68.
- 6.- Truong DD, Fahn S. Therapeutic trial with glycine in myoclonus. *Mov Disord* 1988; 3: 222-232.
- 7.- Brown P. Myoclonus: a practical guide to drug therapy. *CNS drugs* 1995; 3: 22-29.
- 8.- Frucht S. Current treatment of myoclonus. *Curr Treat Options Neurol* 2000; 2: 231-241.
- 9.- Jankovic J, Pardo R. Segmental myoclonus: clinical and pathological study. *Arch Neurol* 1986; 43: 1025-1031.
- 10.- Ikeda A, Shibasaki H, Tashiro K, Mizuno Y, Kimura J. Clinical trial of piracetam in patients with myoclonus: nationwide multiinstitution study in Japan. The Myoclonus/Piracetam Study Group. *Mov Disord* 1996; 11: 691-700.
- 11.- Fedi M, Reutens D, Dubeau F, Andermann E, D'Agostino D, Andermann F. Long-term efficacy and safety of piracetam in the treatment of progressive myoclonus epilepsy. *Arch Neurol* 2001; 58: 781-786.
- 12.- Krauss GL, Bergin A, Kramer RE, Cho YW, Reich SG. Suppression of post-hypoxic and post-encephalitic myoclonus with levetiracetam. *Neurology* 2001; 56: 411-412.
- 13.- Frucht SJ, Louis ED, Chuang C, Fahn S. A pilot tolerability and efficacy study of levetiracetam in patients with chronic myoclonus. *Neurology* 2001; 57: 1112-1114.
- 14.- Genton P, Gelisse P. Antimyoclonic effect of levetiracetam. *Epileptic Disord* 2000; 2: 209-212.
- 15.- Lim LL, Ahmed A. Limited efficacy of levetiracetam on myoclonus of different etiologies. *Parkinsonism and Related Disorders* 2005; 11: 135-137.
- 16.- Priori A, Bertolasi L, Pesenti A, Cappellari A, Barbieri S. Gamma-hydroxybutyric acid for alcohol-sensitive myoclonus with dystonia. *Neurology* 2000; 54: 1706.
- 17.- Frucht SJ, Bordelon Y, Houghton WH. Marked amelioration of alcohol-responsive posthypoxic myoclonus by gamma-hydroxybutyric acid (Xyrem). *Mov Disord* 2005; 20: 745-751.
- 18.- Frucht SJ, Houghton WC, Bordelon Y, Greene PE, Louis ED. A single-blind, open-label trial of sodium oxybate for myoclonus and essential tremor. *Neurology* 2005; 65: 1967-1969.
- 19.- Lance JW, Adams RD. The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain* 1963; 86: 111-136.
- 20.- Frucht S, Fahn S. The clinical spectrum of posthypoxic myoclonus. *Mov Disord* 2000; 15 (Suppl 1): 2-7.
- 21.- Leppik IE. Zonisamide. *Epilepsia* 1999; 40 (S5): 23-29.
- 22.- Iivanainen M, Himberg JJ. Valproate and clonazepam in the treatment of severe progressive myoclonus epilepsy. *Arch Neurol* 1982; 39: 236-238.
- 23.- Magaouda A, Gelisse P, Genton P. Antimyoclonic effect of levetiracetam in 13 patients with Unverricht-Lundborg disease: clinical observations. *Epilepsia* 2004; 45: 678-681.
- 24.- Cantello R. Applications of transcranial magnetic stimulation in movement disorders. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 272-293.
- 25.- Kupsch A, Trottenberg T, Wassilios M, Funk T. Neurostimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus alleviates hereditary essential myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 415-416.
- 26.- Lundemo G, Persson HE. Hereditary essential myoclonus. *Acta Neurol Scand* 1985; 72: 176-179.
- 27.- Fahn S, Sjaastad O. Hereditary essential myoclonus in a large Norwegian family. *Mov Disord* 1991; 6: 237-247.
- 28.- Duvoisin R. Essential myoclonus: response to anticholinergic therapy. *Clin Neuropharmacol* 1984; 7: 141-147.
- 29.- Frucht SJ, Bordelon Y, Houghton WH, Reardan D. A pilot tolerability and efficacy trial of sodium oxybate in ethanol-responsive movement disorders. *Mov Disord* 2005; 20: 1330-1339.
- 30.- Jimenez-Jimenez FJ, Roldan A, Zancada F, et al. Spinal myoclonus: successful treatment with the com-

- bination of sodium valproate and L-5-hydroxytryptophan. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 186-190.
- 31.- Chokroverty S, Walters A, Zimmerman T, Picone M. Propriospinal myoclonus: a neurophysiologic analysis. *Neurology* 1992; 42: 1591-1595.
 - 32.- Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997; 48: 358-362.
 - 33.- Keshwani SC, Kossoff EH, Krauss GL, Hagerty C. Amelioration of spinal myoclonus with levetiracetam. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 457-458.
 - 34.- Paradiso G, Khan F, Chen R. Effect of apomorphine on flexor reflex and periodic limb movements. *Mov Disord* 2002; 17: 594-597.
 - 35.- Lagueny A, Tison F, Burbaud P, et al. Stimulus sensitive spinal segmental myoclonus improved with injections of botulinum toxin type A. *Mov Disord* 1999; 14: 182-185.
 - 36.- Ryan SG, Sherman SL, Terry JC, et al. Startle disease, or hyperekplexia: response to clonazepam and assignment of the gene (STHE) to chromosome 5q by linkage analysis. *Ann Neuro* 1992; 31: 663-668.
 - 37.- Tijssen MA, Schoemaker HC, Edelbroeck PJ, et al. The effects of clonazepam and vigabatrin in hyperekplexia. *J Neurol Sci* 1997; 149: 63-67.
 - 38.- Dooley JM, Andermann F. Startle disease or hyperekplexia: adolescent onset and response to valproate. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 126-127.
 - 39.- Scarcella A, Coppola G. Neonatal sporadic hyperekplexia: a rare and often unrecognized entity. *Brain Dev* 1997; 19: 226-228.
 - 40.- Jacobson PL, Messenheimer JA, Farmer TW. Treatment of intractable hiccups with valproic acid. *Neurology* 1981; 31: 1458-1460.
 - 41.- Ramirez FC, Graham DY. Treatment of intractable hiccup with baclofen: results of a double-blind randomized, controlled, cross-over study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1789-1791.
 - 42.- Stalnikowicz R, Fich A, Troudart T. Amitriptyline for intractable hiccups. *N Engl J Med* 1986; 315: 64-65.
 - 43.- Deuschl G, Mischke G, Schenck E, et al. Symptomatic and essential rhythmic palatal myoclonus. *Brain* 1990; 113: 1645-1672.
 - 44.- Ferro JM, Castro-Caldas A. Palatal myoclonus and carbamazepine. *Ann Neurol* 1981; 10: 402.
 - 45.- Jabbari B, Rosenberg M, Scherokman B, et al. Effectiveness of trihexyphenidyl against pendular nystagmus and palatal myoclonus: evidence of cholinergic dysfunction. *Mov Disord* 1987; 2: 93-98.
 - 46.- Bryce GE, Morrison MD. Botulinum toxin treatment of essential palatal myoclonus tinnitus. *J Otol* 1998; 27: 213-216.
 - 47.- Nasr A, Brown N. Palatal myoclonus responding to lamotrigine. *Seizure* 2002; 11: 136-137.

Trastornos de la postura en el eje axial y distonía en la enfermedad de Parkinson

E. Muñoz Farjas, J. J. Baiges Octavio

Servicio de Neurología.

Hospital de Tortosa Verge de la Cinta.

Tortosa (Tarragona)

RESUMEN. Uno de los rasgos del fenotipo de la enfermedad de Parkinson es una postura típica. A medida que la enfermedad progresa no es extraño apreciar alteraciones posturales y fenómenos distónicos, probablemente como consecuencia tanto de la progresión como del tratamiento. Estos pueden aparecer aislados o combinados entre sí. Los ganglios basales participan en la fisiología de la postura. *Palabras clave: enfermedad de Parkinson, distonía, camptocormia, flexión lateral, síndrome Pisa, síndrome de la “cabeza caída”.*

ABSTRACT. A typical posture is a very common symptom of Parkinson's disease. The progression of the disease and the treatment are associated with abnormal postures and dystonia. These problems may be appeared isolated or associated. The Basal Ganglia play an important role in the physiology of posture. *Key words: Parkinson's disease, dystonia, camptocormia, lateral flexion, Pisa syndrome, dropped head.*

La postura anormal forma parte del fenotipo de la enfermedad de Parkinson (EP), tal como definió J. Parkinson. La postura parkinsoniana típica o “normal” se caracteriza por una tendencia a inclinar cabeza y tronco hacia delante, los brazos se mantienen pegados al cuerpo (con flexión de codos, muñecas, y articulación metacarpofalángica, y extensión de las falanges), las manos están en aducción (por delante del cuerpo) y las rodillas en semiflexión, los tobillos presentan tendencia a la inversión, y los dedos del pie suelen estar flexionados, y el dedo gordo extendido. En esta revisión se abordarán diferentes alteraciones posturales en la EP, tanto axiales como de extremidades, que, por sus características, desbordan la postura “normal” descrita.

Algunas de ellas fueron descritas en los años 60 y 70, pero es en el momento actual cuando está poniéndose de moda su detección, porque son bastante resistentes al tratamiento habitual y merman la calidad de vida de los afectados (aspecto que ha cobrado mayor significación desde los años 90).

Alteraciones posturales en la enfermedad de Parkinson

La rigidez es, de entre todos los síntomas/signos de la EP, el que más se relaciona con las posturas anormales en el eje axial, fundamentalmente por dos circunstancias:

Primero, porque aunque la distribución de los síntomas de la EP varía en cada paciente, la rigidez axial es un síntoma bastante común en todos los casos en estados avanzados de la enfermedad, rigidez que condiciona posturas anormales, de todo tipo (ej: la flexión del tronco anterior, lateral o anterolateral, la flexión del cuello...).

Segundo, porque el tratamiento de la EP mejora notablemente la rigidez de las extremidades, pero poco la rigidez axial.

Los mecanismos del SN que controlan la postura no están claros, pero sí que se sabe que los ganglios basales juegan un importante papel en la fisiología de la postura^{1,2}. Así pues no resulta extraño que aparezcan posturas anormales en la EP. Se especula que las vías implicadas en las posturas anormales en la EP sean las vías no dopaminérgicas^{3,4}. No existe un consenso a la hora

Correspondencia

Elena Muñoz Farjas

Avda. Esplanetes – 43500 Tortosa (Tarragona)

E-mail: ELENAMUNOZ@terra.es

TABLA I Alteraciones posturales en la EP

- **1.- Camptocormia.**
- **2.- Síndrome de la “cabeza caída”.**
- **3.- Flexión lateral:**
 - Forma crónica.
 - Forma subcrónica (síndrome Pisa).
- **4.- Combinaciones de las anteriores.**

TABLA II Etiología de la camptocormia

- **Causas neurológicas:**
 - 1.- Síndromes extrapiramidales:
 - A) Parkinsonismos:
 - Enfermedad de Parkinson idiopática.
 - Parkinsonismo juvenil autonómico recesivo.
 - Atrofia multisistema.
 - Parkinsonismos atípicos.
 - B) Distonía.
 - 2.- Patología neuromuscular: miopatía focal aislada, miositis por cuerpos de inclusión, miopatía nemalínica.
 - 3.- Patología cerebrovascular.
- **Causas no neurológicas:**
 - Espondiloartrosis.
 - Iatrógena.
 - Paraneoplásica.
 - Psicógena...
- **Idiopática.**

de establecer qué núcleos están más implicados en el mantenimiento de la postura axial; hay trabajos publicados que localizan la disfunción a nivel del núcleo caudado, en determinadas regiones del núcleo pálido⁵, en el núcleo lenticular⁵, en el putamen y también en la porción dorsal del núcleo ventral posterolateral del tálamo⁶, en el cual el tronco se representa más específicamente. Probablemente sean el estriado y el pálido los que juegan un papel más importante en el mantenimiento de la postura.

Comentaremos las principales alteraciones posturales descritas en la EP (Tabla I).

Camptocormia

Definición

Se define como una marcada flexión de la columna toraco-lumbar (el tronco forma un ángulo con el suelo de entre 45° a 90°, en este caso estaría paralelo al suelo) que se incrementa durante la bipedestación/marcha y con determinadas actividades o posturas, y mejora sustancialmente o desaparece en sedestación/decúbito.

A pesar de que J. Parkinson ya hablaba de ella cuando describió la enfermedad que lleva su nombre, en 1817, se ha venido considerando

como una alteración rara en la EP, y ha sido más recientemente cuando se está despertando el interés en ella. Aunque no hay datos publicados, probablemente es más frecuente de lo que se pensaba.

Se han descrito múltiples etiologías tanto neurológicas como no neurológicas, con las cuales se plantea el diagnóstico diferencial (Tabla II). Entre las causas neurológicas se incluyen un importante número de enfermedades del sistema extrapiramidal, siendo la EP la causa más frecuente⁷. La camptocormia también se ha descrito en Parkinsonismo juvenil autonómico recesivo asociado con mutaciones del “gen Parkin”⁸.

Se suele presentar en estados avanzados de EP⁹, si bien puede aparecer como un síntoma precoz. Es más frecuente en los casos en que predomina la sintomatología hipocinético-rígida sobre la tremórica, de inicio asimétrico y de predominio axial, en los que existía buena respuesta a la levodopa, y que ya han desarrollado fluctuaciones motoras y síntomas disautonómicos⁷. En la exploración física de los casos afectados la fuerza en la musculatura paravertebral y abdominal es normal. No se aprecia una rigidez de la columna si la exploración se realiza en decúbito. No se suele apreciar asociación con el Síndrome de la “cabeza caída”, por lo que suponen que son 2 entidades separadas. No suele ocasionar dolor; no obstante, a la larga se acompaña de fenómenos osteoartrosicos, que sí causan dolor. Empeora con stress, fatiga, situaciones emocionalmente estresantes, bipedestación prolongada o marcha larga.

Patogenia

La patogenia no se conoce. Se describen diversas hipótesis:

- Algunos autores proponen que representa el estado final del amplio espectro de alteraciones posturales en EP^{10,11}. Mientras que la flexión del cuello es bastante típica de la Atrofia Multisistema y la extensión de la Parálisis Supranuclear Progresiva, en la EP se pueden presentar ambas deformidades en el cuello.

- Otros piensan que no es sino un síntoma de la enfermedad, la rigidez, que en este caso afectaría de manera llamativa a la musculatura paraespinal. En contra de esta hipótesis está el hecho de que no tendría por qué desaparecer en decúbito como sucede, y la escasa respuesta al tratamiento con levodopa.

- También se piensa que podría ser una distonía segmentaria¹², que se desencadena o exagera con determinadas acciones (marcha, bipedestación)^{9,13}, y mejora con los trucos sensoriales⁷.

- Se ha hablado mucho de que exista una

miopatía de los músculos implicados, lo cual viene avalado porque se han identificado en biopsias musculares de pacientes afectados cambios compatibles con miopatía focal de los músculos paraespinales¹⁴; de hecho, algunos autores piensan que no debe asumirse que la camptocormia sea causada por un movimiento anormal hasta que no se descarten enfermedades neuromusculares asociadas en esos pacientes. Sin embargo, la exploración física no revela debilidad de la musculatura implicada y no todos los autores encuentran hallazgos en el electromiograma compatibles con esta sospecha. Es probable que los músculos sí tengan cambios miopáticos como consecuencia de la postura anormal y de los continuos estiramientos y contracciones a los que están sometidos los músculos implicados.

- Por último, también se ha achacado a la espondiloartrosis degenerativa de la columna, pero no parece tanto la causa de esta alteración, sino más bien la consecuencia de la postura mantenida, generalmente en sujetos en edades avanzadas que ya tienen cambios osteoarticulares propios de su edad. Por otro lado, si ésta fuese la causa, no mejoraría en decúbito.

Se habla de que se produce una depleción dopaminérgica que induce cambios funcionales en la organización de los tractos córtico y reticuloespinales, y que contribuye a acentuar la rigidez axial. La rigidez de los músculos flexores de la columna conlleva poco uso de los extensores que se tornan atróficos. La rigidez mantenida, unida a la espondiloartrosis, puede causar deformidades espinales fijas, e incluso comprensión de vías nerviosas.

Tratamiento

En relación al tratamiento, el aspecto fundamental es su detección precoz para introducir los tratamientos paliativos y evitar deformidades articulares¹⁵.

Los fármacos que se usan habitualmente en el tratamiento de la EP (levodopa, agonistas dopaminérgicos, amantadina) y de la rigidez (antispásticos, toxina botulínica) no parecen mejorar este síntoma. Se recomienda fisioterapia pasiva y activa, y el uso de corsets correctivos, como medidas paliativas. Hay casos que han mejorado con la cirugía (estimulación subtalámica bilateral, palidotomía)¹⁶, pero no siempre⁷.

Síndrome de la "Cabeza caída"

"Cabeza caída" sería la traducción literal del término anglosajón "Dropped head", que comparte con éste la expresividad gráfica. Este término fue usado por primera vez a finales del siglo XIX

en relación a enfermedades endémicas (Enfermedad de Gerlier, Kubisagari en Japón), aunque, y como en el caso de la camptocormia, J. Parkinson ya lo describía en 1817.

Definición

Se podría definir como una flexión anterior del cuello (anterocólix) secundario a la flexión de los músculos flexores del cuello, que se presenta como una tendencia a acercarse la barbilla al esternón.

Se ha descrito en varias enfermedades neurológicas (Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, Miositis por cuerpos de inclusión, Miopatía nemalínica de inicio en el adulto, Miastenia gravis...); entre ellas, los parkinsonismos. También se encuentra en personas ancianas normales como una Miopatía no inflamatoria que afecta a los músculos extensores del cuello, entidad denominada como Miopatía aislada de los músculos extensores del cuello^{17,18}, que afecta en menor medida a los músculos de los hombros y músculos proximales del brazo. Se trata de una entidad relativamente benigna de inicio subagudo o crónico, que no mejora pero tampoco tiende a progresar.

La primera asociación entre esta entidad y los parkinsonismos, en concreto con la Atrofia multisistémica, la hizo Quinn¹⁹ (1989). Este autor hablaba de un desproporcionado anterocólix, que afectaba a más de la mitad de los casos; se desarrollaba en estadios medios o tardíos de la enfermedad, generalmente de forma subaguda. La asociación con otros síntomas, como la alteración del lenguaje, y de la deglución, dificulta notablemente la comunicación (verbal y no verbal), determinando un importante menoscabo de la calidad de vida del paciente. Diferentes autores^{19,20} exponen que esta postura tan "exagerada" raramente se ve en EP, donde la anteflexión cervical es una postura bastante proporcionada. Quizás un buen método para diferenciar la "cabeza caída" de una anteflexión habitual en la EP sea establecer una medida del ángulo de anteflexión, fijando en 50° el límite para separarlas²¹.

Su incidencia no está bien estudiada; se citan cifras entre 5-6%. Se ha descrito un predominio femenino. Este signo suele aparecer a los $5,4 \pm 4,3$ años del inicio de la enfermedad. Parece que es más frecuente en casos que debutaron con rigidez y acinesia^{20,22,23}.

Patogenia

Respecto a la patogenia, probablemente es heterogénea, y se barajan dos mecanismos fisiopatológicos:

- Distonía de los músculos flexores del cuello,

fundamentalmente del esternocleidomastoideo, que fijan la postura en flexión dificultando la extensión. A favor de este mecanismo está su desencadenamiento al asociar al tratamiento agonistas dopaminérgicos. Sin embargo, mejora con levodopa, quizás por la diferente sensibilidad de los músculos a la dopamina y a los agonistas dopaminérgicos^{20, 24}.

- Debilidad de los músculos extensores del cuello, quizás asociado a la Miopatía aislada de los músculos del cuello; Kats et al.¹⁷ especulan que los continuos mecanismos de estiramiento muscular producen un daño tisular y secundariamente un proceso inflamatorio restringido a la musculatura extensora del cuello.

Tratamiento

- Como en el caso de la camptocormia, lo principal es la prevención. Es recomendable detectarlo precozmente para iniciar el tratamiento y evitar el daño muscular irreversible.

- En los casos en los que la causa probable es la introducción en el tratamiento de agonistas dopaminérgicos, se deben suspender. Se preferirá el tratamiento con levodopa.

- En los casos en los que se confirme un incremento de la actividad tónica de los músculos flexores del cuello, en especial el esternocleidomastoideo, se puede plantear un bloqueo muscular con lidocaína y etanol²⁵, que reducen la actividad muscular sin producir debilidad. Estos agentes se han mostrado más eficaces que la toxina botulínica, cuya aplicación causa debilidad y disfagia. Esta diferencia de respuesta se debe a que los primeros actúan a nivel de los terminales gamma, mientras que la toxina botulínica bloquea principalmente los terminales alfa.

- La cirugía (estimulación cerebral profunda) se ha mostrado eficaz en mejorar este signo, siempre que no se haya desarrollado ya un daño muscular.

Flexión lateral

Definición

Se define como una desviación lateral de la columna, que provoca una escoliosis.

A pesar de ser muy frecuente, en la EP (se aprecia entre el 80-95%²⁶ de los casos) no se describió como tal hasta 1975²⁷, y en los años posteriores no se han publicado muchos artículos referentes a ésta.

Tipos

- Forma crónica: de inicio insidioso, tiene un empeoramiento gradual en relación con la progresión de la enfermedad. Parece existir una

correlación significativa entre la dirección de la desviación postural y el lado de inicio de los síntomas mayores de la EP -la concavidad de la escoliosis suele ser contralateral al lado de inicio de los síntomas mayores de la EP-. Generalmente, se asocia con una flexión anterior del tronco.

- Forma subcrónica^{28, 29}: aparece de forma subaguda y empeora rápidamente en pocos meses. La alteración postural es más marcada que en la forma crónica. Clínicamente es similar al llamado síndrome Pisa (término usado en pacientes psicogerítricos). El síndrome Pisa es un tipo de distonía iatrogénica atípica, aguda o tardía. Se ha descrito asociada a neurolépticos, pero también a antipsicóticos atípicos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, antieméticos, litio, benzodiazepinas y tiaprida. Se caracteriza por una flexión lateral, tónica, y rotación del tronco, de tal modo que los pacientes tienden a girarse en la dirección opuesta a la que quieren ir, sin afectación de otras partes del cuerpo. Empeora durante la marcha. Es reversible al suspender el fármaco que la desencadena, y mejora con anticolinérgicos, si bien hay sujetos respondedores y no respondedores³⁰. Se cree que la causa es un desbalance colinérgico-dopaminérgico, o interacciones entre noradrenalina-serotonina-dopamina³¹. En la EP se ha descrito secundaria al tratamiento con agonistas dopaminérgicos: pergolida²⁸ -resolución tras la suspensión- y con Pramipexole²⁹ -no resolución tras suspensión-, y con otros agonistas dopaminérgicos²⁶. No se debe usar el término síndrome Pisa de forma indiscriminada para definir todos los tipos de flexión lateral en EP.

Patogenia

Desde el punto de vista patogénico se podría especular que:

- La forma crónica se trataría de una consecuencia de la rigidez axial propia de la EP, que se acentúa en fases avanzadas de la enfermedad y que, como hemos comentado, responde mal al tratamiento habitual de la enfermedad.

- Y la forma subcrónica se trataría de una distonía de los músculos paraespinales secundaria a iatrogenia aguda o como complicación del tratamiento crónico de la EP, que se sumaría al incremento de la rigidez propia de la EP. Se ha descrito como una distonía axial en *off* o por deterioro de fin de dosis³².

Tratamiento

- Como en el resto de las alteraciones citadas, lo principal es prevenir su desarrollo; y si ha

aparecido, frenar su progresión, fundamentalmente para evitar el desarrollo de deformidades en la columna.

- En los casos en los que sea secundario a la introducción de un agonista dopaminérgico, habría que suspenderlo o cambiarlo.

- Si se considera que se trata de una distonía en off o por deterioro fin de dosis, se aplicaría el tratamiento pertinente.

- También en este caso la cirugía se ha mostrado eficaz en controlarla.

Generalidades

Uno de los fenómenos que bien puede contribuir al desarrollo de estas alteraciones posturales es la falta de percepción de estos pacientes de los cambios posturales, con la secundaria dificultad para determinar la posición del cuerpo en el espacio. La falta de conciencia de la postura anormal podría relacionarse con una alteración de imagen corporal, entendida como la imagen que cada uno tiene de su cuerpo en el espacio. Se especula que la postura anormal en el espacio y la falta de conciencia de esta alteración se deben a las alteraciones en la memoria de la imagen corporal. Ya en 1964³³ se comentaba que la capacidad para determinar la postura en el espacio en la EP no sólo es el resultado de la postura anormal mantenida, sino una alteración que causa la propia EP.

La división en los diferentes tipos de posturas anormales es más académica que real; en muchos casos, las alteraciones se suman, determinando posturas más complejas que las descritas. Algunos autores hablan de que la camptocormia, la flexión lateral subcrónica (síndrome Pisa) y el anterocólix son un continuo del mismo fenómeno motor, y se trataría de una forma de distonía axial inusual¹⁶.

Distonía en EP

Hablar de distonía en EP idiopática es hablar sobre todo de las complicaciones del tratamiento crónico, lo cual no quiere decir que no se presente en sujetos sin tratar. Comentaremos los diferentes tipos de distonía que se pueden presentar en la EP según el tratamiento (Tabla III).

Distonía en EP no tratada

Se trata de un fenómeno raro; de hecho, su presencia de forma precoz en el contexto de un síndrome extrapiramidal nos debe hacer pensar en otros cuadros extrapiramidales, como Parálisis Supranuclear Progresiva, Atrofia Multisistema o Degeneración corticobasal gangliónica^{34, 35}. Podemos diferenciar entre:

TABLA III Distonía en la enfermedad de Parkinson

<p>■ 1.- Distonía en pacientes no tratados farmacológicamente:</p> <p>A) Típica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Blefarospasmo. - Distonía oromandibular. - Tortícolis. - Otras. <p>B) Atípica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Calambre del escribiente parkinsoniano. - Anismo. - Pie/mano estriatal. - Camptocormia. <p>C) Distonía en la EP juvenil.</p>
<p>■ 2.- Distonía en pacientes tratados farmacológicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Distonía en off. - Distonía en pico de dosis. - Distonía bifásica. - Camptocormia. - Otras alteraciones posturales.
<p>■ 3.- Distonía en pacientes tratados quirúrgicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> A) reacciones distónicas agudas (durante la intervención). B) Distonía en pacientes tratados de forma crónica.

A) Formas típicas: distonías generalmente focales que debutan antes del inicio de la clínica típica parkinsoniana, con un periodo de latencia entre 1 a 25 años (media de 10 años). Clínicamente son indiferenciables de la distonía clásica (blefarospasmo, distonía oromandibular, tortícolis...). La respuesta al tratamiento con levodopa/agonistas dopaminérgicos es irregular, a diferencia de la Distonía-Parkinson sensible a la levodopa³⁵.

B) Formas atípicas: se trata de distonías focales y segmentarias, con rasgos clínicos que las diferencian de la distonía clásica. En este grupo se citan:

1.- Calambre del escribiente³⁵.

2.- Anismo: la distonía afecta a la musculatura estriada del suelo pélvico, especialmente músculo puborectal, y a la musculatura del esfínter interno y externo. Su presencia favorece el estreñimiento.

3.- Pie/mano estriatal: son contracturas distónicas del pie o de la mano, que se traducen en deformidades dolorosas³⁶.

4.- Camptocormia.

C) Distonía en la EP de inicio juvenil: entre el 14 al 50%³⁷, según las series, debutan con distonía. La frecuencia más alta corresponde a la mutación del gen PARK-2, que explica más de la mitad de los casos de Parkinsonismo juvenil. La forma más habitual de presentación es la distonía cinesigénica del pie³⁸; también se ha descrito distonía en la mano, hemidistonía^{39, 37}, blefaros-

pasmo y laterocolis⁴⁰, estos últimos más asociados con las mutaciones del gen DJ-1 (PARK-7) y PINK-1 (PARK-6).

Distonía en EP tratada farmacológicamente

Es una de las complicaciones motoras más habituales del tratamiento crónico con levodopa/agonistas dopaminérgicos. Hasta el 30% de los pacientes EP tratados de forma crónica⁴¹ presentan distonía en periodo *off*, la más frecuente, que clínicamente se suele manifestar como distonía matutina del pie. También están descritas la distonía en pico de dosis (afecta generalmente el cuello y la cara) y la distonía bifásica (suele afectar extremidades, especialmente las inferiores, tanto a nivel proximal como distal). Dentro de este apartado se podría incluir también la camptocormia y las otras alteraciones posturales, que, como hemos visto en la sección previa, se sospecha que puedan ser fenómenos distónicos, si bien son necesarios estudios para confirmarlo. En los casos EP determinados genéticamente es habitual que la distonía aparezca precozmente tras el inicio del tratamiento con levodopa. El abordaje terapéutico de la distonía en *off* puede ser:

A) Farmacológico: añadir dosis de levodopa, usar fórmulas de liberación retardada, agonistas dopaminérgicos, incluidos los de vida media prolongada, y tratamiento sintomático (litio, baclofén, toxina botulínica)...

B) Quirúrgico: la estimulación del núcleo subtalámico mejora el 90% en los pacientes intervenidos⁴².

Distonía en EP tratada quirúrgicamente

Una de las indicaciones de la cirugía en la EP es reducir la distonía, que a su vez se puede convertir en un efecto adverso de la misma. La verdadera incidencia de este efecto adverso no está clara porque en muchas publicaciones no se menciona o posiblemente se incluye bajo el término general de discinesia. Pueden ser:

A) Reacciones agudas distónicas durante la implantación de los electrodos (desviación oculomotora tónica y hemiespasmo facial asociado o no a distonía de mano o pie), síntomas que

ayudan a determinar el punto que se está estimulando⁴³.

B) Distonía en pacientes de EP sometidos a una estimulación crónica bilateral del núcleo pálido. Se han descrito: blefarospasmo, apraxia de la apertura palpebral (ALO)^{44, 45} y distonía de extremidades⁴⁶ (clínicamente similares a contracciones tetánicas). El tratamiento pasa por ajustar los parámetros de estimulación, o por los fármacos habituales en el tratamiento de la distonía, como la toxina botulínica.

Conclusiones

- No debiera ser una novedad hablar de estas alteraciones posturales; en la primera descripción de enfermedad de Parkinson ya se hablaba de ellas, si bien no se las denominaba específicamente.

- Una cosa es la postura típica de la EP y otra es la "exageración de esta postura". Sería deseable establecer dónde está el límite entre lo normal dentro de la patología y lo anormal.

- Probablemente los ganglios basales interviene en el mantenimiento correcto de la postura erecta, por eso gran parte de la patología que asienta a este nivel cursa con alteraciones posturales en diferentes grados.

- Tanto las alteraciones posturales como la distonía pueden ser síntomas secundarios a la propia evolución de la enfermedad y/o de naturaleza iatrógena.

- La prevención es el mejor tratamiento para evitar su desarrollo ya que responden mal a los tratamientos convencionales y menoscaban la calidad de vida de los pacientes.

- La irregular respuesta al tratamiento convencional de la EP de las alteraciones posturales nos hace pensar que estamos ante síntomas no dopaminérgicos.

- Estas alteraciones posturales no son síntomas exclusivos de la EP, se han descrito en otras entidades neurológicas y no neurológicas.

- Las alteraciones posturales pueden encontrarse aisladas, combinadas entre sí y con fenómenos distónicos.

BIBLIOGRAFÍA

- | | |
|---|---|
| <p>■ 1.- Dietz V, Berger W, Horstman GA. Posture in Parkinson's disease: impairment of reflexes and programming. <i>Ann Neurol</i> 1998; 24: 660-669.</p> <p>■ 2.- Horak FB, Nutt JG, Nashner LU. Postural inflexibi-</p> | <p>ty in parkinsonian subjects. <i>J Neurol Sci</i> 1996; 111: 46-58.</p> <p>■ 3.- Djaldetti R, Hellmann M, Relamed E. Bent knees and tiptoeing: late manifestations of end-stage</p> |
|---|---|

- Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 1325-1328.
- 4.- Umapathi T, Chaudhury V, Cornblath D, et al. Head drop and camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 683-686.
 - 5.- Nieves AV, Migasaki JU, Lang AE. Acute onset dystonic camptocormia caused by lenticular lesions. *Mov Disord* 2001; 16: 177-180.
 - 6.- Kim J. Restricted nonacral sensory syndrome. *Stroke* 1996; 27: 988-990.
 - 7.- Shaheda N, Azher, Joseh Jankovic. Camptocormia: Pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology* 2005; 65: 355-359.
 - 8.- Inzelberg R, Hattori N, Nisipeanu P, et al. Camptocormia, axial dystonia, and parkinsonism: phenotypic heterogeneity of a parkin mutation. *Neurology* 2003; 60: 1393-1394.
 - 9.- Djaldetti R, Mosberg-Galilli R, Sroka H, et al. Camptocormia (bent spine) in patients with Parkinson's disease-characterization and posible pathogenesis o fan inusual phenomenon. *Mov Disord* 1999; 14: 443-447.
 - 10.- Djaldetti R, Hellmann M, Relamed E. Bent Knees and tiptoeng: late manifestations of end-stage Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 1325-1328.
 - 11.- Jankovic J, Tintner R. Dystonia and parkinsonism. *Parkinson Dis Relat Disord* 2001; 8: 109-121.
 - 12.- Slaurek J, Derejks M, Lass P. Camptocormia as a form of dystonia in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2003; 10: 107-108.
 - 13.- Holler I, Dirnbeger G, Pirker W, et al. Capmtocormia in idiopathic Parkinson's disease: [(123)I] beta-CIT SPECT and clinical characteristics. *Eur Neurol* 2003; 50: 118-120.
 - 14.- Shabitz WR, Glatz K, Schuhan C, et al. Severe forward flexion of the trunk in Parkinson's disese: focal myopathy of the paraespinal muscles mimicking camptocormia. *Mov Disord* 2003; 18: 408-414.
 - 15.- Lepoutre AC, Devos D, Blanchard-Dauphin A, et al. A specific clinical pattern of camptocormia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77 (11): 1229-1234.
 - 16.- Slawek J, Derejko M, Lass P, Dubaniewicz M. Camptocormia or Pisa syndrome in multiple system atrophy. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108 (7): 699-704.
 - 17.- Katz JS, Wolfe GI, Burns DK, et al. Isolated neck extensor myopathy: a common cause of dropped head syndrome. *Neurology* 1996; 46: 917-921.
 - 18.- Suarez GA, Nelly JJ. The dropped head syndrome. *Neurology* 1992; 42: 1625-1627.
 - 19.- Quinn N. Disproportionate anterocollis in multiple system atrophy. *Lancet* 1989; 333: 844.
 - 20.- Fujimoto K. Dropped head in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253 (7): 21-26.
 - 21.- Hishida R, Fujimoto K, Kawakani T, Nakano I. Anterocollis and anteflexion in Parkinson's disease. 10th Internacional Congress of Parkinson's dosease and Movement disorders, Kyoto, Japan, 2006, p 539.
 - 22.- Kashiwara K, Ohno M, Tomita S. Dropped head syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21 (8): 1213-1216.
 - 23.- Yamada H, Katayama Y, Yamamoto T. Parkinson's disease and dropped head (Abstr). *Rinsho Shinkeigaku* 2003; 43: 955.
 - 24.- Horiuchi M, Uehara K, Kamo T, et al. A case of elderly onset Parkinson's disease complicated by dropped head syndrome. *Jpn J Geriat* 2001; 38: 693-695.
 - 25.- Yoshiyama Y, Takama J, Hattori T. The dropped head sign in parkinsonism. *J Neurol Sci* 1999; 167: 22-25.
 - 26.- Yokochi F. Lateral flexion on Parkinson's disease and Pisa syndrome. *J Neurol* 2006; 253 (7): 17-20.
 - 27.- Duvoisin RC, Marsden CD. Note on the scoliosis of Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38 (8): 787-793.
 - 28.- Cannas A, Solla P, Floris G, et al. Reversible Pisa syndrome in Parkinson's disease during treatment with Pergolide: a case report. *Clin Neuropharm* 2005; 28 (5): 252.
 - 29.- Gambarin M, Antonini A, Moretto G, et al. Pisa syndrome without neuroleptic exposure in a patient with Parkinson's disease: a case report. *Mov Disord* 2006; 21 (2): 270-273.
 - 30.- Suzuki T, Hori T, Baba A, et al. Effectiveness of anticholinergics and neuroleptic dose reduction on neuroleptic-induced pleurothotonus (the Pisa syndrome). *J Clin Psychopharm* 1999; 19 (3): 277-280.
 - 31.- Villarejo A, Camacho A, Garcia-Ramos R, et al. Cholinergic-dopaminergic imbalance in Pisa Syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26 (3): 119-121.
 - 32.- Kim JS, Park JW, Chung SV, et al. Pisa syndrome as a motor complication of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13 (2): 126-128.
 - 33.- Dproctor F, Rilkan M, Cooper IS, et al. Judgment of visual and postural vertical by parkinsonian patients. *Neurology* 1964; 14: 287-293.
 - 34.- Rivest J, Quinn N, Marsden CD. Dystonia in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1990; 40: 1571-1578.
 - 35.- Quinn NP. Parkinsonism and dystonia, pseudoparkinsonism and pseudodystonia. *Adv neurol* 1993; 60: 540-543.
 - 36.- Ashour R, Tintner R, Jankovic J. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 423-431.
 - 37.- Quinn 1993, Gershanik OS, Leist A. Juvenile onset Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987; 45: 213-216.

- 38.- Lees AJ, Hardie RJ, Stern GM. Kinesigenic foot dystonia as a presenting feature of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 885.
- 39.- Gershanik Y, Giba WR, Lees AJ. A comparison of clinical and pathological features of young and old-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1988; 38: 1402-1406.
- 40.- Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003; 299: 256-259.
- 41.- Kidrom D, Relamed E. Forms of dystonia in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37: 1009-1011.
- 42.- Krack P, Pollack P, Limousin P, et al. From off-period dystonia to peca-dose chorea. The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain* 1999; 122: 1133-1146.
- 43.- Rodríguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE: Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005; 128: 2240-2249.
- 44.- Krack P, Marion MH. "Apraxia of lid opening", a focal eyelid dystonia: clinical study of 32 patients. *Mov Disord* 1994; 9: 610-615.
- 45.- Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1105-1111.
- 46.- Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1925-1934.

Alteraciones del sistema nervioso autónomo en la enfermedad de Parkinson

José M. Arbelo González, Oswaldo Lorenzo Betancor, Rocío Malo de Molina, Naira García García

Servicio de Neurología.

Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

Las Palmas de Gran Canaria.

RESUMEN. Las alteraciones del sistema nervioso autónomo en la enfermedad de Parkinson pueden aparecer a lo largo de la evolución de la enfermedad en más de un 90% de los pacientes. El espectro de manifestaciones clínicas incluye alteraciones gastrointestinales, cardiovasculares, genitourinarias y de la termorregulación. El presente artículo pretende hacer una revisión de los datos publicados en los diez últimos años sobre estas alteraciones para dar una visión global de los problemas que producen en los pacientes con enfermedad de Parkinson. Además, trata de proporcionar una serie de medidas generales que se deben adoptar ante la aparición de los primeros síntomas y revisa los tratamientos existentes en la actualidad para cada una de las manifestaciones clínicas específicas. **Palabras clave:** enfermedad de Parkinson, disautonomía, fallo autonómico primario, sistema nervioso autónomo.

ABSTRACT. The dysfunction of the autonomic nervous system in Parkinson's disease appears throughout the evolution of the disease in more than 90% of the patients. The clinical manifestations include disorders of gastrointestinal, cardiovascular and genitourinary systems as well as thermoregulation. The present article reviews the data published in the last ten years concerning this topic. The aim is to give a global scope of these alterations and provide a guide of general measures to be adopted when the first symptoms appear. Furthermore it reviews the existing treatments for each one of the specific clinical manifestations. **Key words:** Parkinson's disease, dysautonomia, primary autonomic failure, autonomic nervous system.

Correspondencia

José M. Arbelo González

Servicio de Neurología – Hospital Universitario Insular de Gran Canaria

Avenida Marítima del Sur s/n – 35016 Las Palmas de Gran Canaria

E-mail: jmarbelo@gmail.com

Generalmente se considera que la mayoría de los problemas de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) son consecuencia de las manifestaciones motoras de la enfermedad, ya sea en forma de temblor, lentitud, rigidez, dificultad para la marcha, desequilibrio, etc. Sin embargo, las manifestaciones no motoras juegan un papel muy importante en la calidad de vida de los pacientes. Dentro de este grupo de manifestaciones se incluyen los trastornos cognitivos, psiquiátricos, del sistema autónomo, del sueño y sensitivos.

En la revisión actual se pretende dar una visión general de los trastornos autonómicos que presentan los pacientes con EP, qué medidas generales podemos adoptar para tratarlos y qué tratamientos farmacológicos pueden ser útiles para su manejo en fases avanzadas.

Los síntomas no motores aparecen en más del 50% de los pacientes con EP en relación con los estados *off* de medicación y pueden empeorar con la medicación antiparkinsoniana¹. Hay que destacar que al menos un tercio de los pacientes pueden encontrar que sus síntomas no motores son tan incapacitantes como las manifestaciones motoras de su enfermedad¹.

Ayudar a los pacientes a hacer frente a los síntomas no motores es importante para mejorar su calidad de vida y reducir la carga que supone la enfermedad. A pesar de que se consideran una manifestación tardía de la EP, los síntomas no motores pueden aparecer en los estadios iniciales de la enfermedad. El clínico se ve obligado a buscar de forma activa estos síntomas en los pacientes, pues habitualmente éstos no los comentan por no saber que forman parte de su enfermedad.

Métodos

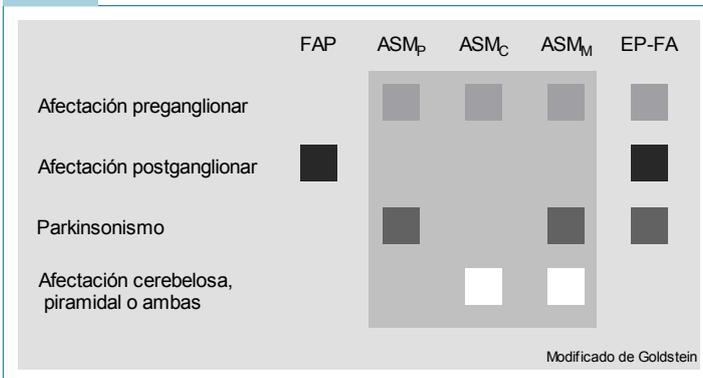
Las referencias que se han utilizado para elaborar este artículo se localizaron mediante la búsqueda en PubMed de las revisiones bibliográficas publicadas desde enero de 1997 hasta diciembre de 2006 que contuviesen entre sus términos clave "Parkinson's disease", "dysautonomia" y "primary autonomic failure". Algunos artículos se localizaron a través de la bibliografía citada en estas revisiones. Se seleccionaron tan sólo las publicaciones en inglés. Además, se emplearon diversos libros publicados durante este

FIGURA 1



Clasificación clínica del fallo autonómico primario. El fallo autonómico puro (FAP) presenta afectación autonómica sin signos neurodegenerativos. La atrofia multisistema (AMS) presenta formas parkinsonianas (ASM_p), cerebelosas (ASM_c) y mixtas (ASM_M). La enfermedad de Parkinson con fallo autonómico (EP-FA) puede ser difícil de distinguir clínicamente de la forma de AMS de predominio parkinsoniano [de Goldstein D.⁶; con permiso del autor].

FIGURA 2



Clasificación patofisiológica propuesta del fallo autonómico primario. De acuerdo con este esquema, la EP con fallo autonómico (EP-FA) presenta afectación postganglionar, simpática y noradrenérgica, mientras que la forma de predominio parkinsoniano de ASM (ASMP) tiene intacto este sistema [de Goldstein D.⁶; con permiso del autor].

mismo periodo de tiempo sobre la EP y otros trastornos del movimiento.

Diferencias entre enfermedad de Parkinson (EP), atrofia multisistema (AMS) y fallo autonómico puro

Existen tres entidades neurodegenerativas de etiología incierta que producen un fallo autonómico primario. Se trata del fallo autonómico puro, la EP y la AMS (Figura 1).

El fallo autonómico puro es una enfermedad esporádica degenerativa del sistema nervioso autónomo, que no presenta manifestaciones motoras. Se trata de una enfermedad lentamente progresiva y tiene una supervivencia más prolon-

gada que la AMS. La afectación en esta enfermedad se produce como resultado de la degeneración de las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas (Figura 2). Los síntomas iniciales son la intolerancia ortostática y las alteraciones genitourinarias, como la retención urinaria y la incontinencia, disfunción eréctil y dificultad eyaculatoria. También pueden aparecer síntomas gastrointestinales, ojos y boca seca, anhidrosis, dificultad en la acomodación que produce visión borrosa y fotosensibilidad².

En la EP la afectación autonómica se acompaña de alteraciones del movimiento de origen extrapiramidal. La disfunción autonómica en estos pacientes raramente es tan aguda como la de los pacientes con AMS. En general, aparece en estadios avanzados de la enfermedad y se asocia a menudo con el tratamiento con levodopa y con agonistas dopaminérgicos. La disfunción autonómica en este caso es tanto pre como posganglionar (Figura 2). Es característica de la EP la intensa afectación de la inervación simpática del miocardio y la presencia de cuerpos de Lewy, tanto en las neuronas centrales como en las autonómicas periféricas².

En la AMS, la disfunción autonómica se asocia con parkinsonismo y un déficit cerebeloso y piramidal en diferentes grados³. Los signos de disfunción autonómica incluyen hipotensión ortostática, disfunción eréctil, hipomotilidad intestinal e incontinencia urinaria por denervación del esfínter urinario externo. En este caso, la disfunción autonómica se debe a la degeneración y muerte de las neuronas preganglionares autonómicas en el tronco encefálico y la médula espinal (Figura 2). Los pacientes con AMS muestran inervación simpática cardíaca normal en los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) cardíacos, que confirman la hipótesis de que la disfunción autonómica está causada por lesiones del SNC y por la falta de estimulación de las neuronas autonómicas posganglionares periféricas, que parecen estar intactas. Es importante destacar que en la AMS no existen cuerpos de Lewy, mientras que éstos sí están presentes tanto en la EP como en el fallo autonómico puro².

En la práctica clínica existen dos problemas fundamentales a la hora del diagnóstico diferencial entre las tres entidades. En primer lugar, no se puede determinar si un paciente en el que se supone un fallo autonómico puro por presentar exclusivamente afectación del sistema autónomo desarrollará a largo plazo afectación neuronal no autonómica que determine una AMS. Por otra parte, es difícil determinar si un paciente con afectación del sistema autonómico y parkinsonismo presenta una EP o una AMS⁴.

Desde un punto de vista clínico, la bradicinesia y la rigidez en la AMS suele tener un inicio bilateral y no suele haber temblor. Además, en los pacientes con AMS pueden aparecer otros déficits neurológicos, como la afectación cerebelosa y piramidal⁵.

Otro dato orientativo desde el punto de vista clínico para diferenciar entre ambas entidades es la monitorización de la respuesta de los pacientes cuando se administra levodopa. En la EP, la levodopa produce una mejoría rápida de las alteraciones del movimiento, mientras que en la AMS la adición de levodopa al tratamiento generalmente produce mínimos cambios clínicos o ninguno. Sin embargo, estas diferencias no constituyen un dato definitivo, pues hay un pequeño número de pacientes con AMS que pueden presentar mejoría de la sintomatología motora con la levodopa, aunque ésta suele ser transitoria^{5,6}.

Manifestaciones autonómicas en pacientes con enfermedad de Parkinson

Se ha estimado que a lo largo del curso de la enfermedad más de un 90% de los pacientes con EP presentan síntomas relacionados con un fallo del sistema nervioso autónomo, que determinan un empeoramiento en la calidad de vida de estos pacientes. La severidad de los síntomas es moderada si lo comparamos con los enfermos con atrofia multisistema (AMS), pero pueden llegar a producir una situación muy discapacitante en algunos pacientes con EP. Existen evidencias que sugieren que la neurodegeneración producida por la propia EP es la desencadenante de los síntomas autonómicos.

Sin embargo, hay que considerar que existen otros factores desencadenantes, como pueden ser los efectos secundarios de algunos fármacos antiparkinsonianos. Además, el propio envejecimiento condiciona la aparición de nuevas alteraciones del sistema autonómico.

Actualmente se considera que el sistema nervioso autónomo está formado, al menos, por cinco componentes diferentes: entérico, colinérgico parasimpático, colinérgico simpático, noradrenérgico simpático y hormonal adrenomedular. El fallo de cada componente específico produce una serie de manifestaciones clínicas características. La afectación del sistema colinérgico parasimpático se manifiesta como estreñimiento, boca seca, retención urinaria y disfunción eréctil en los hombres. El fallo del sistema colinérgico simpático se traduce en una disminución de la sudoración. Por otra parte, la afectación simpática noradrenérgica produce hipotensión ortostática⁶.

TABLA I Manifestaciones frecuentes asociadas con la afectación del sistema nervioso autónomo en la EP*

<p>■ Alteraciones gastrointestinales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estreñimiento. - Disfagia. - Reflujo gastroesofágico. - Dolor abdominal. - Saciedad precoz, náuseas y vómitos. - Salivación excesiva (secundario a la disfagia). <p>■ Alteraciones cardiovasculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipotensión ortostática. - Hipotensión posprandial. <p>■ Alteraciones genitourinarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incontinencia urinaria, acompañada frecuentemente de excesiva frecuencia miccional, urgencia miccional y sensación de estar húmedo. - Retención urinaria, con menor fuerza en el flujo miccional, emisión intermitente de orina y sensación de vacío incompleto de la vejiga. - Disfunción sexual. <p>■ Alteración de la termorregulación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sudoración excesiva, hiperhidrosis. - Anhidrosis. - Intolerancia al frío o al calor. - Hipotermia accidental.

*Modificado de Dewey RB⁶⁰.

El hecho de que en la EP aparezcan síntomas como estreñimiento, incontinencia urinaria, ortostatismo o mareo posprandial, calor o intolerancia al frío, y signos como la disminución de los ruidos gastrointestinales y la hipotensión ortostática, hacen pensar que la afectación del sistema autónomo en los pacientes con EP se debe al fallo o desregulación de más de un componente del sistema nervioso autónomo.

El espectro de manifestaciones que puede producir la alteración del sistema nervioso autónomo aparece recogido en la Tabla I e incluye alteraciones gastrointestinales, cardiovasculares, genitourinarias y disfunción de la termorregulación.

El tratamiento de la disfunción autonómica debe iniciarse con medidas no farmacológicas y continuar con la introducción de fármacos de forma paulatina cuando la discapacidad que generen estas manifestaciones así lo requiera.

El reconocimiento precoz y el tratamiento de estas manifestaciones es importante para preservar en todo lo posible una buena calidad de vida y reducir el riesgo de efectos adversos.

Trastornos gastrointestinales

En los pacientes con EP pueden ocurrir múltiples trastornos gastrointestinales que, en la práctica clínica, pueden afectar a cualquier parte del tubo digestivo.

Estreñimiento y disminución de la motilidad gástrica

El estreñimiento y la disminución de la motilidad gástrica son manifestaciones frecuentes en los pacientes con EP. Más de un 60% de los pacientes refiere tener alguna dificultad defecatoria. Además, el estreñimiento puede preceder a la aparición de los síntomas motores varios años^{7, 8}. Su etiología es multifactorial y está relacionada con la propia enfermedad, la toma de medicamentos, una reducida ingesta de líquidos y un tránsito colónico prolongado.

Como medidas no farmacológicas se debe aumentar la cantidad de fibra en la dieta, aumentar la ingesta de líquidos y realizar ejercicio de forma regular.

El siguiente paso consistiría en intentar retirar los fármacos anticolinérgicos si es posible o administrarlos de forma intermitente. Se pueden utilizar como terapia concomitante reblandecedores de las heces (docusato sódico), laxantes osmóticos (lactulosa, leche de magnesio), laxantes estimulantes (bisacodilo) o enemas acuosos o minerales. Si estas medidas no son efectivas, habrá que pasar a las estrategias farmacológicas activas.

La cisaprida, un derivado benzamídico con efecto procinético por su acción liberadora de acetilcolina en las terminaciones nerviosas postganglionares de los plexos mientéricos de la pared del estómago⁹, ha sido retirada del mercado en múltiples países europeos por su asociación con la aparición de arritmias cardíacas y muerte súbita¹⁰.

La domperidona, otro derivado benzamídico, tiene una actividad bloqueante sobre los receptores dopaminérgicos. Aumenta la contracción rítmica del estómago, mejora el vaciamiento gástrico y tiene un efecto anti-emético⁹. Su acción ha sido estudiada y aprobada con un grado de evidencia B en estudios clase II-IV¹¹⁻¹⁴.

La metoclopramida, otro derivado benzamídico, produce un bloqueo de los receptores dopaminérgicos similar a la domperidona. Actúa fundamentalmente sobre los receptores dopaminérgicos periféricos, pero atraviesa la barrera hematoencefálica en cierta medida. Aumenta la motilidad gástrica, el vaciamiento gástrico y tiene efecto anti-emético⁹. Sin embargo, puede incrementar el parkinsonismo¹⁵⁻¹⁷, lo que se considera un riesgo inaceptable en pacientes con EP y hace desaconsejable su uso.

En casos refractarios, las inyecciones de apomorfina¹⁸ o la inyección de toxina botulínica en el músculo puborectal¹⁹ se han utilizado de forma satisfactoria.

Otras drogas de reciente introducción en el arsenal terapéutico para tratar el estreñimiento

incluyen la lubiprostona (Amitiza[®]), un activador selectivo de los canales de cloro CIC-2 intestinales, que aumenta las secreciones intestinales sin alterar los niveles de electrolitos séricos, y el tegaserod maleato (Zelnorm[®]), un nuevo agonista parcial selectivo de los receptores de serotonina tipo 4 (5-HT₄), que estimula la motilidad gastrointestinal superior²⁰.

Disfagia

La disfagia es otra manifestación frecuente en los pacientes con EP, que puede progresar causando, en ocasiones, de forma secundaria, aspiraciones bronquiales. Está causada fundamentalmente por un mal control de la musculatura orofaríngea²¹.

Dentro de las medidas no farmacológicas es importante ajustar los tiempos de administración de los fármacos (20 a 30 minutos antes de las comidas) y aumentar la consistencia de los alimentos con productos comerciales espesantes. Puede ser útil la evaluación del paciente por un foniatra, pues el hecho de presentar disfagia aumenta el riesgo de broncoaspiración.

Las inyecciones de toxina botulínica en el músculo cricofaríngeo han sido utilizadas con resultados satisfactorios en pacientes con EP que presentan disfagia²².

La colocación de una gastrostomía o una esofagogastrostomía percutánea puede estar indicada en estadios avanzados de la enfermedad para asegurar un adecuado aporte nutricional.

Hipersalivación y babeo

La hipersalivación y el babeo son consecuencia de una disminución y una alteración en el acto de tragar.

Este problema puede mejorar estimulando los ejercicios de tragado voluntario y con la masticación de chicles. Los fármacos que se pueden utilizar para disminuir la hipersecreción de saliva son los anticolinérgicos como el glicopirrolato, el trihexyfenidilo y la benztropina. En algunos pacientes, los parches de escopolamina también pueden ser útiles. Las inyecciones intraparotídeas de toxina botulínica tipo A²³ y tipo B²⁴ son efectivas en la reducción de la secreción de saliva.

Trastornos cardiovasculares

Las alteraciones cardiovasculares en los pacientes con EP se deben fundamentalmente a una disfunción de la inervación simpática noradrenérgica del sistema cardiovascular⁸. Se manifiestan de forma general por la aparición de alteraciones en la regulación de la tensión arterial y por la presencia de alteraciones vasomotoras²⁵.

La implicación de los sistemas simpático y parasimpático se puede observar en los estadios iniciales de la enfermedad²⁶. La regulación circadiana del sistema parasimpático cardiovascular, estudiada por el registro de la variabilidad de la frecuencia cardíaca a lo largo del día, se encuentra ya alterada, sobre todo durante la noche²⁷. La disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca puede ser un indicador de progresión del daño autonómico, pues su decremento se correlaciona con la severidad de la enfermedad²⁸.

La afectación temprana del sistema nervioso autónomo en la EP se puede valorar también con los estudios de SPECT cardíacos que muestran la existencia de una afectación difusa de la inervación simpática del ventrículo izquierdo en las fases iniciales de la enfermedad²⁹.

Estos datos de afectación precoz indicarían que las alteraciones cardiovasculares de la EP son resultado del proceso degenerativo de la propia enfermedad y no del tratamiento como tal. Sin embargo, los fármacos que producen de forma directa o indirecta una vasodilatación arterial periférica no sólo empeoran la sintomatología de estos pacientes, sino que en determinados casos pueden ser los desencadenantes de la aparición de los síntomas en pacientes con afectación subclínica del sistema nervioso autónomo.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes que presentan afectación del sistema autónomo cardiovascular incluyen la hipotensión ortostática, la hipotensión posprandial y la aparición de edemas en las extremidades.

Hipotensión ortostática

La hipotensión ortostática es el síntoma cardiovascular más incapacitante y se relaciona tanto con la propia enfermedad como con el tratamiento antiparkinsoniano^{26, 30}.

Los criterios diagnósticos son un descenso de más de 20 mmHg de la tensión arterial sistólica o de más de 10 mmHg de la tensión arterial diastólica tras incorporarse después de haber estado tumbado durante 15 minutos. Se deben determinar las cifras de tensión arterial y la frecuencia cardíaca 5 minutos después de que el paciente se haya colocado en decúbito supino y, a continuación, 1, 3 y 5 minutos tras la bipedestación^{25, 31}. También se puede evaluar la aparición de hipotensión ortostática mediante un test de mesa basculante en el que se utilice un ángulo mínimo de 60°.

Según los autores consultados y los diferentes criterios diagnósticos empleados, entre un 20% y un 50% de los pacientes con EP presentan hipotensión ortostática⁶.

Su etiopatogenia se relaciona con la afecta-

ción de las neuronas de las columnas intermediolaterales de la médula y de la inervación noradrenérgica simpática. En diversos estudios se ha demostrado que la cantidad de neuronas en las columnas intermediolaterales de la médula torácica de los pacientes con EP está disminuida en un 60-70% en comparación con controles sanos³² y que en la mayor parte de pacientes con EP existen cuerpos de Lewy en los ganglios simpáticos paravertebrales y celiacos (93,3% y 91,3%, respectivamente)³³.

Estos cambios patológicos, junto con la afectación difusa de la inervación simpática cardíaca, provocan una alteración en los mecanismos de regulación de la tensión arterial. Estos mecanismos tienen dos objetivos fundamentales: la estabilidad basal del organismo y la capacidad de adaptación a cualquier cambio a través de un ajuste rápido y preciso de las variaciones de tensión arterial.

La hipotensión ortostática se produce por una ausencia de respuesta adaptativa adecuada de la frecuencia cardíaca y de otros mecanismos reguladores del flujo sanguíneo ante los cambios posturales.

En el paso de supino a bipedestación, posición que aumenta la vulnerabilidad a los efectos de la gravedad sobre la circulación, se provoca un acúmulo de 300-800 ml de sangre en las partes declives del organismo. Ello tiene como consecuencia una disminución brusca del volumen sanguíneo circulante y de la presión de llenado ventricular, que origina una marcada reducción de la fracción de eyección cardíaca y el descenso de la tensión arterial.

En ese momento, entran en funcionamiento una serie de mecanismos compensatorios, que constituyen los reflejos cardiovasculares. El más importante de ellos es el barorreflejo. Este mecanismo desencadena una inhibición cardiovagal que produce un aumento de la frecuencia cardíaca, y la liberación de noradrenalina que aumenta las resistencias periféricas (receptores alfa-adrenérgicos) e induce una respuesta inotrópica y cronotrópica positiva (receptores beta-1-adrenérgicos). Estos cambios dan lugar a un aumento del volumen/minuto y a una estabilización del equilibrio hemodinámico en el primer minuto de ortostatismo³⁴.

El mecanismo barorreflejo se altera con el envejecimiento natural. Sin embargo, los pacientes con EP tienen una mayor afectación de este mecanismo en comparación con controles ajustados por edad. Estas diferencias se hacen aún mayores en aquellos pacientes con EP que presentan síntomas de hipotensión ortostática^{6, 35}.

La hipotensión ortostática se puede manifes-

TABLA II Tratamiento de los síntomas de la hipotensión ortostática
■ Medidas no farmacológicas:

- Educación: factores de riesgo que se deben evitar:
 - Estar de pie de forma prolongada quieto.
 - Estar tendido durante mucho tiempo en la misma posición.
 - Levantarse muy rápido.
 - Ambientes muy calurosos y húmedos.
 - Ejercicios muy intensos de forma prolongada.
 - Comidas muy copiosas y con grasas.
 - Consumo de alcohol.
- Aumentar la cantidad de sal, agua y café en la dieta.
- Comer pequeñas cantidades en mayor número de tomas.
- Disminuir la ingesta total de carbohidratos.
- Realizar ejercicio suave de forma regular: caminar.
- Utilizar medias compresivas en los miembros inferiores.
- Elevar cabecera de la cama 10-30°.
- Corregir los estados de anemia.

■ Medidas farmacológicas:

- Evitar fármacos hipotensores o administración de forma intermitente.
- Midodrina.
- Fludrocortisona.

tar clínicamente como una pérdida transitoria de conocimiento. Los síntomas premonitorios incluyen sensación de mareo o embotamiento, asociado en algunos casos con astenia recurrente o síncope.

Sin embargo, la hipotensión ortostática puede no manifestarse plenamente y los pacientes pueden quejarse de síntomas vagos, como debilidad, mareo o visión borrosa³¹.

Los factores desencadenantes son aquellos que causan una redistribución del volumen sanguíneo. Estos factores incluyen cambios posturales bruscos, especialmente por la mañana o tras un reposo en cama prolongado, o tras las comidas. Los ambientes muy húmedos y calurosos, la práctica de ejercicio intenso de forma continuada y el consumo de alcohol pueden actuar como factores desencadenantes por su efecto vasodilatador sobre los capilares cutáneos. Otros factores que actúan como desencadenantes son las maniobras que producen un incremento de la presión intratorácica (durante la micción, la defecación o al toser), algunos fármacos y las situaciones de hipovolemia.

La hipotensión ortostática puede provocar un empeoramiento de la discapacidad cognitiva, una inestabilidad de la marcha con un aumento del riesgo de caídas, fatiga y debilidad generalizada. Los cuadros de hipotensión ortostática sintomática se asocian también a la toma de fármacos antiparkinsonianos.

Generalmente, se considera que la levodopa produce una disminución de la tensión arterial. Sin embargo, este hecho no está suficientemen-

te estudiado. En pacientes tratados *de novo* con levodopa, su administración reduce la tensión arterial en decúbito supino y en bipedestación, pero no condiciona la aparición de hipotensión ortostática³⁶.

La hipotensión ortostática puede ocurrir de forma aguda cuando se empieza la administración de un agonista dopaminérgico³⁷. En este sentido, los efectos cardiovasculares más pronunciados se producen en los pacientes en tratamiento con bromocriptina y selegilina, mientras que los fármacos que menos producen hipotensión ortostática son la amantadina y el ropinirol. En todos ellos, aunque los síntomas son parcialmente reversibles, aumentan con el incremento de las dosis²⁵.

Por otra parte, la inhibición de la catecol-O-metiltransferasa produce hipotensión. Así, el tratamiento con entacapona tiene como efecto secundario no deseado la aparición de hipotensión³⁸.

En el tratamiento de la hipotensión ortostática (Tabla II) se vuelven imprescindibles las medidas no farmacológicas que, en muchos casos, pueden disminuir de forma importante su aparición. Dentro de estas medidas es muy importante educar a los pacientes sobre los factores de riesgo: estar de pie de forma prolongada sin mover las piernas, estar tendido durante mucho tiempo, levantarse muy rápido, ambientes muy calurosos y húmedos, comidas muy copiosas y con grasas (provocan un enlentecimiento del vaciamiento gástrico), consumo de alcohol, ejercicios que supongan un esfuerzo muy intenso de forma prolongada.

Se debe recomendar al paciente una serie de medidas generales que disminuirán la aparición de cuadros de hipotensión ortostática. Estas medidas consisten en aumentar la cantidad de sal, agua y café en la dieta, comer pequeñas cantidades en un mayor número de tomas, disminuir el contenido total de carbohidratos en la dieta, realizar ejercicio suave de forma regular (caminar), usar sillas y camas altas, elevar la cabecera de la cama de 10 a 30° y utilizar medias compresivas en las extremidades inferiores de forma adecuada.

Desde el punto de vista del especialista que trata la EP, es necesario evitar o administrar de forma intermitente los fármacos hipotensores innecesarios y estudiar y corregir los estados de anemia.

Dentro de las medidas farmacológicas, en la actualidad podemos contar con dos fármacos que han mostrado ser eficaces en el tratamiento de la hipotensión ortostática en pacientes con EP, la midodrina y la fludrocortisona.

La midodrina es un agonista alfa adrenérgico

de acción periférica que actúa tanto a nivel arterial como venoso, pero no tiene efectos directos sobre el corazón. Dos estudios clase II, que incluían tanto pacientes con EP como con otras causas de hipotensión ortostática de origen neurogénico, demostraron un incremento significativo de la tensión arterial en pacientes con hipotensión ortostática^{39, 40}. Como efectos adversos, un 4% de los pacientes tratados desarrollaron hipertensión en posición supina⁴⁰. Con los datos de estos estudios se puede afirmar que la efectividad de la midodrina para tratar pacientes con EP con síntomas de hipotensión ortostática tiene un grado de evidencia A⁴¹.

La fludrocortisona aumenta la reabsorción de sodio y la excreción de potasio por el riñón. El aumento de la tensión arterial que provoca se debe a una hipervolemia y a un aumento del gasto cardíaco secundario a su acción sobre los niveles electrolíticos. La fludrocortisona también tiene efectos adrenérgicos a nivel central. Sólo un estudio clase IV ha evaluado la actividad de la fludrocortisona en pacientes con EP, demostrando un incremento en la tensión arterial sistólica estando de pie, así como la desaparición de los síntomas de hipotensión ortostática⁴². Los efectos secundarios más importantes de la fludrocortisona son la hipertensión, la hipopotasemia y los edemas perimaleolares⁴³.

No existe evidencia de que otros fármacos, como la dihidroergotamina, la etilefrina, la indometacina, la yohimbina, la L-DOPS (L-threo-3,4-dihidroxifenilserina) o la eritropoyetina sean eficaces en el tratamiento de la hipotensión ortostática en pacientes con EP⁴¹.

El tratamiento farmacológico de la hipotensión ortostática puede provocar una hipertensión supina, y los pacientes deberán tener monitorizada la tensión arterial durante la noche y tendrán que evitar el decúbito prono en casos severos⁷.

Hipotensión posprandial

La hipotensión posprandial se define como una caída de la tensión arterial sistólica de más de 20 mmHg tras la ingesta, cuando la tensión sistólica preprandial era mayor de 100 mmHg al menos dos horas antes de la comida²⁵.

La fisiopatología causante de la hipotensión posprandial incluye una función simpática alterada, una afectación de los barorreceptores y la liberación y acción de péptidos vasoactivos. Sin embargo, la relación entre los síntomas y la reducción de la tensión arterial posprandial no está aclarada²⁵.

En pacientes con EP la hipotensión posprandial es más frecuente incluso que la hipotensión ortostática⁴⁴. Ocurre en más de la mitad de los

pacientes mayores con parkinsonismo que sufren episodios de síncope de causa no filiada⁴⁵.

La medida más importante que se debe tomar para reducir la aparición de hipotensión posprandial es disminuir la cantidad de comida en cada ingesta y aumentar el número de comidas al día. Asimismo es importante reducir la cantidad total de carbohidratos en la dieta, sobre todo los azúcares simples, como la glucosa, que provocan variaciones muy importantes en los niveles sanguíneos de catecolaminas e insulina²⁵.

La aparición de edemas es común entre las alteraciones cardiovasculares de la EP. Se trata de un edema de predominio vespertino que desaparece tras el reposo nocturno y que se relaciona con la pérdida de las fuerzas propulsoras del flujo venoso por la masa muscular, sobre todo de los miembros inferiores, que es más evidente en estadios avanzados de la enfermedad. En aquellos pacientes que presentan una asimetría importante de los síntomas y signos de la enfermedad, el lado afectado suele estar más edematoso que el no afectado⁸.

Los fármacos dopaminérgicos, así como la fisioterapia, pueden ser de utilidad en el tratamiento de los edemas. Por el contrario, el uso de amantadina puede aumentar su aparición, sobre todo si se utiliza a dosis altas⁸.

Trastornos urológicos

Disfunción vesical

La disfunción vesical es frecuente en los pacientes con EP. Aparece hasta en un 70% de los pacientes y generalmente se caracteriza por aumento de la frecuencia miccional con polaquiuria, urgencia miccional o nicturia, ocasionados por una hiperactividad del músculo detrusor^{30, 46}. En estos casos es importante descartar otras causas comunes de disfunción urológica: infección del tracto urinario, hipertrofia prostática en hombres, incontinencia de esfuerzo en mujeres.

Las medidas generales que se deben adoptar en caso de urgencia miccional o incontinencia urinaria es evitar la toma de café y limitar la cantidad de líquidos que se toman antes de acostarse.

El tratamiento se puede efectuar con fármacos anticolinérgicos, como la tolteridona, la oxibutina o la propantelina. Los pacientes en tratamiento con estos fármacos deben ser monitorizados para evitar sus efectos secundarios, incluyendo la boca seca y las alteraciones cognitivas⁴⁷.

Existen en el mercado dos nuevos fármacos anticolinérgicos, la solifenacina (Vesicare®) y la darifenacina (Enablex®), que tienen una mayor afinidad que otros fármacos anticolinérgicos por

los receptores muscarínicos M3. Estos dos fármacos pueden tener una eficacia comparable a otros anticolinérgicos, pero con menos efectos secundarios que los anticolinérgicos clásicos⁴⁷.

Las inyecciones de toxina botulínica en la próstata o en la pared vesical también han demostrado ser útiles cuando existe una hiperactividad del músculo detrusor³⁰. Los antidepresivos tricíclicos, por su efecto anticolinérgico, pueden ser beneficiosos al disminuir la irritabilidad vesical. Cuando estas medidas fallan, la desmopresina intranasal puede mejorar la nicturia [estudio clase IV⁴⁸]. Sin embargo, su uso es limitado, porque puede producir hiponatremia y retención hídrica⁷.

La aparición de una hipoactividad del músculo detrusor de la vejiga es menos frecuente y cursa con dificultad para iniciar la micción, vaciamiento vesical incompleto y retención urinaria³⁰. En estos casos, tras una valoración urológica, la primera medida que se debe adoptar es la eliminación de los fármacos anticolinérgicos. A continuación, las opciones terapéuticas incluyen la terazosina, la doxazosina o la tamsulosina antes de acostarse³⁰.

Disfunción sexual

La disfunción sexual en pacientes con EP tiene una etiología multifactorial. Se debe tanto a una disfunción autonómica producida por la propia enfermedad como al efecto secundario de algunos fármacos para la EP⁴⁹. También influyen en ella de forma negativa otros aspectos, como la depresión, el estrés o la fatiga.

La disfunción sexual se manifiesta en los varones en forma de dificultad para alcanzar y mantener la erección o la eyaculación, mientras que las mujeres presentan una incapacidad para alcanzar el orgasmo. La pérdida de la libido es constante en ambos sexos.

En los hombres, el tratamiento de la disfunción eréctil incluye la implantación de prótesis en el pene, la inyección intracavernosa de papaverina, la yohimbina o la administración de sildenafil^{31, 50}.

La eficacia del sildenafil en el tratamiento de la disfunción eréctil en varones con EP se ha constatado en estudios clase I⁵¹ y clase IV^{50, 52}, alcanzando una evidencia grado A. Los efectos secundarios de este fármaco habitualmente incluyen un pequeño grupo de reacciones adversas transitorias (cefalea, alteraciones visuales transitorias, rubor); ocasionalmente puede producir reacciones adversas severas, como hipotensión, priapismo o infarto de miocardio. Por ello, en pacientes con EP puede desenmascarar o agravar la hipotensión ortostática⁵¹. Por otra parte, el sildenafil ha demostrado ser más efectivo que

la apomorfina para tratar la disfunción eréctil en los pacientes con EP⁵³.

Algunos pacientes responden al tratamiento con agonistas dopaminérgicos: la administración subcutánea de apomorfina 30 minutos antes de la actividad sexual puede mejorar la disfunción eréctil [estudio clase IV⁵⁴]. Sin embargo, en algunos casos, tanto los varones como las mujeres pueden presentar una hipersexualidad con esta medicación que hace necesario disminuir las dosis⁵⁵. Se ha postulado que la causa de este estado de hipersexualidad es la estimulación excesiva de los receptores dopaminérgicos D2⁵⁶.

Aunque raro, la cirugía de la EP incluyendo la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico se puede asociar también con estados de hipersexualidad⁵⁷.

Por último, la pergolida puede mejorar la función sexual en varones jóvenes [estudio clase IV⁵⁸].

Sudoración

La sudoración excesiva puede presentarse hasta en un 64% de los pacientes con EP. Su etiología se relaciona con la afectación del hipotálamo y es frecuente que aparezca en pacientes que han desarrollado fluctuaciones motoras⁵⁹. La sudoración no se correlaciona directamente con la severidad de la enfermedad, pero sí con la aparición de otros síntomas característicos de la disautonomía⁷. En la mayoría de los pacientes, la sudoración excesiva aparece en el estado *off*. Sin embargo, algunos pacientes presentan estos síntomas en el estado *on*, especialmente con discinesias⁵⁹.

Las medidas terapéuticas deben ir encaminadas a la disminución de las fluctuaciones motoras reduciendo el tiempo *off* y a mejorar las discinesias. Cuando la sudoración se convierte en un síntoma muy molesto o incapacitante puede ser de gran utilidad el empleo de fármacos anticolinérgicos, la inyección de toxina botulínica en áreas específicas (axila) o el glicopirrolato.

Conclusiones

Las alteraciones del sistema nervioso autónomo constituyen un problema importante por sus efectos adversos en la calidad de vida de los pacientes con EP, llegando a provocar en algunas ocasiones situaciones incapacitantes. Habitualmente, las alteraciones autonómicas son infra diagnosticadas, tanto por una falta de atención específica por parte del especialista como por una inadecuada educación del paciente con EP que, en la mayor parte de los casos, no sabe que sus problemas están relacionados directamente con su enfermedad.

Es necesario insistir en educar adecuadamente al paciente sobre los síntomas que puede presentar para que consulte de forma precoz al especialista y que se tomen las medidas necesarias para minimizar las discapacidades que pueden generar estas alteraciones.

De forma general, habrá que tomar inicialmente las medidas no farmacológicas precisas para mejorar los síntomas. Si éstas no fuesen suficientes habrá que valorar el riesgo-beneficio de las diferentes opciones terapéuticas para iniciar un tratamiento farmacológico específico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59 (3): 408-413.
- 2.- Kaufmann H. [The most common dysautonomias]. *Rev Neurol* 2003; 36 (1): 93-96.
- 3.- Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999; 163 (1): 94-98.
- 4.- Kaufmann H. Primary autonomic failure: three clinical presentations of one disease? *Ann Intern Med* 2000; 133 (5): 382-384.
- 5.- Mathias CJ, Polinsky RJ. Separating the primary autonomic failure syndromes, multiple system atrophy, and pure autonomic failure from Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1999; 80: 353-361.
- 6.- Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol* 2003; 2 (11): 669-676.
- 7.- Diamond A, Jankovic J. Treatment of advanced Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2006; 6 (8): 1181-1197.
- 8.- Linazasoro G. Complicaciones no motoras en la enfermedad de Parkinson. In: Grandas FJ, Obeso JA, Tolosa E, eds. Tratado sobre la enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzán Ediciones, 2004: 193-206.
- 9.- Drugs to treat autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 4: S103-111.
- 10.- Tooley PJ, Vervaet P, Wager E. Cardiac arrhythmias reported during treatment with cisapride. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999; 8 (1): 57-58.
- 11.- Agid Y, Pollak P, Bonnet AM, Signoret JL, Lhermitte F. Bromocriptine associated with a peripheral dopamine blocking agent in treatment of Parkinson's disease. *Lancet* 1979; 1 (8116): 570-572.
- 12.- Quinn N, Illas A, Lhermitte F, Agid Y. Bromocriptine and domperidone in the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 1981; 31 (6): 662-667.
- 13.- Day JP, Pruitt RE. Diabetic gastroparesis in a patient with Parkinson's disease: effective treatment with domperidone. *Am J Gastroenterol* 1989; 84 (7): 837-838.
- 14.- Soykan I, Sarosiek I, Shifflett J, Wooten GF, McCallum RW. Effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12 (6): 952-957.
- 15.- Bateman DN, Rawlins MD, Simpson JM. Extrapyramidal reactions with metoclopramide. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291 (6500): 930-932.
- 16.- Miller LG, Jankovic J. Metoclopramide-induced movement disorders. Clinical findings with a review of the literature. *Arch Intern Med* 1989; 149 (11): 2486-2492.
- 17.- Ganzini L, Casey DE, Hoffman WF, McCall AL. The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. *Arch Intern Med* 1993; 153 (12): 1469-1475.
- 18.- Edwards LL, Quigley EM, Harned RK, Hofman R, Pfeiffer RF. Defecatory function in Parkinson's disease: response to apomorphine. *Ann Neurol* 1993; 33 (5): 490-493.
- 19.- Albanese A, Maria G, Bentivoglio AR, Brisinda G, Cassetta E, Tonali P. Severe constipation in Parkinson's disease relieved by botulinum toxin. *Mov Disord* 1997; 12 (5): 764-766.
- 20.- Sullivan KL, Staffetti JF, Hauser RA, Dunne PB, Zesiewicz TA. Tegaserod (Zelnorm) for the treatment of constipation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21 (1): 115-116.
- 21.- Edwards LL, Quigley EM, Harned RK, Hofman R, Pfeiffer RF. Characterization of swallowing and defecation in Parkinson's disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 (1): 15-25.
- 22.- Restivo DA, Palmeri A, Marchese-Ragona R. Botulinum toxin for cricopharyngeal dysfunction in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2002; 346 (15): 1174-1175.
- 23.- Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JK. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. *Neurology* 2000; 54 (1): 244-247.
- 24.- Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62 (1): 37-40.
- 25.- Martignoni E, Tassorelli C, Nappi G. Cardiovascular dysautonomia as a cause of falls in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12 (4): 195-204.

- 26.- Bonuccelli U, Lucetti C, Del Dotto P, et al. Orthostatic hypotension in de novo Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003; 60 (10): 1400-1404.
- 27.- Pursiainen V, Haapaniemi TH, Korpelainen JT, Huihuri HV, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Circadian heart rate variability in Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249 (11): 1535-1540.
- 28.- Devos D, Kroumova M, Bordet R, et al. Heart rate variability and Parkinson's disease severity. *J Neural Transm* 2003; 110 (9): 997-1011.
- 29.- Ohmura M. Loss of 123I-MIBG uptake by the heart in Parkinson's disease: assessment of cardiac sympathetic denervation and diagnostic value. *J Nucl Med* 2000; 41 (9): 1594-1595.
- 30.- Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56 (11 Suppl 5): S1-S88.
- 31.- Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20 Suppl 11: S23-29.
- 32.- Wakabayashi K, Takahashi H. The intermediolateral nucleus and Clarke's column in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997; 94 (3): 287-289.
- 33.- Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997; 38 Suppl 2: 2-7.
- 34.- Padrino C, Garcia-Garcia D, Belda V, Ferrer T. [Postural hypotension with non-neurogenic triggers in the elderly]. *Rev Neurol* 1998; 26 (154): 974-978.
- 35.- Szili-Torok T, Kalman J, Paprika D, Dibo G, Rozsa Z, Rudas L. Depressed baroreflex sensitivity in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2001; 22(3): 435-438.
- 36.- Senard JM, Verwaerde P, Rascol O, Montastruc JL. Effects of acute levodopa administration on blood pressure and heart variability in never treated parkinsonians. *Hypertens Res* 1995; 18 Suppl 1: S175-177.
- 37.- Kujawa K, Leurgans S, Raman R, Blasucci L, Goetz CG. Acute orthostatic hypotension when starting dopamine agonists in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2000; 57 (10): 1461-1463.
- 38.- Henchcliffe C, Waters C. Entacapone in the management of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3 (7): 957-963.
- 39.- Jankovic J, Gildea JL, Hiner BC, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993; 95 (1): 38-48.
- 40.- Low PA, Gildea JL, Freeman R, Sheng KN, McEligott MA. Efficacy of midodrine versus placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. Midodrine Study Group. *Jama* 1997; 277 (13): 1046-1051.
- 41.- Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13 (11): 1186-1202.
- 42.- Hoehn MM. Levodopa-induced postural hypotension. Treatment with fludrocortisone. *Arch Neurol* 1975; 32 (1): 50-51.
- 43.- Riley DE. Orthostatic Hypotension in Multiple System Atrophy. *Curr Treat Options Neurol* 2000; 2 (3): 225-230.
- 44.- Jansen RW, Lipsitz LA. Postprandial hypotension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Ann Intern Med* 1995; 122 (4): 286-295.
- 45.- Mehagnoul-Schipper DJ, Boerman RH, Hoefnagels WH, Jansen RW. Effect of levodopa on orthostatic and postprandial hypotension in elderly Parkinsonian patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56 (12): M749-755.
- 46.- Zesiewicz TA, Baker MJ, Wahba M, Hauser RA. Autonomic Nervous System Dysfunction in Parkinson's Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2003; 5 (2): 149-160.
- 47.- Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hauser RA. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2006; 6 (12): 1811-1822.
- 48.- Suchowersky O, Furtado S, Rohs G. Beneficial effect of intranasal desmopressin for nocturnal polyuria in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995; 10 (3): 337-340.
- 49.- Olanow CW, Fahn S, Muentner M, et al. A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994; 9 (1): 40-47.
- 50.- Zesiewicz TA, Helal M, Hauser RA. Sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15 (2): 305-308.
- 51.- Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias CJ, Fowler CJ. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71 (3): 371-374.
- 52.- Raffaele R, Vecchio I, Giammusso B, Morgia G, Brunetto MB, Rampello L. Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in depressed patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur Urol* 2002; 41 (4): 382-386.
- 53.- Pavone C, Curto F, Anello G, Serretta V, Almasio PL, Pavone-Macaluso M. Prospective, randomized, crossover comparison of sublingual apomorphine (3 mg) with oral sildenafil (50 mg) for male erectile dysfunction. *J Urol* 2004; 172 (6 Pt 1): 2347-2349.
- 54.- O'Sullivan JD, Hughes AJ. Apomorphine-induced

- penile erections in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13 (3): 536-539.
- 55.- Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004; 17 (4): 393-398.
 - 56.- Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11 (6): 381-386.
 - 57.- Romito LM, Raja M, Daniele A, et al. Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17 (6): 1371-1374.
 - 58.- Pohanka M, Kanovsky P, Bares M, Pulkrabek J, Rektor I. Pergolide mesylate can improve sexual dysfunction in patients with Parkinson's disease: the results of an open, prospective, 6-month follow-up. *Eur J Neurol* 2004; 11 (7): 483-488.
 - 59.- Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, Bloem BR, Lees A, Quinn N. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18 (12): 1459-1463.
 - 60.- Dewey RB, Jr. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Clin* 2004; 22 (3 Suppl): S127-139.

Comentarios bibliográficos

► Drugs and valvular heart disease

Bryan L. Roth, M.D., Ph.D.

Editorial: *N Engl J Med* 2007; 356: 6-9.

Ya en 1997, Connolly y cols. informaron de que la fenfluramina (Podimin) y la dexfenfluramina (Redux) se asociaban a mayor incidencia de lesión valvular semejante en su daño al inducido por la serotonina en los tumores carcinoides. Esto ocasionó la retirada de ambas drogas del mercado¹.

A partir de entonces, autores como Devereux, insistieron en la cautela necesaria en el uso prolongado de agentes de acción serotoninérgica²: antidepressivos, ansiolíticos antipsicóticos, antimigrañosos, etc.

En el año 2000 apareció la información sobre la Norfenfluramina, un potente agonista de los receptores 5HT_{2B}, que son tan abundantes en las válvulas cardíacas y que son esenciales para el desarrollo cardíaco normal; y también sobre la Metilergonovina (metabolito activo de la Metisergida), como responsables de enfermedad valvular droga-inducida³.

Aunque los caminos por los que se produce la valvulopatía no son conocidos, parece ser que se activan mitogénesis a través de la fosforilización de la Src-Kinasa y de la disregulación extracelular de las kinasas⁴.

Actualmente, y a través de la demostración de que dos agonistas dopaminérgicos ergolínicos (Pergolida y Cabergolina), que son potentes agonistas 5HT_{2B}, se ha ampliado la lista de fármacos inductores de valvulopatía⁵.

Los dos estudios que se citan a posteriori confirman la predisposición a lesión valvular con la utilización de dichos AD. No aparecen anomalías en los pacientes tratados con el resto de los agonistas dopaminérgicos. El Lisuride es un agonista de los receptores 5HT_{2A} y 5HT_{2C}, pero no de los 5HT_{2B}, y, por lo tanto, no se asocia a lesión valvular. Las válvulas más afectadas son la mitral, la aórtica y la tricúspide. Y en uno de los estudios (Schalde y cols.), también informa de que la Amantadina se asocia a riesgo de lesión valvular que habrá que estudiar en el futuro.

Todo lo dicho debe hacernos mantener la cautela ante la utilización y prescripción de derivados del cornezuelo del centeno (Ergotamina, Metisergida, dihidroergotamina...), agonistas dopaminérgicos como Pergolida o cabergolina, o derivados anfetaminicos (fenfluramina y metilenedioximetafetamina o "éxtasis"). Mucha atención.

Bibliografía

1.- Chapel Hill, Connolly HM, Crary JL, McGonon MD, et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997; 337: 581-588.

2.- Devereux RB. Appetite suppressants and valvular heart disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 765-766.

3.- Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, et al. Evidence for possible involvement of 5-HT_{2B} receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 2000; 102: 2836-2841.

4.- Setola V, Hufeisen SJ, Grande-Allen KJ, et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") induces fenfluraminelike proliferative actions on human cardiac valvular interstitial cells *in vitro*. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 1223-1229.

5.- Setola V, Roth BL. Screening the receptorome reveals molecular targets responsible for drug-induced side effects: focus on 'fenphen'. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005; 1: 377-387.

► Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation

René Schade, M.D., Frank Andersohn, M.D.,

Samy Suissa, Ph.D., Wilhelm Haverkamp, M.D., Ph.D., and Edeltraut Garbe, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2007; 356: 29-38.

Antecedentes

Anteriores informes y estudios electrocardiográficos sugieren que los agonistas dopaminérgicos derivados ergóticos del cornezuelo del centeno, como son la Pergolida y la Cabergolina, utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y el síndrome de piernas inquietas, pueden aumentar el riesgo de regurgitación valvular cardíaca.

Métodos

Utilizan los datos ingleses del *Database General Practice Research*; se identificó una cohorte de 12.794 pacientes (entre 40 y 80 años de edad) a los que se les prescribieron fármacos antiparkinsonianos durante los años 1988 al 2005. Fueron excluidos 1.377 por presentar previamente diferentes tipos de cardiopatías, con lo que el análisis final se hizo en una cohorte de 11.417 pacientes. De los que 81 tenían una posible regurgitación valvular y 666 fueron sujetos control.

De los 81, 50 fueron excluidos finalmente por falta de confirmación diagnóstica, por lo que final-

mente quedaron 31 pacientes a estudio. Se analizaron estos pacientes y se correlacionaron con los casos que habían sido diagnosticados de regurgitación valvular de forma reciente, agrupándolos por edad, sexo, tiempo de tratamiento con agonistas, etc. Y realizando un extenso análisis de regresión logística.

Resultados

De los 31 pacientes recientemente diagnosticados de regurgitación valvular, 6 estaban recibiendo Pergolida, otros 6 Cabergolina y 19 no habían sido expuestos a agonistas dopaminérgicos en todo el año anterior. La proporción de regurgitación valvular aumentó con el uso de Pergolida [ratio-incidencia (RI): 7,1. 95% intervalo de confianza (IC): 2,3 a 22,3]] y con Cabergolina (RI: 4,9. 95% IC: 1,5 a 15,6).

Conclusiones

En este estudio, la utilización de agonistas dopaminérgicos tipo Pergolida y Cabergolina se encuentra asociada a un aumento del riesgo de presentar regurgitación valvular cardiaca.

Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease

Renzo Zanettini, M.D., Angelo Antonini, M.D., Gemma Gatto, M.D., Rosa Gentile, M.D., Silvana Tesei, M.D., Gianni Pezzoli, M.D.
N. Engl. J. Med. 2007; 356: 39-46.

Antecedentes

Con la premisa previa de que los agonistas dopaminérgicos de naturaleza ergolínica están asociados a un mayor riesgo de lesiones valvulares cardiacas, los autores realizan el siguiente estudio.

Metodos

Realizan estudio ecocardiográfico en 155 pacientes que están tomando en su tratamiento antiparkinsoniano agonistas dopaminérgicos (64 pacientes utilizan Pergolida, 49 Cabergolina y 42 casos otro tipo de agonistas NO ergolínicos) y 90 controles.

Las regurgitaciones valvulares se evaluaron de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. El área de "tienda" (o desplazamiento) de la válvula mitral también fue evaluada, junto al resto de las válvulas cardiacas.

Resultados

Se encontró una frecuencia significativamente mayor de regurgitación importante (moderada o severa, grado 3 ó 4) en los pacientes que tomaban Pergolida (23,4 %) o Cabergolina (28,6 %) frente a los que tomaban AD no ergolínicos (0%) y frente al grupo control (5,6%). El riesgo moderado o severo de regurgitación en el grupo que tomaba Pergolida

era de 6,3 para la regurgitación valvular mitral ($P = 0.008$), 4,2 para la regurgitación valvular aórtica ($P = 0.01$) y 5,6 para la regurgitación valvular tricuspídea ($P = 0.16$). Y los riesgos para los pacientes que tomaban Cabergolina fueron de 4,6 para la mitral ($P = 0.09$), de 7,3 para la aórtica ($P < 0.001$) y 5,5 para la tricuspídea ($P = 0.12$).

El área de "tienda" mitral anómala era mucho más grande en los pacientes tratados con agonistas ergolínicos y mostró una relación lineal con la severidad de la regurgitación. Los pacientes tratados con agonistas ergolínicos que tenían grados de regurgitación 3 ó 4 en cualquier válvula habían recibido una media significativamente más alta de dosis de Pergolida y/o Cabergolina que los que tenían grados de regurgitación más bajos.

Conclusiones

La frecuencia de regurgitación valvular clínicamente importante fue mucho más alta en los pacientes que utilizaban agonistas dopaminérgicos ergolínicos como Pergolida y Cabergolina frente a quienes los tomaban de naturaleza no ergolínica y frente a los controles. Este hecho debe hacernos considerar "siempre" la proporción riesgo/beneficio en nuestros pacientes.

Open-label pilot study of levetiracetam (Keppra) for the treatment of levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease.

Zesiewicz TA, Sullivan KL, Maldonado JL, Tatum WD, Hauser RA.
Mov Disord 2005; 20: 1205-1209.

Antecedentes

La posible capacidad antidiscinética del Levetiracetam de la que se han descrito casos. Los estudios experimentales en primates de discinesias inducida por Levodopa y su modificación mediante Levetiracetam, que da forma a la hipótesis de la reducción de la hipersincronización (Hill et al. 2003. Bezard et al. 2004).

Y la descripción de una serie de casos EP con Discinesias, respuesta al Levetiracetam (Tousi et al. 2004).

Objetivos

Evaluar la tolerancia y eficacia del levetiracetam en la reducción de las discinesias inducidas por Levodopa en la enfermedad de Parkinson mediante un estudio piloto.

Metodología

Se incluyen pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática con discinesias de pico y fluctuaciones motoras; controlados con un diario de fluctuaciones y discinesias (2 días previos). UPDRS (1 h

después toma en el mejor *on*). Escala de AIMS. CGI. ESS. Basal y cada 10 días.

Se les administra LEV 250 mg/día, incrementos cada 5 días, hasta dosis máxima tolerada o 3000 mg/día a los 60 días.

Resultados

- 9 pacientes (3 mujeres y 66 varones) edad media 65 años, H/Y 3.
- 2 pacientes retirados inicialmente por no completar diarios.
- 56% de retiradas (1 en el día 2 por somnolencia 250 mg/día; 1 en el día 2 por embotamiento 250 mg/día; 1 en el día 11 por somnolencia 500 mg/día; 1 en el día 39 por somnolencia 1250 mg/día; 1 en el día 14 por somnolencia 250 mg/día.
- 2 pacientes mejoría de las discinesias a 750 mg/día y 1000 mg/día.
- Grado de mejoría según CGI de 7 pacientes: 1 marcada, 2 moderada, 3 sin cambios, 1 empeoramiento.
- Síntomas parkinsonianos: 2 mejoría, 3 no cambios, 1 empeoramiento, 1 empeoramiento marcado.
- No cambios en la puntuación ESS como grupo.

Incremento en las retiradas. Los que completaron puntuaciones altas, menos tiempo de evolución de la enfermedad.

Discusión

La somnolencia ocurre el 44% de los pacientes, en un porcentaje mayor de lo esperado de lo encontrado en los estudios con enfermos epilépticos.

Los pacientes parkinsonianos pueden ser más susceptibles a la somnolencia inducida por el Levetiracetam (enfermedad, años de evolución, edad, fármacos antiparkinsonianos).

No se puede excluir que la somnolencia influya en el descenso de las discinesias.

Conclusiones

El Levetiracetam puede ser eficaz en el tratamiento de las discinesias inducidas por Levodopa, en algunos casos.

Existe una pobre tolerancia con la pauta ensayada de dosificación que limita los resultados.

Se precisan nuevos estudios de tolerancia en enfermos parkinsonianos a dosis más bajas e incrementos más lentos.

Agenda

ABRIL

- **First Symposium of Pediatric Movement Disorders**
Ciudad: Santiago (Chile).
Fecha: 6-7 abril 2007.
Más información: <http://www.movementdisorders.org/>
- **Congreso Caribeño Cerebrovascular**
Ciudad: Santiago de Cuba (Cuba).
Fecha: 12-14 abril 2007.
Más información: <http://www.revneurolog.com/Reunion/listareuniones.asp?t=0>
- **Jornada titulada "Esclerosis Múltiple y Sociedad"**
Ciudad: Madrid (España).
Fecha: 13 abril 2007.
Más información: <http://www.sen.es/agenda07.htm>
- **Parkinson Association of Minnesota (PAM). Membership Soiree. Dinner, entertainment, silent auction**
Ciudad: Blaisdell Manor (USA).
Fecha: 19 abril 2007.
Más información: http://www.parkinsonmn.org/upcoming_events.htm
- **I Simposio Latinoamericano de Monitorización Neurofisiológica**
Ciudad: Montevideo (Uruguay).
Fecha: 19-22 abril 2007.
Más información: <http://www.revneurolog.com/Reunion/listareuniones.asp?t=0>
- **2nd Meeting of the UK PD Non-Motor Group**
Ciudad: Londres (Reino Unido).
Fecha: 21 abril 2007.
Más información: <http://www.iop.kcl.ac.uk/events/?id=455>
- **XV Congreso de la Academia Iberoamericana de Neurología Pediátrica (AINP)**
Ciudad: Panamá (República de Panamá).
Fecha: 25-27 abril 2007.
Más información: <http://www.revneurolog.com/Reunion/listareuniones.asp?t=0>

- **American Academy of Neurology 59th Annual Meeting**
Ciudad: Boston (USA).
Fecha: 28 abril - 5 mayo 2007.
Más información: www.aan.com
- **4th Low Back Pain Symposium**
Ciudad: Bodrum (Turquía).
Fecha: 30 abril - 3 mayo 2007.
Más información: <http://www.sen.es/agenda07>.

MAYO

- **Cursos Magistrales 2007 "Cátedra Santiago Grisolia"**
 - Dr. Neher: "Análisis cuantitativo de mecanismos moleculares y celulares en la sinapsis".
 - Dr. Morris: "Mecanismos neurales de aprendizaje y memoria".Ciudad: Valencia (España).
Fecha: 2-4 mayo 2007.
Más información: <http://www.fundacioncac.es/cas/default.jsp>
- **17º Conferencia Europea de Alzheimer**
Ciudad: Estoril (Portugal).
Fecha: 9-12 mayo 2007.
Más información: <http://www.alzheimer-conference.org/>
- **Language, Cognition and Parkinson's Disease: A Multidisciplinary Meeting**
Ciudad: Groningen (Países Bajos).
Fecha: 10 mayo 2007.
Más información: www.let.rug.nl/parkinson
- **GeNeMove Symposium: Hereditary Movement Disorders**
Ciudad: Bonn (Alemania).
Fecha: 10-12 mayo 2007.
Más información: www.genemove.de/html/symposium/sympengl
- **II International Forum on Advanced Parkinson's Disease**
Ciudad: Nápoles (Italia).
Fecha: 11 mayo 2007.
Más información: <http://www.epda.eu.com/events/eventsCalendar.asp>

- **Reunión anual del Grupo Estudios Trastornos del Movimiento (GETM) de la SEN. Revisión y actualización de temas en Trastornos del Movimiento**

Ciudad: Madrid (España).

Fecha: 25-26 mayo 2007.

Más información: http://www.getm.info/noticias_reunionMadrid.html

- **Congreso de la Sociedad Europea de Neurosonología y Hemodinámica Cerebral. Reunión conjunta con el Grupo de Investigación de Neurosonología de la Federación Mundial de Neurosonología**

Ciudad: Budapest (Hungría).

Fecha: 26-29 mayo 2007.

Más información: <http://www.neurosonology2007.hu/>

- **ICN conference and CNR**

Ciudad: Yokohama (Japón).

Fecha: 27 mayo - 1 junio 2007.

Más información: <http://www.epda.eu.com/events/eventsCalendar.asp>

- **Dopamine 50 Years**

Ciudad: Göteborg (Suecia).

Fecha: 30 mayo - 2 junio 2007.

Más información: <http://www.congrex.se/dopamine50years/>

JUNIO

- **39th International Danube Neurology Symposium and 1st International Congress on ADHD**

Ciudad: Wuerzburg (Alemania).

Fecha: 2-5 junio 2007.

Más información: <http://www.danube-wuerzburg.de/>

- **11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders**

Ciudad: Estambul (Turquía).

Fecha: 3-7 junio 2007.

Más información: www.movementdisorders.org

- **5th International Conference on Vestibular Schwannoma and other CPA lesions**

Ciudad: Barcelona (España).

Fecha: 5-9 junio 2007.

Más información: <http://www.neurinoma2007.com/>

- **CSI Congress (Congenital and Structural Interventions)**

Ciudad: Frankfurt (Alemania).

Fecha: 7-9 junio 2007.

Más información: <http://www.csi-congress.org/>

- **I Symposium Internacional sobre Neurociencias y Psicopatología "Neuronas Espejo"**

Ciudad: Santa Cruz de Tenerife (España).

Fecha: 8-9 junio 2007.

Más información: <http://www.sen.es/agenda07.htm>

- **Update on Dystonia: from basic science to therapeutic strategies**

Ciudad: Roma (Italia).

Fecha: 8-9 junio 2007.

Más información: dystonia2007.uniroma2.it/

- **10º curso Escuela de Verano de Miología en París**

Ciudad: París (Francia).

Fecha: 13-22 junio 2007.

Más información: <http://www.sen.es/agenda07.htm>

- **17th Meeting of the European Neurological Society**

Ciudad: Rhodes (Grecia).

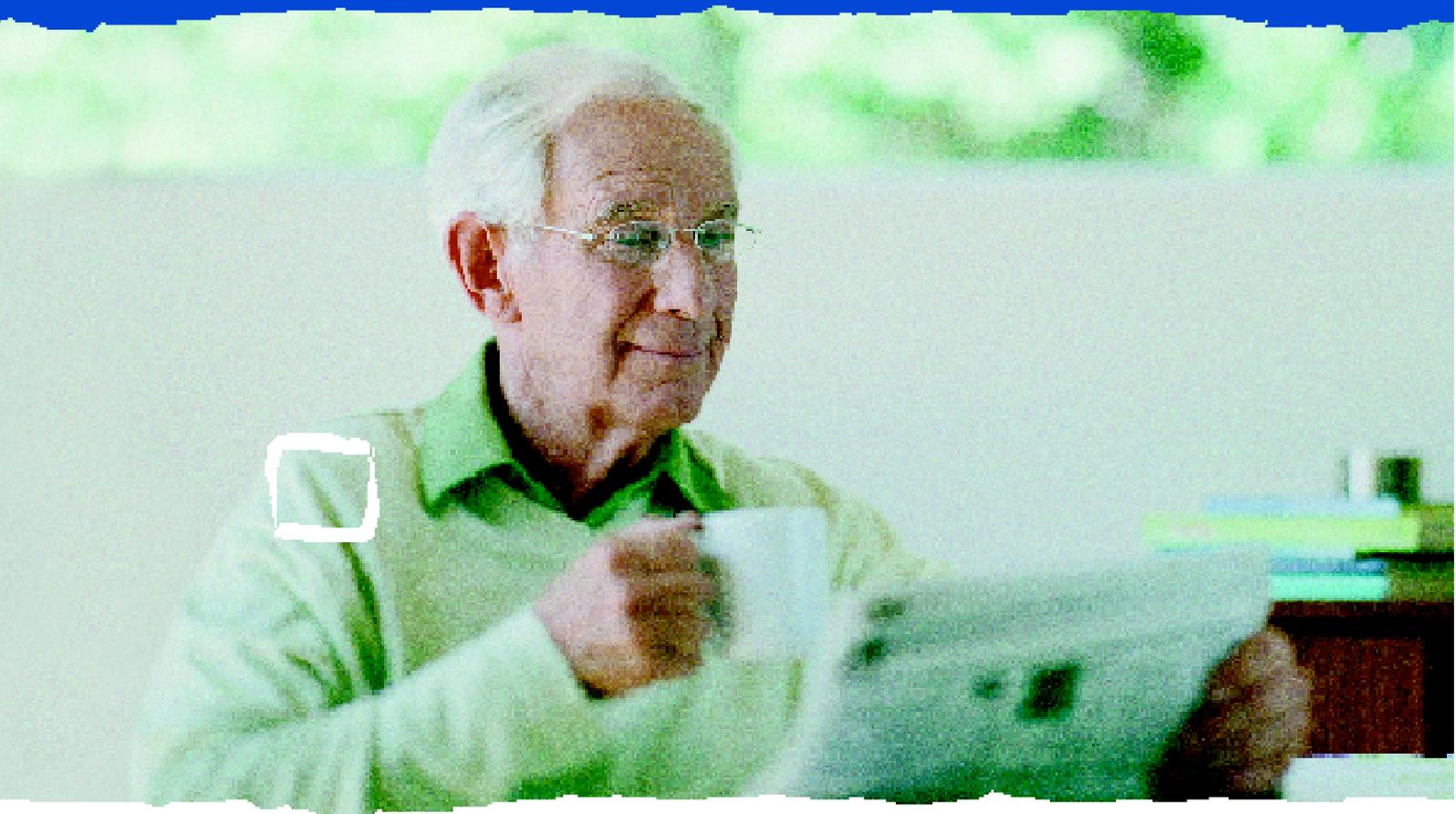
Fecha: 16-20 junio 2007.

Más información: <http://www.akm.ch/ens2007/>

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. Neupro® 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h, 8 mg/24 h Parche transdérmico. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche libera 2 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 10 cm² contiene 4,5 mg de rotigotina. Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche libera 4 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 20 cm² contiene 9,0 mg de rotigotina. Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche libera 6 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 30 cm² contiene 13,5 mg de rotigotina. Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche libera 8 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 40 cm² contiene 18,0 mg de rotigotina. Para la lista completa de excipientes, ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Parche transdérmico. Parche fino de tipo matriz con forma cuadrada y esquinas redondeadas, compuesto por tres capas. La parte exterior de la capa cobertora es de color tostado y lleva impreso Neupro 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h o 8 mg/24 h. **DATOS CLÍNICOS.** Indicaciones terapéuticas. Neupro está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia (p. ej., sin L-dopa). **Posología y forma de administración.** Neupro se aplica una vez al día. El parche se debe aplicar aproximadamente a la misma hora todos los días y se deja sobre la piel durante 24 horas, para ser sustituido después por otro nuevo en otro lugar de aplicación diferente. Si el paciente se olvida de aplicarse el parche a su hora habitual, o si se desprende el parche, se debe aplicar otro parche nuevo para el resto del día. **Posología.** Las recomendaciones posológicas se basan en las dosis nominales. La administración debe comenzar con una única dosis diaria de 2 mg/24 h, con incrementos semanales de 2 mg/24 h, pudiéndose alcanzar una dosis efectiva máxima de 8 mg/24 h. La dosis de 4 mg/24 h puede ser efectiva en algunos pacientes. En la mayoría de los casos la dosis efectiva se alcanza en 3 ó 4 semanas, con dosis de 6 mg/24 h u 8 mg/24 h, respectivamente. La dosis máxima es de 8 mg/24 h. El envase de inicio del tratamiento de Neupro contiene 4 envases diferentes (uno de cada concentración), cada uno con 7 parches, para las primeras cuatro semanas de tratamiento. En algunos casos no es necesario seguir todos los pasos siguientes, dependiendo de la respuesta del paciente. En el primer día de tratamiento el paciente comienza con Neupro 2 mg/24 h. Durante la segunda semana utiliza Neupro 4 mg/24 h. Durante la tercera semana utiliza Neupro 6 mg/24 h y durante la cuarta semana utiliza Neupro 8 mg/24 h. Los envases se presentan marcados con "Semana 1 (2, 3 o 4)". **Insuficiencia hepática y renal.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada ni en pacientes con insuficiencia renal leve o grave, incluso cuando precisa diálisis (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Niños y adolescentes:** Neupro no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Interrupción del tratamiento.** El tratamiento con Neupro debe retirarse gradualmente. La dosis diaria debe reducirse en 2 mg/24 h, preferentemente en días alternos, hasta la retirada completa de Neupro (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Forma de administración.** El parche debe aplicarse sobre la piel limpia, seca, intacta y sana en el abdomen, la zona del estómago, muslo, cadera, costado, hombro o parte superior del brazo. Se debe evitar la aplicación en la misma zona antes de 14 días. Neupro no debe aplicarse sobre piel enrojecida, irritada o dañada (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Uso y manipulación:** Cada parche se presenta envasado en un sobre y debe aplicarse directamente después de abrirlo. Se debe retirar la mitad de la cubierta protectora y aplicar el lado adherente sobre la piel, presionando firmemente. A continuación, se dobla el parche y se retira la segunda parte de la cubierta protectora, evitando tocar el lado adherente del parche. Después, se presionará firmemente el parche sobre la piel con la palma de la mano durante unos 20-30 segundos, para que se adhiera bien. Si el parche se desprende, aplique un parche nuevo para el resto del período de administración de 24 horas. No se debe cortar el parche en trozos. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes. Estudios de imagen por resonancia magnética o cardiovisión (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Si un paciente no está suficientemente controlado durante el tratamiento con rotigotina, el cambio a otro agonista dopaminérgico puede proporcionar beneficios adicionales. La capa de acondicionamiento de Neupro contiene aluminio, por lo que se debe retirar el parche de Neupro para evitar quemaduras en la piel cuando el paciente se someta a un estudio de imagen por resonancia magnética (RM) o cardiovisión. Los agonistas de la dopamina alteran la regulación sistémica de la presión arterial, por lo que pueden provocar hipotensión postural u ortostática. Estos episodios también han aparecido durante el tratamiento con Neupro, si bien con una incidencia similar a la de los pacientes tratados con placebo. Asimismo, se han descrito síncope asociados a Neupro en pacientes en las etapas iniciales de la enfermedad de Parkinson que no estaban recibiendo L-dopa, aunque con una tasa similar a la de los pacientes tratados con placebo. Se recomienda vigilar la presión arterial, en especial al comienzo del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión ortostática relacionado con el tratamiento dopaminérgico. El tratamiento con Neupro se ha asociado a somnolencia y episodios de inicio repentino del sueño, en particular en pacientes con enfermedad de Parkinson. El inicio repentino del sueño puede aparecer durante las actividades cotidianas, a veces sin signos previos de aviso. El médico responsable debería reevaluar continuamente la aparición de somnolencia o adormecimiento, ya que los pacientes no reconocen su presencia hasta que se les interroga directamente. En este caso, se podría plantear disminuir la dosis o terminar el tratamiento. Asimismo, en los pacientes tratados con Neupro se han descrito trastornos compulsivos como juego patológico, hipersexualidad, aumento de la libido o acciones reiteradas sin sentido (actos compulsivos). Aunque no en el tratamiento con Neupro, tras la retirada brusca del tratamiento dopaminérgico se han descrito síntomas indicativos de un síndrome neuroléptico maligno. Por lo tanto, se recomienda ir disminuyendo gradualmente el tratamiento (véase el apartado "Posología y forma de administración"). Se ha descrito la aparición de alucinaciones, por lo que los pacientes deben ser informados al respecto. **Complicaciones fibróticas:** En algunos pacientes tratados con fármacos dopaminérgicos derivados de la ergotamina se han descrito casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatía cardíaca. Aunque estas complicaciones pueden desaparecer cuando se interrumpe la administración del fármaco, la resolución no siempre es completa. Si bien parece que estos acontecimientos adversos están relacionados con la estructura ergolina de estos compuestos, se desconoce si hay otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergotamina que también los produzcan. No se debe administrar neurolépticos como antieméticos a pacientes tratados con agonistas de la dopamina (ver también la sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Se recomienda la monitorización oftalmológica a intervalos periódicos o si aparecen problemas de visión. No debe aplicarse calor externo (luz solar excesiva, compresas calientes y otras fuentes de calor, como la sauna o un baño caliente) en la zona del parche. Pueden producirse reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, habitualmente leves o moderadas. Se recomienda rotar el lugar de aplicación cada día (p. ej., desde el lado derecho al lado izquierdo y desde la parte superior del cuerpo a la inferior). Se debe evitar usar la misma zona antes de 14 días. Se debe realizar un estudio del balance riesgo-beneficio si aparecen reacciones en el lugar de aplicación que duren más de algunos días o que sean persistentes, si aumenta su intensidad o si la reacción cutánea se extiende fuera del lugar de aplicación. Si se produce un exantema cutáneo o irritación debidos al sistema transdérmico, se debe evitar la exposición a la luz solar directa hasta que cure la piel. La exposición podría provocar cambios de coloración cutánea. Se debe interrumpir el uso de Neupro si se observa una reacción cutánea generalizada (p. ej., exantema alérgico de tipo eritematoso, macular o papular o prurito) asociada al uso de este medicamento. Se aconseja precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática severa, ya que puede disminuir el aclaramiento de rotigotina. No se ha investigado el uso de Neupro en este grupo de pacientes. En caso de empeoramiento de la insuficiencia hepática se debe disminuir la dosis. Durante el empeoramiento agudo de la función renal también se puede producir una acumulación inesperada de las concentraciones de rotigotina (ver la sección "Posología y forma de administración"). **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Como rotigotina es un agonista dopaminérgico, se supone que los antagonistas dopaminérgicos como los neurolepticos (p. ej., las fenotiazinas, butirofenonas o tioxantenos) o metoclopramida disminuyen la eficacia de Neupro, por lo que debería evitarse su administración simultánea. Debido a los posibles efectos aditivos, se deben tomar precauciones durante el tratamiento con sedantes u otros depresores del SNC (sistema nervioso central) (p. ej., benzodiazepinas, antipsicóticos o antidepresivos) o al tomar alcohol junto a rotigotina. No se ha investigado la administración simultánea de principios activos inductores enzimáticos (como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina o hipérico). La administración simultánea de L-dopa y carbidopa con rotigotina no afectó a la farmacocinética de rotigotina, y la administración de rotigotina no afectó a la farmacocinética de L-dopa y carbidopa. La co-administración de Neupro y L-dopa está contraindicada para el tratamiento de las fases iniciales de la enfermedad de Parkinson, por lo que la administración simultánea de ambos fármacos puede potenciar la reacción adversa dopaminérgica de L-dopa y provocar o exacerbar una discinesia preexistente, como se describe con otros agonistas dopaminérgicos. **Embarazo y lactancia.** No hay datos suficientes en relación con la administración de Neupro a embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos teratogénos en ratas y conejos, pero se ha observado toxicidad embrionaria en ratas y ratones a dosis tóxicas en la madre. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Rotigotina no se debe usar durante el embarazo. Como rotigotina disminuye la secreción de prolactina en el ser humano, se espera la inhibición de la lactancia. En los estudios con ratas se ha demostrado que rotigotina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a la ausencia de datos en el ser humano, se debe interrumpir la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de rotigotina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con rotigotina que presenten somnolencia u/o episodios de inicio repentino del sueño que se abstengan de conducir o participar en actividades (p. ej., manejo de máquinas) en las que la reducción del estado de alerta pueda suponer un riesgo de lesión grave o muerte para ellos o para los demás, hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido (ver también las secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Reacciones adversas.** A partir del análisis de los estudios clínicos controlados con placebo, en los que se incluyeron 649 pacientes tratados con Neupro y 289 tratados con placebo, se calculó que el 75,5% de los pacientes tratados con Neupro y el 57,1% de los tratados con placebo presentaron al menos una reacción adversa. Al comienzo del tratamiento pueden presentarse reacciones adversas dopaminérgicas como náuseas y vómitos, que suelen ser leves o moderadas y transitorias aunque continúe el tratamiento. Otras reacciones adversas (RA) descritas en más del 10% de los pacientes tratados con Neupro parche transdérmico son mareos, sopor y reacciones en el lugar de aplicación. En los estudios en los que se rotó el lugar de aplicación como está indicado en las instrucciones incluidas en el RCP y en el prospecto del envase, el 40,4% de los 396 pacientes que usaron Neupro parche transdérmico presentaron reacciones en el lugar de aplicación, la mayoría de las cuales fueron leves o moderadas y limitadas a las zonas de aplicación, y en sólo el 7% de todos los casos se tuvo que interrumpir el tratamiento con Neupro. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia. A continuación se incluyen las reacciones adversas de todos los estudios realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson en etapa precoz. Las reacciones adversas se presentan por órganos y sistemas según MedDRA y las frecuencias se definen como: muy frecuentes: (>1/10), frecuentes: (>1/100, <1/10), poco frecuentes: (>1/1000, <1/100) y raras (>1/10000, <1/1000). **Trastornos del sistema inmunológico.** Poco frecuente: hipersensibilidad. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Frecuente: anorexia. Poco frecuente: pérdida de apetito. **Trastornos psiquiátricos.** Frecuentes: crisis de sueño (ver al final de las reacciones adversas), alucinaciones (incluyendo visuales y auditivas) y ansiedad, sueños anormales, insomnio. Poco frecuentes: confusión, trastorno del sueño, pesadillas. Raras: trastorno psicótico (incluyendo psicosis paranoide), aumento de la libido (incluido hipersexualidad), trastornos compulsivos (incluyendo el juego compulsivo o actos compulsivos). **Trastornos del sistema nervioso.** Muy frecuentes: somnolencia, mareos. Frecuentes: cefalea, mareos posturales, discinesia, letargia. Poco frecuentes: temblor, problemas de equilibrio, disgeusia, síncope, trastornos de la atención, parestias, alteraciones de la memoria, síncope vasovagal y pérdida de conciencia. Raras: convulsiones. **Trastornos oculares** (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Poco frecuentes: trastornos visuales, fotsia, visión borrosa. **Trastornos del oído y del laberinto.** Poco frecuentes: vértigo (incluyendo posicional). **Trastornos cardíacos.** Poco frecuentes: palpitaciones, aumento de la frecuencia cardíaca. **Trastornos vasculares.** Frecuentes: hipotensión ortostática (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"), hipertensión. Poco frecuente: hipotensión. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Frecuentes: tos, hipo. Poco frecuente: disnea. **Trastornos gastrointestinales.** Muy frecuentes: náuseas, vómitos. Frecuentes: estreñimiento, sequedad de boca, diarrea, dispepsia. Poco frecuentes: dolor abdominal, molestias gástricas. **Trastornos hepatobiliares.** Poco frecuentes: aumento de enzimas hepáticas (GGT, GPT y GOT). **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Frecuentes: hiperhidrosis, eritema, prurito. Poco frecuentes: exantema (incluyendo el alérgico, macular) (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"), irritación cutánea, exantema, prurito generalizado. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Poco frecuente: tumefacción articular. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** Poco frecuente: disfunción eréctil. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Muy frecuentes: reacciones en el lugar de aplicación (incluyendo eritema, prurito, irritación, sensación de quemazón, dermatitis, inflamación, pápulas, vesículas y dolor) (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Frecuentes: edema periférico, problemas de astenia (incluyendo cansancio, astenia, malestar). Poco frecuentes: sensación de anomalía, descenso de peso, anomalías de la marcha, astenia. **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.** Poco frecuentes: caídas. En estudios controlados con placebo combinados estas reacciones adversas han sido al menos un 1% más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo. El uso de Neupro se ha asociado a somnolencia, incluyendo somnolencia diurna excesiva y episodios de inicio súbito de sueño. En casos aislados, el "inicio súbito del sueño" se produjo mientras se conducía un vehículo, provocándose accidentes de tráfico. Ver también las secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas". **Sobredosis.** Las reacciones adversas más probables serían las relacionadas con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, como náuseas, vómitos, hipotensión, movimientos involuntarios, alucinaciones, confusión, convulsiones y otros signos de estimulación dopaminérgica central. No hay antídoto conocido para la sobredosis de los agonistas dopaminérgicos. Si se sospecha sobredosis, se deben retirar inmediatamente los parches del paciente, después de lo cual disminuyen las concentraciones de rotigotina. Antes de interrumpir completamente el tratamiento con rotigotina ver la sección "Posología y forma de administración". Se debe vigilar estrechamente la frecuencia y el ritmo cardíacos y la presión arterial. Como la rotigotina se une a proteínas en más del 90%, la diálisis no parece ser útil. El tratamiento de la sobredosis puede requerir medidas de soporte general para mantener las constantes vitales. **DATOS FARMACÉUTICOS.** Lista de excipientes. **Capa cobertora:** Lámina de poliesté, siliconizada, aluminizada y coloreada con una capa de pigmento (dióxido de titanio [E171], pigmento amarillo 95 y pigmento rojo red 166) e impresa (pigmento rojo 144, pigmento amarillo 95 y pigmento negro 7). **Matriz autoadhesiva:** Poli (dimetilsiloxano, trimetilsilil silicato) copolimerizado, Povidona K90, Metabisulfito sódico [E223], Palmitato de ascorbilo [E304] y DL- α -tocoferol [E307]. **Recubrimiento protector:** Lámina de poliesté transparente recubierta de fluoropolímero. **Incompatibilidades.** No procede. **Período de validez.** 2 años. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original. **Naturaleza y contenido del recipiente.** Sobre rasgable en un embalaje: Un lado está compuesto por un copolímero de etileno (capa más interna), una lámina de aluminio, una película de polietileno de baja densidad y papel; el otro lado está compuesto por polietileno (capa más interna), aluminio, copolímero de etileno y papel. El embalaje contiene 7, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 u 100 parches transdérmicos sellados individualmente en sobres. En envase de inicio del tratamiento contiene 28 parches transdérmicos en 4 embalajes, cada uno de ellos con 7 parches de 2 mg, 4 mg, 6 mg u 8 mg, sellados en sobres individuales. **Precauciones especiales de eliminación.** Una vez utilizado, el parche aún contiene principio activo. Después de retirarlo se debe plegar por la mitad, con los lados adhesivos hacia dentro de forma que la capa de la matriz no quede expuesta, introduciéndolo en el sobre original y después desechándolo fuera del alcance de los niños. La eliminación de los parches, tanto los utilizados como los no utilizados, se establecerá de acuerdo con las exigencias locales o serán devueltos a la farmacia. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** SCHWARZ PHARMA Ltd. Shannon, Industrial Estate, Co. Clare, Irlanda. **NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** DE U/1/05/331/001 a E/1/05/331/037. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN.** 15.02.2006. **P.V.P. IVA.** Neupro 2 mg/24 h, 7 parches: 40,21 €; Neupro 4 mg/24 h, 28 parches: 105,19 €; Neupro 6 mg/24 h, 28 parches: 136,74 €; Neupro 8 mg/24 h, 28 parches: 158,81 €; Neupro 2 mg/24 h + 4 mg/24 h + 6 mg/24 h + 8 mg/24 h, 7+7+7+7 parches: 128,87 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Neupro 4 mg/24 h, 6 mg/24 h y 8 mg/24 h, 28 parches, y Neupro 2 mg/24 h + 4 mg/24 h + 6 mg/24 h + 8 mg/24 h, 7+7+7+7 parches, incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, aportación reducida del beneficiario. Neupro 2 mg/24 h, 7 parches, no incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto/2006.

Bibliografía: 1- Ficha técnica de Neupro. 2- Olivier Rascol, MD, PhD. Administración transdérmica de fármacos Dopaminérgicos. Neurology 2005;65 (Suppl 1): S1-S2. 3- Ronald F.Pfeiffer, MD. Una nueva tecnología prometedora para la enfermedad de Parkinson. Neurology 2005;65 (Suppl 1): S6-S10. 4- Braun M et al.; "Steady-state Pharmacokinetics of Rotigotine in patients with Early-Stage Parkinson's Disease"; 9th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Athens, Greece, September 17-20 (2005). 5- N. Gliadi, K. J. Mair, F. Badenhorst, N. Dank, B. Borojerdj on behalf of the SP826 study group: Effects of Rotigotine Transdermal Patch on Early Morning Motor Function, Sleep Quality, and Daytime Sleepiness in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease. Results of a Multicenter, multinational trial. Presented at EFNS, 2006. 6- W. Rewe, MD y F. Leuzzi MD. Estudios clínicos de Rotigotina transdérmica en las fases iniciales de la enfermedad de Parkinson. Neurology 2005;65 (Suppl 1): S11-S14.

Un nuevo tratamiento para la enfermedad de Parkinson ha tomado forma



Neupro® el primer y único parche transdérmico para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

- Proporciona estimulación dopaminérgica continua durante 24 h ⁽²⁾
- Niveles plasmáticos constantes y predecibles sin picos ni valles ^(3,4)
- Reduce la incidencia de periodos OFF ⁽³⁾
- Aumenta los periodos ON sin discinesias ⁽³⁾
- Mejora la acinesia del despertar ⁽⁵⁾
- Seguro y bien tolerado ⁽⁶⁾
- Cómodo y fácil de usar ⁽⁶⁾
- Fácil titulación ⁽¹⁾
- Aplicación única diaria ⁽¹⁾

 **Neupro[®]**

El parche de levodopa transdérmica

El parche del Parkinson

EMPRESA COLABORADORA CON:



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA

Patrocinador de los proyectos ELEP y VIP del Consorcio Parkinson.

SCHWARZ
P H A R M A