

REVISTA ESPAÑOLA DE TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO



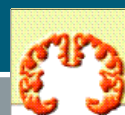
3

Reunión Asturiana sobre **Enfermedad de Parkinson**

Oviedo, 8 y 9 de septiembre de 2006



Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento



Sociedad Española de Neurología



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!

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Director

Luis Javier López del Val
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Comité editorial

Miquel Aguilar Barberà
Juan Andrés Burguera Hernández
Alfonso Castro García
Víctor Campos Arillo
José Chacón Peña
Carmen Durán Herrera
Rosario Luquín Puidó
Gurutz Linazasoro Cristóbal
Luis Menéndez Guisasaola
Carlos Salvador Aguiar

Hospital Mútua de Tarrasa
Hospital La Fe
Hospital Universitario
Hospital Universitario
Hospital Universitario Virgen Macarena
Hospital Infanta Cristina
Clínica Universitaria de Navarra
Policlínica Guipúzcoa
Hospital Central de Asturias
Hospital Central de Asturias

Barcelona
Valencia
Santiago de Compostela (La Coruña)
Málaga
Sevilla
Badajoz
Pamplona
San Sebastián
Oviedo
Oviedo

Comité asesor

Jesús Acosta Varo
José Ramón Ara Callizo
Manuel Arias Gómez
José Matías Arbelo González
Ernest Balaguer Martínez
Alberto Bergareche Yarza
Matilde Calopa Garriga
José María Errea Abad
Ignacio Fernández Manchola
Pedro García Ruiz Espiga
Rafael González Maldonado
Santiago Giménez Roldán
Juan Gómez Alonso
José María Grau Veciana
Francisco Grandas Pérez
Jaime Kulisevsky Bojarski
Carlos Leiva Santana
Elena Lezcano García
Hugo Liaño Martínez
Elena López García
M^a Dolores Mateo González
José Félix Martí Massó
Elena Muñoz Farjas
José Obeso Inchausti
José María Prats Viñas
Isabel Pérez López-Fraile
René Ribacoba Montero
Ángel Sesar Ignacio
Julia Vaamonde Gamo
Lydia Vela Desojo
Francesc Valdeoriola Serra
Rosa Yáñez Baña

Hospital Universitario
Hospital Universitario Miguel Servet
Hospital Universitario
Hospital Universitario
Hospital General de Cataluña
Hospital Bidasoa
Hospital de Bellbitge
Hospital de Barbastro
Hospital Aránzazu
Fundación Jiménez Díaz
Hospital Universitario
Hospital Gregorio Marañón
Hospital Xeral
Hospital San Pau
Hospital Gregorio Marañón
Hospital San Pablo
Hospital General
Hospital de Cruces
Hospital Clínico Universitario
Hospital Universitario Lozano Blesa
Hospital Gregorio Marañón
Hospital Nuestra Señora de Aránzazu
Hospital de Tortosa
Clínica Universitaria de Navarra
Hospital de Cruces
Hospital Universitario Miguel Servet
Hospital Álvarez Buylla
Hospital Universitario
Hospital Clínico
Fundación Hospital Alcorcón
Hospital Clínico
Hospital Cristal-Piñor

Cádiz
Zaragoza
Santiago de Compostela (La Coruña)
Las Palmas de Gran Canaria
Barcelona
Hondarribia (Guipúzcoa)
Barcelona
Huesca
San Sebastián
Madrid
Granada
Madrid
Vigo (Pontevedra)
Barcelona
Madrid
Barcelona
Alicante
Bilbao
Madrid
Zaragoza
Madrid
San Sebastián
Tarragona
Pamplona
Bilbao
Zaragoza
Mieres (Asturias)
Santiago de Compostela (La Coruña)
Ciudad Real
Madrid
Barcelona
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

REVISTA ESPAÑOLA DE TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

PONENCIAS

Genética y enfermedad de Parkinson

I. Ampuero¹, E. García Galloway², R. Ros¹, I. Rubio¹, C. San Román², J. G. Yébenes^{1,3}
¹Banco de Tejidos para Investigaciones Neurológicas, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. ²Servicio de Genética. ³Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

6

Genética de la enfermedad de Parkinson en Asturias

Ignacio F. Mata
Geriatric Research Education and Clinical Center S-182. VA Puget Sound Health Care System. Seattle. EE.UU.

16

Biomarcadores en la enfermedad de Parkinson

Pedro J. García Ruiz
Unidad de Movimientos Anormales. Servicio de Neurología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

22

Alteraciones conductuales y emocionales en la enfermedad de Parkinson

Javier Pagonabarraga Mora, Jaime Kulisevsky Bojarski
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

27

Organización funcional del núcleo subtalámico

M. C. Rodríguez-Oroz
Departamento de Neurología. Clínica Universitaria de Navarra. Neurociencias. CIMA. Pamplona.

32

Estimulación cerebral profunda: 10 años de experiencia

Francesc Valldeoriola
Servei de Neurologia. Institut de Neurociències. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona.

38

Revisión crítica de los estudios con terapia celular en la enfermedad de Parkinson

Gurutz Linazasoro¹, Rosario Luquín²
¹Centro de Investigación Parkinson. Policlínica Gipuzkoa. San Sebastián.
²Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

43

Trasplante de agregados celulares del cuerpo carotídeo

José López-Barneo¹, Adolfo Mínguez-Castellanos²
¹Laboratorio de Investigaciones Biomédicas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Universidad de Sevilla. Sevilla. ²Servicio de Neurología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

50

MESAS REDONDAS

Tratamiento farmacológico en la enfermedad de Parkinson

Coordinador: Luis Javier López del Val.
Participantes: Alberto Bergareche Yarza, Lydia Vela Deshojo, Francesc Miquel, J. C. Martínez Castrillo, Carmen Durán Herrera, M^a José Catalán.

53

¿Qué esperar de los nuevos fármacos?

Coordinador: Francisco Grandas.
Participantes: Rosa Yáñez, Víctor Campos, Antonio Koukoulis, Mikel Aguilar, Ernesto Cebrián, Ernest Balaguer.

59

Cirugía de la enfermedad de Parkinson

Coordinador: Alfonso Castro.
Participantes: José Matías Arbelo, Fernando Fernández, Miguel Gelabert, Adolfo Mínguez, Luis Relova, Ángel Sesar.

61



III Reunión Asturiana sobre Enfermedad de Parkinson

Por tercera vez, y ante la convocatoria realizada por dos de los más representativos miembros del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento en nuestro país, los doctores Carlos Salvador Aguiar y Luis Menéndez Guisasaola, ha tenido lugar en Oviedo los días 8 y 9 de septiembre de 2006 una nueva edición de la Reunión Asturiana sobre Enfermedad de Parkinson. Una reunión que, a pesar de su juventud, ya ha conseguido situarse en los primeros puestos del ranking nacional por su contenido científico y por la calidad de sus ponentes.

Y en esta ocasión el programa ha incluido temas tan interesantes y de actualidad como la genética y los biomarcadores en EP o la demencia y las alteraciones conductuales y emocionales en la EP; mesas redondas, como tratamiento farmacológico actual, qué esperar de los nuevos fármacos o tratamiento quirúrgico en la EP; y opciones de futuro: futuras nuevas terapias, terapia celular, células de cuerpo carotideo y tratamientos regenerativos.

Como podéis observar, se trata de dos duras pero superatractivas jornadas para las que acudieron a Asturias los más experimentados ponentes del panorama nacional e internacional.

Con el apoyo del Servicio de Neurología del Hospital Central de Asturias, del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la SEN y la inestimable e imprescindible (una vez más) colaboración de la Industria Farmacéutica, se ha podido realizar esta Tercera Reunión Asturiana. Y dada la importancia de su contenido hemos querido llevarla a toda la neurología española a través de las páginas de este número extraordinario de la Revista Española de Trastornos del Movimiento.

Gracias a Luis Menéndez Guisasaola y a Carlos Salvador por su trabajo e interés por los Trastornos del Movimiento y por su esfuerzo adicional final para que esta publicación pueda llegar a todos los neurólogos españoles. Gracias.

Luis Javier López del Val

Director de Revista Española de Trastornos del Movimiento

La enfermedad de Parkinson, o mejor, el paciente parkinsoniano que conocemos hoy, poco se parece al paciente de los años 80, y menos aún al de los años 60 y anteriores (época pre L-Dopa). La introducción de este fármaco, y posteriormente de los agonistas dopaminérgicos, cambió radicalmente la expresión motora de la enfermedad, mejoró la calidad de vida de los pacientes y aproximó la mortalidad a las cifras esperadas para la edad. Sin embargo, su uso crónico puso en evidencia la asociación con la aparición de complicaciones motoras (fluctuaciones motoras y discinesias) y no motoras (alteraciones conductuales, emocionales, psiquiátricas, etc.), en ocasiones de aparición precoz, que pueden llegar a incapacitar aún más al paciente y sobrecargar la tarea del cuidador.

El mejor manejo de los fármacos, el resurgir del tratamiento quirúrgico y el propio conocimiento de estas complicaciones han conseguido mitigar sus efectos a niveles razonables. Cuando parecía que la enfermedad estaba mejor controlada o en vías de conseguirlo, surgen nuevos síntomas de deficiente control que se expresan siguiendo los criterios de Bräck, es decir, por extensión del proceso degenerativo a otras áreas del cerebro habitualmente no dopaminérgicas, con manifestaciones clínicas siempre tardías e incapacitantes (demencia, congelación de la marcha, etc.).

La etiopatogenia de la enfermedad también ha sido fuente de controversia a partir del descubrimiento, tantas veces soslayado, de que un 10 ó un 15% de los pacientes, con o sin antecedentes familiares de la enfermedad, presentan mutaciones genéticas que se transmiten siguiendo patrones mendelianos. Esta circunstancia abre una nueva línea de investigación farmacológica, y, a su vez, plantea algunos problemas deontológicos todavía no resueltos.

Pese a todos los conocimientos adquiridos, el diagnóstico de la enfermedad sigue siendo fundamentalmente clínico, apoyado en la respuesta farmacológica, lo que conlleva un error próximo al 5% en los cinco primeros de la evolución de la enfermedad. En los últimos tiempos, los hospitales de referencia y las unidades específicas incorporan al diagnóstico otras técnicas que, si bien, en determinadas situaciones son resolutivas (por ejemplo temblor esencial versus enfermedad de Parkinson), en otras son de difícil interpretación, prolongando la incertidumbre e incrementando el coste sanitario. El papel de los fármacos y la aportación de los procedimientos quirúrgicos al tratamiento de la enfermedad constituye otro de los temas controvertidos cuando se plantean las distintas opciones (qué fármaco, en qué momento, cuándo operar, qué esperar de este procedimiento, existe efecto neuroprotector, etc.).

Todos estos temas, y algunos más, han sido desarrollados en la III Reunión Asturiana sobre Enfermedad de Parkinson que tuvo lugar en Oviedo los días 8 y 9 de septiembre de 2006, cuyos resúmenes se incluyen a continuación. Los temas fueron expuestos, en unos casos como ponencias, y en otros como mesas redondas, por expertos, muchos de ellos pertenecientes al Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología (GETM de la SEN), a los cuales agradecemos su participación en la reunión y la publicación como autores de los artículos mencionados.

Agradecemos también a los editores de la Revista Española de Trastornos del Movimiento su excelente disposición y facilidad para que esto haya sido posible.

Carlos Salvador Aguiar y Luis Menéndez Guisasaola

Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

Genética y enfermedad de Parkinson

I. Ampuero¹, E. García Galloway², R. Ros¹,
I. Rubio¹, C. San Román², J. G. Yébenes^{1,3}

¹Banco de Tejidos para Investigaciones Neurológicas,
Facultad de Medicina, Universidad Complutense
de Madrid.

²Servicio de Genética. ³Servicio de Neurología.
Hospital Ramón y Cajal.
Madrid.

RESUMEN. El problema de la genética de la enfermedad de Parkinson (EP) incluye los siguientes cuatro apartados: a) enfermedades neurodegenerativas hereditarias que pueden presentarse en algunos miembros de familias afectas con fenotipos indistinguibles de la EP; b) EP atribuible a trastornos genéticos de carácter mendeliano; c) EP atribuible a mutación de múltiples genes o a combinación de mutaciones y polimorfismos; y d) factores genéticos que alteran el riesgo de los elementos ambientales, la agresividad o el fenotipo de la enfermedad.
Palabras clave: enfermedad de Parkinson, genes, recesivo, dominante, polimorfismos, sinucleína, dardarina, parkina, PINK-1, DJ-1.

ABSTRACT. The issue of genetics in Parkinson's Disease (PD) could be subdivided in 4 items: a) hereditary neurodegenerative diseases which could present in some members of the involved families with clinical phenotypes typical of PD; b) PD caused by genetic disorders of mendelian pattern of inheritance; c) PD related to mutation of multiples genes or combination of mutations and polymorphisms; and d) genetic factors that modify the risk of environmental factors, and the speed of progression or the phenotype of the disease.

Key words: Parkinson's disease, genes, recessive, dominant, polymorphisms, sinuclein, dardarin, parkin, PINK-1, DJ-1.

Los filósofos de la ciencia dicen que los científicos no nos apuntamos a la defensa de las ideas en función de una serie de datos objetivos sino en base a nuestras convicciones preliminares, es decir, en función de pura ideología. Que somos unos manipuladores, que de una multitud enorme de datos disponibles seleccionamos y supervaloramos aquellos que coinciden con nuestras ideas y criticamos y despreciamos aquellos que se oponen a nuestros prejuicios.

Es posible que eso también ocurra en el tema de la patogénesis de las enfermedades en general y de la de Parkinson (EP) en particular. Si no fuera así ¿cómo se explicaría el hecho de que hace dos décadas, después de la epidemia californiana del MPTP, no hubiera neurólogo que se preciara, indígena o forastero, que no estudiara la relación existente entre la prevalencia de la EP y el consumo de agua de pozo y no dedujera de ella que la asociación existente suponía una prueba irrefutable a favor de la hipótesis patogénica ambiental de esta enfermedad?

¿Como si los que bebían agua de pozo en el mundo occidental hubieran nacido en las grandes megalópolis del mundo que suponen un crisol de razas y naciones, como si los expuestos a esos líquidos presumiblemente cargados de pesticidas y fertilizantes no fueran fruto de progenitores residentes en las mismas pequeñas aldeas durante múltiples generaciones, que llevaban siglos procreando, cruzándose entre sí docenas de veces a lo largo de la historia! Los defensores de la patogénesis ambiental de la EP interpretaban un dato en el contexto de sus convicciones cuando el mismo dato hubiera podido servirles para probar justo lo contrario.

Pues bien, si el prejuicio es inevitable, queremos advertir a nuestros lectores de que nuestros prejuicios son los opuestos. Opinamos que existen casos raros de EP atribuibles en exclusiva a algún agente ambiental, pero que esos casos son infrecuentes y por lo general diferenciables de lo que llamamos EP idiopático. Y que el resto de los pacientes tiene una enfermedad que se debe a un gran componente genético o conductual, conducta a su vez condicionada en buena medida por los genes. Esto es lo que intentaremos probar a continuación en las cuatro tesis que siguen.

Correspondencia

Justo García de Yébenes
Servicio de Neurología – Hospital Ramón y Cajal
Ctra. de Colmenar, km. 9,1 – 28034 Madrid
E-mail: jgybenes@yahoo.com



Enfermedades hereditarias que pueden confundirse con la enfermedad de Parkinson familiar

Para discutir el tema de que algunas enfermedades hereditarias pueden confundirse con la EP es preciso definir ésta. Con todos nuestros respetos hacia los criterios archicitados del Banco de Tejidos de Londres vamos a proponer otros más sencillos que se resumen en la Tabla I. Son más sencillos y tienen la ventaja de que son sólo clínicos. Pero, además, no caen en la trampa de unir EP con cuerpos de Lewy. El cuerpo de Lewy, que tan útil ha sido a los patólogos, no ocurre sólo en la EP ni ocurre en todos los casos de EP. Más aún, existen subtipos de EP atribuibles a la misma causa en las que un trastorno molecular más grave no se asocia a cuerpos de Lewy y otro más leve sí. Por ejemplo, en las mutaciones de parkin que ocurren en pacientes homocigotos o heterocigotos combinados, con una anulación completa de esta proteína, no hay cuerpos de Lewy. Sin embargo, en los raros casos de mutación de parkin autosómico dominante por transmisión vertical de una mutación única en heterocigosis sí hay cuerpos de Lewy. Y lo mismo ocurre en las mutaciones de dardarina, sin que sepamos la causa: en unos casos hay cuerpos de Lewy y no en otros (Tabla I).

Pues bien, no es infrecuente que algunos pacientes con otras patologías hereditarias distintas de la EP, que se transmiten según un patrón de herencia mendeliano, sean confundidos con pacientes con EP idiopático. Y esa confusión ocurre hasta en las mejores familias de neurólogos. En general, lo que sucede es que la gran variabilidad fenotípica de las enfermedades neurológicas produce cuadros de distinto espectro clínico incluso en la misma familia y atribuible a la mutación. Por ejemplo, uno de nosotros (JGY), al estudiar la primera familia del mundo occidental con enfermedad de Segawa¹⁻⁴, encontró varios miembros de esa familia con fenomenología clínica de EP idiopático. Como en el primer estudio habíamos explorado a 140 miembros de esa familia, y en el último a más de 500, pensamos que los casos de "EP" nada tenían que ver con los de distonía y eran un mero resultado accidental de examinar a un gran número de sujetos. El Dr. Segawa no había descrito la existencia de EP en la familia que lleva su nombre^{5, 6}, probablemente porque él es neuropediatra y no ve adultos, pero aunque lo hubiera descrito, a nosotros nos hubiera dado igual porque su primera publicación⁵ la había realizado en japonés y ninguno de nosotros, dos años más tarde, había oído hablar de la enfermedad.

TABLA I Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson

- Síndrome acinético rígido (SAR), con o sin temblor, trastorno postural, disfunción autosómica y trastorno cognitivo, perceptivo o sensitivo. No otros déficits (demencia al inicio, parálisis oculomotora, diplopia, ataxia, lesión corticoespinal o de segunda motoneurona, alteración sensitiva, disfunción autonómica grave inicial).
- Inicio asimétrico, buena respuesta inicial a dosis suficientes de L-DOPA o agonistas dopaminomiméticos.
- Atrofia y depigmentación de la sustancia nigra, con o sin cuerpos de Lewy en la propia nigra o en otras estructuras corticales o subcorticales pero sin evidencia de atrofia o lesión grosera de otras estructuras (córtex, estriado, tronco, cerebelo o médula).

Algo parecido nos ha sucedido con la parálisis supranuclear progresiva familiar (PSP)⁷⁻⁹. Es sabido que casi la mitad de los pacientes con esta enfermedad, confirmada por estudio anatómico-patológico, no cumplen los criterios clínicos de la misma, pero lo sorprendente es comprobar que en una misma familia hemos visto pacientes que al año del inicio de los síntomas tienen un cuadro clínico que cumple los criterios internacionales de diagnóstico clínico y otros familiares que a los 15 años del inicio parece que tengan una EP típica con respuesta conservada a la L-DOPA. Por fortuna hemos salido de la perplejidad gracias al estudio histopatológico de cerebros de ambos subgrupos de pacientes, estudio que confirma el diagnóstico de PSP en ambos casos. Pero aún así el estudio histopatológico presenta patrones con discreto grado de variabilidad.

Los casos de PSP "fulminante" tienen atrofia neuronal en corteza, diencefalo, tronco y cerebelo de carácter moderado con gran intensidad de depósitos neurofibrilares intraneuronales, mientras que en los familiares con evolución lenta el aspecto histológico es más "soso", la pérdida de neuronas tiene lugar en las mismas regiones, es de mucha mayor magnitud y se acompaña de mucho menor acúmulo de depósitos neurofibrilares (lógico, si hay menos neuronas tiene que haber menos depósitos intraneuronales).

También han sido descritos casos típicos de EP en muchas otras enfermedades, pero quizás las más frecuentes sean las atrofas espinocerebelosas dominantes¹⁰⁻¹⁴ y la enfermedad de Hallervorden-Spatz de inicio tardío, incluso con cuerpos de Lewy^{15, 16}.

Trastornos genéticos que producen enfermedad de Parkinson con transmisión según un patrón de herencia mendeliano

A mediados de los años 80 la presión intelectual de los epidemiólogos era tan fuerte que cuando cualquiera de nosotros encontraba una agru-

pación elevada de pacientes en el seno de una familia o en el de una determinada población lo primero que nos poníamos a buscar era un agente ambiental, tóxico, infeccioso, o de otro origen, que lo explicara.

Así, recuerdo que algunas personas, cuando se descubrió una excesiva concentración de pacientes en Blacos, un pequeño pueblo de Soria, mucho más elevada que la prevalencia de esta enfermedad en los pueblos vecinos, se pusieron a buscar elementos diferenciadores entre los distintos pueblos. La búsqueda fue de lo más infructuosa pues las únicas diferencias que pudieron encontrarse es que uno de aquellos pueblos tenía una gasolinera más cerca que el otro, mientras que el segundo tenía más cerca el río. Y nadie pudo explicar que un mejor o peor acceso a la gasolina o a los cangrejos aumentara o disminuyera el riesgo de EP. Hasta que a uno de nosotros se le ocurrió mirar los apellidos de los vecinos de ambos pueblos. No coincidían. Dos pueblos de poco más de 100 habitantes cada uno, situados a 800 metros de distancia, llevaban coexistiendo medio milenio sin mezclarse.

Por aquellos años, un neurólogo de Nueva Jersey, Larry Golbe, encontró una familia americana con un número importante de pacientes con EP. La familia procedía de Italia y el neurólogo tuvo la paciencia de trazar la genealogía, descubrir el lugar de procedencia en Contursi, un pueblo italiano de la Campania, y con ayuda de los colegas italianos, encontrar que entre los miembros de la familia que habían quedado en Italia también había una buena colección de parkinsonianos. Puesto que la emigración a los Estados Unidos se había realizado en el siglo XVIII las dos ramas, italiana y americana, llevaban más de doscientos años sin compartir el medio ambiente y no había manera humana de justificar la presencia de esa agrupación de pacientes por un agente ambiental. Debía haber, por tanto, al menos un gen responsable de la enfermedad de Parkinson¹⁷.

Encontrar ese gen costó varios años¹⁸. Se trataba de una proteína que había sido descrita en los depósitos de amiloide del cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y que se llamaba el componente no beta del amiloide. Se vio que esa proteína se acumulaba especialmente en las sinapsis y en el núcleo de las neuronas y se le dio el poco imaginativo nombre de sinucleína. La primera mutación descrita, A53P, se encontró en unas pocas familias procedentes de Italia y Grecia. Poco después se encontró otra mutación, A30T, en una familia alemana. Ambas mutaciones se transmitían con un patrón autosómico dominante. Pero durante muchos años

no se descubrieron nuevas alteraciones de la sinucleína y esta proteína llegó a ser considerada como una explicación de tan rarísimos casos de EP que casi podrían considerarse formas atípicas. Tenía que haber otros genes responsables.

Desde mediados de los años 60 se conocía en Japón una forma rara de EP de aparición juvenil, buena respuesta a la L-DOPA y frecuente desarrollo de fluctuaciones, que se transmitía con un patrón de herencia recesivo, al que muchos de los líderes prominentes de la neurología occidental consideraban como una "rareza asiática", limitada al Japón e inexistente fuera de ese país. En 1998 un grupo de investigadores japoneses¹⁹ encontró que esa enfermedad estaba ligada a un locus del cromosoma 6. En esa zona se ubicaba el gen de un importante enzima mitocondrial, la superóxido dismutasa II, ligada a manganeso, y, como en la patogenia de la EP se consideraba que jugaba un papel importante un trastorno de función mitocondrial y, por otra parte, se sabía que el manganeso producía parkinsonismo en personas expuestas, se pensó que este gen era el responsable del parkinsonismo recesivo. Más aún, se identificó una mutación responsable de EP en Japón lo que luego resultó ser un "inocente" polimorfismo.

Pero estudios moleculares más refinados permitieron descubrir que el verdadero gen responsable era un vecino a cuyo producto proteico, en un exceso de imaginación literaria, los biólogos moleculares llamaron parkina. Y cuando se empezó a secuenciar con carácter habitual ese gen se encontró la sorpresa de que había mutaciones, deleciones e inserciones en pacientes de todo el mundo. De modo que las mutaciones de parkina dejaron de ser un exotismo oriental y se convirtieron en la primera causa de EP familiar en el mundo. Se demostró que la parkina era una proteína con actividad ubiquitina ligasa que intervenía en el etiquetado y procesamiento de proteínas defectuosas, aunque después se descubrió que tenía otras funciones fundamentales, de las que hablaremos más abajo, como regular la liberación de neurotransmisores o ligar otras proteínas.

A la conclusión de que las mutaciones de parkina constituían la causa más frecuente de EP familiar en el mundo no se llegó sin discusiones. Los pacientes japoneses con mutaciones de parkina no tenían cuerpos de Lewy en las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra ni en otras estructuras afectas en la EP y los cuerpos de Lewy eran considerados como un requisito indispensable para el diagnóstico patológico de la EP a pesar que se sabía que podían aparecer en otras enfermedades. La solución del enigma vino con



el descubrimiento de algunas familias con mutaciones únicas de parkina en heterocigosis, con transmisión autosómica dominante en las que sí había cuerpos de Lewy^{20, 21}.

La disminución parcial de parkina puede producir EP con cuerpos de Lewy, la ausencia total de esa proteína impide la formación de esa inclusión citoplasmática, la parkina es necesaria para que se forme el cuerpo de Lewy porque fija a la sinucleína, proteína que forma la corona. Esto supuso la puntilla a la exigencia del cuerpo de Lewy en la EP. Mutaciones del mismo gen, con mayor o menor actividad residual de la proteína, podían cursar con o sin cuerpos de Lewy. El corpúsculo pasó de ser un elemento necesario a un marcador útil.

Durante los años siguientes se identificaron nuevos genes y se localizaron algunos *loci* en los que todavía no se han identificado genes. En negrita se representan los más importantes (Tabla II).

En los cinco genes identificados en negrita, que son los mejor estudiados, se han descrito mutaciones en familias españolas. En realidad, nuestro país es posiblemente el país del mundo que mayores aportaciones ha hecho a la genética de la EP pues la contribución de los pacientes y de los neurólogos ha sido fundamental para encontrar mutaciones y aclarar el papel de sinucleína, parkina, PINK-1 y dardarina²⁸. Sin embargo, hay que reconocer que la mayoría de estos importantísimos hallazgos se han realizado en laboratorios de biología molecular de centros de investigación independientes de los departamentos de Neurología que aportan los pacientes y que incluso, en muchos casos, están localizados fuera de nuestro país. Esta evidencia prueba tres cosas:

1ª) Que España tiene una diversidad genética extraordinaria, resultado del hecho de que todo bicho viviente que ha pasado durante milenios de África a Europa y viceversa nos ha dejado sus genes.

2ª) Que tenemos unos neurólogos clínicos estupendos.

3ª) Que la mayoría de nuestros departamentos de Neurología carecen de la infraestructura científica necesaria para competir con éxito con nuestros colegas europeos y americanos.

La función de las proteínas expresadas por los genes arriba mencionados se resume en la Tabla III.

Como puede verse, la función de estas proteínas es muy variable y por tanto la patogénesis de la enfermedad de Parkinson hereditaria también lo es. De esto se deduce que los intentos de neuroprotección deben adaptarse a la patogéne-

TABLA II Genes y loci identificados como responsables de EP familiar

■ Autosómicos dominantes:	
- Park-1. Cr. 4, <i>α-sinucleína</i> , tres mutaciones, multiplicaciones.	
- Park-3. 2p13, gen anónimo. Alemania.	
- Park-4. 4p, gen anónimo. Iowa, temblor.	
- Park-5. UCH-L, 4p15. Por confirmar.	
- Park-8. 12p11.2-q13.1, dardarina , múltiples mutaciones (G2019S) ^{22, 23} .	
- Park-10? Tau, cromosoma 17, precoz, más de 100 familias.	
- Park-11? NR42A.	
■ Autosómicos recesivos²⁴:	
- Park-2. Cr 6, parkina , inicio precoz, múltiples mutaciones.	
- Park-6. Cr 1p35, PINK-1 , inicio precoz, múltiples mutaciones ^{25, 26} .	
- Park-7. Cr. 1p36, DJ-1 , comienzo precoz ²⁷ .	
- Park 9?. Proteína M de los neurofilamentos.	
■ Polimorfismos de las glucocerebrosidasas.	

TABLA III Proteínas involucradas en la enfermedad de Parkinson familiar y sus mecanismos de acción

Park-1 Sinucleína	Fibrillogénesis, liberación de neuro-transmisores, toxicidad por dopamina.
Park-2 Parkina	Aumento de radicales libres, déficit de ubiquitinización, redistribución de tau.
Park-6 PINK-1	Función mitocondrial, fosforilación por kinasas en serina/treonina ^{29, 30} .
Park-7 DJ-1	Chaperona, protege a la sinucleína, antioxidante, regula la síntesis de GSH ³¹⁻³⁴ .
Park-8 Dardarina	Aumento de función, se pega a la parkina e impide su papel fisiológico ³⁵ .

sis especial de cada grupo de pacientes y que pensar que un determinado tratamiento neuro-protector pueda ser útil para todos, de forma indiscriminada, es una ingenuidad no apoyada en datos científicos.

El descubrimiento de los mecanismos de acción de estas proteínas ha sido un proceso laborioso. Los primeros animales transgénicos con la mutación A53T³⁶ presentaban escasos cambios. Pero esa mutación es relativamente conservadora, igual que la A30P. Todas las mutaciones de la sinucleína hasta ahora conocidas están localizadas en la porción amino terminal y la A53T y la A30P están entre una serie de endecapéptidos que repiten un hexapéptido conservado, KTKEGV, a través del cual la molécula se une a las proteínas de las vesículas sinápticas (Figura 1).

Cuando se descubrió por casualidad en nuestro laboratorio la mutación E46K pensamos que esto podría darnos ideas muy importantes sobre la patogénesis de la enfermedad de Parkinson. Desde el punto de vista clínico, lo que Juanjo Zarranz y sus colaboradores habían visto era una enfermedad de Parkinson muy agresiva en la que aparecían signos clínicos de afectación de muchas estructuras del sistema nervioso, más allá de los puros trastornos motores atribuibles

FIGURA 1

001	MDVFMKGLSK AKEGVVAAAE KT KQGVAEAP
031	GK TKEGVLYV GSKTKKGVVH GVTTVAE KT K
061	EQV TNVGGAV VTGVTAVAQK TVEGAGSIAA
091	ATGFVKKDQL GKNEEGAPQE GILEDMPVDP
121	DNEAYEMPSE EGYQDYEPEA

Secuencia de la α -sinucleína. En negrita aparecen las mutaciones descritas A30P, E46K y A53T. Subrayados, los hexapéptidos repetidos que constituyen el sitio de unión a vesículas sinápticas.

a la lesión dopaminérgica. Los pacientes tenían EP pero desarrollaban pronto trastornos del sueño y demencia. Y desde el punto de vista patológico todo el cerebro estaba lleno de cuerpos de Lewy.

Y lo que nosotros veíamos es que esa mutación debería ser mucho más agresiva que las previamente descritas porque ocurría en un hexapéptido de gran importancia funcional y porque el cambio era muy radical, de un aminoácido ácido, con dos grupos carboxilo, como el ácido glutámico, a un aminoácido básico, como la lisina, con dos grupos NH₄. Nada que ver con las mutaciones descritas que caían cerca de los hexapéptidos críticos pero no dentro de ellos y nada que ver con el conservadurismo de las mutaciones en las que no se producía una alteración de la polaridad.

Al poco tiempo se demostró que la sinucleína con la mutación E46K tenía una capacidad mucho mayor que la natural o que las mutadas en las otras posiciones para producir agregados familiares y para alterar la unión de la proteína a vesículas sinápticas. De modo que existe una gradualidad cualitativa en la patogénesis de la enfermedad. Mutaciones más radicales, que perturban de manera más decisiva el funcionamiento normal de la proteína, producen cuadros clínicos más devastadores en los que la transición de los primeros signos clínicos del parkinsonismo inicial, atribuibles a disfunción aislada del sistema dopaminérgico, a los estadios finales de la enfermedad con afectación difusa del cerebro que se manifiesta en demencia son más rápidos.

También por las mismas fechas se supo que la disfunción de la sinucleína puede tener una gradualidad cuantitativa. Desde hace tiempo se sabe que la dopamina puede ser tóxica para determinadas neuronas *in vitro*. Hace algunos años se supo que este fenómeno tóxico podría incrementarse aumentando los niveles de sinucleína³⁷. También sabíamos que los ratones nulos de sinucleína son viables y pueden desarrollarse normalmente. De modo que había datos para pensar

que un exceso de función o un aumento de dosis de sinucleína pueda ser tóxico. Esta hipótesis se demostró cuando se halló que pacientes con multiplicaciones del gen de sinucleína, que expresaban dosis mayores de esta proteína, tenían EP. Más aún, los pacientes con triplicación del gen (cuatro copias de gen, una del cromosoma normal y tres del triplicado)³⁸, tenían un cuadro clínico más grave que los que presentaban duplicaciones (tres copias, dos del duplicado y una del normal)^{39, 40}.

Tampoco fue fácil desentrañar el papel fisiológico de la parkina ni el patogénico de la anulación de su función. Los primeros datos existentes sobre la proteína apuntaban a una función de ubiquitinación, pero si eso era así ¿por qué se lesionaban de forma selectiva las neuronas dopaminérgicas? ¿Qué tenían de especial esas neuronas que las hiciera especialmente susceptibles a un trastorno de la ubiquitinización? Además, los ratones nulos de parkina se criaban bien y se desarrollaban normalmente. Y, sobre todo, esos animales tenían unos niveles normales, incluso elevados, de dopamina intracerebral.

La clave para la explicación de estas discrepancias surgió también por casualidad en nuestro laboratorio. Nosotros siempre medimos no sólo los niveles de dopamina sino los de sus metabolitos. Cuando analizamos los cerebros de los ratones nulos de parkina de pocos meses de edad vimos que efectivamente tenían unos niveles normales o incluso altos de dopamina pero unos niveles muy altos de ácido di-hidroxi-fenil acético (DOPAC), el metabolito de la dopamina vía MAO, y unos niveles relativamente bajos de 3-metoxi-tiramina, (3-MT), el metabolito de la COMT.

Puesto que la MAO es un enzima preferente intracelular y la COMT extracelular supusimos que la anulación de parkina interfería con la liberación del neurotransmisor. Efectivamente, lo hacía, no sólo en el sistema dopaminérgico sino también en otras estructuras, por ejemplo en el hipocampo. Dentro del sistema dopaminérgico la liberación vesicular de dopamina, la habitual, mediada por CLK, estaba preservada, pero la liberación citoplasmática, la mediada por anfetamina, la que se necesita para responder a estímulos excepcionales, estaba muy alterada⁴¹.

Nosotros llegamos a la conclusión de que los ratones nulos de parkina no eran un buen modelo de EP avanzada pero sí de la fase presintomática de la enfermedad, esa fase en la que el paciente se mueve normal y no tiembla pero en la que tiene una personalidad premórbida, plana, carente de grandes convulsiones vitales, que ha sido descrita tantas veces.

El aumento del DOPAC y del cociente DO-



PAC/dopamina nos hizo pensar que los ratones nulos de parkina tenían un aumento de actividad MAO. Cada molécula de dopamina metabolizada vía MAO produce una molécula de H_2O_2 , de modo que los ratones nulos de parkina tenían un aumento de producción de radicales libres en las neuronas dopaminérgicas. Ahora sí teníamos un elemento selectivo de riesgo neuronal para el sistema dopaminérgico, independiente del universal relacionado con la ubiquitinización. Pero si estos animales producían tantos radicales libres ¿por qué no presentaban lesión neuronal del sistema dopaminérgico al menos durante el primer año de vida?

La explicación vino del hecho de que los ratones nulos de parkina presentaban un mecanismo compensador que consistía en un exceso de producción de glutatión. Luego nos hemos dado cuenta de que el aumento del glutatión desaparece con la edad y que a la edad de 18 meses, $\frac{3}{4}$ partes de la vida de un ratón, es igual que en los controles. En ese momento en que el GSH vuelve a niveles normales los ratones presentan signos clínicos de parkinsonismo y datos histológicos de lesión dopaminérgica y estos datos pueden anticiparse si se bloquea la producción de glutatión. En la Tabla IV se muestran los resultados de diversas manipulaciones experimentales de los ratones nulos de parkina.

Con todos estos genes conocidos, que apenas son responsables de un pequeño porcentaje de parkinsonismos familiares, y los que quedan por descubrir, no es fácil realizar el diagnóstico molecular de la EP. El neurólogo clínico debe seleccionar muy bien los casos, estudiar el patrón de herencia, examinar a todos los posibles afectos y enviar la sangre al laboratorio de biología molecular, si es posible controlado por él mismo, con unas instrucciones precisas. En la

TABLA IV Manipulaciones experimentales de los ratones nulos de parkin

Agente	Mecanismo
L-DOPA: protección	Aumento de GSH
NO: protección	Aumento de GSH
MPTP+: protección	Disminución de DAT
Rotenona: toxicidad	Aumento de ROS
BSO: toxicidad	Más dependencia de GSH

Tabla V se detallan los problemas técnicos de estos estudios.

A continuación presentamos el esquema de trabajo del Banco de Tejidos para Investigaciones Neurológicas de Madrid (www.bancode-tejidos.com) que se basa en los datos incluidos en la tabla:

A) Familias con claro patrón autosómico dominante:

1.- Secuenciar la mutación G2019S de dardarina, y si se trata de una familia vasca la R1396G.

2.- Secuenciar las tres mutaciones conocidas de sinucleína.

3.- Medir la dosis de sinucleína.

B) Familias con claro patrón autosómico recesivo. Si es posible utilizar técnicas de ligamiento para excluir genes candidatos. Con los no excluidos actuar de esta manera:

1.- Analizar el gen de parkina mediante SSCP y posterior secuenciación en los casos con patrón aberrante.

2.- Secuenciar sólo las mutaciones conocidas de PINK-1.

3.- Secuenciar las mutaciones conocidas de DJ-1.

C) Familias de patrón hereditario dudoso con múltiples casos disponibles.

1.- Análisis de ligamiento para excluir genes candidatos.

TABLA V Aproximaciones de diagnóstico molecular a los distintos genes descritos

Park-1 Sinucleína	Las tres mutaciones descritas en EPAD son fáciles de estudiar. Si no se secuencia todo el gen no se puede descartar que haya nuevas mutaciones pero la probabilidad debe ser muy baja. Si se dispone de PCR en tiempo real buscar multiplicaciones.
Park-2 Parkina	Es un gen con pocos exones. Se puede secuenciar el gen completo en EPAR o en casos esporádicos de inicio <50 años.
Park-6 PINK-1	Es razonable estudiar las mutaciones descritas si se trata de EPAR, Park-2 es negativo y si con técnicas de ligamiento no se ha excluido.
Park-7 DJ-1	Las mutaciones de este gen son muy raras. Buscar sólo en casos de EPAR con Park-2 y Park-6 negativos.
Park-8 Dardarina	Se trata de un gen de 51 exones por lo que el estudio completo es muy costoso. La mutación G2019S es probablemente la más frecuente de todas las mutaciones que producen EP. Buscar mutaciones descritas en EPAD y en algunos casos "pseudoesporádicos".

EPAD = enfermedad de Parkinson autosómico dominante. EPAR = Enfermedad de Parkinson autosómico recesiva. PCR = reacción en cadena de la polimerasa.

TABLA VI Polimorfismos de riesgo, de modificación del fenotipo y de inducción de EP por medicamentos (EPIM)

Polimorfismo	Efecto	Cita
Riesgo de EP Glutation transferasa GST1	Riesgo de EP tras exposición a pesticidas.	⁴⁶
Semaforina	Desarrollo neuronal.	⁴⁷ (+) ⁴⁸ (-)
N-acetil transferasa (negativo)	Acetilación xenobióticos.	⁴⁹ (Meta-análisis).
BDNF	Desarrollo y supervivencia neuronal.	⁵⁰ (+) ⁵¹ (-)
GSK-3	Fosforilación de tau.	⁵²
Glucocerebrosidasa (N370S, L444P, 84GG, IVS+1, V394L, R496H)	Glucocerebrosidasa.	⁵³ Confirmado en judíos, no en otras poblaciones.
Riesgo de EPIM CYP2D6 *3 y *4	EPIM por flupentixol en esquizofrenia.	⁵⁴
Respuesta a fármacos DRD2.CAnSTR	Discinesias (asociado a otros factores).	⁵⁵
DRD2 TaqIA	Somnolencia excesiva inducida por fármacos.	⁵⁶
DAT alelo de 9 copias de 40 pares de bases	Discinesias y psicosis.	⁵⁷
DRD5 T978C	No asociado a fluctuaciones inducidas por L-DOPA.	⁵⁸
Alelo 15 del DRD2	Discinesias inducidas por L-DOPA.	⁵⁹
UGT1A9 UDP glucuronosil transferasa	Toxicidad hepática iCOMT.	⁶⁰

2.- De los genes no excluidos analizarlos primero como si fueran dominantes (más fácil, menos mutaciones) y luego como si fueran recesivos.

D) Casos "esporádicos" de inicio precoz (<50 años): secuenciar G2019S de dardarina y todo parkina.

Enfermedad de Parkinson esporádica como resultados de herencia no mendeliana o de origen multifactorial

Las enfermedades pueden tener un origen genético pero no agruparse según las leyes de la herencia mendeliana. Por ejemplo, ¿qué pasaría con un sujeto con riesgo genético de enfermedad de Wilson que recibiera durante toda su vida una dieta paupérrima en cobre? Pues probablemente lo mismo que un niño con fenil cetonuria a quien se elimina de la dieta la fenil alanina. Los trastornos genéticos producen una predisposición, a veces inexorable, como un destino trágico casi homérico, a veces negociable, en función de la situación de otros genes o del medio ambiente.

No existe en la EP un polimorfismo de riesgo genético que condicione tanto la presencia de la enfermedad como el de la ApoE en la enfermedad de Alzheimer. Pero existen algunos elementos que, de forma consistente, se han asociado con la enfermedad. Uno de ellos es el de las glucocerebrosidasas^{42, 43}, que puede jugar un papel

en la estabilización de proteínas, y otro es el de la proteína tau⁴⁴ que puede influir en la variación del porcentaje de isoformas de esta molécula del citoesqueleto.

Hace algunos años tuvimos la oportunidad de ver a un paciente de Blas Morales, de Granada, que siendo portador de una mutación única C212Y de parkina y un haplotipo de riesgo de tau H1/H1 presentaba un cuadro anatomopatológico de PSP⁴⁵. Podía tratarse de una casualidad pero nos planteamos la posibilidad de que hubiera una relación entre las dos proteínas. Para investigarlo hemos creado un doble ratón transgénico nulo para parkina que sobreexpresa tau humana mutada.

El efecto ha sido devastador. A los tres meses de vida cualquiera de los mutantes simples de tau y parkina se comportan normalmente y presentan unos datos histológicos y bioquímicos normales. Pero el doble mutante tiene una pérdida neuronal del 50% de las neuronas de la sustancia nigra, muestra cambios en la distribución subcelular de las neuronas en el hipocampo y presenta una atrofia brutal del asta anterior de la médula. Dos mutaciones que por separado tienen efectos menores juntas producen una catástrofe.

Si la herencia de una enfermedad neurológica es recesiva y atribuible a un solo gen el % de afectos de una pareja de portadores asintomáticos es de 1/4, pero si el patrón de herencia es el mismo pero se necesita la conjunción de dos o tres genes alterados el % de afectos es de 1/16 ó



1/64, respectivamente. Con esos datos el patrón hereditario se hace irreconocible.

Factores genéticos que condicionan el fenotipo, la respuesta farmacológica o la aparición de enfermedad de Parkinson inducida por medicamentos

En los últimos años han aparecido una gran cantidad de trabajos que relacionan las variables mencionadas en el título de este apartado con determinadas características genéticas no mendelianas. Los más conocidos son los que se presentan en la Tabla VI.

De cualquier manera, los trabajos sobre polimorfismos, que lloverán del cielo durante los próximos años, deben ser interpretados con cautela. A continuación, en la Tabla VII, detallamos los criterios más aceptados para analizar críticamente esas publicaciones.

Conclusiones y sugerencias

Esperamos haber podido demostrar que el campo de la genética de la EP en particular y de las enfermedades neurológicas en general constituye un tipo de práctica clínica estimulante y divertida. También empieza a ser útil. Al uso tradicional del consejo genético puede añadirse ya la posibilidad del diagnóstico presintomático en muchos casos y, si alguien piensa que existe algún tratamiento neuroprotector mínimamente eficaz en esta enfermedad, estaría obligado moralmente a buscar ese diagnóstico presintomático y a iniciar el tratamiento antes de que aparezcan los síntomas. Tampoco existen problemas para que en algunas enfermedades, las que se transmiten con patrón domi-

TABLA VII Criterios metodológicos para el análisis de los trabajos relacionados con los polimorfismos de riesgo de enfermedades neurológicas

- A) Grandes grupos de pacientes y controles (>500). Seleccionar bien los controles.
- B) Evitar el error estadístico tipo I (múltiples comparaciones con riesgo de 0,05 hacen que el riesgo de azar se multiplique por el número de análisis estadísticos).
- C) Cambio en la funcionalidad. No es igual un polimorfismo "soso" que otro que cambia la expresión o la función de la proteína.
- D) Confirmación de los resultados por grupos independientes de investigadores.

nante, pueda realizarse el diagnóstico prenatal y preimplantacional.

Pero la situación actual de la investigación genética sobre esta enfermedad es tan compleja que requiere grandes plataformas porque no bastan los recursos de nuestros pequeños departamentos ni siquiera con las ocasionales colaboraciones que conseguimos. Hace falta un gran esfuerzo institucional, colectivo, con participación de muchos de los clínicos que estamos interesados en estos problemas y con tecnología moderna para el análisis molecular y luego la investigación. Afortunadamente, las administraciones públicas han puesto en marcha algunas iniciativas que pese a planteamientos que no del todo compartimos y financiación escasa pueden suponer un cambio de la situación. La Fundación Genoma España está promoviendo una plataforma de recogida y almacenamiento de muestras de ADN de pacientes con enfermedades neurológicas para fomentar la investigación en España a la que nosotros contribuiremos y a la que esperamos que contribuyan todos los neurólogos españoles que puedan hacerlo.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de Antonio España e Izaskun Rodal, técnicos de diagnóstico molecular y neuropatología del Banco de Tejidos, sin cuyo concurso no hubiera podido producirse este trabajo, el de Patricia Belalcazar, por la gestión de los archivos del banco y el control de la información clínica, y el de Armando Martínez, David Muñoz y Alberto Rábano, neuropatólogos, por su contribución al análisis histológico de las muestras.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- de Yebenes JG, Logan W. Familial dystonia muscularum deformans. *Neurology* 1975; 25: 353.
- 2.- de Yebenes JG, Vazquez A, Martinez A, et al. Bio-chemical findings in symptomatic dystonias. *Adv Neurol* 1988; 50: 167-175.
- 3.- de Yebenes JG, Moskowitz C, Fahn S, Saint-Hilaire

- MH. Long-term treatment with levodopa in a family with autosomal dominant torsion dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 101-111.
- 4.- Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC. Dopa-responsive dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 377-384.
- 5.- Segawa M, Ohmi K, Itoh S, Aoyama M, Hayakawa, H. Childhood basal ganglia disease with remarkable response to L-DOPA, hereditary basal ganglia disease with marked diurnal fluctuation. *Shinryo* 1971; 24: 667-672.
- 6.- Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 1976; 14: 215-233.
- 7.- Rojo A, Pernaute RS, Fontan A, et al. Clinical genetics of familial progressive supranuclear palsy. *Brain* 1999; 122: 1233-1245.
- 8.- Ros R, Gómez Garre P, Hirano M, et al. Genetic linkage of autosomal dominant Progressive Supranuclear Palsy to 1q31.1. *Ann Neurol* 2005; 57.
- 9.- de Yebenes JG, Sarasa JL, Daniel SE, Lees AJ. Familial progressive supranuclear palsy. Description of a pedigree and review of the literature. *Brain* 1995; 118 (Pt 5): 1095-1103.
- 10.- Gwinn-Hardy K, Chen JY, Liu HC, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 with parkinsonism in ethnic Chinese. *Neurology* 2000; 55: 800-805.
- 11.- Payami H, Nutt J, Gancher S, et al. SCA2 may present as levodopa-responsive parkinsonism. *Mov Disord*. 2003;18:425-429
- 12.- Shan DE, Liu RS, Sun CM, et al. Presence of spinocerebellar ataxia type 2 gene mutation in a patient with apparently sporadic Parkinson's disease: clinical implications. *Mov Disord* 2004; 19: 1357-1360.
- 13.- Simon-Sanchez J, Hanson M, Singleton A, et al. Analysis of SCA-2 and SCA-3 repeats in Parkinsonism: evidence of SCA-2 expansion in a family with autosomal dominant Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2005; 382: 191-194.
- 14.- Wu YR, Lin HY, Chen CM, et al. Genetic testing in spinocerebellar ataxia in Taiwan: expansions of trinucleotide repeats in SCA8 and SCA17 are associated with typical Parkinson's disease. *Clin Genet* 2004; 65: 209-214.
- 15.- Jankovic J, Kirkpatrick JB, Blomquist KA, et al. Late-onset Hallervorden-Spatz disease presenting as familial parkinsonism. *Neurology* 1985; 35: 227-234.
- 16.- Antoine JC, Tommasi M, Chalumeau A, et al. [Hallervorden-Spatz disease with Lewy bodies]. *Rev Neurol (Paris)*. 1985; 141: 806-809.
- 17.- Golbe LI, Lazzarini AM, Schwarz KO, et al. Autosomal dominant parkinsonism with benign course and typical Lewy-body pathology. *Neurology* 1993; 43: 2222-2227.
- 18.- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045-2047.
- 19.- Kitada T, Asakawa S, Hattori N, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998; 392: 605-608.
- 20.- Klein C, Pramstaller PP, Kis B, et al. Parkin deletions in a family with adult-onset, tremor-dominant parkinsonism: expanding the phenotype. *Ann Neurol* 2000; 48: 65-71.
- 21.- Farrer M, Chan P, Chen R, et al. Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations. *Ann Neurol* 2001; 50: 293-300.
- 22.- Mata IF, Ross OA, Kachergus J, et al. LRRK2 mutations are a common cause of Parkinson's disease in Spain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 391-394.
- 23.- Paisan-Ruiz C, Lang AE, Kwarai T, et al. LRRK2 gene in Parkinson disease: mutation analysis and case control association study. *Neurology* 2005; 65: 696-700.
- 24.- Kubo S, Hattori N, Mizuno Y. Recessive Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21: 885-893.
- 25.- Ibanez P, Lesage S, Lohmann E, et al. Mutational analysis of the PINK1 gene in early-onset parkinsonism in Europe and North Africa. *Brain* 2006; 129: 686-694.
- 26.- Hedrich K, Hagenah J, Djarmati A, et al. Clinical spectrum of homozygous and heterozygous PINK1 mutations in a large German family with Parkinson disease: role of a single hit? *Arch Neurol* 2006; 63: 833-838.
- 27.- Annesi G, Savettieri G, Pugliese P, et al. DJ-1 mutations and parkinsonism-dementia-amyotrophic lateral sclerosis complex. *Ann Neurol* 2005; 58: 803-807.
- 28.- Morris HR. Genetics of Parkinson's disease. *Ann Med* 2005; 37: 86-96.
- 29.- Clark IE, Dodson MW, Jiang C, et al. Drosophila pink1 is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin. *Nature* 2006; 441: 1162-1166.
- 30.- Gandhi S, Muqit MM, Stanyer L, et al. PINK1 protein in normal human brain and Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129: 1720-1731.
- 31.- Zhou W, Zhu M, Wilson MA, et al. The oxidation state of DJ-1 regulates its chaperone activity toward alpha-synuclein. *J Mol Biol* 2006; 356: 1036-1048.
- 32.- Sekito A, Koide-Yoshida S, Niki T, et al. DJ-1 interacts with HIPK1 and affects H2O2-induced cell death. *Free Radic Res* 2006; 40: 155-165.
- 33.- Li HM, Niki T, Taira T, et al. Association of DJ-1 with chaperones and enhanced association and colocalization with mitochondrial Hsp70 by oxidative stress. *Free Radic Res* 2005; 39: 1091-1099.
- 34.- Zhou W, Freed CR. DJ-1 up-regulates glutathione synthesis during oxidative stress and inhibits A53T



- alpha-synuclein toxicity. *J Biol Chem* 2005; 280: 43150-43158.
- 35.- Smith WW, Pei Z, Jiang H, et al. Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) interacts with parkin, and mutant LRRK2 induces neuronal degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 18676-18681.
- 36.- Abeliovich A, Schmitz Y, Farinas I, et al. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. *Neuron* 2000; 25: 239-252.
- 37.- Chung CY, Seo H, Sonntag KC, et al. Cell type-specific gene expression of midbrain dopaminergic neurons reveals molecules involved in their vulnerability and protection. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1709-1725.
- 38.- Singleton A, Gwinn-Hardy K. Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a difference in dose? *Lancet* 2004; 364: 1105-1107.
- 39.- Ibanez P, Bonnet AM, Debarges B, et al. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 364: 1169-1171.
- 40.- Farrer M, Kachergus J, Forno L, et al. Comparison of kindreds with parkinsonism and alpha-synuclein genomic multiplications. *Ann Neurol* 2004; 55: 174-179.
- 41.- Itier JM, Ibanez P, Mena MA, et al. Parkin gene inactivation alters behaviour and dopamine neurotransmission in the mouse. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 2277-2291.
- 42.- Lwin A, Orvisky E, Goker-Alpan O, et al. Glucocerebrosidase mutations in subjects with parkinsonism. *Mol Genet Metab* 2004; 81: 70-73.
- 43.- Sato C, Morgan A, Lang AE, et al. Analysis of the glucocerebrosidase gene in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 367-370.
- 44.- Kwok JB, Teber ET, Loy C, et al. Tau haplotypes regulate transcription and are associated with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; 55: 329-334.
- 45.- Morales B, Martinez A, Gonzalo I, et al. Steele-Richardson-Olszewski syndrome in a patient with a single C212Y mutation in the parkin protein. *Mov Disord* 2002; 17: 1374-1380.
- 46.- Menegon A, Board PG, Blackburn AC, et al. Parkinson's disease, pesticides, and glutathione transferase polymorphisms. *Lancet* 1998; 352: 1344-1346.
- 47.- Maraganore DM, de Andrade M, Lesnick TG, et al. High-resolution whole-genome association study of Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 685-693.
- 48.- Bialecka M, Kurzawski M, Klodowska-Duda G, et al. Polymorphism in semaphorin 5A (Sema5A) gene is not a marker of Parkinson's disease risk. *Neurosci Lett* 2006; 399: 121-123.
- 49.- Borlak J, Reamon-Buettner SM. N-acetyltransferase 2 (NAT2) gene polymorphisms in Parkinson's disease. *BMC Med Genet* 2006; 7: 30.
- 50.- Karamohamed S, Latourelle JC, Racette BA, et al. BDNF genetic variants are associated with onset age of familial Parkinson disease: GenePD Study. *Neurology* 2005; 65: 1823-1825.
- 51.- Saarela MS, Lehtimäki T, Rinne JO, et al. No association between the brain-derived neurotrophic factor 196 G>A or 270 C>T polymorphisms and Alzheimer's or Parkinson's disease. *Folia Neuropathol* 2006; 44: 12-16.
- 52.- Kwok JB, Hallupp M, Loy CT, et al. GSK3B polymorphisms alter transcription and splicing in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005; 58: 829-839.
- 53.- Aharon-Peretz J, Rosenbaum H, Gershoni-Baruch R. Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 2004; 351: 1972-1977.
- 54.- Jaanson P, Marandi T, Kiivet RA, et al. Maintenance therapy with zuclopenthixol decanoate: associations between plasma concentrations, neurological side effects and CYP2D6 genotype. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002; 162: 67-73.
- 55.- Zappia M, Annesi G, Nicoletti G, et al. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease: an exploratory study. *Arch Neurol* 2005; 62: 601-605.
- 56.- Rissling I, Geller F, Bandmann O, et al. Dopamine receptor gene polymorphisms in Parkinson's disease patients reporting "sleep attacks". *Mov Disord* 2004; 19: 1279-1284.
- 57.- Kaiser R, Hofer A, Grapengiesser A, et al. L-dopa-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism. *Neurology* 2003; 60: 1750-1755.
- 58.- Wang J, Liu ZL, Chen B. Dopamine D5 receptor gene polymorphism and the risk of levodopa-induced motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2001; 308: 21-24.
- 59.- Oliveri RL, Annesi G, Zappia M, et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphism and the risk of levodopa-induced dyskinesias in PD. *Neurology* 1999; 53: 1425-1430.
- 60.- Martignoni E, Cosentino M, Ferrari M, et al. Two patients with COMT inhibitor-induced hepatic dysfunction and UGT1A9 genetic polymorphism. *Neurology* 2005; 65: 1820-1822.

Genética de la enfermedad de Parkinson en Asturias

Ignacio F. Mata

*Geriatric Research Education and Clinical Center S-182.
VA Puget Sound Health Care System.
Seattle. EE.UU.*

RESUMEN. En los últimos años se ha demostrado sin ninguna duda el papel que juega la genética en la aparición de la enfermedad de Parkinson (EP) con al menos 6 genes involucrados en este proceso neurodegenerativo. Con el objetivo de caracterizar genéticamente los pacientes del Principado de Asturias analizamos 411 pacientes de esta región para 4 de estos genes involucrados en la EP (Parkina, sinucleína, Pink1 y dardarina). Los resultados muestran que aproximadamente el 10% de nuestros pacientes presentan al menos una mutación en los genes parkina o dardarina y una gran variabilidad fenotípica, indicando la importancia de estos análisis en las distintas formas de EP.

Palabras clave: *enfermedad de Parkinson, genética, parkina, dardarina.*

SUMMARY. In the last few years the role of genetics in Parkinson's disease (PD) has been significantly shown with the involvement of at least 6 genes in this neurodegenerative process. To genetically characterize the patients from the Principado de Asturias we screened 411 patients from this region for 4 of these genes (Parkin, synuclein, Pink1 and dardarin). Our results show that approximately 10% of our patients carry at least a mutation in either parkin or dardarin, and present with wide phenotypic variability, highlighting the importance of these type of analysis in all forms of PD.

Key words: *parkinson's disease, genetics, parkin, dardarin.*

La enfermedad de Parkinson (EP) fue descrita por primera vez como entidad clínica en el siglo XIX por el médico inglés James Parkinson, en su libro titulado "An essay on the shaking palsy". Actualmente, la EP es, tras el Alzheimer, la enfermedad neurodegenerativa más frecuente, con una prevalencia que varía según la población, y que afecta al 1% de los caucásicos mayores de 55 años, aumentando hasta el 3,1% en individuos entre 75-84 años y hasta el 4,3% en la población entre 85-94 años¹. La edad media de inicio oscila entre los 55 y los 60 años, incrementándose el riesgo con la edad². En España, la EP afecta al 1-2% de la población mayor de 65³.

La enfermedad de Parkinson es un proceso neurodegenerativo crónico muy heterogéneo, causado por la pérdida de neuronas dopamínicas en la sustancia nigra. Sin embargo, los mecanismos por los cuales ocurre esta pérdida neuronal son aún desconocidos. Aunque fue inicialmente descrita como una enfermedad "ambiental", y a pesar de no poder demostrarse claramente un papel de la genética a partir de los estudios con gemelos, en los últimos años al menos 11 regiones del genoma han sido asociadas a formas familiares de parkinsonismo.

A partir de estos estudios se han identificado varios loci y genes implicados en la EP (Tabla I). Estos hallazgos han ayudado a comprender parte de la complejidad de esta enfermedad, estableciendo la noción de que un fallo en el sistema ubiquitin-proteasoma (UPS) podría ser el detonante de la pérdida neuronal y la aparición de agregados (los cuerpos y neuritas de Lewy) como marcadores patológicos de la enfermedad. Es probable que este fallo en el sistema de eliminación de proteínas se traduzca en un aumento del estrés oxidativo, con la consiguiente disfunción mitocondrial e inducción de procesos apoptóticos.

Aunque la función de la mayoría de estas proteínas relacionadas con la EP no ha sido totalmente clarificada, su localización y similitudes con otras proteínas mejor caracterizadas, y la aparición de un fenotipo indistinguible con mutaciones en distintos genes, han permitido establecer la hipótesis de que todos estos genes podrían interactuar en una vía fisiológica común. La presencia de agregados similares a los hallados en pacientes con EP en otros trastornos neurodegenerativos, sugiere además la existencia de

Correspondencia

Ignacio F. Mata
Geriatric Research Education and Clinical Center S-182
VA Puget Sound Health Care System
1660 South Columbian Way - Seattle, WA 98108
Phone (206) 277-6642 - Fax (206) 764-2569
E-mail: nachofm@u.washington.edu



TABLA I Loci y genes implicados en la EP familiar				
Locus	Cromosoma	Gen	Herencia*	Manifestaciones clínicas
PARK1 & 4	4q21	α -synuclein	AD	Inicio temprano y progresión lenta.
PARK2	6q25.2-27	Parkin	AR	Inicio juvenil, progresión lenta y distonía focal.
PARK3	2p13	Desconocido	AD	Inicio tardío.
PARK5	4p14	UCHL1	AD	Inicio tardío.
PARK6	1p35	Pink1	AR	Inicio temprano y progresión lenta.
PARK7	1p36	DJ-1	AR	Inicio juvenil, progresión lenta y distonía focal.
PARK8	12q12	LRRK2	AD	Inicio tardío, EP típica.
PARK9	1p36	Desconocido	AR	Síndrome de Kufor-Rakeb.
PARK10	1p32	Desconocido	Susceptibilidad	Inicio tardío.
PARK11	2q36-37	Desconocido	Susceptibilidad	Inicio tardío.

*AD: autosómico-dominante. AR: autosómico-recesivo.

un posible mecanismo patogénico común a todos ellos.

Aunque las formas familiares de EP, que son las que en principio se podrían atribuir a un origen genético directo, no representarían más del 10-15% de todos los casos, la identificación de los genes y de las mutaciones que están asociadas con estas formas ayuda a comprender los mecanismos involucrados en el origen y la progresión de la enfermedad, y podrían contribuir a identificar nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de este proceso neurodegenerativo.

Además, es importante tener en cuenta que cada población es portadora de un perfil de variación genética propio, que no sólo puede afectar al riesgo de desarrollar una enfermedad sino también modificar la respuesta global frente a determinados medicamentos. Por lo tanto, el análisis de cada población ayudaría a facilitar los estudios para definir la causa genética de la EP en pacientes concretos, y podría permitirnos determinar qué tratamientos serían más efectivos en cada caso. Éste sería un objetivo fundamental de la investigación genómica en la EP: su aplicación farmacogenética/farmacogenómica.

Para contribuir a un mejor conocimiento de la EP en nuestra población (Principado de Asturias), hemos caracterizado el espectro mutacional de varios genes que han sido previamente implicados en el origen de la enfermedad en casos familiares. Este estudio fue llevado a cabo en el laboratorio de genética molecular del Hospital Universitario Central de Asturias, dirigido por los doctores Eliécer Coto y Victoria Álvarez, en colaboración con el laboratorio del Doctor Matthew Farrer en la Clínica Mayo de Florida. Para ello se estudiaron 4 de estos genes en 411 pacientes (198 varones y 213 hembras), reclutados entre los

TABLA II Características clínicas y demográficas de nuestra población de EP						
	Inicio temprano ≤50 años (N = 88)		Inicio tardío >50 años (N = 323)		Total (N = 411)	
	Actual	Inicio	Actual	Inicio	Actual	Inicio
Edad media (años)	51	41,9	71,4	69,8	66,6	63,2
Desviación estándar	10,9	7,4	10,4	8,8	13,4	14,6
Rango de edad	24-75	24-50	51-91	51-89	24-91	24-89
Antecedentes de EP	42%		21,7%		26%	

años 1998 y 2004 y procedentes de los Servicios de Neurología de los tres principales hospitales de Asturias: Hospital Universitario Central de Asturias en Oviedo, Hospital Álvarez Buylla de Mieres y Hospital de Cabueñes en Gijón.

Además, empleamos 200 controles de una muestra de personas de la población general, procedentes de Asturias y con edad media y porcentaje de sexos similares a los de los pacientes. Éstos fueron obtenidos a partir del banco de sangre del Principado de Asturias y se emplearon para verificar la presencia de las variantes identificadas en los distintos genes y determinar su frecuencia en la población general, permitiendo así discriminar entre polimorfismos y mutaciones.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario Central de Asturias, y se obtuvo el consentimiento informado tanto de los pacientes como de los controles. La Tabla II resume las principales características de estos pacientes. Cabe destacar que aproximadamente el 79% (323/411) habían manifestado los primeros

síntomas a una edad posterior a los 50 años, y el 26% (107/411) tenían al menos un pariente afectado por Parkinson.

Parkina (PRKN)

Kitada y colaboradores identificaron las primeras mutaciones en el gen que codifica la parkina en 1998, como causantes de formas de EP con inicio juvenil en familias japonesas⁴. Desde entonces, un gran número de mutaciones han sido halladas en pacientes de todo el mundo⁵. Estas mutaciones no son exclusivas de los pacientes con un debut de los síntomas muy precoz y una herencia familiar recesiva, sino que aparecen, en menor número, también en pacientes con formas esporádicas y un inicio tardío de la enfermedad⁶.

Las mutaciones en este gen son la causa genética más frecuente de EP familiar, y sólo en Europa se calcula que aproximadamente el 50% de los pacientes con EP familiar e inicio antes de los 45 años son portadores de alguna mutación en el gen *PRKN*⁷. Además, aproximadamente un 18% de los casos esporádicos también presentarían mutaciones en este gen, aunque esta frecuencia se relaciona inversamente con la edad de inicio. Así, del 44% en pacientes con una edad de inicio menor de 30 años se pasaría a un 3% cuando la edad de inicio es mayor de 30 años⁷.

Aunque las formas de EP con mutaciones en el gen *PRKN* muestran una herencia de tipo recesivo, y por lo tanto requieren una mutación en las dos copias del gen, varios estudios han revelado la existencia de pacientes con una sola copia mutada^{8-12, 6}. Esto podría explicarse por la incapacidad para detectar la segunda mutación, hecho plausible teniendo en cuenta la complejidad y tamaño del gen, lo que dificulta buscar mutaciones en zonas no codificantes del gen como intrones y el promotor¹³. Además, no se puede descartar un fenómeno de haploinsuficiencia o penetrancia variable entre los portadores, en el cual éstos tendrían mayor riesgo de desarrollar EP. Esta teoría estaría apoyada por resultados obtenidos mediante técnicas de imagen funcional, en los que portadores de una sola copia mutada parecen tener niveles reducidos de absorción de ¹⁸F-DOPA en el estriado, cuando se les comparaba con individuos sanos de la misma edad¹⁴.

En nuestro estudio empleamos el método de SSCA (Análisis de la conformación de las hebras sencillas del ADN) para la detección de mutaciones puntuales en las regiones codificantes e intrónicas flanqueantes del gen *PRKN*. El SSCA es una técnica muy utilizada debido a su bajo coste. Mediante SSCA optimizado analizamos el total

de 411 pacientes para los 12 exones de este gen, identificando mutaciones puntuales en el 5,8% de estos casos, 15 de ellos esporádicos y 9 con antecedentes familiares.

Sólo hallamos mutaciones en ambos alelos en 3 de estos pacientes, dos de ellos presentando antecedentes familiares. Las sustituciones M192V y N52/STOP80 están presentes con una elevada frecuencia en nuestra población (14/411; 3,6%), resultado que coincide en el caso de esta última con lo hallado por otros autores también en pacientes españoles¹⁵. Todas las mutaciones identificadas en nuestro estudio han sido descritas en otras poblaciones^{16-19, 6}, salvo la sustitución P153R presente en varios miembros de la misma familia y un caso esporádico, y dos delecciones de dos bases en el exón 11, una (1203-1204 delTC) hallada en heterocigosis en un caso familiar y uno esporádico (los dos de aparición a edad tardía), y la otra (1276-1277 delGA) en homocigosis en una familia con un inicio temprano de la enfermedad²⁰.

La identificación de dos controles sanos portadores en heterocigosis de mutaciones en este gen no es sorprendente. Como hemos visto, tanto la N52/STOP80 como la M192V son las sustituciones más frecuentes en nuestra población, y la existencia de controles sanos portadores de mutaciones en heterocigosis ya había sido descrita en otro estudio²¹. La frecuencia de estas variantes en nuestros controles fue más baja (1%) que la observada en pacientes para esas dos mutaciones (3,6%) y que la descrita en otros estudios, por lo que es difícil obtener una conclusión de su papel en el desarrollo de la EP.

De nuestros resultados podemos concluir que la frecuencia de mutaciones puntuales en el gen *PRKN* en nuestra población es más baja que la estimada para la población Europea⁷. Esto podría deberse al reducido número de nuestros pacientes en este estudio que presentaban con una edad de inicio menor de 50 años y con antecedentes familiares de la enfermedad (sólo 36/411), entre los que sería más probable encontrar mutaciones en este gen. Además, en la mayoría de estos casos los antecedentes familiares se limitaban a otro familiar afectado, normalmente ya fallecido y que nunca fue diagnosticado por un experto neurólogo (la historia familiar en la mayoría de los casos está basada únicamente en una entrevista con el probando).

En nuestro estudio, la mayoría de las mutaciones que hemos descrito aparecen aisladas (una sola copia mutada) y en pacientes con una edad de inicio bastante tardía, aunque no podemos descartar la existencia de una segunda mutación en forma de reordenamientos genómicos



en estos casos, que en muchas ocasiones aparecen en heterocigosis y en combinación con estas mutaciones puntuales.

El estudio de dosis génica es muy costoso, por lo que en nuestro caso se limitó a 10 casos (formas familiares aparentemente recesivas y con una edad de inicio menor de 50 años). Esto nos permitió identificar dos hermanos portadores en homocigosis de una triplicación de los exones 2-4²², que sería el primer caso de triplicación en homocigosis de 3 exones de la parkina. Suponiendo que esta triplicación estuviera en tándem (como indica el estudio de los marcadores microsatélites), y que el ARNm se tradujera, la mutación daría como resultado una proteína de 218 aminoácidos (en vez de los 465 de la proteína normal), de los cuales los últimos 40 no estarían en la forma normal de la parkina. Esto se traduciría en una pérdida potencial de los dominios RING e IBR, que debería ser confirmada mediante estudios de expresión *in vitro*.

Sinucleína

Nuestros resultados muestran la ausencia de mutaciones en este gen en nuestra población, incluyendo la sustitución E46K identificada en una familia del País Vasco²³. Además de por su muy baja incidencia general, la ausencia de mutaciones en este gen no es tampoco sorprendente dado el bajo número de pacientes con antecedentes familiares y una herencia de tipo dominante incluidos en nuestro estudio. Con todo, no podemos descartar la presencia de reordenamientos genómicos, como deleciones, duplicaciones o triplicaciones, aunque la frecuencia de éstas es mucho menor que para en el caso del gen PRKN.

Pink1

PINK1 (PTEN Induced Kinase 1) es otro de los genes involucrados en la EP y para el cual se ha descrito una mutación que hasta el momento parece exclusiva de la población española (G309D)²⁴.

En nuestro estudio identificamos diversas variantes en la región codificadora y en las intrónicas flanqueantes, la mayoría de las cuales serían polimorfismos también presentes en los controles. Sólo una variante en el intrón 4, en posición -10 pb (a 10 bases del inicio del exón 5) no fue hallada entre los 200 controles ni estaba descrita como SNP en las bases de datos. Esta variante apareció en un solo paciente que presentaba antecedentes familiares, y aunque este cambio podría estar implicado en el control del *splicing* del ARN, no fue hallado en otros dos miembros

afectados de la misma familia, por lo que no se segrega con la enfermedad y podemos descartar un posible efecto patogénico. Por otro lado, no hemos hallado la sustitución G309D en nuestros pacientes, lo que indica que se trataría de una causa extremadamente rara de EP.

LRRK2 (dardarina)

El cuarto gen analizado, LRRK2 (Leucine Rich Repeat Kinase 2) es el que más interés ha despertado en los últimos tiempos. Su papel en las formas con un inicio tardío de la EP y la heterogeneidad patológica que presentan los portadores de sus mutaciones, apuntan a este gen como una pieza clave en el proceso de neurodegeneración y su posible relación con varios trastornos neurodegenerativos.

Debido al tamaño del gen, para este estudio analizamos las dos mutaciones más relevantes para nuestra población. La primera, la G2019S, fue hallada en 9 pacientes, una frecuencia (2,6%) superior a la descrita en el único estudio que la había examinado en pacientes esporádicos (pacientes ingleses, 1,6%)²⁵. De entre los casos con antecedentes familiares de inicio tardío, 3 (4,3%; 3/70) tenían esta mutación, una frecuencia similar a la observada en Italia, pero superior a la hallada en otras familias del Norte de Europa²⁶⁻²⁸. Estas frecuencias observadas en Europa son mucho más bajas que las halladas en el norte de África, donde alrededor del 40% de las familias con EP portarían esta sustitución²⁹.

Sin embargo, estudiar este gen en base a la existencia de antecedentes familiares sería muy limitante, ya que la sustitución G2019S ha sido relacionada con EP de origen tardío y con una penetrancia incompleta, por lo que algunos pacientes aparentemente esporádicos podrían ser realmente miembros de familias con más de un portador asintomático, como lo sugiere el hecho de que más de la mitad de nuestros portadores no presentaban antecedentes familiares (6/9). La aparición de individuos sanos de edad avanzada y portadores de esta mutación apoya la teoría de una penetrancia incompleta, y muestra la necesidad de un estudio a mayor escala para precisar su valor predictivo³⁰.

El análisis de los haplotipos demostró que nuestros portadores de la sustitución 2019S comparten el mismo haplotipo que el hallado en otras poblaciones europeas²⁵, y para una región genómica más reducida, también con los portadores del norte de África. Este hallazgo sugiere la existencia de un efecto fundador, con un posible origen africano de la mutación hacia el siglo XIII³¹.

A diferencia de lo que ocurría para la G2019S, la distribución de la mutación R1441G parece estar restringida al norte de España, con frecuencias del 2,8% en Asturias y del 8% en el País Vasco³²⁻³³. Al igual que para la G2019S, el análisis de los haplotipos demostró la existencia de un posible efecto fundador entre nuestros portadores, que comparten un alelo poco frecuente (4937C) con los pacientes vascos³². Además del origen común para esta mutación, el hecho de que no aparezca en otras poblaciones y su frecuencia sea casi tres veces menor en Asturias sugiere un posible origen en el País Vasco. El tamaño del haplotipo mínimo compartido por los portadores, de 8 Mb (frente a las 60 Kb para la G2019S) sugiere un origen bastante reciente y podría también explicar lo limitado de su distribución geográfica.

Resulta llamativo que tres de nuestros pacientes, portadores de las mutaciones R1441G y G2019S, eran también portadores de una segunda mutación en el gen *PRKN*. Ésta sería la segunda vez que se observa este fenómeno, y ambas en pacientes españoles (Dr. Martí-Massó, AAN). Dado que estas dos mutaciones en *LRRK2* y las halladas en *PRKN* tienen una frecuencia significativa en nuestros pacientes, la combinación de mutaciones en ambos genes podría ser un fenómeno azaroso.

Sin embargo, no podemos descartar que se

trate de un efecto sinérgico que se traduciría en un riesgo apreciable de desarrollar EP. No obstante, cabría esperar que un efecto sinérgico se viese reflejado en síntomas precoces o más severos, y no sólo no observamos esto sino que los tres pacientes tenían una EP de inicio tardío, muy similar al resto de los portadores de la mutación G2019S³⁴, y entre 6-11 años posterior a la media de los portadores de mutaciones en el gen *PRKN*. Por tanto, esto parece indicar que las mutaciones en *LRRK2* podrían ser las causantes, en estos casos, del fenotipo observado, y además confirma que aquellos pacientes con mutaciones en heterocigosis en el gen *PRKN* no sólo podrían ser explicados mediante un fenómeno de haplo-insuficiencia, sino también por la existencia de mutaciones en un segundo gen.

Nuestros resultados indican que alrededor del 10% de los pacientes con EP serían portadores de al menos una mutación en *PRKN* o *LRRK2*, y casi el 1% tendrían una mutación en los dos genes al mismo tiempo.

Todos los detalles sobre este estudio pueden ser encontrados en la tesis doctoral con el título "ESPECTRO MUTACIONAL DE LOS GENES *SNCA*, *PRKN*, *PINK1* Y *LRRK2* EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON" presentada por el Doctor Ignacio Fernández Mata el 3 de Marzo del 2006 en la Universidad de Oviedo y financiada en parte por la Asociación Parkinson Asturias.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- de Rijk MC, MM Breteler, et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology* 1995; 45 (12): 2143-2146.
- 2.- Langston JW. Parkinson's disease: current and future challenges. *Neurotoxicology* 2002; 23 (4-5): 443-450.
- 3.- Garcia de Yebenes J. Genetics of Parkinson's disease. *Neurologia* 2001; 16 (1): 1-6.
- 4.- Kitada T, Asakawa S, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998; 392 (6676): 605-608.
- 5.- Mata IF, Lockhart PJ, et al. Parkin genetics: one model for Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 13 Spec 2004; 1: R127-133.
- 6.- Foroud T, Uniacke SK, et al. Heterozygosity for a mutation in the parkin gene leads to later onset Parkinson disease. *Neurology* 2003; 60 (5): 796-801.
- 7.- Lücking C, Dürr A, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342 (21): 1560-1567.
- 8.- Leroy E, Anastasopoulos D, et al. Deletions in the Parkin gene and genetic heterogeneity in a Greek family with early onset Parkinson's disease. *Human Genetics* 1998; 103 (4): 424-427.
- 9.- Maruyama M, Ikeuchi T, et al. Novel mutations, pseudo-dominant inheritance, and possible familial affects in patients with autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Ann Neurol* 2000; 48 (2): 245-250.
- 10.- Farrer M, Chan P, et al. Lewy bodies and parkinsonism in families with parkin mutations. *Ann Neurol* 2001; 50 (3): 293-300.
- 11.- Lücking C, Bonifati V, et al. Pseudo-dominant inheritance and exon 2 triplication in a family with parkin gene mutations. *Neurology* 2001; 57 (5): 924-927.
- 12.- West A, Periquet M, et al. Complex relationship between Parkin mutations and Parkinson disease. *Am J Med Genet* 2002; 114 (5): 584-591.
- 13.- Asakawa S, Tsunematsu T, et al. The genomic structure and promoter region of the human parkin gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 286 (5): 863-868.



- 14.- Hilker R, Klein C, et al. Positron emission tomographic analysis of the nigrostriatal dopaminergic system in familial parkinsonism associated with mutations in the parkin gene. *Ann Neurol* 2001; 49 (3): 367-376.
- 15.- Munoz E, Tolosa E, et al. Relative high frequency of the c.255delA parkin gene mutation in Spanish patients with autosomal recessive parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73 (5): 582-584.
- 16.- Abbas N, Lücking CB, et al. A wide variety of mutations in the parkin gene are responsible for autosomal recessive parkinsonism in Europe. *Human molecular genetics* 1999; 8: 567-574.
- 17.- Terreni L, Calabrese E, et al. New mutation (R42P) of the parkin gene in the ubiquitinlike domain associated with parkinsonism. *Neurology* 2001; 56 (4): 463-466.
- 18.- Hedrich K, Marder K, et al. Evaluation of 50 Proband with Early-Onset Parkinson's Disease for Parkin Mutations. *Neurology* 2002; 58 (8): 1239-1246.
- 19.- Nichols WC, Pankratz N, et al. Linkage stratification and mutation analysis at the Parkin locus identifies mutation positives Parkinson's disease families. *J Med Genet* 2002; 39 (7): 489-492.
- 20.- Alvarez V, Guisasola L, et al. Early-onset Parkinson's disease associated with a new parkin mutation in a Spanish family. *Neuro Letters* 2001; 313: 108-110.
- 21.- Lincoln SJ, Maraganore DM, et al. Parkin variants in North American Parkinson's disease: cases and controls. *Mov Disord* 2003; 18 (11): 1306-1311.
- 22.- Mata IF, Alvarez V, et al. Homozygous partial genomic triplication of the parkin gene in early-onset parkinsonism. *Neurosci Lett* 2005; 380 (3): 257-259.
- 23.- Zarranz JJ, Alegre J, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004; 55 (2): 164-173.
- 24.- Valente EM, Abou-Sleiman PM, et al. Hereditary Early-Onset Parkinson's Disease Caused by Mutations in PINK1. *Science* 2004; 15: 15.
- 25.- Gilks WP, Abou-Sleiman PM, et al. A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365 (9457): 415-416.
- 26.- Di Fonzo A, Rohe CF, et al. A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365 (9457): 412-415.
- 27.- Kachergus J, Mata IF, et al. Identification of a Novel LRRK2 Mutation Linked to Autosomal Dominant Parkinsonism: Evidence of a Common Founder across European Populations. *Am J Hum Genet* 2005; 76 (4): 672-680.
- 28.- Nichols WC, Pankratz N, et al. Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial Parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365 (9457): 410-412.
- 29.- Lesage S, Ibanez P, et al. The G2019SLRRK2 Mutation in Autosomal Dominant European and North African Parkinson's Disease is Frequent and its Penetrance is Age-Dependant: LBS.003. *Neurology* 2005; 64 (10): 1826.
- 30.- Kay DM, Kramer P, et al. Escaping Parkinson's disease: a neurologically healthy octogenarian with the LRRK2 G2019S mutation. *Mov Disord* 2005; 20 (8): 1077-1078.
- 31.- Lesage S, Leutenegger A, et al. LRRK2 Haplotype Analyses in European and North African Families with Parkinson Disease: A Common Founder for the G2019S Mutation Dating from the 13th Century. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 330.
- 32.- Paisan-Ruiz C, Jain S, et al. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004; 44 (4): 595-600.
- 33.- Mata IF, Taylor JP, Kachergus J, Hulihan M, Huerta C, Lahoz C, Blazquez M, Guisasola LM, Salvador C, Ribacoba R, Martinez C, Farrer M, Alvarez V. LRRK2 R1441G in Spanish patients with Parkinson's disease. *Neurosci Letters* 2005; 382: 309-311.
- 34.- Aasly JO, Toft M, et al. Clinical features of LRRK2-associated Parkinson's disease in central Norway. *Ann Neurol* 2005; 57 (5): 762-765.

Biomarcadores en la enfermedad de Parkinson

Pedro J. García Ruiz

Unidad de Movimientos Anormales.

Servicio de Neurología. Fundación Jiménez Díaz.

Madrid.

RESUMEN. Los biomarcadores son parámetros de muy diversa índole conseguidos mediante distintas técnicas que, al menos en teoría, permitirían una aproximación objetiva al diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de Parkinson (EP). En la actualidad, el diagnóstico de la EP sigue siendo clínico, y la valoración rutinaria sigue basándose en escalas clínicas. Es evidente que necesitamos biomarcadores que posean alta especificidad, sensibilidad y que guarden estrecha correlación con las escalas clínicas. Por el momento, tal biomarcador no se ha encontrado. A nuestro juicio, parece razonable la combinación de SPECT-BCIT (relativamente asequible) y las pruebas motoras (sencillas y baratas).
Palabras clave: enfermedad de Parkinson, biomarcadores.

ABSTRACT. Biomarker is defined as a parameter, obtained by any given technique, which is reproducible and can give us objective information about Parkinson's disease (PD). The ideal biomarker is not yet available. For the moment, it seems that a combination of biomarker can be reasonable alternative for the evaluation of PD.

Key words: Parkinson disease, biomarkers.

La definición de la enfermedad de Parkinson (EP) ha oscilado en las últimas dos décadas entre conceptos clínicos, anatomopatológicos, moleculares y genéticos. Por el momento, y de forma provisional, aceptaremos la versión clásica. La EP se caracteriza clínicamente por la presencia de dos de sus cuatro síntomas cardinales (bradicinesia, rigidez, temblor y pérdida de reflejos posturales) e histológicamente por depleción nigra y por la presencia de cuerpos de Lewy, considerados la huella típica de esta enfermedad¹⁻³.

Los métodos de diagnóstico y evaluación de la EP son temas tan importantes que de ellos dependen no sólo los datos epidemiológicos, sino en buena parte la aplicación de la terapéutica (médica y quirúrgica) disponible. Por el momento, el diagnóstico y la evaluación de la EP son fundamentalmente clínicos. El instrumento básico de valoración es la UPDRS, escala clínica ampliamente utilizada y validada profusamente⁴⁻⁷. Sin embargo, a pesar de su éxito y divulgación, la UPDRS no deja de ser un método subjetivo de evaluación. Parece razonable contar con otros métodos de carácter más objetivo, menos dados a interpretaciones subjetivas.

Los biomarcadores son parámetros de muy diversa índole conseguidos mediante distintas técnicas que, al menos en teoría, permitirían una aproximación objetiva al diagnóstico y seguimiento de la EP. Los biomarcadores deberían facilitar la evaluación objetiva de la EP⁸ y posibilitarían un seguimiento detallado. Las ventajas de un biomarcador sensible y específico serían inmensas. Con este biomarcador ideal podríamos realizar diagnósticos muy precoces y monitorizar la efectividad de distintas terapias con un alto grado de detalle⁸. Pero además, con el biomarcador ideal podríamos demostrar (o negar) la existencia de terapias neuroprotectoras que modifiquen la historia natural de la EP. En la actualidad, se ha avanzado indiscutiblemente con diversos biomarcadores, pero por ahora, a pesar de muchos cantos de sirena, no se ha encontrado el biomarcador ideal.

En esta revisión analizaremos brevemente los biomarcadores más relevantes para la EP.

Técnicas de imagen

En las últimas dos décadas han proliferado las técnicas de imagen basadas en PET y SPECT.

Correspondencia

Pedro J. García Ruiz

Unidad de Movimientos Anormales – Servicio de Neurología

Fundación Jiménez Díaz

Avda. Reyes Católicos, 2 – 28040 Madrid

E-mail: pgarcia@fjd.es



Hasta el momento se ha utilizado una larga lista de radioligandos, cada uno con sus ventajas, y ninguno (por el momento) definitivo. Las recientes revisiones de Michell, Ravina y Piccini ofrecen una visión general muy equilibrada⁸⁻¹⁰.

Con el PET se han usado múltiples radioligandos; tal vez el más conocido sea la fluorodopa (PETF). La técnica con PETF refleja la conversión y captación de fluorodopa a fluorodopamina; en realidad determina la actividad de la DOPA descarboxilasa, enzima ubicua, presente en diversos grupos neuronales no sólo dopaminérgicos^{10, 11}. Hay que tener en cuenta que la dopa descarboxilasa se suprarregula en la EP, por tanto el PETF puede dar una imagen ligeramente optimista y hay que contar con un número de falsos negativos^{11, 12}. Con todo, el PETF se ha correlacionado en un trabajo con el número de neuronas dopaminérgicas en humanos¹³. El PETF correlaciona estadísticamente con la UPDRS, aunque la correlación no es abrumadora^{14, 15}; con todo, permite identificar por imagen la EP en un 65% de los casos¹⁶.

Otro interesante ligando es la dihidrotetrabenazina (PET-TBZ), marca el transportador vesicular de monoaminas (incluyendo dopamina y serotonina) tipo II^{10, 17}. Esta técnica no ha sido tan profusamente estudiada como la anterior¹⁷, al menos en un trabajo no se correlacionó estadísticamente con las escalas motoras pero sí con la duración de la enfermedad.

El SPECT está tomando en los últimos años cierta ventaja entre las técnicas de imagen, su simplicidad (relativa) y coste son factores a tener en cuenta. El ligando más usado en la actualidad es el BCIT (SPECT-BCIT), un tropano que marca el transportador de membrana de monoaminas⁸⁻¹⁰. A diferencia de la DOPA descarboxilasa, el sistema de recaptación de monoaminas no sufre suprarregulación con la EP, por tanto, posiblemente el SPECT-BCIT es algo más sensible que el PETF en estadios iniciales de la EP^{10, 12}. El SPECT-BCIT mantiene correlación estadísticamente significativa ($r: -0,56$, $p < 0,01$) con escalas motoras^{10, 18}. La especificidad del SPECT-BCIT es buena, especialmente en menores de 55 años; posteriormente pierde poder discriminatorio¹⁹.

La L-Dopa y los agonistas dopaminérgicos modifican de forma discreta los estudios con radioligandos, algo que ha de tenerse muy en cuenta en estudios de seguimiento^{10, 11, 20, 21}.

En suma, cada técnica tiene sus ventajas relativas, ninguna es totalmente específica para explorar la neurotransmisión dopaminérgica. Los estudios comparativos entre técnicas de imagen son escasos; un estudio reciente sugiere un valor similar del SPECT-BCIT y PETF¹⁵

en cuanto a correlaciones clínicas y evolución de la EP.

Los radioligandos se han usado en los últimos años con el objeto de estudiar la progresión en pacientes con EP de inicio tratados con levodopa y/o agonistas dopaminérgicos. Los estudios realizados con PETF²² y con SPECT-BCIT²³ sugirieron que los grupos tratados con agonistas dopaminérgicos (ropinirol en uno, pramipexol en otro) presentaban, al cabo del tiempo, menor caída de trazador. Estos datos indirectamente apoyaban el papel de los agonistas como posibles agentes neuroprotectores^{22, 23}. No obstante, ha existido (y existe) una intensa controversia, iniciada por el grupo de Ahlskog²¹; en la actualidad no se considera que los datos de los radioligandos^{22, 23} sean prueba inequívoca de neuroprotección, al menos en este tipo de estudios^{10, 11}. Un hecho notable en estos (y otros) ensayos clínicos es la presencia de un porcentaje de pacientes con un parkinsonismo aparentemente típico y con estudio de radioligando negativo^{22, 23}.

Con todo, las técnicas con radioligando siguen siendo una herramienta auxiliar diagnóstica útil, especialmente en sujetos mas jóvenes¹⁹.

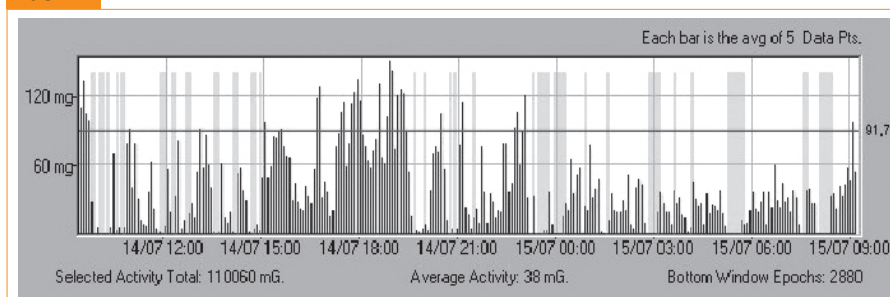
Estudios motores

Los estudios motores cronometrados se diseñaron con el fin de ofrecer una evaluación motora objetiva sencilla y barata en pacientes con EP²⁴. Esto se consideraba muy importante para la valoración de la nueva cirugía funcional²⁴, pero también ofrecía ventajas en el seguimiento rutinario clínico, e incluso en el diagnóstico precoz de la EP^{8, 24-29}. El test de las chinchetas o Purdue test, ampliamente utilizado, se correlaciona estadísticamente con la depleción nigrica²⁶. Por otra parte, los test cronometrados propuestos en el protocolo CAPIT²⁴ se correlacionan estadísticamente con la UPDRS tanto en *on* como en *off* en pacientes con EP avanzada³⁰.

La evaluación motora puede realizarse con múltiples instrumentos, con simples test, para los cuales sólo se requiere un cronómetro, y mediante equipo más o menos sofisticado^{24, 32}. En los últimos años se ha empleado la monitorización motora ambulante (AMA), un instrumento que permite estudiar el movimiento del paciente en condiciones de "movilidad habitual"^{25, 31}. La AMA correlaciona inversamente con la UPDRS (Figura 1)³¹. Aún no sabemos muy bien qué puede dar de sí esta técnica, pero en cualquier caso es de manejo sencillo^{24, 31, 32}.

Creemos que los test motores pueden ser una herramienta auxiliar de diagnóstico y seguimiento en la EP.

FIGURA 1



Monitorización motora ambulante. La gráfica muestra la actividad motora a lo largo de un día y sus fluctuaciones circadianas.

Otros biomarcadores

La lista de posibles biomarcadores es abrumadora; pueden incluirse determinaciones neuroquímicas en LCR^{8, 33, 34}, pruebas de olfacción^{8,35} y de agudeza visual y cromática^{8, 36}. Estas pruebas no se han generalizado en la clínica; algunas son engorrosas, o demasiado inespecíficas, y no han pasado de ser objeto (curioso) de investigación. Por otra parte, algunas pruebas, que en su día parecían muy prometedoras (cuantificación de cadena respiratoria en diversos tejidos) han quedado desacreditadas³⁷⁻³⁹.

La sonografía transcraneal (SGT) es una técnica que merece comentarse aparte. Por motivos desconocidos (tal vez por su alto contenido en Fe) la sustancia nigra presenta hiperecogeneidad en pacientes con EP (y en neonatos)^{40, 42}. Lo curioso es que este marcador, al parecer no cambia en el transcurso de la EP⁴², no es de utilidad

para estudiar evolución, pero tal vez sí para el diagnóstico precoz^{40, 42}.

Conclusiones

En la actualidad, el diagnóstico de la EP sigue siendo clínico, y la valoración rutinaria sigue basándose en escalas clínicas. Es evidente que necesitamos biomarcadores que posean alta especificidad, sensibilidad y que guarden estrecha correlación con las escalas clínicas⁸⁻¹⁰. Por el momento, tal biomarcador no se ha encontrado^{8, 43}. También parece claro que, por el momento, es razonable usar una combinación de biomarcadores; esto potenciaría sus ventajas y reduciría sus inconvenientes (falsos positivos y negativos)⁴⁴. A nuestro juicio, parece razonable la combinación de SPECT-BCIT (relativamente asequible) y las pruebas motoras (sencillas y baratas).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Forno LS. Pathology of Parkinson's disease: the importance of the substantia nigra and Lewy bodies. In Stern G de. Parkinson's disease. Baltimore: John Hopkins Press 1990: 185-238.
- 2.- Koller W. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? *Neurology* 1992; 42 (supl 1): 6-16.
- 3.- Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 140-148.
- 4.- Lang AE, Fahn S. Assessment of Parkinson's disease. En: Munsat TL ed. Quantification of Neurological deficit. Boston, Mass: Butterworth-Heinemann; 1989: 285-309.
- 5.- Martinez Martin P, Gil-Nagel A, Morlan Gracia L, et al. Unified Parkinson's disease Rating Scale, characteristics and structure. *Mov Disord* 1994; 9: 76-83.
- 6.- Richards M, Marder K, Cote L, et al. Interrater reliability of the unified Parkinson's disease rating scale motor examination. *Mov Disord* 1994; 9: 89-91.
- 7.- Siderowf A, McDermott M, Kiebutz K, et al. Test-Retest reliability of the Unified Parkinson's Disease rating Scale in patients with early Parkinson's disease: Results from a multicenter Clinical trial. *Mov Disord* 2002; 17: 758-763.
- 8.- Michell AW, Lewis SJ, Foltynie T, Barker RA. Biomarkers and Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127: 1693-1705.
- 9.- Piccini P, Whone A. Functional brain imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2004; 3: 284-290.
- 10.- Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog JE, et al. The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 208-215.
- 11.- Thobois A, Jahanshashi M, Pinto S, Frankowiak; Limousin-Dowsey P. PET and SPECT functional imaging studies in parkinsoniano syndromes from the lesion to its consequences. *Neuroimage* 2004; 23: 1-16.
- 12.- Ribeiro MJ, Vidailhet M, Loch C, et al. Dopamin-



- ergic function and dopamine transporter binding assessed with positron emission tomography in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003; 59: 580-686.
- 13.- Snow BJ, Tooyama I, McGeer EG, Yarnada T, Calne DB, Takahashi H, Kimura H. Human positron emission tomographic 18F dopa studies correlate with dopamine cell count and levels. *Ann Neurol* 1993; 24: 324-330.
- 14.- Broussolle E, Dentresangle C, Landais P, et al. The relation of putamen and caudate nucleus 18F-Dopa uptake to motor and cognitive performances in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1999; 166: 141-151.
- 15.- Eshuis SA, Maguire RP, Leenders KL, Jonkman S, Jager PL. Comparison of FP-CIT SPECT with F-DOPA PET in patients with de novo and advanced Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 200-209.
- 16.- Burn DJ, Sawle GV, Brooks DJ. Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 278-284.
- 17.- Bohnen NI, Albin RL, Koeppe RA, et al. Positron emission tomography of monoaminergic vesicular binding in aging and Parkinson disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006 Jan 18; [Epub ahead of print].
- 18.- Pirker W. Correlation of dopamine transporter imaging with parkinsonian motor handicap. *Mov Disord* 2003 (supl 7): 43-51.
- 19.- Eerola J, Tienari P J, Kaakkola S, Nikkinen P, Launes J. How useful is [123I]beta-CIT SPECT in clinical practice? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1211-1216.
- 20.- Guttman M, Stewart, D. Hussey D, et al. Influence of L-dopa and pramipexole on striatal dopamine transporter in early PD. *Neurology* 2001; 56: 1559-1564.
- 21.- Ahlskog JE, Maraganore DM, Uitti RJ, Uhl GR. Brain imaging to assess the effects of dopamine agonists on progression of Parkinson disease. *JAMA* 2002 17; 288: 311.
- 22.- Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93-101.
- 23.- Parkinson Study Group. Dopamine Transporter Brain Imaging to Assess the Effects of Pramipexole vs Levodopa on Parkinson Disease Progression. *JAMA* 2002; 287: 1653-1661.
- 24.- CAPIT committee. Core Assessment program for intracerebral transplantation. *Mov Disord* 1992; 7: 2-13.
- 25.- Van Hilten J, Braat EA, van der Velde E, et al. Hypokinesia in Parkinson's disease: influence of age, disease severity and disease duration. *Mov Disord* 1995; 10: 424-432.
- 26.- Vingerhoets F, Schulzer M, Calne D, et al. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol* 1997; 41: 58-64.
- 27.- Smith CD, Umberger GH, Manning EL, Slevin JT, Wekstein DR, Schmitt FA, Markerbery WR, Zhang Z, Gerhardt GA, Kryscio RJ, Gash DM. Critical decline in fine motor hand movements in human aging. *Neurology* 1999; 53: 1458-1461.
- 28.- Nutt JG, Lea ES, Van Houten L, Schuff RA, Sexton GJ. Determinants of tapping speed in normal control subjects and subjects with Parkinson's disease: Differing effects of brief and continued practice. *Mov Disord* 2000; 15: 843-849.
- 29.- Adler CH, Hentz J, Joyce J, Beach T, Caviness J. Motor impairment in normal aging, clinically possible Parkinson's disease and clinically probable Parkinson's disease: Longitudinal evaluation of a cohort of prospective brain donors. *Parkinsonism and related disorders* 2003; 9: 103-110.
- 30.- Garcia Ruiz PJ, Muniz de Iñeson J, Ayerbe J, Frech F, Sanchez Bernardos V, Lopez Ferro O, Gudín R. Evaluation of timed tests in advanced parkinsonian patients candidates for subthalamic stimulation. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 15-17.
- 31.- Garcia Ruiz PJ. Actitrac correlates with UPDR scores. *Mov Disord* 2006 (en prensa).
- 32.- Nicoletti G, Arabia G, Pugliese P, Torchia G, Pucci F, Gambardella A, Quattrone A, Zappia M. Movement time and aging: a normative study in healthy subjects with the "Movement Time Analyzer". *Aging Clin Exp Res* 2005; 17: 207-210.
- 33.- Mena MA, Aguado EG, García de Yébenes J. Monoamine metabolites in human cerebrospinal fluid. HPLC/DE method. *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 218-225.
- 34.- García Ruiz PJ, Mena MA, Sanchez V, et al. CSF Homovanillic acid is reduced in untreated Huntington's disease. *Clinical Neuropharmacology* 1995; 18: 58-63.
- 35.- Doty RL, Deems DA, Stellar S. Olfactory dysfunction in parkinsonism. *Neurology* 1988; 38: 1237-1244.
- 36.- Buttner T, Kuhn W, Muller T, Patzold T, Heidbrink K, Przuntek H. Distorted color discrimination in the novo parkinsonian patients. *Neurology* 1995; 45: 386-387.
- 37.- Krige D, Carroll MT, Cooper JM, Marsden CD. Platelet mitochondrial function in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992; 32: 782-788.
- 38.- Benecke R, Strumper P, Weiss H. Electron transfer complexes I and IV of platelets are abnormal in Parkinson's disease but normal in parkinson-plus syndromes. *Brain* 1993; 116: 1451-1463.
- 39.- Haas R, Narisian F, Nakano K, et al. Low platelet mitochondrial complex I and II/III activity in early untreated Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 37: 714-722.
- 40.- Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Dif-

ferentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 423-425.

- 41.- Zecca L, Berg D, Arzberger T, et al. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord* 2005; 20: 1278-1285.

- 42.- Berg D, Merz B, Reiners K, Naumann M, Becker G.

Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 383-385.

- 43.- Henley S, Bates G, Tabrizi S. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Current Opinion in Neurology* 2005; 18: 698-705.

- 44.- Sommer U, Hummel T, Cormann K, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord* 2004; 19: 1196-1202.



Alteraciones **conductuales y emocionales** en la enfermedad de Parkinson

Javier Pagonabarraga Mora,
Jaime Kulisevsky Bojarski
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona.

RESUMEN. Una elevada frecuencia de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) presentan trastornos neuropsiquiátricos con un alto impacto sobre su calidad de vida y la de sus cuidadores. La sintomatología depresiva y apática pueden preceder la aparición de los síntomas motores, mientras que las alucinaciones y los delirios se van desarrollando a lo largo del proceso evolutivo de la EP. Un subgrupo de pacientes también puede presentar trastornos del control de los impulsos, como la ludopatía y la adicción a la levodopa, que se acompañan de un gran efecto disruptor a nivel de las relaciones socio-familiares. El conocimiento de la conceptualización y diagnóstico de estos trastornos, junto con el conocimiento de aquellos factores que pueden facilitar su aparición, tiene como objetivo mejorar su manejo clínico y conocer qué aspectos de la investigación no están actualmente cubiertos.
Palabras clave: enfermedad de Parkinson, neuropsiquiátrico, alucinaciones, depresión, apatía, trastornos del control de impulsos.

ABSTRACT. A great number of Parkinson's disease (PD) patients show neuropsychiatric disorders with a great impact on their quality of life, and that of their caregivers. Depressive and apathetic symptoms may precede the onset of the typical motor features of PD, while hallucinations and delusions appear through the course of the disease. A subgroup of PD patients can also develop impulse control disorders, such as pathological gambling and addiction to levodopa, that yield a disruptive impact on interpersonal and familiar relationships. A better knowledge of the definition and diagnosis of these disorders and of that factors that contribute to their appearance, aims to improve their clinical management and to consider current unmet research needs.
Key words: Parkinson's disease, neuropsychiatric, hallucinations, depression, apathy, impulse control disorders.

Correspondencia

Javier Pagonabarraga Mora
C/ Pare Maria Claret, 167 – 08041 Barcelona
E-mail: jpagonabarraga@santpau.es

La caracterización clínica de la enfermedad de Parkinson (EP) ha evolucionado de manera importante en los últimos 10 años. La identificación de los trastornos cognitivos, conductuales y emocionales que acompañan o incluso preceden al síndrome rígido-acinético característico de la enfermedad, han servido de marco para mostrar que la EP no es únicamente la consecuencia de una falta de dopamina en distintas áreas cerebrales, sino que es el resultado de un proceso neurodegenerativo difuso y lentamente progresivo que provoca la disfunción de diferentes sistemas de neurotransmisión (noradrenalina, serotonina, acetilcolina), a la vez que provoca la muerte neuronal de diferentes estructuras corticales y subcorticales.

Trastornos neuropsiquiátricos asociados a la enfermedad de Parkinson

Uno de los primeros estudios transversales que analizó la frecuencia de los trastornos neuropsiquiátricos en la EP detectó que 61% de los pacientes con EP presentan algún síntoma conductual activo: en un 40% se observó sintomatología depresiva, en un 25% alucinaciones, en un 20% clínica ansiosa, y en un 15% apatía o clínica delirante. De todos estos síntomas, la depresión, la ansiedad, la apatía y las alucinaciones fueron los que se presentaron con mayor gravedad. Por otro lado, se pudo observar que los pacientes con mayor afectación de la función motora y aquellos con una peor función cognitiva global eran los que asociaban sintomatología psiquiátrica con mayor frecuencia y gravedad. No se encuentran estudios similares hasta el año 2006, en el que el mismo grupo ha evaluado la presencia de los síntomas del NPI en una población seleccionada de 537 pacientes con demencia asociada a la EP (DEP)¹.

En pacientes con DEP la frecuencia de algún síntoma neuropsiquiátrico asciende hasta el 89%, con una intensidad moderada o grave en un 64% de la muestra. La depresión, la ansiedad, la apatía y las alucinaciones siguen siendo los trastornos más comunes y de mayor gravedad en la DEP, donde cabe resaltar que hasta un 25% de los pacientes también puede manifestar clínica delirante, un síntoma que, juntamente con la apatía, se asocia con un mayor impacto emocional y una mayor carga sobre el cuidador. Final-

mente, mediante análisis factorial, se pudo clasificar a los pacientes en 5 grupos: hasta un 20% de pacientes con DEP presentaron puntuaciones altas en apatía junto con puntuaciones bajas en el resto de los síntomas (incluidas la depresión y la ansiedad), un 10% puntuaciones altas en depresión, ansiedad y apatía, un 10% en alucinaciones y delirios, y un 5% puntuaciones altas en todos los síntomas, con agitación psicomotriz e irritabilidad como clínica predominante. El resto de los pacientes se agruparon dentro de un grupo más heterogéneo con puntuaciones de intensidad moderada en todos los ítems.

Diferentes estudios han analizado el impacto sobre la funcionalidad y la calidad de vida de los síntomas motores y no motores de la EP. De manera consistente, el deterioro de las funciones cognitivas y la clínica neuropsiquiátrica se presentan como aquellos síntomas que generan un mayor impacto en el día a día².

Trastornos afectivos asociados a la enfermedad de Parkinson: depresión y apatía

La depresión parece ser el síntoma neuropsiquiátrico más frecuente y con mayor impacto sobre la calidad de vida en la EP. Se han hallado prevalencias muy variadas entre estudios, que van del 25 al 70%³⁻⁵. La causa más importante de variabilidad entre estudios parece basarse en el solapamiento de síntomas que existe entre la depresión y la misma EP. La hipomimia, el enlentecimiento psicomotor, las quejas de memoria y de falta de concentración, el insomnio en forma de despertar precoz, la anorexia, la fatiga y la falta de energía, son síntomas somáticos comunes entre la EP y el trastorno depresivo^{5,6}.

En pacientes con EP, y en especial en pacientes con trastorno depresivo menor, la inclusión de los síntomas somáticos es un importante factor que contribuye a un alto número de falsos diagnósticos. Los estudios^{7,8} que han querido delimitar qué ítems de las escalas utilizadas en psiquiatría para el diagnóstico de depresión discriminan mejor el diagnóstico de trastorno depresivo en la EP han detectado que los únicos ítems con una buena concordancia con el diagnóstico clínico de depresión son los ítems *afectivos*, mientras que todos los ítems somáticos relevantes -anorexia, pérdida de peso, alteraciones del sueño, inhibición y lentitud psicomotora, fatiga y pérdida de energía- no correlacionan con el diagnóstico inicial.

Así, un abordaje exclusivista (atendiendo exclusivamente a los síntomas afectivos) permite un diagnóstico fiable de depresión en la EP, mientras el abordaje inclusivista (atendiendo a todos

los síntomas independientemente de su etiología) puede resultar más oportuno para asegurar la no exclusión de pacientes con trastorno depresivo menor sensible de recibir algún tratamiento⁹.

Por otro lado, tampoco disponemos de datos fiables sobre la eficacia de las diferentes opciones terapéuticas ensayadas. De los 11 ensayos clínicos a doble ciego controlados con placebo realizados hasta la actualidad, sólo dos (con citalopram¹⁰ y sertralina¹¹) se han realizado con una serie de pacientes lo suficientemente amplia y con un tiempo de seguimiento lo suficientemente largo como para ser valorados en estudios de meta-análisis¹².

Junto con otros ensayos abiertos, pero bien diseñados, se puede observar que aunque en todos estos estudios los pacientes con EP en tratamiento antidepresivo presentaron una mejoría estadísticamente significativa de la clínica depresiva, el tamaño del efecto en ningún caso fue superior al del placebo. Por otro lado, no existe hasta la actualidad ningún ensayo a doble ciego controlado con placebo con inhibidores selectivos de la noradrenalina, o bien con inhibidores selectivos duales de la serotonina y la noradrenalina.

La coexistencia de apatía en la EP aporta mayor dificultad al manejo de los trastornos afectivos de la enfermedad. En estudios donde se han seleccionado pacientes con EP sin demencia ni depresión, hasta un 35-45% presentan apatía clínicamente relevante^{13,14}. Un estudio reciente donde se valora la presencia de clínica depresiva y apática en una muestra de pacientes con EP sin demencia, ha detectado que el 22% de los pacientes presentan sintomatología apática y depresiva asociada, un 29% apatía sin depresión y un 4% depresión sin apatía¹⁵. Sin embargo, no existen buenos instrumentos diagnósticos que nos permitan diferenciar fácilmente en la clínica diaria estas dos condiciones. En los últimos años se ha intentado definir la apatía de una manera más operativa en la que se debe diferenciar cuándo la disminución de conductas propositivas es la consecuencia de un déficit predominantemente disejecutivo, por el que el paciente no es capaz de organizar y planificar sus tareas, y cuándo es el resultado de un aplanamiento afectivo, por el que el paciente no es capaz de reaccionar emocionalmente ante los estímulos externos e internos, sin clínica depresiva asociada.

Hasta que no dispongamos de instrumentos diagnósticos más finos que nos permitan discriminar qué pacientes presentan apatía como consecuencia de un déficit disejecutivo, emocional o depresivo, no sabremos qué opciones terapéuticas utilizar, ni qué fármacos son eficaces para la apatía en la EP. Como la apatía es uno de los cuatro



trastornos neuropsiquiátricos con mayor impacto sobre la calidad de vida en la EP, y el de mayor impacto en los pacientes que desarrollan demencia, definir mejor su frecuencia, intensidad y respuesta a los tratamientos parece una necesidad no cubierta en la actualidad. Podemos concluir que la apatía y la depresión están disociadas en la EP, por lo que faltan escalas específicas para cada una de estas alteraciones que nos permitan caracterizar mejor los trastornos afectivos asociados a la EP.

Alucinaciones asociadas a la enfermedad de Parkinson

Aunque las alucinaciones visuales se han relacionado desde hace muchos años con el uso de fármacos anticolinérgicos o dopaminérgicos, estudios epidemiológicos recientes han mostrado que la presencia de alucinaciones en la EP está mucho más relacionada con una peor función cognitiva, mayor tiempo de evolución de la enfermedad, clínica depresiva, menor agudeza visual y mayor gravedad de la función motora, que con las dosis de agonistas dopaminérgicos o con las dosis de levodopa^{16, 17}.

La prevalencia de alucinaciones en la EP se calcula entre el 40-50%^{16, 17}. Hasta el 50% de los pacientes manifiesta alucinaciones en algún momento de la enfermedad, fundamentalmente durante la segunda mitad de la evolución de la enfermedad¹⁸.

Además de ser un trastorno frecuente, las alucinaciones en la EP se deben considerar como un fenómeno crónico, progresivo y discapacitante, ya que aumenta progresivamente su frecuencia, del 33% al 63% tras 4 años de seguimiento¹⁹, así como su intensidad, de manera que tras 3 años de seguimiento hasta el 80% de los pacientes con alucinaciones visuales sin impacto emocional progresan hasta la pérdida de la autocritica y la asociación de ideas delirantes asociadas²⁰.

En los primeros 5 años de la enfermedad los pacientes tienden a presentar alucinaciones menores²¹, que se caracterizan por ser fugaces (1-2 segundos), presentarse en la periferia del campo visual y cursar con autocritica preservada, y que pueden manifestarse como ilusiones visuales, alucinaciones presenciales o alucinaciones de pasaje ("passage" hallucinations).¹⁶ Posteriormente, las alucinaciones visuales se vuelven cada vez más estructuradas y tienen cada vez un mayor impacto emocional. Según avanza la enfermedad, el paciente tiende a ir perdiendo la autocritica de la realidad y a presentar irritación, agitación y hasta agresividad ante ellas, así como clínica delirante paranoide o celotípica.

Trastornos del control de impulsos asociados a la enfermedad de Parkinson

En los últimos 5 años un nuevo tipo de trastornos conductuales se ha asociado con la EP. Bajo el nombre de trastornos del control de impulsos (TCI) se agrupa un conjunto de trastornos que tienen en común un patrón de conducta de características adictivas.

La ludopatía, la adicción a la levodopa, la hipersexualidad patológica, la compra compulsiva, la ingesta compulsiva de alimentos y el *punding* son más frecuentes en la EP que en la población general, y comparten un mismo patrón conductual basado en la búsqueda irrefrenable de placer o satisfacción al llevar a cabo cualquiera de estas conductas. La imposibilidad para controlar sus impulsos y el hecho de que el paciente centre todo su interés en la conducta impulsiva tiene como consecuencia directa una ruptura socio-familiar muy importante. La prevalencia descrita de TCI asociada a la EP se encuentra entre el 6-9% de todos los pacientes con EP^{22, 23}.

La presencia de TCI se ha relacionado con el uso de agonistas dopaminérgicos, como un efecto de clase, sin relación con ningún agonista en concreto y sin relación con las dosis^{22, 23}, con la presencia de TCI antes del inicio de la enfermedad²², con una menor edad²³, y con la presencia de otros trastornos afectivos como la sintomatología depresiva y la irritabilidad²³. En contra de las psicosis, los TCI tienden a presentarse en pacientes con función cognitiva preservada. También de manera característica, diferentes TCI tienden a asociarse en un mismo paciente²⁴, de manera que la detección de alguna de estas conductas nos debe mover a investigar por la presencia del resto. Una de las características comunes y más relevantes de todos los TCI es la pobre respuesta a los tratamientos farmacológicos y psicológicos disponibles en la actualidad, por lo que el conocimiento de sus factores predisponentes así como un diagnóstico lo más precoz posible son dos de los pilares más importantes en el manejo de los TCI asociados a la EP.

El término *punding* describe la presencia de conductas estereotipadas, habitualmente en relación con sus ocupaciones o aficiones previas, y que se acompañan de una sensación subjetiva de fascinación y placer. En concreto, se ha descrito la manipulación repetitiva y fascinadora de aparatos electrónicos, la acumulación, clasificación y ordenación obsesiva de objetos y la aparición de nuevas aficiones o la intensificación adictiva de aficiones previas. Hasta el 14% de los pacientes con EP en tratamiento con dosis equivalentes de levodopa superiores a 800 mg/día presentan *punding*²⁵,

de nuevo en asociación con pacientes de menor edad, con fluctuaciones motoras, función cognitiva preservada, y tratamiento combinado de levodopa con agonistas dopaminérgicos. La importancia de la prevención y detección precoz de los TCI exige una especial atención a este nuevo tipo de trastornos neuropsiquiátricos asociados a la EP.

Conclusiones

Los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la EP son frecuentes y graves, y en ocasiones, como

en el caso de los trastornos afectivos, acompañan a la sintomatología motora desde sus primeras fases o incluso antes de que ésta aparezca. La dificultad en el diagnóstico preciso de la depresión y la apatía, la facilidad con la que pueden pasar desapercibidas tanto las alucinaciones como los TCI, así como el alto impacto sobre la calidad de vida del paciente y sus familiares que estos trastornos generan, debería condicionar una actitud de especial atención y dedicación clínica en aquellos neurólogos que pretender abordar la EP de una manera más integral.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Aarsland D, Bronnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in patients with PD and dementia: Frequency, profile and associated caregiver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 Jul 4; [Epub ahead of print].
- 2.- Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 784-788.
- 3.- Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 443-454.
- 4.- Starkstein SE, Petraccia G, Chmerinski E, Teson A, Sabe L, Merello M, Leiguarda R. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 29-33.
- 5.- Lieberman A. Depression in Parkinson's disease- a review. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 1-8.
- 6.- Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, Clinical Manifestations, etiology, and Treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13:187-196.
- 7.- Leentjens AFG, Marinus J, Van Hilten JJ, Lousberg R, Verhey FRJ. The contribution of somatic symptoms to the diagnosis of depressive disorder in PD. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2003; 15: 74-77.
- 8.- Hoogendijk WJG, Sommer C, Tissingh G, Deeg JH, Wolters EC. Depression in Parkinson's Disease. The impact of symptom overlap on prevalence. *Psychosomatics* 1998; 39: 416-421.
- 9.- Marsh L, McDonald W, Cummings JL, Ravina B, and the NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease. Provisional Diagnostic criteria for Depression in Parkinson's Disease: Report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord* 2006; 21: 148-158.
- 10.- Wermuth L, Sørensen PS, Timm S, et al. Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram: a placebo-controlled trial. *Nord J Psychiatry* 1998; 52: 163-169.
- 11.- Leentjens AF, Vreeling FW, Luijckx GJ, et al. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 552-554.
- 12.- Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005; 128: 1314-1322.
- 13.- Isella V, Melzi P, Grimaldi M, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, Frattola L, Appollonio I. Correlates of apathy in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2002; 17: 366-371.
- 14.- Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 636-642.
- 15.- Kirsch-Darrow L, Fernandez HF, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 67: 33-38.
- 16.- Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123: 733-745.
- 17.- Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 734-738.
- 18.- Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 605-10.
- 19.- Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, Raman R, Steimer AB. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 2078-2082.
- 20.- Goetz CG, Fan W, Leurgans S, Bernard B, Stebins GT. The malignant course of "benign hallucinations" in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 713-716.
- 21.- Mossman UP, Rowan EN, Partington CE, Collerton D, Littlewood E, O'Brien JT, Burn DG, McKeith IG. Characteristics of hallucinations in PD



- dementia and DLB. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 153-160.
- 22.- Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 969-973.
 - 23.- Pontone G, Williams JR, Bassett SS, Marsh L. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67: 1258-1261.
 - 24.- Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 67: 1254-1257.
 - 25.- Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Appel S, Lawrence AD, Lees AJ. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Mov Disord* 2004; 19: 397-405.

Organización funcional del núcleo subtalámico

M. C. Rodríguez-Oroz

*Departamento de Neurología. Clínica Universitaria
de Navarra. Neurociencias. CIMA.
Pamplona.*

RESUMEN. El núcleo subtalámico (NST) juega un papel muy relevante en el control motor. Datos anatomo-funcionales indican que el NST está dividido en territorios motores y no motores (asociativo, límbico y oculomotor). La modulación quirúrgica del NST mejora los signos motores de la enfermedad de Parkinson (EP). En ocasiones, efectos adversos no motores se asocian a este tratamiento. El conocimiento de la organización funcional del NST podría mejorar el beneficio motor en la EP evitando los efectos secundarios. **Palabras clave:** núcleo subtalámico, ganglios basales, organización anatomo-funcional, motor, asociativo, límbico, oculomotor.

ABSTRACT. The subthalamic nucleus (STN) plays a pivotal role in the normal motor control. Anatomic-functional data indicate the STN is divided in different areas with motor and non motor functions (associative, limbic and oculomotor). Surgical treatment of the STN improves the motor features of Parkinson's disease (PD). Non motor adverse events sometimes are associated with this treatment. A better knowledge of the functional organization of the STN could improve the motor results in PD avoiding the non desired effects.

Key words: subthalamic nucleus, basal ganglia, anatomo-functional organization, motor, associative, limbic, oculomotor.

El núcleo subtalámico (NST), junto con el estriado (caudado y putamen), globo pálido externo (GPe), globo pálido interno (GPi), y sustancia negra parte compacta (SNpc) y parte reticulada (SNpr), forma un conjunto de núcleos grises en la región ventral del diencefalo que recibe la denominación de ganglios basales. Lesiones en estos núcleos conducen principalmente a trastornos motores como bradicinesia, balismo ó distonía^{1,2}, por lo que clásicamente la función adscrita a estas estructuras ha sido el control del movimiento.

Dentro de los ganglios basales, el NST se ha considerado un núcleo exclusivamente motor desde los primeros trabajos en los que se describió que su lesión se asociaba a hemibalismo contralateral³. Más recientemente, con el desarrollo de modelos animales de parkinsonismo (rata con lesión nigroestriatal por 6-OHDA y mono intoxicado por MPTP) se demostró que el NST estaba hiperactivo en el estado parkinsoniano⁴⁻⁶, siendo responsable de la bradicinesia al reducir la activación tálamo-cortical sobre el área motora⁷. Esta hiperactividad es esencial en la fisiopatología del estado parkinsoniano, ya que la lesión o bloqueo farmacológico del NST de animales con lesión dopaminérgica, además de normalizar los marcadores metabólicos y fisiológicos de los ganglios basales característicos de este estado^{8,9}, elimina los signos parkinsonianos en el hemicuerpo contralateral⁹⁻¹¹.

El mejor entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson (EP), junto con los avances técnico-quirúrgicos de los últimos tiempos, propiciaron que en la década de los 90 resurgiera el tratamiento quirúrgico de la EP, y que el NST se convirtiera pronto en la principal diana. A lo largo de estos años ha quedado ampliamente demostrado que el bloqueo funcional del NST, tanto mediante estimulación crónica a alta frecuencia (EC)^{12,13}, como con termolesión¹⁴, mejora los signos motores característicos de la EP. Es indiscutible, por tanto, que el NST tiene un papel esencial en el control normal del movimiento y que su disfunción se asocia con trastornos motores graves.

Alexander, DeLong y Strick, en 1986¹⁵, postularon la existencia de cinco circuitos distributivos corticosubcorticales a través de los ganglios basales, organizados anatómicamente y funcionalmente en paralelo. Los circuitos motor, oculomotor, aso-

Correspondencia

María Cruz Rodríguez-Oroz
Departamento de Neurología – Clínica Universitaria de Navarra
Av. Pío XII, 36 – 31008 Pamplona
E-mail: mcroroz@unav.es

ciativo (dorsolateral prefrontal y lateral orbitofrontal) y límbico tienen origen en áreas corticales diferentes, hacen sinapsis en territorios específicos de cada uno de los núcleos de los ganglios basales y vuelven al área cortical de origen. A pesar de esta evidencia anatómica, la función límbica o asociativa de los ganglios basales ha sido sobreseída por su implicación en trastornos motores. Sin embargo, tanto en la clínica como en estudios experimentales, cada vez existen más datos de la participación de los ganglios basales en funciones no motoras, por lo que en el momento actual es necesario un análisis más detallado de su organización funcional. En el presente artículo se revisarán los datos anatómicos, fisiológicos y funcionales que demuestran que el NST, además de su función motora, participa activamente en los circuitos límbico, asociativo y oculomotor.

Anatomía funcional del NST: circuitos motor, límbico, asociativo y oculomotor

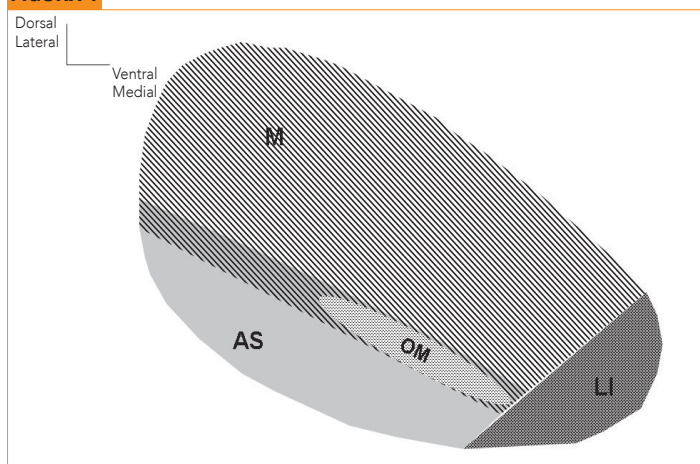
El NST participa de los circuitos paralelos a través de los ganglios basales, estando dividido en territorios anatómicos diferentes según las regiones corticales que proyectan a ellos (Figura 1) y que se detallan a continuación.

El área motora del NST ocupa los dos tercios dorsolaterales del núcleo y recibe proyecciones desde la corteza motora primaria, área premotora y córtex sensorimotor. El área asociativa se sitúa en la porción centroventral y recibe aferencias desde el córtex prefrontal dorsolateral y córtex lateral orbitofrontal. El área oculomotora, ubicada en la región ventromedial del núcleo recibe proyecciones desde el área frontal oculomotora¹⁶. La parte más medial corresponde al área límbica con proyecciones originadas en el córtex límbico y paralímbico, hipocampo y amígdala.

Los estudios que han permitido delimitar estos territorios en el primate se basan en la inyección de trazadores que son transportados anterógradamente hasta el NST, tanto por la vía hiperdirecta córtex-STN como indirectamente a través del putamen y GPe.

En la vía hiperdirecta (córtex-STN), tras la identificación de las distintas áreas corticales origen de los circuitos motor, oculomotor, asociativo o límbico, el trazador inyectado es transportado hasta el NST. Las regiones del NST marcadas en cada caso, configuran su división en áreas pertenecientes a los distintos circuitos. Aunque previamente existían estudios anatómicos en la rata¹⁷ que delimitaban estos territorios, Nambu y cols.¹⁸ han demostrado en el primate que las proyecciones desde área motora primaria se localizan en el

FIGURA 1



Esquema representativo de los distintos territorios anatómo-funcionales del NST. M: motor. AS: asociativo. LI: límbico. OM: oculomotor.

área más dorsolateral del NST, y las del área motora suplementaria (AMS) y premotora más ventrales y mediales, con una cierta superposición de las mismas.

En los trabajos en los que el trazador anterógrado se inyectó en el área motora, asociativa o límbica del GPe, las áreas del NST receptoras de este marcador coincidían con las que recibían las proyecciones desde las áreas análogas de la corteza¹⁹. Este hecho demuestra que la organización anatómica del NST en territorios pertenecientes a los distintos circuitos paralelos se mantiene tanto por proyecciones directas desde la corteza como indirectamente a través del putamen y GPe, manteniendo una segregación con cierto grado de solapamiento en territorios frontera.

Aunque más groseramente que los estudios realizados en primates, estudios en humanos empleando la técnica de resonancia magnética de *diffusion tensor fiber tracking* han permitido ver que existe una segregación de las proyecciones corticoestriatales y corticosubtalámicas desde área motora primaria²⁰, apoyando la idea de una doble influencia por la vía hiperdirecta e indirecta sobre el NST, al menos en el circuito motor. Aunque no se tienen datos sobre las proyecciones desde otras áreas corticales, la coincidencia con los datos motores del primate sugiere que es probable que dicha organización se mantenga también para los circuitos asociativo y límbico.

Histológicamente, el NST se considera una estructura homogénea formada por neuronas de proyección glutamatérgicas con morfología somatodendrítica semejante y un axón que proyecta al GPi y SNr. Sin embargo, recientemente

se han identificado interneuronas GABAérgicas en el NST humano localizadas predominantemente en el área posterior-ventral y medial correspondiente a los territorios límbico y asociativo²¹. Aunque mucho menos abundantes que las neuronas de proyección glutamatérgicas, estas interneuronas GABAérgicas pueden tener un papel relevante en la organización intrínseca del núcleo participando de un cierto control interno de su actividad, si bien no se conoce su implicación funcional en este momento.

Estudios fisiológicos

En paralelo a los estudios anatómicos, trabajos fisiológicos empleando el registro de la actividad neuronal en el NST en respuesta a diversas maniobras demostraron la existencia de una división del NST en áreas diferentes que coincidían con los territorios anatómicos previamente expuestos.

En el primate no humano, las neuronas del NST que aumentan su frecuencia de descarga en respuesta a movilizaciones pasivas de los miembros contralaterales o de la región facial, se localizan en la porción dorsolateral, constituyendo la región motora del núcleo donde además existe una clara organización somatotópica²². Aunque no es posible realizar este tipo de estudios en humanos sanos, los datos obtenidos a partir de registros neuronales del NST en pacientes con EP sometidos a tratamiento quirúrgico han permitido conocer que el área motora del NST humano se localiza, al igual que en el mono, en la región dorsolateral donde también se define una organización somatotópica^{23, 24}.

La estimulación directa de neuronas corticales induce una respuesta característica en el patrón de descarga de las neuronas del NST con una primera excitación seguida de una inhibición. El área del NST donde se localizan las neuronas que descargan según este patrón es diferente según la corteza que se ha estimulado. Así, si el estímulo se ha aplicado sobre área motora, la zona del NST donde se evidencian neuronas con esta respuesta queda restringida al área dorsolateral (motora) del núcleo^{25, 26}. Si el estímulo es en córtex asociativo o límbico, las neuronas se localizan en los territorios asociativos y límbicos respectivamente, coincidiendo con los datos anatómicos y manteniéndose la segregación con un cierto grado de solapamiento entre áreas motoras y asociativas²⁶. Un dato muy relevante es que el bloqueo de las aferencias GABAérgicas al NST desde el GPe elimina la respuesta inhibitoria registrada en neuronas del NST tras estimulación del córtex motor²⁷.

Este dato implica que las neuronas corticales estimuladas proyectan directamente desde el córtex (respuesta excitadora inicial) e indirectamente a través del putamen y GPe (respuesta inhibitoria) a la misma neurona del NST indicando que la selectividad del circuito se mantiene de una manera exquisita.

La participación fisiológica del NST en el circuito oculomotor ha sido demostrada mediante estudios que muestran un incremento en la frecuencia de descarga de neuronas del NST en respuesta a movimientos oculares sacádicos, tanto en primate no humano²⁸, como en pacientes con EP sometidos a tratamiento quirúrgico²⁹. La zona en la que se ubican estas neuronas es la región ventral del núcleo coincidiendo con el área que recibe las proyecciones anatómicas desde el córtex frontal oculomotor.

Función de las distintas áreas funcionales del NST

El bloqueo farmacológico de los territorios motor, asociativo o límbico en el primate y la observación conductual de sus efectos ha permitido conocer los trastornos mediados por los distintos territorios del NST, e inferir su función en el estado normal.

La inyección local de fármacos antagonistas gabaérgicos en las distintas áreas del NST demostró diversos trastornos de comportamiento en el primate no humano según la topografía de la inyección³⁰. La inactivación de áreas dorsolaterales conllevó la presencia de hemibalismo contralateral en concordancia con los datos conocidos del circuito motor, mientras que las inyecciones realizadas en regiones más ventrales y mediales se asociaron con conducta de giro y tortícolis contralateral.

Igualmente, en el modelo de parkinsonismo del mono por intoxicación con MPTP, el bloqueo funcional del NST, mediante inyección local del agonista gabaérgico muscimol, modificó la conducta de los animales de modo diferente según la zona de la inyección³¹. Las inyecciones en el área motora, dorsolateral, del núcleo eliminaron los signos parkinsonianos contralaterales y en algunas ocasiones se asociaron con movimientos involuntarios en la misma localización. Las inyecciones más ventrales y centrales, correspondientes a áreas asociativas, provocaron conducta de giro, con frecuencia asociada a giro de la cabeza y el tronco y desviación ocular contralaterales, mientras que las realizadas en áreas límbicas, en la porción más ventromedial, se asociaron con un comportamiento atípico caracterizado por hipervigilancia y estereotipias.



En concordancia con lo expuesto, en los pacientes con EP tratados con EC en el NST, existen diversos trabajos que ponen de manifiesto que los contactos del electrodo situados en la zona más dorsal del núcleo (área motora) son los de mayor eficacia antiparkinsoniana³²⁻³⁴. Por otra parte, en los registros neuronales de campo realizados a través del electrodo implantado en el NST de estos pacientes, la actividad oscilatoria a frecuencia beta característicamente asociada al estado parkinsoniano y la actividad a frecuencia gamma alta registrada cuando el estado parkinsoniano desaparece como efecto de los fármacos dopaminérgicos, se localizan con máxima potencia en los contactos ubicados en el área dorsal del núcleo³⁵.

Empleando este mismo método, recientemente se ha descrito que la actividad oscilatoria asociada a las disquinesias inducidas por levodopa en estos pacientes ocurre a una frecuencia de 4-10 HZ y se registra fundamentalmente en los contactos más ventrales dentro del núcleo, correspondiente a áreas asociativas³⁵. Este dato contrasta con el resultado de los estudios previos en los que el bloqueo farmacológico del área dorsal del NST en el mono normal y en el parkinsoniano se asociaba a disquinesias^{30, 31}. Sin embargo, estudios clásicos con 2-DG³⁶ en monos parkinsonianos con disquinesias inducidas por levodopa muestran que es la zona ventral del núcleo donde se produce una mayor captación de 2-deoxiglucosa (2-DG) respecto al estado parkinsoniano, interpretado como una hipofunción de esta zona por una mayor actividad de las sinapsis gabaérgicas desde del GPe en esta región.

El mismo grupo demostró que las disquinesias en mono sano inducidas por manipulación de la vía estriado-GPe conduciendo a un aumento de la inhibición gabaérgica sobre el NST, se asociaban a un incremento de 2-DG en el área dorsal del NST³⁷. Por tanto, es posible que en la fisiopatología de los movimientos involuntarios inducidos por agonistas dopaminérgicos en la EP, los circuitos y áreas anatómicas participantes, no sean exactamente los mismos que en el caso de los inducidos por acción directa en áreas motoras en mono sano o incluso en el estado parkinsoniano, si bien es necesario realizar estudios más detallados a este respecto.

La participación del NST en funciones límbicas en el humano se ha estudiado también mediante registro de campo de la actividad neuronal del NST, en pacientes con EP a los que se les presentaron estímulos con un contenido emocional positivo, negativo o neutro³⁸. Los estímulos neutros no provocaron cambios en la actividad

del NST mientras que los que evocaban emociones, tanto positivas como negativas, inducían una desincronización de la banda alfa registrada en el núcleo. Este cambio se registró con máxima intensidad, en la mayoría de las ocasiones, en los contactos más ventrales del electrodo, que coinciden con áreas asociativas o límbicas.

Además, estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes con EP tratados con EC del NST han demostrado un incremento en el consumo de glucosa en corteza cerebral asociativa y límbica respecto al estado parkinsoniano no tratado³⁹. Si bien no se conoce el mecanismo de acción de la EC y por tanto es difícil interpretar con exactitud a qué se deben estos cambios, el conocimiento actual de la organización del NST sugiere como un posible mecanismo el efecto de la estimulación sobre áreas no motoras del núcleo. Este dato es actualmente muy relevante puesto que entre los efectos secundarios asociados al tratamiento quirúrgico en el NST en pacientes con EP, se han descrito trastornos de conducta como manía, apatía, depresión, hiperactividad, etc.^{40, 41}, que con frecuencia se asocian a la estimulación con los contactos más ventrales y mejoran o desaparecen al estimular con contactos más dorsales.

En la misma línea pueden interpretarse otros efectos adversos como trastornos en la motilidad ocular, diplopia, etc., que pudieran deberse a la estimulación en el territorio oculomotor del NST. Es razonable, por tanto, pensar que un correcto tratamiento quirúrgico de la EP es aquel que actúa sobre el territorio motor respetando las áreas no motoras del NST para evitar efectos adversos indeseables.

En conclusión, el NST está organizado anatómicofuncionalmente en áreas motoras y no motoras (asociativa, límbica y oculomotora) con relevancia en el control de aspectos diversos de la conducta y las emociones⁴². Debemos conocer en más detalle la organización funcional del NST para realizar tratamientos selectivos en el área motora del núcleo, evitando las áreas en las que la acción quirúrgica pueda asociarse con efectos adversos. Por último, del mismo modo que signos clínicos de tipo motor, como los cardinales de la EP, mejoran con actuaciones selectivas en el área motora del NST, es posible que el tratamiento de otras patologías relacionadas con las funciones asociativa o límbica puedan ser tratadas con manipulaciones selectivas en estos territorios del NST u otros núcleos de los ganglios basales. Éste es un gran campo de trabajo y exploración, que sin duda se desarrollará en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295-507.
- 2.- Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994; 117: 859-876.
- 3.- Whittier JR, Mettler FA. Studies on the subthalamus of the rhesus monkey. II. Hyperkinesia and other physiological effects of the subthalamic nucleus of Luys. *J Comp Neurol* 1949; 90: 319-372.
- 4.- Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994; 72: 507-520.
- 5.- Mitchell IJ, Clarke CE, Boyce S, Robertson RG, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Neural mechanisms underlying parkinsonian symptoms based upon regional uptake of 2-deoxyglucose in monkeys exposed to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience* 1989; 32: 213-226.
- 6.- Vila M, Levy R, Herrero MT, Faucheux B, Obeso JA, Agid Y, Hirsch EC. Metabolic activity of the basal ganglia in parkinsonian syndromes in human and non-human primates: a cytochrome oxidase histochemistry study. *Neuroscience* 1996; 71: 903-912.
- 7.- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neurosci* 1989; 12: 366-375.
- 8.- Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate STN. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurosci* 1994; 72: 521-530.
- 9.- Guridi J, Herrero MT, Luquin MR, Guillén J, Ruberg M, Laguna J, Vila M, Javoy-Agud F, Agid Y, Hirsch E, Obeso JA. Subthalamotomy in parkinsonian monkeys. Behavioural and biochemical analysis. *Brain* 1996; 119: 1717-1727.
- 10.- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249: 1436-1438.
- 11.- Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesions of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord* 1991; 6: 288-292.
- 12.- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Dowsey Limousin P, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Eng J Med* 2003; 349: 1925-1934.
- 13.- Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, Kulisevsky J, Albanese A, Volkmann J, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Guridi J, Zamarbide I, Gironell A, Molet J, Pascual-Sedano B, Pidoux B, Bonnet AM, Agid Y, Xie J, Benabid AL, Lozano AM, Saint Cyr J, Romito L, Contarino MF, Scerrati M, Fraix V, Van Blercom N. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005; 128: 2240-2249.
- 14.- Alvarez L, Macias R, Lopez G, Alvarez E, Pavon N, Rodriguez-Oroz MC, Juncos J, Maragoto C, Guridi J, Litvan I, Tolosa E, Koller W, Vitek JL, DeLong MR, Obeso JA. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: initial and long-term response. *Brain* 2005; 128: 570-583.
- 15.- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-381.
- 16.- Huerta MF, Krubitzer LA, Kaas JH. Frontal eye field as defined by intracortical microstimulation in squirrel monkeys, owl monkeys, and macaque monkeys: I. Subcortical connections. *J Comp Neurol* 1986; 253: 415-439.
- 17.- Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev* 1995; 20: 128-154.
- 18.- Nambu A, Tokuno H, Inase M, Takada M. Corticosubthalamic input zones from forelimb representations of the dorsal and ventral divisions of the premotor cortex in the macaque monkey: comparison with the input zones from the primary motor cortex and the supplementary motor area. *Neurosci Lett* 1997; 239: 13-16.
- 19.- Karachi C, Yelnik J, Tande D, Tremblay L, Hirsch EC, Francois C. The pallidosubthalamic projection: an anatomical substrate for nonmotor functions of the subthalamic nucleus in primates. *Mov Disord* 2005; 20: 172-180.
- 20.- Lehericy S, Ducros M, Van de Moortele PF, Francois C, Thivard L, Poupon C, Swindale N, Ugurbil K, Kim DS. Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. *Ann Neurol* 2004; 55: 522-529.
- 21.- Levesque JC, Parent A. GABAergic interneurons in human subthalamic nucleus. *Mov Disord* 2005; 20: 574-584.
- 22.- Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate



- subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals. *J Neurophysiol* 1994; 72: 494-506.
- 23.- Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, Mewes K, Chockkman V, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 2001; 124: 1777-1790.
- 24.- Theodosopoulos PV, Marks WJ Jr, Christine C, Starr PA. Locations of movement-related cells in the human subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 791-798.
- 25.- Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, Ikeuchi Y, Hasegawa N. Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 2000; 84: 289-300.
- 26.- Kolomiets BP, Deniau JM, Mailly P, Menetrey A, Glowinski J, Thierry AM. Segregation and convergence of information flow through the cortico-subthalamic pathways. *J Neurosci* 2001; 21: 5764-5772.
- 27.- Ryan LJ, Clark KB. Alteration of neuronal responses in the subthalamic nucleus following globus pallidus and neostriatal lesions in rats. *Brain Res Bull* 1992; 29: 319-327.
- 28.- Matsumura M, Kojima J, Gardiner TW, Hikosaka O. Visual and oculomotor functions of monkey subthalamic nucleus. *J Neurophysiol* 1992; 67: 1615-1632.
- 29.- Fawcett AP, Dostrovsky JO, Lozano AM, Hutchison WD. Eye movement-related responses of neurons in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res* 2005; 162: 357-365.
- 30.- Crossman AR, Sambrook MA, Jackson A. Experimental hemichorea/hemiballismus in the monkey. Studies on the intracerebral site of action in a drug-induced dyskinesia. *Brain* 1984; 107: 579-596.
- 31.- Baron MS, Wichmann T, Ma D, DeLong MR. Effects of transient focal inactivation of the basal ganglia in parkinsonian primates. *J Neurosci* 2002; 22: 592-599.
- 32.- Lanotte MM, Rizzone M, Bergamasco B, Faccani G, Melcarne A, Lopiano L. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical, electrophysiological, and outcome correlations with the effects of stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 53-58.
- 33.- Herzog J, Fietzek U, Hamel W, Morsnowski A, Steigerwald F, Schrader B, Weinert D, Pfister G, Muller D, Mehdorn HM, Deuschl G, Volkmann J. Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 1050-1054.
- 34.- Zonenshayn M, Sterio D, Kelly PJ, Rezai AR, Beric A. Location of the active contact within the subthalamic nucleus (STN) in the treatment of idiopathic Parkinson's disease. *Surg Neurol* 2004; 62: 216-225.
- 35.- Alonso-Frech F, Zamarbide I, Alegre M, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Manrique M, Valencia M, Artieda J, Obeso JA. Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129: 1748-1757.
- 36.- Mitchell IJ, Boyce S, Sambrook MA, Crossman AR. A 2-deoxyglucose study of the effects of dopamine agonists on the parkinsonian primate brain. Implications for the neural mechanisms that mediate dopamine agonist-induced dyskinesia. *Brain* 1992; 115: 809-824.
- 37.- Mitchell IJ, Jackson A, Sambrook MA, Crossman AR. The role of the subthalamic nucleus in experimental chorea. Evidence from 2-deoxyglucose metabolic mapping and horseradish peroxidase tracing studies. *Brain* 1989; 112: 1533-1548.
- 38.- Kuhn AA, Hariz MI, Silberstein P, Tisch S, Kupsch A, Schneider GH, Limousin-Dowsey P, Yarrow K, Brown P. Activation of the subthalamic region during emotional processing in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 707-713.
- 39.- Hilker R, Voges J, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, Ghaemi M, Lehrke R, Koulousakis A, Herholz K, Sturm V, Heiss WD. Subthalamic nucleus stimulation restores glucose metabolism in associative and limbic cortices and in cerebellum: evidence from a FDG-PET study in advanced Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 7-16.
- 40.- Mandat TS, Hurwitz T, Honey CR. Hypomania as an adverse effect of subthalamic nucleus stimulation: report of two cases. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148: 895-897.
- 41.- Kulisevsky J, Berthier ML, Gironell A, Pascual-Sedano B, Molet J, Pares P. Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59: 1421-1424.
- 42.- Temel Y, Blokland A, Steinbusch HW, Visser-Vandewalle V. The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog Neurobiol* 2005; 76: 393-413.

Estimulación cerebral profunda: 10 años de experiencia

Francesc Valldeoriola

Servei de Neurologia. Institut de Neurociències.

Hospital Clínic. Universitat de Barcelona.

Barcelona.

RESUMEN. La estimulación cerebral profunda es una terapia neuroquirúrgica para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y del temblor que hoy en día está plenamente establecida y aceptada. Detrás de esta técnica nueva existe una historia reciente en la que han participado científicos, neurólogos y neurocirujanos. Aunque no exenta de riesgos y posibles complicaciones, que exigen un planteamiento multidisciplinar para abordar esta opción terapéutica con éxito, nadie duda hoy en día de su eficacia. La estimulación cerebral profunda, además, está extendiendo sus indicaciones a otros trastornos del movimiento como la distonía y a otras enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, estimulación cerebral profunda, subtálamo, globo pálido.

ABSTRACT. Deep brain stimulation is a neurosurgical therapy currently accepted and well recognized for the treatment of Parkinson's disease and tremor. Behind this technique a recent history exists in which investigators, neurologists and neurosurgeons have participated. Certain complications and risks are part of this therapeutic approach. For this reason the application of deep brain stimulation requires a multidisciplinary approach. Nowadays, however, the efficacy of this technique is beyond any doubt. The indications of deep brain stimulation are being widened to other movement disorders such as distonia and other neurological and psychiatric diseases.

Key words: Parkinson's disease, deep brain stimulation, subthalamic nucleus, internal pallidum.

Ya en los años 70 del siglo XX se evidenció que el tratamiento substitutivo dopaminérgico para el alivio sintomático de la enfermedad de Parkinson (EP) tenía muy importantes limitaciones al producirse, al cabo de unos años de tratamiento, las llamadas complicaciones motoras. Estas complicaciones, consistentes en fluctuaciones del estado motor y discinesias, reducen drásticamente la calidad de vida de los pacientes parkinsonianos.

Tras 20 años de experiencia clínica con diversos tratamientos farmacológicos, a finales de los años 80 del siglo pasado renació el interés por el tratamiento quirúrgico de la EP. Las intervenciones de cirugía funcional para aliviar los síntomas de la EP habían quedado postergadas con el advenimiento de los nuevos tratamientos farmacológicos, la levodopa, la bromocriptina, etc. Sin embargo, el reconocimiento creciente del insatisfactorio control sintomático asociado a estos terapéuticos hizo que algunos investigadores volvieran a considerar el tratamiento quirúrgico como una posible alternativa terapéutica.

En esa época, y de forma relativamente simultánea en dos lugares de Europa, se gestó el renacer de la cirugía funcional. En Grenoble, Francia, el Profesor Benabid estimulaba eléctricamente el núcleo ventral intermedio del tálamo (VIM) antes de su termocoagulación en el procedimiento llamado talamotomía el cual se efectuaba para procurar la mejoría del temblor de cualquier origen. Él se percató de que la estimulación eléctrica de este núcleo tenía efectos paralelos a su destrucción. Inmediatamente tuvo la idea de desarrollar el procedimiento de estimulación cerebral profunda como substitución a la clásica lesión y se empezó a trabajar en la tecnología necesaria para el desarrollo de esta idea. Esto culminó con el diseño de un generador de impulsos externo capaz de producir la energía necesaria para, a través de un electrodo implantado a nivel intracerebral, bloquear el área cerebral escogida. Así pues, Benabid et al., propusieron la estimulación del VIM como alternativa a la talamotomía para tratar el temblor fármaco-resistente¹.

Por otro lado, Laitinen, en Suecia, relanzaba en ese momento la cirugía palidal para el tratamiento de la EP², redefiniendo la diana quirúrgica en la zona posteroventral del núcleo pálido interno y demostrando resultados clínicos superiores

Correspondencia

Francesc Valldeoriola

Servei de Neurologia – Institut de Neurociències – Hospital Clínic

C/ Villarroel, 170 – 08036 Barcelona

E-mail: fvallde@clinic.ub.es



tras la palidotomía en dicha zona en comparación con la diana clásica, más anterior y dorsal.

En la Universidad Joseph Fourier, en Grenoble, los profesores Benabid y Pollak siguieron trabajando en la estimulación cerebral profunda (ECP). Los buenos resultados obtenidos con la ECP talámica motivaron a estos investigadores a desplazar su interés hacia otras dianas cerebrales, efectuando por primera vez una estimulación del núcleo subtalámico de Luys³, y publicando excelentes resultados en el control sintomático de la EP⁴. Poco después se publicaron los primeros resultados en la estimulación del núcleo pálido interno⁵.

Hay que resaltar el salto conceptual que supuso el mejor conocimiento del funcionamiento íntimo de los circuitos de los ganglios basales y sin el cual no se hubieran podido aplicar de manera coherente las ECP a las nuevas dianas quirúrgicas. Este mejor conocimiento de la estructura funcional de los circuitos de los ganglios basales fue desarrollado de forma admirable en los trabajos de Alexander, Crutcher y De Long, primero en el Departamento de Neurología de la *Johns Hopkins University School of Medicine* en Baltimore y más tarde De Long y Vitek en la Universidad de Emory en Atlanta. Tras una infatigable tarea trabajando con primates en el microregistro de la actividad neuronal de los diversos núcleos que forman parte de los ganglios basales estos investigadores contribuyeron de forma definitiva a constatar los cambios existentes en la actividad neuronal del núcleo pálido y del subtalamo en monos parkinsonizados con MPTP, confirmando de esta manera planteamientos teóricos previamente expuestos⁶⁻⁸, y que tuvieron un extraordinario valor teórico pero también práctico en la definición técnica de la palidotomía con microregistro de la actividad neuronal⁹.

Tras la aparición de los descubrimientos de este grupo de investigadores, y la publicación de los resultados obtenidos con la ECP por el grupo de Grenoble, otros grupos pioneros como el de Andrés Lozano y Anthony Lang, en la *Northwestern University* en Toronto, realizaron afiladas descripciones clínicas y contribuyeron definitivamente a través de numerosos estudios neurofisiológicos al asentamiento de la ECP como terapia aceptada para el tratamiento de la EP y la proyectaron hacia otros trastornos del movimiento como la distonía¹⁰.

Había llegado el momento de que también en España se empezaran a dar los primeros pasos en relación a la ECP. Así pues, a mediados de la década de los 90, son varios los grupos que inician sus experiencias en este ámbito. En el Hospital Clínic de Barcelona se realizó la prime-

ra implantación de electrodos para ECP en un paciente parkinsoniano el 29 de Mayo de 1995, y desde entonces, hasta la actualidad, se han efectuado más de 200 intervenciones de cirugía funcional en trastornos del movimiento. Posteriormente se ha ido desarrollando la técnica en numerosos hospitales españoles, en casi todas las comunidades autónomas, siendo muchos los centros hospitalarios españoles que ya acompañan en sus experiencias a los pioneros en este campo.

Estimulación cerebral profunda: ¿qué hemos aprendido?

Cabría preguntarse en este punto qué hemos aprendido de nuestra propia experiencia y de la interpretación de la experiencia publicada por otros investigadores durante estos últimos 10 años en los que se ha desarrollado y perfeccionado la ECP. Quizá lo más importante sea preguntarse sobre la eficacia de la técnica. En ese sentido sabemos que los efectos beneficiosos a corto y largo plazo de la ECP en los síntomas cardinales de la EP se han demostrado en numerosos estudios. La eficacia se observa básicamente en la mejoría de lo síntomas motores de origen dopaminérgico. También, la mejoría de las discinesias, probablemente debido a la reducción de la medicación que se produce en la inmensa mayoría de los casos tras la cirugía, queda fuera de toda duda.

Se sabe que las fluctuaciones motoras se atenúan o desaparecen tras la cirugía, siendo uno de los tratamientos más efectivos en este sentido en la actualidad¹¹⁻¹². Hemos podido aprender que la eficacia de la técnica sobre el control de los síntomas parkinsonianos clásicos se mantiene durante periodos largos de tiempo¹³⁻¹⁴; por desgracia, no se reconoce la capacidad de alterar el curso natural de la enfermedad en este tratamiento, por lo que, a largo o medio plazo, los signos clínicos derivados de la progresión de la enfermedad se hacen también evidentes en los pacientes intervenidos.

Por otro lado, es evidente, en la experiencia derivada de la práctica clínica habitual, que existen fracasos de la ECP en pacientes concretos. Esto nos lleva a pensar el porqué de estos resultados subóptimos en un determinado número de pacientes aún sabiendo que la técnica es altamente eficaz. Probablemente hay que considerar que las publicaciones sobre la eficacia, en general, provienen de los centros más prestigiosos por lo que los centros con menor experiencia o menos posibilidades técnicas podrían ofrecer resultados más pobres. También podría suceder que la eficacia de la técnica estuviera en alguna

medida sobrevalorada ya que la mayoría de los estudios realizados son abiertos, sin casos control. No es menos cierto que los malos resultados tienden a publicarse menos que los buenos resultados, por lo que se puede llegar a pensar que pueda haber un porcentaje de pacientes a los que la ECP no les ha producido los beneficios esperados y que no han "emergido" en la literatura médica.

En un reciente estudio multicéntrico en pacientes con EP se ha comparado durante seis meses la evolución clínica y la calidad de vida tras ECP en el núcleo subtalámico con la de un grupo de pacientes que recibieron el "mejor tratamiento médico", observándose la superioridad de la ECP sobre el tratamiento convencional, especialmente en la mejoría de aspectos relacionados con la calidad de vida de los pacientes¹⁵. Estudios de este tipo ayudan a desvanecer posibles dudas sobre la eficacia de esta técnica.

Una reciente publicación en la que se muestra un metaanálisis de la eficacia de la ECP muestra una mejoría en la escala Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) de casi 30 puntos como media, si bien con una importante dispersión de resultados¹⁶. También, trabajos recientes en referencia a la relación coste-beneficio han disipado dudas sobre la idoneidad de la ECP, ya que aun siendo un procedimiento costoso permite un ahorro económico especialmente tras la reducción del gasto farmacológico y aumenta notablemente la calidad de vida de los pacientes¹⁷.

Selección de los candidatos quirúrgicos

De lo expuesto anteriormente se deduce la importancia de una buena elección del paciente que recibirá ECP para obtener unos resultados clínicos adecuados. En este sentido, existen todavía numerosas discrepancias sobre la definición del candidato "ideal" según los grupos de investigación. Se puede aseverar que la mayoría de investigadores confirman que el resultado final de la cirugía depende, al menos inicialmente, de una buena selección del candidato quirúrgico. Por este motivo, en cierta medida, y suponiendo un óptimo emplazamiento de los electrodos, se puede prever antes de la intervención cuál será el beneficio obtenido por un paciente concreto.

Los investigadores concuerdan que una buena respuesta a la levodopa en la situación prequirúrgica es un buen marcador del resultado de la cirugía. Este hecho constatado nos lleva directamente a la certeza extraída de la experiencia diaria de que los síntomas no dopaminérgicos, tan prevalentes en las fases avanzadas de la enferme-

dad, no presentan buena respuesta a la cirugía. En este sentido, no se pueden esperar buenos resultados en pacientes que presentan trastornos de la marcha residuales en la fase on o en pacientes que sufren deterioro cognitivo o síntomas disautonómicos prominentes. En la actualidad se aconseja seguir los criterios publicados en el protocolo CAPSIT para la adecuada selección de pacientes¹⁸, si bien se han desarrollado estrategias paralelas, tales como programas informáticos que se basan en la opinión de un panel de expertos para definir si un paciente determinado es un posible candidato para la ECP¹⁹.

Surge otro problema cuando se debe definir cuál es el mejor momento para efectuar la intervención dentro de la evolución clínica del paciente en el contexto de su enfermedad. Al inicio de la andadura de la ECP se tendía, de manera lógica, a intervenir pacientes en fases avanzadas, dado que se anteponía el riesgo quirúrgico de la intervención a los posibles beneficios. En aquellos momentos, operar a pacientes poco avanzados hubiera parecido audaz o incluso temerario. Sin embargo, en la actualidad se sabe que los pacientes que se encuentran en fases menos avanzadas, especialmente cuando aún no existen síntomas de origen extranigral y tienen una buena calidad de la fase on, son los mejores candidatos²⁰. Este hecho, junto con la idea de que una intervención relativamente temprana en la evolución de la enfermedad puede alargar la mejoría en la calidad de vida de los pacientes, ha provocado que los expertos tiendan a aconsejar la indicación de la ECP precozmente (Figura 1).

La otra cara de la moneda: efectos adversos y complicaciones en la ECP

Quizá, las complicaciones más frecuentes asociadas a esta técnica son las relacionadas con los aspectos quirúrgicos post-operatorios y con la infección o la rotura del material implantado (electrodos, cables de extensión y generador de impulsos). La mayoría de estos problemas, aunque molestos, y que pueden condicionar inconvenientes no desdeñables para el paciente, se pueden solucionar de forma relativamente sencilla. En el aspecto de las complicaciones asociadas a la propia estimulación intracerebral destacan por su frecuencia las alteraciones de la esfera bulbar por estimulación de fibras de la cápsula interna adyacentes al núcleo estimulado, ganancia de peso y, en el caso de la estimulación subtalámica, la apraxia de apertura palpebral^{13-17, 21, 22}. Sin embargo, los trastornos a los que más atención se les ha prestado por su repercusión clínica, familiar y social son de tipo psicológico y cognitivo²³.

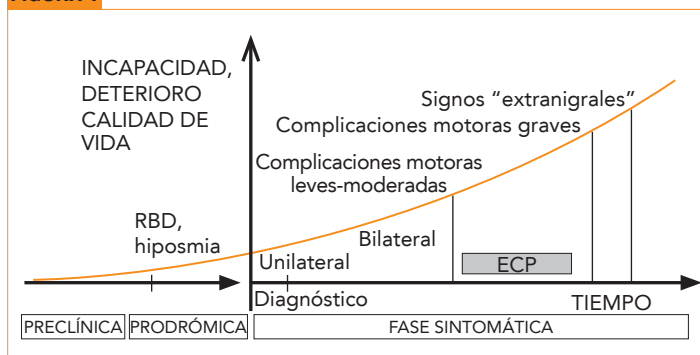
Este tipo de efectos adversos se han descrito de forma prácticamente exclusiva con la estimulación subtalámica, siendo mucho menos frecuentes con la estimulación palidal o talámica. Así pues, con la ECP del núcleo subtalámico se han descrito casos que incluían trastornos psicológicos, trastornos de comportamiento, hipomanía, depresión, euforia, e incluso la existencia de un riesgo incrementado de suicidio. También en la esfera cognitiva se ha asociado la estimulación subtalámica con un deterioro en ciertas funciones ejecutivas, fluencia del lenguaje, etc.

Se puede interpretar que tales efectos pueden estar relacionados con el hecho de que el núcleo subtalámico posee áreas segregadas que forman parte de circuitos no motores de los ganglios basales, y se integran en circuitos del sistema límbico y el lóbulo frontal²⁴. Obviamente, sólo algunos pacientes presentan este tipo de problemas, por lo que la posibilidad de que aparezcan estas complicaciones se correlaciona probablemente con una selección incorrecta del candidato o con una colocación subóptima de los electrodos de estimulación.

El futuro de la ECP

Aunque no exenta de complicaciones y problemas, la ECP es el tratamiento quirúrgico más efectivo para la EP, y el único capaz de mantener la calidad de vida de los pacientes una vez se han agotado las posibilidades médicas. La difusión de la técnica se ha convertido en una realidad y cada vez mayor número de pacientes podrán beneficiarse de ella. Se debe exigir que los centros hospitalarios en donde se realice la

FIGURA 1



La enfermedad de Parkinson en su evolución desde una fase presintomática hasta una fase sintomática con diversos estadios. A medida que avanza el tiempo y la enfermedad progresa, las complicaciones aumentan. Se plantea que la ECP debería practicarse en fases intermedias de la enfermedad antes de la aparición de síntomas sin respuesta a levodopa.

ECP superen los estándares mínimos de calidad y que se formen adecuadamente equipos multidisciplinarios capaces de superar los retos técnicos y las dificultades médicas asociadas a este procedimiento.

La ECP, además, amplía sus indicaciones, pues además del temblor y la EP se suman otros trastornos del movimiento como la distonía²⁵ o el síndrome de Tourette²⁶; pero, además, también se abren nuevos campos en el terreno de la epilepsia²⁷ o de las cefaleas²⁸. También, nuevas dianas quirúrgicas serán probadas en los años venideros, siendo el núcleo pedúnculo-pontino un posible candidato²⁹ para ECP en casos de síntomas axiales en pacientes graves con síndromes parkinsonianos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337: 403-406.
- 2.- Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992; 76: 53-61.
- 3.- Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, Hoffmann D, Gentil M, Perret J. Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Rev Neurol (Paris)* 1993; 149: 175-176.
- 4.- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345: 91-95.
- 5.- Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 1994; 35: 1129-1130.
- 6.- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990; 85: 119-146.
- 7.- Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13: 266-271.

- 8.- Vitek JL, Ashe J, DeLong MR, Alexander GE. Physiologic properties and somatotopic organization of the primate motor thalamus. *J Neurophysiol* 1994; 71: 1498-1513.
- 9.- Bakay RA, DeLong MR, Vitek JR. Posteroventral pallidotomy for Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992; 77: 487-488.
- 10.- Kumar R, Dagher A, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM. Globus pallidus deep brain stimulation for generalized dystonia: clinical and PET investigation. *Neurology* 1999; 53: 871-874.
- 11.- Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid AL. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1105-1111.
- 12.- Valldeoriola F, Pilleri M, Tolosa E, Molinuevo JL, Rumià J, Ferrer E. Bilateral subthalamic stimulation monotherapy in advanced Parkinson's disease: long term follow-up of patients. *Mov Disord* 2002; 17: 125-132.
- 13.- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1925-1934.
- 14.- Rodríguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, Kulisevsky J, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005; 128: 2240-2249.
- 15.- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, Daniels C, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 896-908.
- 16.- Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006; 21(suppl): S290-S304.
- 17.- Valldeoriola F, Tolosa E, Morsi O, Rumià J, Martí M. A prospective comparative cost-effectiveness study of subthalamic stimulation and the best medical treatment in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21 (suppl): S689-S690.
- 18.- Defer GL, Widner H, Marie RM, Remy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999; 14: 572-584.
- 19.- Allert N, Damier P, Dowsey Limousin P, Eleopra R, Herzog J, Houeto JL, Moro E, Ostergaard K, Sants P, Valldeoriola F, Widner H, Zibetti M, Stals H, Stoevelaar HJ. Determining referral criteria for deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13 (suppl 2): S34.
- 20.- Schupbach WM, Maltete D, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mallet L, Welter ML, Gargiulo M, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease. A randomized, controlled trial. *Neurology* (en prensa).
- 21.- Schupbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, Czernecki V, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1640-1644.
- 22.- Voges J, Waerzeggers Y, Maarouf M, Lehrke R, Koulousakis A, Lenartz D, Sturm V. Deep-brain stimulation: long-term analysis of complications caused by hardware and surgery-experiences from a single centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 868-872.
- 23.- Salvador-Aguir C, Menendez-Guisasola L, Blazquez-Estrada M, Fernandez Gonzalez F, Seijo-Fernandez F. Psychiatric symptoms of Parkinson's disease following deep brain stimulation surgery on the subthalamic nucleus. *Rev Neurol* 2004; 39: 651-655.
- 24.- Alegret M, Valldeoriola F, Martí M, Pilleri M, Junque C, Rumià J, Tolosa E. Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 1463-1469.
- 25.- Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, Eisner W. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1978-1990.
- 26.- Mink JW, Walkup J, Frey KA, Como P, Cath D, DeLong MR, Erenberg G, Jankovic J, Juncos J, Leckman JF, Swerdlow N, Visser-Vandewalle V, Vitek JL; Tourette Syndrome Association, Inc. Patient selection and assessment recommendations for deep brain stimulation in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2006; 21: 1831-1838.
- 27.- Handforth A, DeSalles AA, Kahl SE. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus as adjunct treatment for refractory epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 1239-1241.
- 28.- Leone M. Deep brain stimulation in headache. *Lancet Neurol* 2006; 5: 873-877.
- 29.- Moro E, Lang AE. Criteria for deep-brain stimulation in Parkinson's disease: review and analysis. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 1695-1705.



Revisión crítica de los estudios con terapia celular en la enfermedad de Parkinson

Gurutz Linazasoro¹, Rosario Luquín²

¹Centro de Investigación Parkinson. Policlínica Gipuzkoa. San Sebastián.

²Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

RESUMEN. La terapia celular para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) se basa en la idea de sustituir las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra perdidas como consecuencia del proceso degenerativo. Más de 400 personas en el mundo han recibido algún tipo de trasplante con resultados variables. Diversos estudios llevados a cabo en modelos animales de EP sugieren la viabilidad de las CM como futura terapia para la EP. Se están investigando diferentes formas de terapia génica, algunas de las cuales han mostrado ser viables y seguras. **Palabras clave:** enfermedad de Parkinson, terapia celular, células madre, transdiferenciación, terapia génica.

ABSTRACT. It is suggested in this article that the rate of progression of PD and the effects of ageing are more important than the extradopaminergic involvement in the final outcome. Rate of progression of PD is critically related to the power of compensatory mechanisms, which are age related and under the control of still unknown genes. Additionally, methodological deficiencies might explain recent results with intrastriatal GDNF administration to patients with PD. Despite these controversial aspects, cell-based and gene therapies are envisaged as important areas of research which could lead to improved therapies for PD patients. **Key words:** Parkinson's disease, cell therapy, stem cell, transdifferentiation, gene therapy.

Correspondencia

Gurutz Linazasoro

Centro de Investigación Parkinson – Policlínica Gipuzkoa
Paseo Miramón, 174 – 20009 San Sebastián (Gipuzkoa)
E-mail: glinazasoro@terra.es

La terapia celular representa la posibilidad de reemplazar células nerviosas perdidas por un proceso patológico de cualquier naturaleza. La EP se ha considerado como una enfermedad ideal para realizar este tipo de terapia, sobre todo por dos razones:

1.- El proceso patológico afecta de modo predominante a un área cerebral muy localizada (neuronas dopaminérgicas de la SNC cuya diana principal (estriado) es anatómicamente bien definida y accesible quirúrgicamente).

2.- Existen buenos modelos animales en los que desarrollar las investigaciones. Los resultados obtenidos en estos modelos con diversas estrategias terapéuticas antiparkinsonianas han demostrado tener un valor predictivo muy alto sobre su posterior eficacia en humanos.

Sin embargo, ninguna de ambas razones es cierta totalmente: en la EP el proceso patológico afecta a otras estructuras nerviosas y otros sistemas de neurotransmisión¹ y los modelos animales son modelos, muchas veces agudos y no progresivos, del déficit de dopamina casi exclusivamente². Estas deficiencias pueden dar lugar a los problemas que hasta ahora se han descrito en los pocos estudios clínicos llevados a cabo con los casi 400 pacientes que han recibido un trasplante. A pesar de esto, puede considerarse que los argumentos científicos que sustentan las investigaciones en terapia celular regenerativa en la EP son sólidos.

La terapia celular en la EP se basa en la idea de que la implantación de células con fenotipo neuronal productoras de dopamina en el estriado desnervado podría ser capaz de sustituir a las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas que se han perdido^{3,4}. Las células implantadas podrían funcionar mediante un mecanismo farmacológico (la dopamina liberada difunde a suficiente distancia como para activar los receptores dopaminérgicos estriales) y/o mediante la reinervación de las neuronas estriales desnervadas producida por el crecimiento de axones de las células implantadas lo que permite que la dopamina liberada ejerza su acción en lugares específicos.

Los trasplantes serán más eficaces cuando se aplican como una técnica para reconstruir circuitos neuronales lesionados, aunque conseguir

TABLA I Comparación de resultados de diferentes estudios

	Índice de progresión	Edad	Resultado
Olanow (4 donors)	48,6/8,2 = 5,9	60	No mejoría
Freed*	38/13 = 2,9	50	Mejoría
Ma 1**	30,7/11,6 = 2,6	46,8	Mejoría
Ma 2***	44/12 = 3,6	48,5	Mejoría
Hauser	50,8/18,2 = 2,8	55	Mejoría
Brundin	41,7/12,6 = 3,3	53	Mejoría

Índice de progresión: UPDRS III/ duración EP. *Datos de pacientes menores de 60 años. **Pacientes con discinesias tras implante. ***Pacientes sin discinesias tras implante.

TABLA II Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio de Olanow (son valores medios)

	Edad	Edad al diagnóstico	Duración EP	UPDRS III
Sham	58	43,8	14,2	51,5
Un donante	57,5	46,9	10,6	47,9
Cuatro donantes	60	51,8	8,2	48,6

este objetivo es más complejo que simplemente liberar dopamina de un modo más o menos controlado.

Tras el fracaso de los trasplantes de médula adrenal, los trasplantes más estudiados en la EP han sido los de sustancia negra fetal. Varios ensayos clínicos piloto en pacientes con EP avanzada demostraron que las neuronas dopaminérgicas obtenidas de SNC fetal sobrevivían y mejoraban los síntomas de la enfermedad^{5,7}. La mejoría clínica era progresiva y se correlacionaba con la normalización de la actividad neuronal en áreas corticales premotoras y motoras determinada mediante PET y con el número de células supervivientes^{8,9}. La supervivencia se ha comprobado con estudios PET⁸ y necrópsicos⁹.

En estos estudios no se han observado grandes problemas de rechazo inmunológico. Sin embargo, los resultados de dos estudios doble ciego y controlados con placebo han sido negativos^{10,11}. En ninguno de los dos hubo cambios significativos en la escala UPDRS, aunque los pacientes más jóvenes (menores de 60 años) y los pacientes con EP moderada experimentaron una mejoría significativa. El efecto adverso más importante fue la aparición de discinesias en un 15% y un 56% de los pacientes transplantados, incluso en casos en los que la dosis de levodopa se redujo o se suspendió (ver más adelante). La captación de fluorodopa aumentó entre un 40% y un 70% lo que sugiere que los trasplantes sobreviven.

El problema de las discinesias no es universal y se piensa que puede deberse a problemas

metodológicos o a una supervivencia baja y heterogénea del material implantado¹². Es interesante que las discinesias aparecieron cuando se suspendió la inmunosupresión y que en algún caso autopsiado se ha visto un incremento de la microglia alrededor del implante¹¹. Finalmente, en dos casos del estudio doble ciego de Olanow y cols.¹¹ que fueron autopsiados se comprobó que el número de neuronas supervivientes era muy bajo (entre 7.000 y 40.000) cuando en casos previos que evolucionaron de manera muy positiva el grado de supervivencia neuronal era mucho mayor (entre 80.000 y 135.000).

Un aspecto no suficientemente destacado y que puede influir en el resultado final es el de la selección de los pacientes. En líneas generales, son candidatos a un implante celular pacientes con EP avanzada y refractaria a tratamientos farmacológicos convencionales. Es muy probable que la supervivencia de las células implantadas sea más difícil en un estriado afectado por una desnervación intensa y de muchos años.

Además, en el estudio de Olanow y cols.¹¹ pueden observarse diferencias en las características clínicas de los pacientes que pueden haber condicionado el resultado final. Así, los pacientes que recibieron células dopaminérgicas obtenidas del mesencéfalo ventral de 4 fetos puntuaban 48,6 en la UPDRS III tras 8,2 años de enfermedad. Por el contrario, los pacientes que no recibieron células puntuaban 51,5 tras 14,2 años de enfermedad (Tabla I).

Es evidente que la velocidad de progresión de la EP era sustancialmente mayor en los pacientes implantados. Estas diferencias pueden ser de gran trascendencia en estudios con un tamaño muestral tan reducido como éste (n = 34). De hecho, si se tuvieran en cuenta estas diferencias en la velocidad de progresión, los pacientes que recibieron células de 4 fetos habrían mejorado hasta 12 puntos en la UPDRS III, lo cual podría ser significativo.

Asimismo, en el estudio de Freed¹⁰ se han observado mejorías significativas en pruebas neurofisiológicas objetivas a los 2 años del implante¹³. Por lo tanto, la velocidad de progresión de la EP previa al implante puede desempeñar un papel crucial en el resultado a medio y largo plazo, tal y como sugiere el análisis de los diferentes estudios publicados hasta la fecha (Tabla II) y un reciente estudio con PET que muestra que los pacientes con peor evolución clínica son aquellos en los que ya existe una afectación de la porción ventral del estriado (no motora) o en los que esta estructura se afecta tras el implante¹⁴. En estos casos hay un proceso subyacente



más agresivo. Todo ello ha sido objeto de una reciente revisión^{15, 16}.

Independientemente de esta controversia respecto a la eficacia clínica que resalta las imperfecciones de la técnica y lo mucho que todavía debe mejorarse, lo cierto es que la demostración de que las neuronas dopaminérgicas fetales pueden sobrevivir, integrarse y funcionar en el cerebro humano representa el primer paso hacia la terapia de restauración celular o terapia regenerativa en la EP. Un objetivo básico es, pues, incrementar la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas implantadas que oscila entre un 5-10%.

Se han ensayado diversas estrategias tales como añadir basureros de radicales libres (lazaroides), inhibidores de las caspasas y factores neurotróficos (Glial-derived neurotrophic factor (GDNF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), etc.) al tejido a implantar (revisado en cita 17). También se está investigando la posibilidad de aumentar la eficacia implantando las células dopaminérgicas en más de un núcleo de los ganglios basales implicado en el control motor. Se han implantado neuronas dopaminérgicas fetales en estriado, globo pálido, NST y ambas partes de la sustancia negra¹⁸. Sin embargo, estas alternativas añaden complejidad a la técnica.

Búsqueda de nuevas fuentes celulares

Desde hace algún tiempo se están buscando otras fuentes celulares para realizar transplantes con el fin de obviar los problemas éticos y logísticos inherentes al uso de tejido fetal humano. La similitud inmunológica entre los cerdos y los humanos hizo pensar en la posibilidad de utilizar sustancia negra procedente de embriones porcinos. En un estudio aleatorizado y doble ciego en el que participaron 18 pacientes, Watts y colaboradores no encontraron diferencias significativas en cuanto a beneficio clínico entre el grupo que recibió el implante de sustancia negra porcina (n = 10) y el grupo control que fue sometido a cirugía simulada (n = 8): ambos mejoraron en torno al 25%¹⁹. Contrariamente a lo que se observó en el estudio con sustancia negra fetal, el porcentaje de horas diarias con discinesias se redujo un 12% en el grupo intervenido y aumentó un 7% en el grupo control.

Una fuente potencial de células dopaminérgicas son las células de cuerpo carotídeo. Además, estas células producen GDNF en grandes cantidades, lo cual puede ser de utilidad doble: mejora la supervivencia de las células implantadas e induce una regeneración y protección de las neuronas dopaminérgicas remanentes. Espejo

y cols. demostraron que el implante estriatal de agregados celulares de cuerpo carotídeo revertía los déficits motores en ratas parkinsonizadas con 6-OH-dopamina y que se incrementaba el número de fibras dopaminérgicas y las concentraciones de dopamina en el estriado huésped²⁰.

Posteriormente, Luquin y cols. corroboraron estos resultados en primates MPTP en los que observaron una notable mejoría sintomática persistente durante al menos 5 meses²¹. Los resultados obtenidos por el grupo de Granada en 13 pacientes son inconsistentes: mejoran los pacientes más jóvenes (cita 22 y Mínguez, comunicación personal). No observaron ninguna complicación importante. No se observan cambios significativos en el PET con fluorodopa.

Las células epiteliales pigmentadas retinianas humanas (CEPRh) se localizan en la capa posterior de la retina, adyacente a la coroides y los elementos neurales de la retina. Pueden obtenerse fácilmente y en grandes cantidades tras expandirlas en cultivo y almacenarlas. Segregan pequeñas cantidades de dopamina o precursores dopaminérgicos y pueden secretar ciertos factores tróficos. Se han presentado los resultados obtenidos con implantes estriatales unilaterales de CEPRh mediante microtransportadores en 6 pacientes con EP seguidos durante dos años²⁴. La UPDRS total mejora un 34%, no aparecen discinesias y los efectos adversos son escasos y poco relevantes. Se trata de un procedimiento muy prometedor que espera la confirmación de un estudio doble ciego (estudio STEP).

En el animal experimental se están probando las células de médula adrenal con un protocolo modificado, células del paraganglio de Zuckerkandl que contiene células extraadrenales que expresan y segregan GDNF y factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF-beta1, células renales fetales, células de Sertolli y células del ganglio cervical superior. La encapsulación de células en membranas poliméricas sirve para evitar el rechazo inmunológico y promover la liberación continua de moléculas (dopamina, factores tróficos...) en el lugar específico (estriado).

Nuestro grupo ha implantado en el estriado de ratas parkinsonianas cápsulas de células modificadas genéticamente para producir GDNF. Hemos observado una mejoría en la conducta rotatoria sin efectos de regeneración ni neuroprotección²⁴. También se está investigando el potencial de los transplantes ortotópicos y transplantes múltiples que tratan de obviar las limitaciones derivadas de la implantación ectópica de células en el estriado. Con estas evidencias, tres pacientes con EP han recibido un doble implante de sustancia negra fetal: se implantaron bilateralmente

cuatro depósitos celulares en putamen y uno en sustancia negra¹⁸. Se observó una mejoría significativa en todos los parámetros y la captación media de fluorodopa en estriado y mesencéfalo mejoró de modo significativo tras el implante. Por lo tanto, la técnica es viable pero debe incrementarse la experiencia.

Resulta evidente que es necesaria una fuente inagotable de células dopaminérgicas que puedan ser almacenadas en bancos celulares para ser implantadas a demanda. Y todas las esperanzas están puestas en las células madre, totipotenciales. Las células madre son células capaces de generar cualquier tipo de célula en un individuo (células madre embrionarias) o un determinado tejido (células madre fetales o adultas) (revisado en cita 17). Estas células, a la vez que generan células especializadas, dan lugar a células que permanecen inmaduras y no envejecen. Esta segunda propiedad hace que las células madre no se agoten y, por tanto, constituyan una fuente inagotable de nuevas células especializadas. Por último, cuando, por ejemplo, células madre de tipo neural se transplantan en el cerebro de animales de experimentación, éstas se integran y dan lugar a células especializadas apropiadas a la zona del cerebro donde se encuentran. Actualmente, las líneas de investigación van dirigidas hacia dos grandes objetivos:

1.- Obtener neuronas dopaminérgicas de calidad y en número suficiente a partir de células madre embrionarias (de otro origen o del propio paciente mediante transferencia nuclear) o adultas (tras transdiferenciarse de linaje celular).

2.- Encontrar vías para estimular la neurogénesis en el cerebro adulto, y concretamente en el cerebro de pacientes con EP.

Obviamente, la seguridad ha de ser extrema, sobre todo lo relativo a desarrollo de tumores y al rechazo inmunológico.

El problema de las discinesias inducidas por los implantes

Los datos experimentales sugerían que los implantes celulares podrían mejorar las discinesias inducidas por levodopa (DIL) e incluso revertir los mecanismos fisiopatológicos responsables. Lee y cols. demostraron que el implante de sustancia negra fetal a ratas con parkinsonismo por 6-OHDA y con DIL producía una mejoría del parkinsonismo con una casi desaparición de las DIL acompañado de una normalización de la expresión del RNAm de preproencefalina considerado como un marcador molecular de las DIL²⁵.

En los dos estudios doble-ciego llevados a cabo en USA con implantes celulares de sustan-

cia negra fetal en pacientes con EP avanzada se han observado discinesias. En el primero afectaron a un 15% de los pacientes incluidos¹⁰ y en el segundo llegaron a afectar a un 56%¹¹. En el estudio de Freed y cols. las discinesias eran sobre todo distónicas y tenían preferencia por la región craneal. En un caso desaparecieron tras incrementar las dosis de levodopa y en dos casos se necesitó una estimulación palidal. Estas discinesias se denominaron *run-away dyskinesias*.

En el estudio de Olanow las discinesias fueron muy diferentes. Aparecían en la situación de *off* basal (12 horas sin medicación) y tendían a mejorar e incluso desaparecer si la medicación antiparkinsoniana se suspendía durante más de 36 horas y, por ello, no pueden considerarse como las *run-away dyskinesias* sino *off-dyskinesias*. Su intensidad es variable, la mayoría de las veces leve o moderada. Fenomenológicamente se asemejan a las discinesias bifásicas pues consisten en movimientos rítmicos estereotipados y alternantes de EEl. Cuando se administra levodopa, pasan a convertirse en discinesias coreicas, tal y como sucede con las discinesias bifásicas. Su fisiopatología no es bien conocida. En un estudio con PET realizado con los pacientes del estudio de Freed y cols., Ma y cols. compararon pacientes intervenidos con discinesias y sin discinesias²⁶. Observaron que los que experimentaron discinesias eran más jóvenes, mejoraron más en la UPDRS y la captación de fluorodopa en el PET era también mayor aunque no llegaba a valores normales.

Todos estos datos hacen pensar que quizás las discinesias se deban a una situación de hipostimulación dopaminérgica global asociado a un patrón anómalo de reinervación por una supervivencia irregular y no homogénea de las células implantadas (en algunos estudios necrópsicos se apreció una reacción inmunológica con microglia activa y macrófagos en torno a algunas áreas implantadas). Un aspecto interesante que se ha constatado en los estudios PET es que la reinervación del estriado ventral era menor en los casos que sufrieron discinesias lo que sugiere que el patrón de reinervación tras el implante es crucial para obtener el mejor resultado clínico, libre de discinesias.

Aunque no se habían observado en los pequeños estudios abiertos realizados con anterioridad, los investigadores suecos revisaron su casuística y reportaron algún caso aislado de discinesias poco intensas²⁷. Esta discrepancia enfatiza la posibilidad de que las diferencias metodológicas (selección de pacientes, manipulación del tejido fetal a implantar, técnica de implante, inmunosupresión, etc.) jueguen un papel clave.



En cualquier caso, parece que este tipo de discinesias aparecen en sujetos jóvenes con una EP de intensidad más moderada y con mayor mejoría clínica y en la neuroimagen funcional. Esto hace pensar que estos pacientes tienen un mayor grado de plasticidad neuronal que provoca un fenómeno de reinervación aberrante que resulta en discinesias²⁸.

Terapia génica

La terapia génica es la forma ideal de administrar proteínas localmente y de forma regulada en el sistema nervioso central. Básicamente existen dos formas: la terapia génica *ex vivo* y la terapia génica *in vivo*. La terapia *ex vivo* consiste en implantar células modificadas genéticamente en el laboratorio para que liberen una determinada proteína (generalmente proteínas que segregan las células). Por el contrario, la terapia génica *in vivo* consiste en administrar directamente en el SNC material genético (DNA) mediante vectores que generalmente son virus.

Los virus, por su gran capacidad para infectar células, transfieren el "material genético insertado" (por ejemplo el gen humano que codifica para GDNF o TH) al DNA de la célula nerviosa. Los vectores virales más utilizados en terapia génica para el SNC son los adenovirus, los virus herpes y los lentivirus. El vector ideal para utilizar en terapia génica del SNC debe tener una capacidad alta de infectar las células nerviosas, debe garantizar la expresión del transgen durante un tiempo prolongado, permitir la inserción de uno o varios transgenes (tamaño del transgen) y carecer de reacción inmunológica. Además, hay que tener en cuenta que las células nerviosas no son células en división lo que hace que determinados virus no puedan utilizarse como vectores.

La posibilidad de que exista una reacción inmunológica tras la administración de un vector viral ha dado lugar a que se desarrollen otro tipo de vectores, como por ejemplo DNA unido a lípidos o partículas metálicas. Este tipo de vectores tiene la ventaja de que su reacción inflamatoria es baja, pero, sin embargo, la capacidad para infectar células es también muy baja.

En el caso de la enfermedad de Parkinson la terapia génica se ha orientado a conseguir un efecto sintomático y/o un efecto neuroprotector. Para obtener un efecto sintomático se ha intentado aumentar la expresión de enzimas implicados en la síntesis de dopamina. Por ejemplo, a nivel experimental se han realizado numerosos trabajos realizando implantes de células modificadas que expresan el enzima tirosina hidroxilasa o se han administrado directamente en la sustancia

negra o en el estriado, vectores virales (adenovirus asociados y virus herpes) a los que se les insertó el gen humano de TH.

Otros trabajos se han orientado a incrementar en estriado el número de células con capacidad de transformar levodopa exógena en dopamina. Para ello se han realizado inyecciones estriatales directas de virus AAV que contienen el ADN correspondiente al enzima dopadecarboxilasa (AADC) en macacos parkinsonianos, y se ha logrado que un número importante de neuronas estriatales expresen esta enzima durante un tiempo tan prolongado como 6 años. Desde el punto de vista funcional esta expresión incrementada de AADC en las células estriatales se traduce en una reducción del requerimiento oral de levodopa y una menor intensidad de las discinesias. Los buenos resultados observados en macacos ha dado lugar a la puesta en marcha de un ensayo clínico observacional en pacientes con EP con la única finalidad de estudiar la tolerancia, escalado y seguridad del vector.

Otra forma de mejorar los síntomas de la EP consiste en reducir las aferencias excitadoras glutamatérgicas desde el núcleo subtalámico (NST) hacia el globo pálido interno mediante la implantación de electrodos de estimulación profunda en el NST. Sin embargo, otra alternativa para reducir las aferencias excitadoras desde el NST es cambiar el fenotipo neural de las neuronas del NST de excitadoras a inhibitoras. Este cambio en el fenotipo neural se ha podido conseguir gracias a vectores virales AAV-GAD inyectados en el NST y mediante esta estrategia de tratamiento las neuronas del NST reducen su actividad excitadora desde el NST al Gpi y en consecuencia se incrementa el input excitatorio tálamo-cortical.

Estos resultados fueron en primer lugar publicados en ratas y han dado lugar a que se ponga en marcha un estudio abierto con pacientes con EP con resultados parecidos a los que se obtienen con la estimulación cerebral profunda del NST.

Sin embargo, estos tipos de terapia sintomática no modifican la evolución natural de la enfermedad. Los estudios en animales de experimentación utilizando factores tróficos como el GDNF han demostrado que estas sustancias ejercen un efecto neurotrófico y a la vez son neuroprotectoras. Estudios con infusiones estriatales de GDNF en humanos han mostrado una mejoría sintomática importante en un grupo reducido de pacientes con incremento paralelo en la captación estriatal de 18-F-dopa, resultados que no han podido replicarse en el estudio doble ciego. Esta discrepancia de resultados puede estar relacionada con la dosis utilizada y con la forma de

administrar el GDNF ya que probablemente la cantidad de este factor trófico es elevada en el sitio de infusión del GDNF y está reducida en las áreas estriatales distales. En la actualidad, está en marcha en USA un estudio con terapia génica

utilizando también un virus AAV y un factor neurotrófico de la familia del GDNF, nurturina. Los resultados en cuanto a seguridad y efectos secundarios son satisfactorios, pero desconocemos por el momento la eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
- 2.- Linazasoro G. Last failures of potential new symptomatic treatments for patients with complicated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 743-754.
- 3.- Björklund A, Lindvall O. Cell replacement therapies for central nervous system disorders. *Nature Neurosci* 2000; 3: 537-544.
- 4.- Björklund A, Dunnett SB, Brundin P, et al. Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 437-445.
- 5.- Hagell P, Schrag A, Piccini P, et al. Sequential bilateral transplantation in Parkinson's disease: effects of the second graft. *Brain* 1999; 122: 1121-1132.
- 6.- Hauser RA, Freeman TB, Snow BJ, et al. Long-term evaluation of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 179-187.
- 7.- Brundin P, Pogarell O, Hagell P, Piccini P, Widner H, Schrag A, et al. Bilateral caudate and putamen grafts of embryonic mesencephalic tissue treated with lazardoids in Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 1380-1390.
- 8.- Piccini P, Brooks DJ, Björklund A, Gunn RN, Grasby PM, Rimoldi O, et al. Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's patient. *Nat Neurosci* 1999; 2: 1137-1140.
- 9.- Kordower JH, Freeman IB, Snow BJ, Vingerhoets FJ, Mufson EJ, Sanberg PR, et al. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 1118-1124.
- 10.- Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 710-719.
- 11.- Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54: 403-414.
- 12.- Winkler C, Kirik D, Björklund A. Cell transplantation in Parkinson's disease. How can we make it work? *Trends in Neurosciences* 2005; 28: 86-92.
- 13.- Gordon PH, Yu Q, Qualls C, et al. Reaction time and movement time after embryonic cell implantation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 858-861.
- 14.- Piccini P, Pavese N, Hagell P, Reimer J, Björklund A, Oertel WH, et al. Factors affecting the clinical outcome after neural transplantation in Parkinson's disease. *Brain* 2005; 128: 2977-2986.
- 15.- Linazasoro G. Rate of progression of PD determines the clinical outcome after neural transplantation in PD. *Brain* 2006; 129: E48.
- 16.- Linazasoro G. Cell therapy for Parkinson's disease: Only young onset patients allowed? *Cell Therapy* (In press).
- 17.- Linazasoro G. Células madre: una solución definitiva a la problemática de los trasplantes en la enfermedad de Parkinson? *Neurología* 2003; 18: 74-100.
- 18.- Méndez I, Dagher A, Hong M, Gaudet P, Weerasinghe S, McAlister V, et al. Simultaneous intrastriatal and intranigral fetal dopaminergic grafts in patients with Parkinson's disease: a pilot study. Report of three cases. *J Neurosurg* 2002; 96: 589-596.
- 19.- Watts RL, Freeman TB, Hauser R, et al. A double-blind, randomized, controlled, multicenter clinical trial of the safety and efficacy of stereotaxic intrastriatal implantation of fetal porcine ventral mesencephalic tissue (Neurocell-PD) vs imitation surgery in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism and related disorders* 2001; 7: S87.
- 20.- Espejo EF, Montoro RJ, Armengol JA, López BJ. Cellular and functional recovery of Parkinsonian rats after intrastriatal transplantation of carotid body cell aggregates. *Neuron* 1998; 20: 197-206.
- 21.- Luquin MR, Montoro RJ, Guillén J, Saldise L, Insausti R, Del Río J et al. Recovery of chronic parkinsonian monkeys by autotransplants of carotid body cell aggregates into putamen. *Neuron* 1999; 22: 743-750.
- 22.- Arjona V, Mínguez A, Montoro R, et al. Autotransplantation of human carotid body cell aggregates for treatment of Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2003; 53: 321-330.
- 23.- Stove NP, Bakay RAE, Subramanian T, et al. Intrastriatal implantation of Human Retinal Pigment Epithe-



- lial cells attached to microcarriers in advanced Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2005; 62: 1833-1837.
- 24.- Grandoso L, Ponce S, Manuel I, et al. Striatal implantation of encapsulated GDNF secreting cells improves behavioural abnormalities in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res* (Enviado).
 - 25.- Lee CS, Cenci MA, Schulzer M, Bjorklund A. Embryonic ventral mesencephalic grafts improve levodopa-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 1365-1379.
 - 26.- Ma Y, Feigin A, Dhawan V, et al. Dyskinesia after fetal cell transplantation for parkinsonism. A PET study. *Ann Neurol* 2002; 52: 628-634.
 - 27.- Hagell P, Piccini P, Bjorklund A, et al. Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2002; 5: 627-628.
 - 28.- Linazasoro G. New ideas on the pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: Age, genes and neural plasticity. *Trends in Pharmacological Sciences* 2005; 26: 391-397.

Trasplante de **agregados celulares** del cuerpo carotídeo

José López-Barneo¹,
Adolfo Mínguez-Castellanos²

¹Laboratorio de Investigaciones Biomédicas.

Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Universidad de Sevilla. Sevilla.

²Servicio de Neurología. Hospital Universitario

Virgen de las Nieves. Granada.

RESUMEN. El autotrasplante de agregados celulares del cuerpo carotídeo ha demostrado ejercer efectos neurotróficos en modelos animales de enfermedad de Parkinson (EP). En pacientes con EP avanzada es capaz de inducir cambios clínicos y neuroquímicos de magnitud y duración variables. Se precisan nuevas investigaciones para determinar su eventual papel en la terapéutica de la EP.

Palabras clave: cuerpo carotídeo, enfermedad de Parkinson, GDNF, terapia celular, trasplantes.

ABSTRACT. Autotransplantation of carotid body (CB) cell aggregates has been shown to exert neurotrophic effects in animal models of Parkinson's disease (PD). In advanced PD patients, CB autotransplantation may induce clinical and neurochemical changes of variable magnitude and duration. Further research is needed to determine its eventual role in PD therapeutics.

Key words: carotid body, cell therapy, GDNF, Parkinson's disease, transplantation.

El cuerpo carotídeo (CC) es un pequeño órgano par situado junto a la bifurcación de la arteria carótida que contiene principalmente células glómicas dopaminérgicas. Estas células actúan como quimiorreceptores, detectando cambios en la presión parcial de oxígeno y en la concentración de glucosa de la sangre arterial¹⁻³.

Tras profundizar en el estudio del CC, observamos que las células glómicas reúnen una serie de características que las hacen especialmente interesantes para la terapia celular en la enfermedad de Parkinson (EP)⁴⁻⁶:

1.- Tienen similitudes con las neuronas dopaminérgicas: proceden embriológicamente de la cresta neural, son células excitables (generan potenciales de acción), y contienen una alta concentración de vesículas de dopamina.

2.- Al contrario de lo que ocurre con la mayoría de células y tejidos, la hipoxia presente durante el proceso de trasplante favorece su crecimiento y capacidad funcional^{7,8}.

3.- Sintetizan altos niveles de Factor Neurotrófico Derivado de una Línea Celular Glial (GDNF) y de su familia de ligandos y receptores, por lo que podrían poseer una auténtica capacidad neuroregenerativa^{6,9-11}. En este sentido, es interesante destacar que este factor neurotrófico está ausente en otros tejidos catecolaminérgicos, como la médula adrenal, el ganglio cervical superior y las células pigmentarias de la retina¹¹.

4.- Pueden proceder del mismo individuo (autotrasplante), haciendo innecesaria la inmunosupresión.

5.- El cuerpo carotídeo es fácilmente accesible, y su resección unilateral no conlleva problemas clínicos relevantes¹².

Estudios preclínicos

La posibilidad de trasplantar células del CC en modelos animales de EP fue investigada en los años 80 por Gash y colaboradores, pero sus resultados conductuales e histológicos fueron negativos¹³. A mediados de los años 90 nuestro grupo desarrolló un abordaje experimental diferente: en lugar de utilizar células glómicas aisladas, que habitualmente pierden sus características fisiológicas, se trasplantaron agregados celulares del CC, tanto en ratas con lesión unilateral por 6-hidroxidopamina (6-OHDA)^{4,6}, como en primates tratados con 1-metil, 4-fenil, 1,2,3,6-tetrahidropi-

Correspondencia

José López-Barneo

Laboratorio de Investigaciones Biomédicas – Edificio de Laboratorios, 2ª planta – Hospital Universitario Virgen del Rocío – Avenida Manuel Siurot, s/n. – 41013 Sevilla
E-mail: jose.l.barneo.sspa@juntadeandalucia.es



ridina (MPTP)¹⁴. En ambos modelos animales se logró recuperar los déficits motores, observándose en el estudio histológico una abundante reinervación estriatal, incluso en áreas alejadas del implante^{4, 14}. En experimentos posteriores se demostró que estos efectos se mantienen a largo plazo y están relacionados con la restauración neurotrófica del sistema nigro-estriatal del huésped, para lo cual deben cumplirse dos condiciones: que las células trasplantadas sobrevivan, y que el daño producido por la enfermedad sea parcial⁶.

Las células glómicas implantadas sintetizan altos niveles de GDNF, entre otros factores tróficos^{6, 9-11}, los cuales podrían ser captados retrógradamente por los axones nigro-estriales aún viables induciendo su arborización y recuperación funcional. Este mecanismo trófico explicaría la aparente desproporción entre el relativamente escaso número de células glómicas implantadas y la intensidad de sus efectos conductuales e histológicos. La producción de GDNF por las células glómicas se mantiene incluso en ratas mayores, es resistente a la administración de MPTP y sigue activa tras el trasplante intraestriatal^{6, 11}. Posteriormente, otros grupos independientes han replicado el efecto beneficioso de estos trasplantes en modelos animales de EP^{15, 16}, y también se han comprobado sus efectos neurotróficos en un modelo de rata con isquemia cerebral^{17, 18}.

Estudios clínicos

Un primer estudio piloto en 6 pacientes con EP avanzada ha demostrado que el autotrasplante estriatal bilateral de agregados celulares del CC es un procedimiento viable y capaz de inducir cambios clínicos objetivos, aunque de intensidad y duración variables¹⁹. A los 6 meses del trasplante, 5 pacientes habían mejorado su puntuación en la escala UPDRS III en situación *off* (evaluada de forma cegada mediante vídeo) entre el 26-74%, y a los 12 meses entre el 13-52%. El único paciente que no obtuvo mejoría clínica tenía un cuerpo carotídeo fibrótico, con escasos elementos celulares en el ulterior estudio histológico. Aunque a largo plazo se observó una tendencia progresiva hacia la situación clínica basal, 3 pacientes seguían manteniendo cierto beneficio motor (entre el 15-48%) a los 3 años de seguimiento²⁰.

En un paciente de este estudio, la implantación sólo se completó satisfactoriamente en el estriado derecho, aunque recibió trayectos quirúrgicos bilaterales: únicamente el hemisferio izquierdo, más afectado por la enfermedad, mostró una mejoría motora significativa en las

evaluaciones "doble-ciego" (teniendo en cuenta que ni el paciente ni los evaluadores conocían la asimetría en la implantación)¹⁹. Este caso sugiere que la mejoría clínica está relacionada en su mayor parte con los efectos biológicos de las células implantadas, ya que difícilmente podría ser atribuida al denominado sesgo del evaluador, al efecto placebo, o a los efectos inespecíficos de la lesión quirúrgica.

A igualdad de otras variables, los principales factores pronósticos asociados con una evolución motora más favorable fueron: la mayor integridad histológica del cuerpo carotídeo (evaluado de forma cegada tras el estudio de una pequeña porción periférica) y la menor edad/severidad basal de la enfermedad^{19, 20}. Aunque no se dispone de un grupo control, este análisis también apoya la existencia de un auténtico efecto biológico inducido por el trasplante.

Una segunda serie de 7 pacientes ha sido estudiada mediante tomografía por emisión de positrones (PET) con ¹⁸F-dopa prequirúrgica y al año del trasplante²⁰. Este grupo incrementó la captación estriatal una media del 5%, mientras que pacientes de características similares experimentan habitualmente una reducción anual del 10%²¹. A pesar del pequeño tamaño muestral, existió asociación estadísticamente significativa entre una mayor mejoría clínica en la escala UPDRS III cegada y un declinar más lento en la captación de ¹⁸F-dopa durante el año posterior al trasplante, lo que podría estar relacionado con un efecto neuroprotector sobre el sistema nigro-estriatal.

Estos hallazgos están en consonancia con los datos experimentales que sugieren que los efectos están relacionados con un mecanismo de acción neurotrófico más que con la restauración dopaminérgica directa a partir de las células trasplantadas. A este respecto es interesante destacar que, a diferencia de los pacientes intervenidos mediante trasplante fetal²², nuestros pacientes no incrementaron significativamente la captación de ¹⁸F-dopa ni desarrollaron disquinesias en situación *off*, aunque obtuvieron un beneficio clínico similar trasplantando una cantidad de células mucho menor (decenas de miles versus millones)²⁰.

Conclusiones y perspectivas futuras

Con la metodología actual, el trasplante de agregados celulares del CC es capaz de inducir cambios clínicos y neuroquímicos en pacientes con EP avanzada, aunque la magnitud y duración del beneficio no ha sido superior al obtenido en los estudios controlados sobre trasplante de mesencéfalo fetal. Sin embargo, la posibilidad de

obtener un efecto neuroprotector mediado por GDNF es prometedora y requiere más investigación. En este sentido, el desarrollo futuro de esta terapia pasaría por determinar previamente las variables metodológicas más idóneas: las ca-

racterísticas de los pacientes candidatos y las variables resultado, el origen y número óptimo de células glómicas y los mejores procedimientos técnicos relacionados con el procesamiento celular y la implantación.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- López-Barneo J, López-López JR, Ureña J, González C. Chemotransduction in the carotid body: K⁺ current modulated by PO₂ in type I chemoreceptor cells. *Science* 1988; 241: 580-582.
- 2.- Ureña J, Fernández-Chacón R, Benot A, Álvarez de Toledo G, López-Barneo J. Hypoxia induces voltage-dependent Ca²⁺ entry and quantal dopamine secretion in carotid body glomus cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 10208-10211.
- 3.- Pardal R, López-Barneo J. Low glucose-sensing cells in the carotid body. *Nat Neurosci* 2002; 5: 197-198.
- 4.- Espejo E, Montoro RJ, Armengol JA, López-Barneo J. Cellular and functional recovery of parkinsonian rats after intrastriatal transplantation of carotid body cell aggregates. *Neuron* 1998; 20: 197-206.
- 5.- Toledo-Aral JJ, Méndez-Ferrer S, Pardal R, López-Barneo J. Dopaminergic cells of the carotid body: physiological significance and possible therapeutic applications in Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 2002; 57: 847-853.
- 6.- Toledo-Aral JJ, Méndez-Ferrer S, Pardal R, Echevarría M, López-Barneo J. Trophic restoration of the nigrostriatal dopaminergic pathway in long-term carotid body grafted parkinsonian rats. *J Neurosci* 2003; 23: 141-148.
- 7.- McGregor KH, Gil J, Lahiri S. A morphometric study of the carotid body in chronically hypoxic rats. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1430-1438.
- 8.- Czyzyk-Krzeska MF, Bayliss DA, Lawson EE, Millhorn DE. Regulation of tyrosine hydroxylase gene expression in the rat carotid body by hypoxia. *J Neurochem* 1992; 58: 1538-1556.
- 9.- Nosrat CA, Tomac A, Lindqvist E, et al. Cellular expression of GDNF mRNA suggest multiple functions inside and outside the nervous system. *Cell Tissue Res* 1996; 286: 191-207.
- 10.- Leitner ML, Wang LH, Osborne PA, Golden JP, Milbrandt J, Johnson EM Jr. Expression and function of GDNF family ligands and receptors in the carotid body. *Exp Neurol* 2005; 191 (suppl 1): S68-79.
- 11.- Villadiego J, Méndez-Ferrer S, Valdés-Sánchez T, et al. Selective glial cell line-derived neurotrophic factor production in adult dopaminergic carotid body cells in situ and after intrastriatal transplantation. *J Neurosci* 2005 25: 4091-4098.
- 12.- Honda Y. Respiratory and circulatory activities in carotid body resected humans. *J Appl Physiol* 1992; 73: 1-8.
- 13.- Bing GY, Nottter MF, Hansen JT, Gash DM. Comparison of adrenal medullary, carotid body and PC12 cell grafts in 6-OHDA lesioned rats. *Brain Res Bull* 1988; 20: 399-406.
- 14.- Luquin MR, Montoro RJ, Guillen J, et al. Recovery of chronic parkinsonian monkeys by autotransplants of carotid body cell aggregates into putamen. *Neuron* 1999; 22: 743-750.
- 15.- Hao G, Yao Y, Wang J, Zhang L, Viroonchatapan N, Wang ZZ. Intraestriatal grafting of glomus cells ameliorates behavioural defects of Parkinsonian rats. *Physiol Behav* 2002; 77: 519-525.
- 16.- Shukla S, Agrawal AK, Chaturvedi RK, et al. Co-transplantation of carotid body and ventral mesencephalic cells as an alternative approach towards functional restoration in 6-hydroxydopamine-lesioned rats: implications for Parkinson's disease. *J Neurochem* 2004; 91: 274-284.
- 17.- Yu G, Xu L, Hadman M, et al. Intracerebral transplantation of carotid body in rats with transient middle cerebral artery occlusion. *Brain Res* 2004; 1015: 50-56.
- 18.- Yu G, Fournier C, Hess DC, Borlongan CV. Transplantation of carotid body cells in the treatment of neurological disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 28: 803-810.
- 19.- Arjona V, Mínguez-Castellanos A, Montoro RJ, Ortega A, Escamilla F, Toledo-Aral JJ, et al. Autotransplantation of human carotid body cell aggregates for treatment of Parkinson's disease. *Neurosurgery* 2003; 53: 321-330.
- 20.- Mínguez-Castellanos A. Trasplante de agregados celulares del cuerpo carotídeo en pacientes con enfermedad de Parkinson [Tesis Doctoral]. Granada (España): Universidad de Granada; 2005.
- 21.- Hilker R, Portman AT, Voges J, et al. Disease progression continues in patients with advanced Parkinson's disease and effective subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1217-1221.
- 22.- Mínguez-Castellanos A, Escamilla-Sevilla F. Terapia celular y otras estrategias neurorregenerativas en la enfermedad de Parkinson (I). *Rev Neurol* 2005; 41 (10): 604-614.



MESA REDONDA

Tratamiento farmacológico en la enfermedad de Parkinson

Coordinador

Luis Javier López del Val

Participantes

Alberto Bergareche Yarza, Lydia Vela Deshojo, Francesc Miquel, J. C. Martínez Castrillo, Carmen Durán Herrera, M^a. José Catalán

Para comenzar la discusión de la mesa se hizo a cada uno de los participantes la siguiente pregunta: ¿a la luz de la literatura y de tu experiencia personal, qué es lo mejor y lo peor que aporta el fármaco... en el tratamiento de la EP? Y, teniendo en cuenta los grupos principales de fármacos existentes hoy día para el tratamiento sintomático de la enfermedad:

- Agentes dopaminérgicos: levodopa; agonistas dopaminérgicos (pramipexol, ropinirol, cabergolina).
- Inhibidores de la COMT: tolcapone y entacapone.
- Inhibidores de la MAO-B: selegilina.
- Amantadina.

Cada uno de los participantes describió lo mejor y lo peor de los diferentes fármacos. Situación que transcribimos a continuación.

1º.- Levodopa. Ventajas y limitaciones

Ventajas

Es el fármaco más potente y eficaz para tratar los síntomas principales de la enfermedad de Parkinson aunque es menos efectiva en el tratamiento de la disartria, disfagia, sialorrea, alteraciones neuropsicológicas, inestabilidad y trastornos de la marcha y disautonomía. Sigue siendo el patrón de comparación para otros fármacos desde su introducción en 1960.

Tiene un inicio de acción relativamente rápido y es particularmente interesante en aquellos pacientes que requieren un rápido control de los síntomas.

Es bien tolerada cuando se introduce a dosis bajas y se incrementa la dosis de forma lenta y gradual.

Puede ser neuroprotectora (¿?). Entre los estudios diseñados para dilucidar la toxicidad o no de la levodopa, algunos mostraron que el stress oxidativo producido por la levodopa estimulaba ciertos mecanismos antioxidantes como el glutatión reducido (GSH) y aumentaba la expresión de mRNA de factores neurotróficos. Estos hallazgos, quizá no sean

sino repuestas "defensivas" como reacción a una toxina (en este caso levodopa) que se convierten en protectoras en las primeras fases de la enfermedad.

Es relativamente barata.

Limitaciones

Debe de ser convertida en dopamina para ser eficaz.

Requiere de un inhibidor de la dopa-decarboxilasa periférica para limitar sus efectos secundarios. Si la dosis de carbidopa excede de 150 mg puede bloquear la conversión intracerebral a dopamina por lo que parece prudente no superar estas dosis diarias (con la de la levodopa correspondiente según el preparado comercial utilizado).

Su absorción puede ser disminuida o retrasada por los aminoácidos de la dieta.

El momento de su introducción en la terapia de la enfermedad de Parkinson es controvertido. A pesar del consenso existente a favor de retrasar lo posible su introducción con objeto de retrasar la aparición de complicaciones motoras, la decisión de qué fármaco utilizar en cada paciente depende de otras consideraciones como el perfil de efectos secundarios, la edad y la situación funcional.

Puede causar náusea, vómito, hipotensión ortostática y otros efectos secundarios como sedación, y una variedad de complicaciones psiquiátricas como agitación, alucinaciones, psicosis, paranoia, hipersexualidad y conductas adictivas.

El uso de levodopa de forma pulsátil, sobre todo a dosis altas, se asocia al desarrollo temprano de fluctuaciones motoras y discinesias. Según se observa en una cohorte extraída del DATATOP casi la mitad de los pacientes tienen *wearing-off*, un tercio discinesias y un 10% fenómenos *on-off* severos a los 20,5 +/- 8,8 meses del tratamiento con levodopa. La utilización combinada de inhibidores de la COMT aumenta la biodisponibilidad de la levodopa y ha demostrado que aumenta el tiempo en *on* aunque a costa de aumentar las discinesias.

Es posible que pueda retrasar la aparición de fluctua-

ciones en comparación con la formulación estándar como se pretende demostrar en un estudio prospectivo controlado (STRIDE-PD).

Neurotoxicidad

Aunque varios estudios *in vitro* mostraron que la levodopa ejerce efectos tóxicos sobre las neuronas dopaminérgicas, estudios posteriores han proporcionado resultados no concluyentes al respecto. El estudio ELLDOPA, aunque tampoco resuelve el problema de si la levodopa es o no tóxica, demuestra, desde una perspectiva clínica, que la levodopa no acelera la progresión de la EP.

No reduce la mortalidad. Aunque los beneficios sintomáticos son indiscutibles, la mayoría de los estudios epidemiológicos no ha podido probar que la levodopa prolongue la supervivencia de forma significativa.

2°.- Ropinirol y pramipexol

El ropinirol y el pramipexol son agonistas dopaminérgicos no ergóticos que se utilizan en el tratamiento de la EP. Con respecto a los agonistas ergóticos no producen fibrosis serosa o la producen en menor proporción y no se han descrito casos de valvulopatía. Está demostrada su eficacia tanto en pacientes *de novo* en monoterapia como en pacientes con fluctuaciones motoras asociados al tratamiento con levodopa.

Son agonistas de receptores D2 y el pramipexol también D3. Tienen una vida media entre 7 y 9 horas el pramipexol y de 6 horas el ropinirol.

No hay estudios comparativos entre estos fármacos.

Ventajas

Tratamiento de pacientes de novo

- Importante mejoría de los síntomas motores, fundamentalmente en pacientes jóvenes a dosis altas.
- Retraso de la presentación de complicaciones motoras, discinesias.

Tratamiento de pacientes fluctuantes

- Disminuyen del tiempo *off*.
- Permiten disminuir levodopa.
- En pacientes con fluctuaciones severas a veces se consiguen disminuir las discinesias severas si se consigue la monoterapia.

Inconvenientes

Tratamiento de pacientes de novo

- No se suele lograr alcanzar una mejoría de los síntomas motores tan importante como

con la levodopa. Muchas veces se debe a la imposibilidad de alcanzar la dosis adecuada por intolerancia.

- Más efectos secundarios que con levodopa: intolerancia digestiva, mareos, hipersomnia (ataques de sueño), hipotensión ortostática.

Tratamiento de pacientes fluctuantes

- Pueden aumentar las discinesias.
- Efectos secundarios: mayor incidencia de somnolencia (ataques de sueño), alucinaciones, hipotensión ortostática.

Desventaja del ropinirol: presentación de los comprimidos de múltiples dosis que complican su administración.

No demostrado, pero existen datos que lo apoyan:

- Efecto del pramipexol sobre la depresión.
- Efecto del pramipexol sobre el temblor, superior a otros agonistas dopaminérgicos.
- Pueden enlentecer la progresión de la EP (estudios de neuroimagen).

3°.- Cabergolina

Es un agonista dopaminérgico ergótico, con afinidad D2 y en menor grado D1. Su vida media es de 65 horas aproximadamente, lo que permite la administración de una sola dosis al día. En la sangre, el 40% se asocia a proteínas, sus niveles plasmáticos no se influyen por la ingesta de proteínas u otros fármacos usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Sin embargo, el itroconazole puede aumentar el 300% sus niveles plasmáticos; y la administración conjunta de claritromicina y cabergolina aumenta de 2 a 3 veces el área bajo la curva de biodisponibilidad de L-dopa.

Algunos estudios *in vitro* han demostrado propiedades neuroprotectoras y neurorestauradoras. En primates parkinsonizados con MPTP disminuye las discinesias causadas por levodopa. En modelos de lesión por 6-OHDA en ratones disminuye la sensitización de receptores dopaminérgicos.

Eficacia

Los estudios doble ciego controlados con placebo en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson tratada con Levodopa demuestran una eficacia similar a otros agonistas disponibles en el mercado. El estudio PKDS009 compara la eficacia del fármaco con la propia Levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial, el grupo tratado con Cabergolina muestra un menor riesgo de fluc-



tuaciones motoras, aunque la mejoría motora es menor, y los pacientes presentan con mayor frecuencia edema periférico. Es útil en el tratamiento de los trastornos del sueño y en el control de la somnolencia diurna.

Efectos adversos

Son comunes a los efectos adversos de los agonistas ergolínicos: fibrosis valvular o peritoneal, y alveolitos. Es recomendable la práctica de un ecocardiograma previo en los enfermos, especialmente de edad avanzada. Por el contrario, y a diferencia de los agonistas no ergóticos, se han descrito muy pocos casos de crisis de sueño diurno.

Ventajas

Su vida media larga permite una estimulación dopaminérgica continua. Su posología con una sola dosis diaria es cómoda. Es útil en los trastornos del sueño y en la somnolencia diurna.

Inconvenientes

Debe ser administrada con precaución en pacientes con posibles lesiones valvulares, y debe tenerse en cuenta la posibilidad de desarrollo de fibrosis valvular, pulmonar o peritoneal. La titulación de la dosis eficaz es lenta.

4°.- Apomorfina

Ventajas

Potente agonista dopaminérgico, D1 y D2, de efecto rápido.

Vía de administración muy adecuada en el postoperatorio y en pacientes con disfagia.

Tratamiento de rescate las fluctuaciones motoras incapacitantes (fenómeno *off*) que aparecen en los pacientes con enfermedad de Parkinson, en prácticamente cualquier estadio de la enfermedad, y con cualquier tratamiento concomitante:

- Fluctuaciones predecibles: fenómeno fin dosis.
- Fluctuaciones impredecibles: retraso o falta de *on*, *off* de aparición errática o súbita, acinesia nocturna, acinesia y distonía matinales.

Tratamiento dopaminérgico continuo mediante apomorfina en bomba subcutánea en pacientes fluctuantes graves.

Tratamiento de las fluctuaciones no motoras como angustia, ataques de pánico, cambios de humor, acatisia, trastornos del pensamiento, estreñimiento y dolor.

Con apomorfina subcutánea muchos de los síntomas tanto motores como no motores pueden

tratarse y conseguir una mejora en la calidad de vida de estos pacientes.

Además de sus propiedades terapéuticas se puede utilizar como test diagnóstico, y puede tener un papel importante en la evaluación de los pacientes candidatos a cirugía de estimulación cerebral profunda.

Escasa tolerancia.

¿Tratamiento de la disfunción eréctil? El laboratorio que comercializó el producto bajo el nombre de Uprima no ha renovado su petición de comercialización ante la EMEA.

Inconvenientes

Su nombre (apomorfina), puede generar incertidumbre en los enfermos; lo asocian con situación terminal.

Vía de administración.

Vida media corta.

Farmacocinética: el índice de absorción después de una inyección subcutánea se ve influenciado por factores tales como localización, temperatura, profundidad de la inyección, y grasa corporal total. El metabolismo de la apomorfina ocurre por varias vías enzimáticas, incluyendo N-demetilación, sulfatación, glucuronización, y por la catecol-O-metiltransferasa, así como por oxidación no enzimática. Las complejidades de la absorción, la distribución, y de la eliminación de la apomorfina contribuyen probablemente a su variabilidad en cuanto a acciones clínicas.

Requiere un test previo para ajustar la dosis y ver la tolerabilidad. En el caso de la administración en bomba requiere ingreso hospitalario para ajuste inicial y posteriormente apoyo de enfermería, además de los trámites burocráticos.

Efectos adversos: en el caso de las inyecciones intermitentes, náuseas, hipotensión postural, somnolencia excesiva, cefalea, bostezos, y más raramente, hipersexualidad, confusión, alucinaciones u otros trastornos del comportamiento y discinesias. En el caso de la administración en bomba: nódulos subcutáneos y paniculitis.

5°.- Amantadina (hidroclorato de amantadina)

Amina tricíclica sintética (1aminoadamantano): se trata de un polvo cristalino soluble en agua, alcohol y cloroformo, que tiene una absorción oral de 1 a 12 horas y alcanza concentraciones estables en 4 a 7 días. Se une por completo a los tejidos y se metaboliza

TABLA I Interacción con drogas de la amantadina

Drogas	Farmacología	Riesgo potencial	Actuación
Hidroclortiazida-triamterene	↓ Aclaramiento de amantadina	Toxicidad	↓ Dosis de amantadina
Trimetropin	↓ Aclaramiento de amantadina	Toxicidad	↓ Dosis
Anticolinérgicos	↓ Aclaramiento de amantadina	Toxicidad ↑ actividad y toxicidad de anticolinérgicos	↓ Dosis de amantadina

entre 5%-15%, siendo excretada sin cambios por filtración glomerular y secreción tubular.

Inicio del efecto en las primeras 48 horas, y tiene una duración clínica de unas 8 horas; sin existir una correlación entre niveles en plasma y efectos terapéuticos, pero sí que existe una correlación entre las concentraciones en plasma y la toxicidad. Su aclaramiento está disminuido, la vida media y la concentración plasmática suele estar aumentada en mayores de 60 años.

Mecanismo de acción

- A) Dopaminérgica presináptica:
 - Aumenta la liberación de catecolaminas.
 - Inhibe la recaptación de catecolaminas.
- B) Dopaminérgica postsináptica:
 - Efecto directo sobre receptores de dopamina.
 - Acción anticolinérgica (muscarínica).
 - Antagonista no competitivo de los receptores NMDA del glutamato.

Interacción con drogas

Muy escasa, como se muestra en la Tabla I.

Utilidad clínica

- Como neuroprotector.
- Para el control de síntomas parkinsonianos:
 - 1.- Prevención de complicaciones motoras (discinesias y fluctuaciones).
 - 2.- Control de complicaciones motoras (discinesias y fluctuaciones).

Efectos adversos

Suelen ser leves y transitorios, refiriéndose en el 5% de los casos (náuseas, vómitos, mareos, ansiedad, nerviosismo, edema...). Entre el 1% y el 5% de los casos (cefalea, irritabilidad, confusión, livedo reticularis, alucinaciones, constipación...). Menos del 1% de los pacientes refieren otros efectos secundarios como: psicosis, debilidad, amnesias, HTA, hipercinesias, retención urinaria, o... convulsiones, neutropenia, neuropatía.

Ventajas

- Mejora movimientos finos, rigidez, acinesia.
- ¿Disminuye el tiempo off?
- Mejora las discinesias.
- ¿Efecto neuroprotector?

Inconvenientes

- ¿Efecto poco duradero?
- Efectos secundarios.
- Efecto rebote al retirarlo.

6°.- Selegilina

Las monoaminooxidasas (MAO) son enzimas que intervienen en el metabolismo de las catecolaminas. La selegilina actúa como inhibidor irreversible de las MAO-B impidiendo la degradación de la dopamina, aumentando su biodisponibilidad y, por tanto, potenciando y prolongando su efecto. Se administra por vía oral, en dosis de 5 mg bid. Proporciona leve beneficio sintomático, sobre todo en pacientes en estadios precoces. Tiene efectos psicoestimulantes, y discreto beneficio antidepressivo.

Los efectos secundarios más frecuentes son: insomnio, alucinaciones, hipotensión ortostática e incremento de las discinesias. Asociada a antidepressivos tricíclicos o ISRS puede inducir síndrome serotoninérgico.

Estudios preclínicos apoyan su actividad neuroprotectora, ya que:

- Puede bloquear la degeneración inducida por MPTP de la vía nigroestriatal en ratones (evita la conversión de MPTP a sus metabolitos tóxicos).
- Aumenta la supervivencia de las neuronas dopaminérgicas a través de un mecanismo independiente del bloqueo en la conversión de MPTP en MPP+.
- Rescata neuronas del daño por MPP+ por efecto directo a través del transporte de electrones mitocondriales.

No ha sido posible constatar esta actividad neuroprotectora en estudios clínicos:

- Los resultados del estudio DATATOP muestran que el beneficio sintomático de la selegilina retarda el inicio del tratamiento sintomático con LD una media de 9 meses.
- La extensión del estudio DATATOP mostró que el grupo tratado con selegilina >7 años experimentó deterioro motor más lento, más tendencia a desarrollar discinesias, menor tendencia a *freezing* de la marcha que el grupo que tomó placebo >5 años; aunque otros estudios clínicos no constatan estos resultados.



Tolerabilidad y eficacia

Controvertido y no bien documentado aumento de mortalidad.

Requerimiento de dosis de LD inferiores en pacientes con selegilina, para adecuado control de síntomas motores.

Beneficio clínico

Enfermedad precoz: beneficio sintomático leve. Retarda el inicio de LD un periodo medio de 9 meses.

Enfermedad avanzada: parece demostrada eficacia y seguridad asociada a LD en el tratamiento de fluctuaciones simples (deterioro fin de dosis), acinesia nocturna y acinesia de primera hora. Reducción de la dosis de LD entre el 10 y el 30%.

El efecto a largo plazo es controvertido; en algunos estudios realizados se concluye un beneficio sintomático mantenido después de años de tratamiento, mientras otros no encuentran diferencias en el deterioro motor, frecuencia media de aparición de discinesias o fluctuaciones motoras entre pacientes tratados con LD + selegilina versus LD solo.

7°.-ICOMT (Inhibidores de la Catecol-O-Metil-Transferasa)

Ventajas

- Aumentan la biodisponibilidad de L-dopa.
- Impiden el metabolismo de la DA en 3OM y 3Metoxitiramina. Potenciando la DA y evitando su degradación periférica y central por inhibición de la COMT.
- Permite reducir dosis de dopamina eficaz.
- Indicados para el tratamiento de pacientes que experimentan *wearing-off* con levodopa, ya que prolongan el tiempo *on* diario aproximadamente en 1,5 horas.

Inconvenientes

Efectos secundarios gastrointestinales y hepáticos. Requieren su administración siempre junto a la dosis correspondiente de levodopa.

Los hay de dos tipos: tolcapone (Tasmar®) y entacapone (Contam® y Stalevo®).

Tolcapone (Tasmar®)

Ventajas

Primer ICOMT licenciado en USA (100 - 200 mg TID) que permite reducir las dosis de L-Dopa en un 12%, mejorando las fluctuaciones; y en un 14% en los pacientes no fluctuantes, y aumenta el tiempo *on* entre 1,7 y 2,9 horas días en los fluctuantes.

Inconvenientes

Diarrea, discinesias, confusión, hepatitis aguda fulminante (3/80.000).

La FDA recomienda prevención en su uso en EP, con... monitorización continua de enzimas hepáticas. Acaba de reintroducirse en España.

Entacapone (Contam®)

Ventajas

Dosis: 200 mg en cada toma de LD.

Según los estudios realizados por el Parkinson's Study Group (1997) aumenta el tiempo *on* en más de un 5%. Y otros autores como Rinne, et al. (1998), estiman el aumento del tiempo *on* ~10%; permitiendo reducir las dosis de levodopa.

Inconvenientes

Diarrea, tinción urinaria, efectos dopaminérgicos.

Entacapone + L-Dopa = Stalevo®

La administración de dosis repetidas diarias de levodopa/IDDC/entacapone amplía la biodisponibilidad de la levodopa y reduce las variaciones pico-valle.

En caso de ser necesario se puede cambiar fácilmente de levodopa/carbidopa con o sin entacapone a Stalevo®.

Los pacientes que todavía no toman entacapone pueden experimentar una mejoría en el control de sus síntomas al cambiar a Stalevo®.

Es bien tolerado y simplifica el tratamiento porque se precisa administrar menos comprimidos, con menor probabilidad de que los pacientes se confundan de medicamento; es más fácil de tragar (los comprimidos son más pequeños que los comprimidos de entacapone = CONTAM), lo que facilita el uso correcto de entacapone.

BIBLIOGRAFÍA

- Fahn S, Oakes D, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 24: 2498-2508.
- Janlovic, J. Levodopa strengths and weaknesses. *Neurology* 2002; 58: (suppl. 1): S19-S32.
- Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio

- C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based treatment. *The lancet* 2002; 359 (4): 1589-1598.
- Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment of Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1931-1938.
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484-1491.
- Ahlskog JE. Slowing Parkinson's disease progression. Recent dopamine agonist trials. *Neurology* 2003; 60: 381-389.
- Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, Hallett M, Miyasaki J, Stevens J, Weiner WJ. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006 Apr 11; 66 (7): 983-995.
- Bracco F, Battaglia A, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, Montastruc JL; PKDS009 Study Group. CNS. The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. *Drugs* 2004; 18 (11): 733-746.
- Del Dotto P, Bonuccelli U. Clinical pharmacokinetics of cabergoline. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42 (7): 633-645.
- Apomorphine, A new treatment for Parkinson's disease. *Neurology*, March 2004; volume 62, supplement 4.
- Denle D, Northway MG, Hanssens Y. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet* 2000; 41 (4): 261-309.
- Goetz CG, Koller WC, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Amantadine and others antiglutamate agents. *Mov Disord* 2002; 17 (suppl4): s13-s22.
- Crosby N, Deane KH, Clarke CE. Amantadine in Parkinson's disease. *Cochane Database Syst Rev* 2003: (1) CD003468.
- Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence Based Medical Review Update. *Mov Disord* 2005; 20: s23-s39.
- Shoulson I, Oakes D, Fahn S, and the Parkinson Study Group. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Ann Neurol* 2002; 51: 604-612.
- Ives NJ, Store RL, Marro J, et al. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *BMJ* 2004; 329-593.
- DATATOP: a decade of neuroprotective inquiry. Shoulson I, and the Parkinson Study Group. *Ann Neurol* 1988; 44 (Suppl 1): S160-166.
- Olanow CW, et al. A new ICOMT in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 56 (suppl 5): S21-S22.
- Tasmar® (tolcapone) Prescribing Information. Roche Laboratories, Inc. 1998.
- Olanow W, Kieburtz K, Stern M, et al. Double blind placebo controlled study of Entacapone in Levodopa- Treated patients with stable Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 1563-1568.
- Parkinson's Disease and COMT inhibition. An educational program sponsored by Roche labs. Copyright 1998.
- Kaakkola S. Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs* 2000; 59 (6): 1233-1250.



MESA REDONDA

¿Qué esperar de los nuevos fármacos?

Coordinador

Francisco Grandas

Participantes

Rosa Yáñez, Víctor Campos, Antonio Koukoulis, Mikel Aguilar,
Ernesto Cebrián, Ernest Balaguer

El propósito de esta mesa redonda fue la evaluación de dos nuevos fármacos antiparkinsonianos, rasagilina y rotigotina, y una nueva formulación galénica de levodopa, aspectos que fueron debatidos por diferentes especialistas y que aquí resumimos.

Rasagilina

La rasagilina es un nuevo inhibidor irreversible y selectivo de la MAO-B, enzima que metaboliza la dopamina intracerebral. Es una propargilamina, similar a la selegilina, pero aproximadamente diez veces más potente. Además, a diferencia de ésta, rasagilina no tiene metabolitos amfetamínicos.

Rasagilina produce un aumento de la concentración estriatal de dopamina y mejora la función motora de modelos experimentales animales de parkinsonismo. También, en estudios preclínicos, parece tener acciones antiapoptóticas como la estabilización de la membrana mitocondrial, o la prevención de la activación de la caspasa 3. De hecho, rasagilina ha demostrado actividad neuroprotectora frente a diferentes neurotóxicos en estudios *in vitro* e *in vivo*.

La eficacia clínica de rasagilina en la enfermedad de Parkinson se ha evaluado en las fases iniciales de la enfermedad administrada en monoterapia en el estudio TEMPO. En este estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se puso de manifiesto que dosis de 1 y 2 mg/d de rasagilina producían una mejoría significativa en la UPDRS. Un aspecto interesante en el diseño de este estudio es el comienzo "retardado" del tratamiento, después de seis meses, de los pacientes que habían recibido previamente placebo. Estos pacientes mejoraron clínicamente, pero no hasta alcanzar el grado de mejoría de los enfermos tratados con rasagilina desde el principio, hallazgo de difícil interpretación que sugiere algo más que un efecto sintomático.

En terapia coadyuvante con levodopa y otros fármacos antiparkinsonianos, rasagilina también

ha sido eficaz en la enfermedad de Parkinson avanzada. Dos estudios multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo han puesto de manifiesto que rasagilina, en dosis de 0,5 y 1 mg/d, disminuye significativamente el tiempo *off* diario total, logrando un aumento del tiempo *on* sin discinesias incapacitantes. En uno de esos estudios, rasagilina fue tan eficaz como entacapona en la reducción del tiempo *off*. Los principales efectos adversos descritos fueron hipotensión ortostática, vómitos y discinesias.

Es un fármaco en principio útil en fases iniciales y avanzadas de la enfermedad y de fácil posología. Hasta que se tengan más datos de estudios clínicos y más experiencia en la práctica clínica habitual no se recomienda que se utilicen conjuntamente con antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina.

Rotigotina

Rotigotina es un nuevo agonista dopaminérgico no ergótico, especialmente activo sobre los subtipos D3/D2/D1, y también posee actividad sobre receptores serotoninérgicos (aunque no estimula los receptores 5-HT2B) y alfa-adrenérgicos. Este fármaco es hidrófilo y liposoluble, lo que permite su aplicación transdérmica mediante parches.

Rotigotina ha demostrado su eficacia antiparkinsoniana en modelos experimentales de parkinsonismo, tanto en ratas con lesión unilateral de la vía dopaminérgica por 6-OH-dopamina como en primates parkinsonizados por MPTP.

En humanos, la aplicación de parches transdérmicos de rotigotina produce niveles plasmáticos estables durante horas, y su administración diaria no tiene un efecto acumulativo.

En varios estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, se ha puesto de manifiesto la eficacia antiparkinsoniana de los parches de rotigotina en pacientes con enfermedad de Parkinson de reciente diagnóstico. En ellos se demostró una disminución significativa de la puntuación en

la escala UPDRS cuando eran tratados, en monoterapia, con parches transdérmicos de rotigotina que liberaban de 2 mg/24 horas a 8 mg/24 horas de este fármaco. Los efectos secundarios observados fueron similares a los de otros agonistas dopaminérgicos (náusea, vómitos, somnolencia, sensación inespecífica de "mareo") y en algunos casos se observó irritación local en la zona de aplicación del parche. Estos efectos secundarios fueron en general de leve o moderada intensidad.

Los parches transdérmicos de rotigotina también han resultado eficaces en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, en este caso administrados conjuntamente con levodopa. Un reciente estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, demostró que la aplicación de parches transdérmicos de rotigotina de 8 mg/24 horas a 12 mg/24 horas producía una reducción media del tiempo *off* diario entre 2 y 3 horas. En otro estudio, también multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, la administración de rotigotina (hasta 16 mg/24 horas) también se asoció a una reducción del tiempo *off* diario, con un aumento del tiempo medio *on* diario sin discinesias incapacitantes de unas 3 horas, similar al obtenido con un comparador activo (pramipexol hasta 4,5 mg/d).

Este nuevo agonista dopaminérgico permite una novedosa vía de administración de fármacos antiparkinsonianos. Puede ser eficaz tanto en pacientes con enfermedad de Parkinson de inicio como en casos avanzados, y posiblemente sea especialmente útil en pacientes con problemas hipodopaminérgicos nocturnos, en enfermos con disfagia o sometidos a cirugía digestiva en los que no se pueda administrar fármacos por vía oral. Probablemente constituya una buena aproximación práctica al concepto de estimulación dopaminérgica continua.

Nueva formulación galénica de levodopa

Otra interesante novedad farmacológica es el desarrollo de una nueva formulación galénica de levodopa que alcanza una concentración de 20/5 mg/ml de levodopa/carbidopa en un gel de metilcelulosa. Esta concentración permite su aplicación mediante infusiones enterales con las que se obtienen concentraciones plasmáticas estables de levodopa durante horas, aspecto especialmente interesante en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada que sufren fluctuaciones motoras.

La administración de este gel de levodopa/carbidopa, en infusión enteral a través de una sonda nasoduodenal, permite reducir los periodos *off* de forma significativa, sin incremento importante de la intensidad de las discinesias que estos enfermos presentaban. En varios estudios abiertos, a aquellos pacientes con buena respuesta clínica se les realizó una gastrostomía endoscópica percutánea para insertar un catéter intraduodenal permanente que permitía la infusión continua durante horas del gel de levodopa, mediante una bomba portátil que lleva incorporado un reservorio.

En alguna serie se han tratado pacientes con esta técnica, en monoterapia, por periodos de tiempo de hasta 10 años, con una respuesta clínica estable en cuanto a reducción de los periodos *off*. En general, la dosis media de levodopa fue de 1200 mg/d. Esta técnica implica la hospitalización de los pacientes, que además necesitan frecuentes ajustes de dosis. En ocasiones se produce irritación o infección del estoma y parece que en algunos pacientes la punta intestinal del catéter se disloca, lo que implica una nueva colocación del mismo. No obstante, a pesar de estos inconvenientes, y su elevado coste, puede ser una alternativa terapéutica al tratamiento quirúrgico en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada que sufren fluctuaciones motoras con periodos *off* incapacitantes.

Cirugía de la enfermedad de Parkinson

Coordinador

Alfonso Castro

Participantes

*José Matías Arbelo, Fernando Fernández, Miguel Gelabert,
Adolfo Mínguez, Luis Relova, Ángel Sesar*

En esta mesa redonda sobre cirugía se plantearon una serie de cuestiones en forma de preguntas que fueron adecuadamente contestadas por los diferentes participantes. Las resumimos a continuación.

1.- ¿Es adecuado el límite de edad establecido actualmente para la cirugía?

Adolfo Mínguez

La edad del paciente es, sin duda, un factor importante en la indicación del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson. El balance beneficio-riesgo tiende a ser desfavorable a edades avanzadas ya que es previsible un menor impacto, tanto en magnitud como en duración, sobre la calidad de vida, al mismo tiempo que se incrementa la posibilidad de complicaciones. Sin embargo, este balance va a depender de las características biológicas y clínicas individuales y, en este sentido, los límites de edad son necesariamente arbitrarios.

Generalmente, por encima de los 70 años, son pocos los pacientes que en la práctica se intervienen quirúrgicamente. Estos pacientes pueden obtener una mejoría motora comparable tras estimulación subtalámica bilateral, pero también se ha documentado un empeoramiento de los signos axiales y de la capacidad funcional en situación *on* a los 15 meses de la cirugía, particularmente en aquellos pacientes con dificultades previas para la marcha. En un reciente estudio comparativo con asignación aleatoria entre estimulación subtalámica bilateral y tratamiento médico se incluyeron 156 pacientes hasta 75 años de edad: a los 6 meses los pacientes intervenidos obtuvieron globalmente un mayor beneficio sobre la calidad de vida.

A efectos prácticos, y teniendo en cuenta estos datos, parece razonable considerar la posibilidad quirúrgica en pacientes seleccionados entre 70-75 años en los que el balance beneficio-riesgo se estime muy positivo.

2.- ¿En qué estadio de la enfermedad debe intervenir?

José Matías Arbelo

En general, cuando se presenten las complicaciones motoras difícilmente controlables con medicación (fluctuaciones motoras *on-off*, discinesias *on*, distonías dolorosas), por lo que podríamos estar hablando de un estadio 2-2,5; sin embargo, es importante considerar que en un caso de temblor excesivo y refractario a fármaco en un estadio 1 también podría ser una indicación quirúrgica.

También quiero considerar la posibilidad de algunos casos de poca tolerancia a la LD y AG. Desde este punto de vista, tengo la experiencia de un paciente con buena respuesta motora a la medicación pero que con bajas dosis de LD y AG desarrollaba trastornos neuropsicológicos, por lo que se decidió hacer la indicación de cirugía con buen resultado.

Es importante tener presente que una vez se presenten síntomas extranigrales no debería considerarse la alternativa quirúrgica.

Ángel Sesar

Actualmente se interviene al paciente cuando ha fracasado el tratamiento médico, es decir, el paciente tiene periodos *off* muy largos o discapacitantes, o discinesias molestas. Periódicamente se cuestiona este criterio. Hay una razón de peso para mantenerlo: la logística. En las condiciones actuales, y en el mejor de los casos, no se hacen más de 30 intervenciones anuales que, probablemente, no cubren las necesidades de los pacientes.

Si se interviene más precozmente, el número de pacientes en lista de espera aumentaría exponencialmente. Tal vez hay dos excepciones que se deberían considerar: por un lado, los pacientes jóvenes con una evolución muy rápida hacia las complicaciones, y, por otro, los mayores en el límite de la edad aconsejada, cuya evolución sea mala. Los pacientes con temblor muy incapacitante también podrían entrar en estas excepciones, aunque tengan mínima bradicinesia.

3.- ¿Hay que aplicar estrictamente el estudio CAPSIT?

José Matías Arbelo

Sería conveniente aplicarlo estrictamente desde el punto de vista neuropsicológico e incluso enriquecerlo y ser algo más flexible desde el punto de vista del estado general.

4.- ¿Qué ventaja ofrece la cirugía frente a otros tratamientos para pacientes avanzados: bomba de apomorfina, levodopa intraduodenal?

Ángel Sesar

En el caso de la levodopa intraduodenal hay poca experiencia, aunque parece que los resultados son buenos. Este tratamiento tiene el problema de que el reservorio-bomba del medicamento es poco manejable. Tampoco sabemos lo que ocurrirá a largo plazo (si se mantendrá el efecto, si aparecerán complicaciones). En cuanto a la apomorfina, algunos trabajos muestran un efecto similar a la estimulación subtalámica. Es cierto que hay pacientes que mejoran notablemente, pero al cabo de un año, el porcentaje de abandonos por efectos secundarios es alto. El efecto de la estimulación subtalámica se mantiene a largo plazo. En cualquier caso, las tres son opciones válidas para el tratamiento de los pacientes con la enfermedad avanzada.

José Matías Arbelo

Diría que la principal desventaja es la existencia de un riesgo mayor, aunque relativo y poco frecuente, y que si se supera, en mi opinión, todo son ventajas en comparación con la apomorfina y la levodopa intraduodenal.

En cualquier caso, son tres alternativas terapéuticas para mejorar la enfermedad y que no tienen por qué ser excluyentes; y en un momento determinado, ponderar la alternativa más beneficiosa para el paciente.

5.- ¿Cuáles son los efectos secundarios más frecuentes?

Ángel Sesar

En nuestra experiencia, el efecto secundario más frecuente es el aumento de peso. Aproximadamente, el 30% de nuestros pacientes aumentan más de 5 Kg de peso tras la intervención. Otro efecto secundario frecuente son los trastornos de la articula-

ción del lenguaje o de la fonación, que, en nuestra serie, afecta al 18% de los pacientes. Cinco de nuestros pacientes han tenido infecciones, lo que obligó en 4 casos a la retirada del sistema. En tres casos se produjo una hemorragia cerebral, aunque sin apenas repercusiones clínicas ni secuelas. Alguna vez hemos tenido problemas de rotura de electrodos, sin aparentes desencadenantes.

José Matías Arbelo

La estimulación subtalámica produce indudablemente significativa mejoría de la función motora incluso mejora el estado de humor, la ansiedad y la calidad de vida. Sin embargo, últimamente se está publicando mucho sobre complicaciones psiquiátricas. Tales complicaciones pueden verse disminuidas con una selección rigurosa de la intervención quirúrgica y con una valoración adecuada del estado mental. Si el paciente está bien seleccionado, los trastornos psiquiátricos o de conducta probablemente serán menores, y así se ha publicado recientemente en varias revisiones.

En un trabajo publicado por el grupo de Benabid sobre los efectos estimulación subtalámica bilateral con un seguimiento de tres años post-cirugía concluye que la DBS no deriva hacia un deterioro cognitivo global y puede aumentar ligeramente la apatía y depresión; los cambios de conductas son poco frecuentes y transitorios, y habla del posible efecto sinérgico de la medicación y la estimulación sobre el humor y la conducta, por lo que es importante el correcto manejo post-operatorio.

6.- ¿Cómo se debe hacer la programación?

Ángel Sesar

En el propio quirófano, una vez colocado el electrodo, se comprueba cuál es el polo o los polos (cada electrodo tiene cuatro polos) con el que los síntomas (temblor o rigidez) mejoran más. Tras la implantación del generador (normalmente hacemos la cirugía en dos tiempos) se conectan los polos que mejor funcionaban en el quirófano con voltajes muy bajos, que se van incrementando progresivamente en los días siguientes. Si aparece algún efecto secundario (calambres, blefarospasmo, mareo...) se cambia el polo o se baja el voltaje. Hay que tener en cuenta que en los primeros días puede haber un efecto lesión, por la reversible in-



flamación producida por la implantación de los electrodos.

Por otro lado, no hay que desdeñar el efecto placebo, sobre todo en las primeras semanas tras la intervención, lo que a veces explica el cese brusco del buen control. En no pocas ocasiones hay que revisar el efecto de cada uno de los polos por separado antes de decidir la combinación adecuada. A veces pasan varias semanas antes de alcanzar un control óptimo.

7.- ¿Cuándo hay que modificar la medicación? ¿Es importante el síndrome de adicción a la levodopa?

Ángel Sesar

Al principio, la tendencia era reducir la medicación rápidamente, pero esto es mal tolerado. Hay que tener en cuenta que el paciente con enfermedad de Parkinson que se interviene suele llevar muchos años consumiendo medicación dopaminérgica, generalmente con altas dosis. Esta medicación tiene un efecto adictivo, un cierto efecto anfetamínico, que obliga a una reducción muy lenta de la medicación. La posibilidad de suspender completamente la medicación sólo se da en un número muy limitado de pacientes. No hay que olvidar que el objetivo de la cirugía es la mejoría del control motor, no la supresión de la medicación.

8.- ¿Se mantiene el beneficio a largo plazo? ¿Se modifica la progresión de la enfermedad?

Ángel Sesar

Al menos, de momento, no hay datos para pensar que la estimulación del núcleo subtalámico tenga un efecto protector neuronal; por lo tanto, la enfermedad sigue progresando. En general, si el efecto sobre la motilidad es bueno inicialmente, se mantiene durante varios años, si bien suelen ser necesarios ajustes en el voltaje. A largo plazo, el paciente, sobre todo los de más edad, empeora por la aparición de alteraciones no dopaminérgicas, como las alteraciones de la marcha, autosómicas o psiquiátricas.

9.- Es necesario el registro durante la intervención? ¿Qué tipo de registro?

Luis Relova

El núcleo subtalámico posee distintas regiones funcionales, lo que se refleja en la conectividad

del mismo. Así, podemos distinguir una región sensitivo-motora, una asociativa y una límbica. Está contrastado que la estimulación cerebral profunda, como tratamiento de la enfermedad de Parkinson, con electrodos adecuadamente situados en la región sensitivo-motora del núcleo, produce mejores resultados para el control de la sintomatología que la colocación en otras regiones del núcleo.

La identificación de la región sensitivo-motora sólo se puede llevar a cabo mediante técnicas funcionales, es decir, las que nos permitan identificar inequívocamente que esa región recibe información procedente de receptores musculares. Por tanto, el registro de la actividad neuronal es actualmente la metodología más adecuada e imprescindible para identificar la región sensitivo-motora del núcleo.

El registro unitario o el multi-unitario son los dos tipos de registro que se emplean para la identificación funcional del núcleo. Cada uno de ellos tiene sus ventajas y sus inconvenientes. La elección de uno o de otro será dependiente de la experiencia previa del personal implicado. Personalmente prefiero el registro unitario con electrodo de alta impedancia, que permite aislar una neurona y analizar sus características funcionales. El procedimiento puede ser un poco más lento que el registro multi-unitario, pero con el micromanipulador adecuado permite delimitar con mucha precisión los límites dorsal y ventral del núcleo. El principal inconveniente que tiene este tipo de registro es que los electrodos utilizados no permiten la realización de macro-estimulación, aunque sí micro-estimulación, que también suministra valiosa información funcional.

Fernando Fernández

En nuestro caso, y siguiendo el criterio de Ohye, hemos venido utilizando el registro multiunitario que provee una evaluación más global del comportamiento fisiológico de las estructuras bajo estudio en una determinada región. El análisis en tiempo real de la actividad multiunitaria integrada y su presentación en un histograma es un método rápido, simple e intuitivo en primera instancia. En nuestra experiencia, el histograma de actividad multiunitaria complementado con la identificación neurofisiológica de las características de frecuencia, secuenciación, reclutamiento y sincronización de las unidades

individuales del registro neuronal multiunitario, así como con los datos obtenidos en la detección de los potenciales evocados y eventorrelacionados, y la caracterización de los efectos de la microestimulación bipolar intracraneal, en su conjunto, constituyen una poderosa herramienta práctica que permite optimizar el tiempo quirúrgico y, por ende, redundar en beneficio para la calidad sentida por el paciente.

10.- Problemas técnicos: identificación de las estructuras

Luis Relova

El núcleo subtalámico es una estructura rodeada por fibras, por lo que su identificación es relativamente sencilla. Si el descenso del electrodo de registro se hace por el borde anterior y lateral del tálamo, es decir a través de la cápsula, la actividad registrada será escasa hasta que el microelectrodo llegue al borde dorsal del núcleo subtalámico, donde la actividad aumenta bruscamente registrando neuronas que muestran el patrón característico del núcleo subtalámico. El límite ventral no es tan evidente sobre todo cuando el microelectrodo penetra directamente en la sustancia nigra. Una aproximación inicial para diferenciar ambas estructuras es que la sustancia nigra no muestra una actividad de fondo tan manifiesta como la del núcleo subtalámico.

La impedancia del electrodo como índice de la calidad o integridad del mismo no es suficiente. Es necesario tener presente que el registro es dependiente de la geometría del electrodo. Cuando la calidad del registro no es suficiente, aunque la impedancia del electrodo nos indique lo contrario, es una buena medida realizar el cambio de microelectrodo, y con bastante probabilidad mejorará la calidad del registro.

11.- Estimulación intraoperatoria: con micro y con DBS?

Luis Relova

La estimulación intraoperatoria debe de realizarse siempre con el electrodo de registro, sea micro o macro-estimulación. Esta estimulación permite obtener datos adicionales a los suministrados con el registro, acerca de la topografía del núcleo y estructuras adyacentes. La estimulación suministra información valiosa sobre sus efectos terapéuticos y sus efectos adversos, siendo interesante desta-

car como un signo muy positivo la aparición de discinesias. Un inconveniente de la estimulación con microelectrodo es la alta densidad de corriente en la punta del electrodo que puede "romper" el electrodo. Inconveniente que se soluciona utilizando un nuevo electrodo en el momento que se reinicie el registro.

La estimulación intraoperatoria con el DBS es imprescindible. Una vez colocado el DBS hay que comprobar el efecto de la estimulación, con los parámetros habituales y una amplitud de 5V, empleando para ello los generadores de prueba. Ésta permite comprobar, fundamentalmente, que no aparecen efectos adversos como parestesias, contracturas musculares, etc.

12.- Localización del núcleo: metodología, resonancia, ventriculografía, coordenadas de los núcleos

Miguel Gelabert

En mi opinión, en la actualidad debemos considerar como óptimos únicamente dos sistemas de localización del NST. Por un lado, la visualización directa en RM con secuencia T2 y cortes axiales y coronales, y el empleo de la fusión de imágenes de TC y RM utilizando unas coordenadas estándar del NST. El primer sistema es bueno; sin embargo, en ocasiones no es fácil visualizar directamente el núcleo, ya que va a depender de la mejor o peor resolución del sistema de resonancia empleado (Teslas). Nosotros utilizamos la fusión de imágenes TC-RM. Sobre la RM delimitamos la línea CA-CP y empleamos como coordenadas del NST: lateral: 11 mm; antero-posterior: 2 mm posteriores; y altura: 4 mm inferiores. Estas coordenadas nos permiten localizar el NST en el 85% de los casos en el primer trayecto.

13.- Incisión cutánea: en uña, recta o curva

Miguel Gelabert

En el momento de diseñar la incisión cutánea deben de tenerse en cuenta dos premisas: en primer lugar, permitir que el aporte sanguíneo arterial sufra la menor interrupción posible; y segundo, que la incisión no sufra tensiones derivadas del alojamiento bajo la misma del electrodo (DBS), alargadera y tapón. Nosotros empleamos dos incisiones independientes en semicírculo, separadas 1,5 cm. de la línea media.



14.- Sistema de fijación del DBS: problemas, posibles soluciones

Miguel Gelabert

En mi opinión es uno de los principales inconvenientes del sistema de estimulación cerebral profunda que empleamos. El tapón que inicialmente aporta la casa suministradora tiene un perfil demasiado alto y tampoco garantiza de una forma estricta la fijación del DBS. Si se necesita tapar/destapar el agujero de trépano, esta maniobra puede desplazar el electrodo.

Nosotros venimos empleando desde hace 2 años el tapón Navigus, que si bien es cierto, encarece el procedimiento, tiene la gran ventaja de su bajo perfil y perfecto anclaje al cráneo mediante dos minitornillos.

15.- Localización del generador: pectoral, abdominal, Kinetra o Soletra

Miguel Gelabert

Nosotros, desde el primer momento, venimos utilizando un único generador tipo Kinetra que implantamos siempre sobre la pared abdominal. Tiene la gran ventaja, además de ser único, que permite una mejor programación de los parámetros de estimulación y un mejor blindaje, y tiene un menor índice de fallos de funcionamiento.

En mi opinión, la gran desventaja estriba que al ser un sistema único, en caso de complicación infecciosa (< del 5%) y necesidad de explantación, obliga a una retirada bilateral de tal sistema, mientras que en los casos en que se emplean dos generadores, esta retirada solo afectaría a uno de los dos sistemas.

NORMAS DE PUBLICACIÓN

ENVÍO DE MANUSCRITOS

1.- Los trabajos deberán ser enviados para su publicación a Revista Española de Trastornos del Movimiento. Editorial Línea de Comunicación, calle Concha Espina, 8º, 1º derecha, 28036 Madrid. Los trabajos se remitirán por correo electrónico (informacion@lineadecomunicacion.com) o en soporte digital junto con una copia impresa, indicando el procesador de textos utilizado.

2.- Los trabajos serán evaluados para su publicación siempre en el supuesto de no haber sido ya publicados, aceptados para publicación o simultáneamente sometidos para su evaluación en otra revista. Los originales aceptados quedarán en propiedad de la revista y no podrán ser reimpresos sin permiso de Revista Española de Trastornos del Movimiento.

3.- La Secretaría acusará recibo de los originales e informará de su aceptación. Asimismo, y cuando lo estime oportuno el Consejo Editorial, serán propuestas modificaciones, debiendo los autores remitir el original corregido en un plazo de 15 días a partir de la recepción del citado informe.

SECCIONES DE LA REVISTA

REVISIONES: trabajos amplios sobre un tema de actualidad, donde el autor estudia el tema y revisa la bibliografía escrita hasta la fecha sobre éste.

ORIGINALES: trabajos de tipo prospectivo, de investigación clínica, farmacológica o microbiológica, y las contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. La extensión máxima del texto será de 15 folios y se admitirán 8 figuras y/o tablas, equivalente a 6 páginas de revista incluyendo figuras, tablas, fotos y bibliografía.

ORIGINALES BREVES (NOTAS CLÍNICAS): trabajos originales de experiencias o estudios clínicos, ensayos terapéuticos o casos clínicos de particular interés, cuya extensión no debe superar 5 folios y 4 figuras y/o tablas.

CARTAS AL DIRECTOR: comentarios relativos a artículos recientes de la revista, así como observaciones o experiencias que, por su extensión o características, puedan ser resumidas en un texto breve; se admite una tabla y/o figura y un máximo de 10 citas bibliográficas.

OTRAS SECCIONES: crítica de libros: textos breves (una página de 2.000 espacios) de críticas de libros para su publicación. Asimismo, se publicarán en la sección agenda los congresos, cursos y reuniones relacionados que se remitan.

PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

Los originales deberán ser mecanografiados a doble espacio (30 líneas, 60 pulsaciones), en DIN-A4 por una sola cara, con un margen no inferior a 25 mm, y con las páginas numeradas correlativamente.

ESTRUCTURA: el trabajo, en general, deberá estar estructurado en diversos apartados: Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión. En trabajos especialmente complejos podrán existir subapartados que ayuden a la comprensión del estudio.

PRIMERA PÁGINA: en la primera página figurarán en el orden que se citan:

- 1.- Título: debe ser conciso e informativo.
- 2.- Nombre completo - sin abreviaturas - y apellidos del autor o autores.
- 3.- Centro y Departamento en que se realizó el trabajo.
- 4.- Nombre del autor y dirección postal
- 5.- Título corto, inferior a 40 caracteres.

RESUMEN CON PALABRAS CLAVE: se acompañará un resumen en castellano de unas cuatro líneas y el mismo traducido al inglés, con palabras clave (10 máximo) también en ambos idiomas.

BIBLIOGRAFÍA: las citas se presentarán según el orden de aparición en el texto, con numeración correlativa en superíndices, vaya o no acompañada del nombre de los autores en el texto.

Las citas se comprobarán sobre los originales y se ordenarán según las normas de Vancouver disponibles en <http://www.icmje.org>

ILUSTRACIONES: se podrán publicar en blanco y negro, o a dos colores; si se utilizan fotografías de personas identificables, es necesario tener la autorización para su publicación. Las microfotografías deben incluir escala de medidas.

Si las ilustraciones son originales sobre papel o transparencia, las fotos han de ser de buena calidad, bien contrastadas. No remita fotocopias.

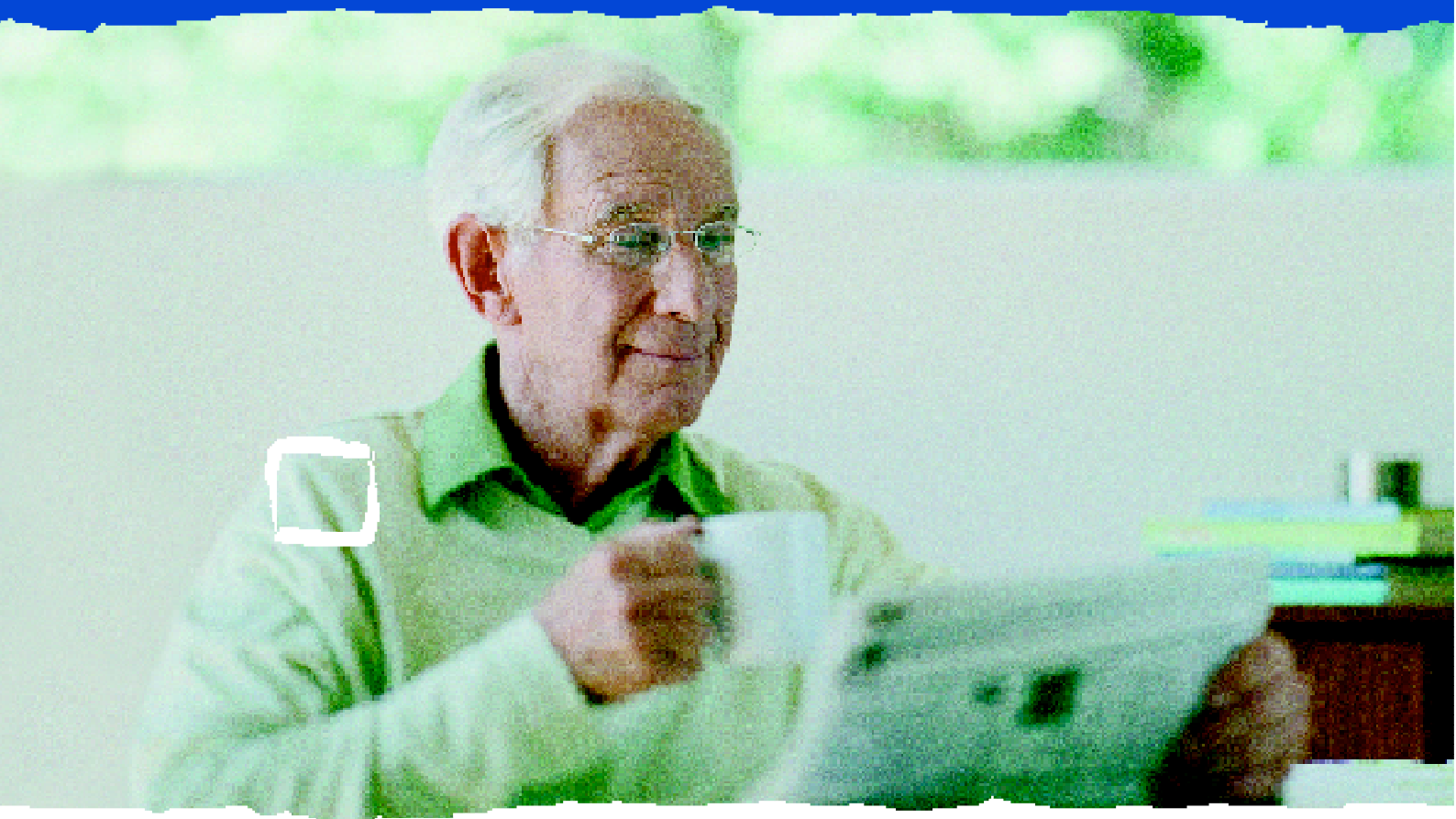
ILUSTRACIONES DIGITALES: si puede aportar las ilustraciones en formato digital, es recomendable utilizar formato bmp, jpg o tiff, con un mínimo de 300 puntos por pulgada.

Si las figuras no son originales, aun cuando cite la procedencia o las modifique, debe obtener permiso de reproducción del autor o de la editorial donde se publicó originalmente.

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 periodo de administración de 24 horas. No se debe cortar el parche en trozos. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes. Estudios de imagen por resonancia magnética o cardioversión (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 cardioversión. 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 interruge 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 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 neurolépticos (p. ej., las fenotiazinas, butirofenonas o tioxantenas) 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, fenitoína 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 y/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 presentó 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 sueños (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, disestesias, 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, fotopsia, 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 hepato biliares.** 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 políéster, 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 políéster transparente recubierta de fluoropolímero. **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo 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 EU/1/05/331/001 a EU/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. Boroojerdi 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. Leussi 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 primer parche transdérmico.

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