

REVISTA ESPAÑOLA DE

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Volumen I – Número 10 – Junio de 2008

¿Cuándo debe sospecharse una alteración de la parkina en los pacientes con enfermedad de Parkinson de inicio antes de los 50 años?

J. F. Martí Massó*, Coro Paisán**, Itxaso Martí*, Javier Ruiz Martínez*, A. López de Munain*, Jordi Pérez-Tur***

*Servicio de Neurología. Hospital Donostia. Fundación Ilundain. San Sebastián.

**Unidad Experimental. Hospital Donostia. San Sebastián.

***Unitat de Genètica Molecular. Institut de Biomedicina de València-CSIC. València.

Revisión de algunas novedades terapéuticas en enfermedad de Parkinson

Javier López del Val (Zaragoza), Víctor Campos Arillo (Málaga), Rosa Yáñez Baña (Orense), Carmen Durán Herrera (Badajoz), Francisco Vivancos Matellano (Madrid), Sonia Santos Lasasa (Zaragoza), Elena López García (Zaragoza).

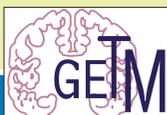
Abordaje multidisciplinar de la espasticidad

Miquel Aguilar Barberá, Pilar Quilez Ferrer
Unidad de Trastornos de Movimiento.

Servicio de Neurología. Hospital Mutua de Terrassa.
Terrassa (Barcelona).

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

AGENDA DE CONGRESOS



Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento



Sociedad Española de Neurología

EDITA:
Línea
de Comunicación



Director

Luis Javier López del Val
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Comité editorial

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

Comité asesor

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

EDITA



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

E-mail: informacion@lineadecomunicacion.com

Depósito Legal: M-13448-2006 - ISSN: 1886-2268 - © 2008

REVISTA ESPAÑOLA DE
**TRASTORNOS
DEL MOVIMIENTO**

¿Cuándo debe sospecharse una alteración de la parkina en los pacientes con enfermedad de Parkinson de inicio antes de los 50 años?

J. F. Martí Massó*, Coro Paisán**, Itxaso Martí*, Javier Ruiz Martínez*, A. López de Munain*, Jordi Pérez-Tur***

**Servicio de Neurología. Hospital Donostia. Fundación Ilundain. San Sebastián.*

***Unidad Experimental. Hospital Donostia. San Sebastián.*

****Unitat de Genètica Molecular. Institut de Biomedicina de València-CSIC. València.*

6

Revisión de algunas novedades terapéuticas en enfermedad de Parkinson

Javier López del Val (Zaragoza), Víctor Campos Arillo (Málaga), Rosa Yáñez Baña (Orense), Carmen Durán Herrera (Badajoz), Francisco Vivancos Matellano (Madrid), Sonia Santos Lasasa (Zaragoza), Elena López García (Zaragoza).

12

Abordaje multidisciplinar de la espasticidad

Miquel Aguilar Barberá, Pilar Quilez Ferrer

Unidad de Trastornos de Movimiento.

Servicio de Neurología. Hospital Mutua de Terrassa. Terrassa (Barcelona).

17

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

25

AGENDA DE CONGRESOS

28

NORMAS DE PUBLICACIÓN

30

Estamos de enhorabuena

Luis Javier López del Val

Amigos y compañeros: Como sabéis, la actividad del Grupo de estudios de Trastornos del Movimiento de la SEN es frenética. No existe un momento de descanso, y los fines de semana de trabajo se suceden vertiginosamente.

El pasado 26 de abril tuvo lugar en Las Palmas de Gran Canaria, y dentro del marco del XIVº Congreso de la SEN, la ponencia titulada "Controversias en Enfermedad de Parkinson", que espléndidamente dirigida por el Dr. Linazasoro permitió a los ponentes y asistentes revisar de manera intensa cómo está la situación diagnóstica y terapéutica de esta enfermedad.

Ya en el mes de mayo se celebró en Barcelona el 1º Curso de Neuroimagen en enfermedad de Parkinson, bajo la dirección de la Dra. R. Luquin. Se revisaron los diferentes aspectos de la neuroimagen estructural y funcional, así como una interesantísima sesión de casos y aspectos clínicos, que resultó muy participativa y provechosa.

Y ese mismo fin de semana se celebró en Pamplona un simposium sobre "Deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson", dirigido por los Dres. M. C. Rodríguez-Oroz y J. A. Obeso. En él se revisaron las bases anatómicas del deterioro cognitivo en la EP y sus características clínicas, así como otros aspectos de las sinucleopatías y el difícil capítulo terapéutico.

Sólo una semana más tarde (30 y 31 de mayo) tuvo lugar en Madrid la Reunión Anual del Grupo de Estudios de Trastornos del Movimiento, dirigida por el Dr. P. García Ruiz. Con una elevada participación, se revisaron aspectos relacionados con las discinesias, enfermedad de Huntington, espasticidad y distonía, junto a las controversias que pueden surgir en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson de novo y avanzada. La Reunión finalizó con un consenso sobre los algoritmos de diagnóstico y tratamiento de la E.P., que serán publicados por la SEN.

Cuando este número de la revista llegue a vuestro poder ya se habrá celebrado en Chicago la XIIº Reunión de la Movement Disorders Society, de la que esperamos aportaros las novedades en los próximos números.

Y no quiero despedirme sin poner de manifiesto una vez más la pujanza de las actividades del GETM, reflejada en esta ocasión con la concesión al XIVº Curso Nacional Anual de Trastornos del Movimiento del galardón docente de la SEN a la mejor actividad docente del año 2007. Nuestro agradecimiento desde estas líneas va dirigido a todas aquellas personas que lo hacen posible, superando año tras año el elevado nivel del anterior; me refiero, sin duda, a los profesores del mismo: Dr. G. Linazasoro, Dr. V. Campos, Dra. C. Durán, Dr. P. García Ruiz, Dr. L. Menéndez Guisasaola y Dr. C. Salvador. Nuestro profundo agradecimiento a todos ellos de parte de los asistentes a los sucesivos cursos y por parte de todo el GETM.

Muchas gracias amigos.

¿Cuándo debe sospecharse una alteración de la parkina en los pacientes con enfermedad de Parkinson de inicio antes de los 50 años?

J. F. Martí Massó*, Coro Paisán**,
Itxaso Martí*, Javier Ruiz Martínez*,
A. López de Munain*, Jordi Pérez-Tur***

*Servicio de Neurología. Hospital Donostia.
Fundación Ilundain. San Sebastián.

**Unidad Experimental. Hospital Donostia.
San Sebastián.

***Unitat de Genètica Molecular. Institut
de Biomedicina de València-CSIC. València.

RESUMEN. Hemos estudiado el gen de la parkina en 27 pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) cuyos síntomas comenzaron antes de los 50 años. En 13 de ellos (48%) hubo una anomalía del gen (PP) que creemos justifica la enfermedad, mientras que en los otros 14 el estudio del gen fue normal (PN). La aparición del parkinsonismo antes de los 45 años con temblor, rápidamente bilateral, a veces de actitud, con hermanos afectados, la buena respuesta a la medicación y el carácter evolutivo benigno de la enfermedad apoyan el diagnóstico de parkinsonismo por alteración de la parkina.

Palabras clave: parkin, gen de la parkina, parkinsonismos juveniles, enfermedad de Parkinson, genética.

ABSTRACT. We have performed a complete screening of the *PRKN* gene in twenty seven patients with Parkinson's disease (PD) with an age at onset younger than 50 years. Thirteen of them (48%) were found to carry *PRKN* mutations. We conclude that young (45 years) PD patients with tremor as onset symptom which shortly becomes bilateral, relatively symmetric parkinsonism and slow disease progression carry more frequently *PRKN* mutations than patients with unilateral akinetic rigid parkinsonism and age at onset later than 40 years old.

Key words: parkin, juvenile parkinsonism, Parkinson's disease, genetics.

Nuestra idea sobre la etiología de la enfermedad de Parkinson (EP) ha cambiado en los últimos 20 años. Creemos que existe una interacción compleja entre factores genéticos y ambientales¹. Todo parece indicar que la alteración genética es más importante en los parkinsonismos que aparecen en edades más precoces. La EP asociada a alteraciones del gen de la parkina ocurre en un 40-50% de casos familiares y en un 10-20% de esporádicos de los pacientes cuyos síntomas debutan antes de los 50 años²⁻⁹. Las alteraciones de la proteína DJ-1¹⁰⁻¹¹ y las PINK-1 (PARK6)¹² parecen menos frecuentes, pero su verdadera importancia en las distintas poblaciones está pendiente de determinar.

El gen parkin codifica una proteína, la parkina, de 465 aminoácidos, que funciona como una E3-ubiquitin-ligasa. Se han identificado en esta proteína dos motivos: uno similar a la ubiquitina, con un 32% idéntico y un terminal NH₂ y dos motivos "RING-finger" motivos separados por una región rica en cisteína, denominadas IBR ("in between RING") y su terminal COOH. La estructura del C-terminal es denominado "RING1-IBR-RING2", que son iguales que los que se encuentran en la C-Terminal de las E3 ubiquitin ligasas, sugiriendo que la parkina puede jugar un papel en la vía de degradación celular de los proteosomas de las proteínas.

Los síntomas clínicos de los pacientes con alteraciones del gen de la parkina son variables, y en muchos aspectos similares a lo que hoy denominamos enfermedad de Parkinson idiopática. Sus características fenotípicas suelen ser: aparición antes de los 40 años (puede variar desde los 7 a los 72 años), buena respuesta a la levodopa, disquinesias como complicación del tratamiento que aparecen a dosis relativamente bajas de medicación y progresión lenta. Algunos rasgos como la distonía, fluctuaciones y ausencia de cuerpos de Lewy en los estudios neuropatológicos son frecuentes.

En este trabajo hemos analizado las características de nuestros pacientes con enfermedad de Parkinson cuya edad de aparición ocurrió an-

Correspondencia

J. F. Martí Massó
Servicio de Neurología – Hospital Donostia
Paseo Dr. Beguiristain, s/n – 20014 San Sebastián
E-mail: josefelix.martimasso@osakidetza.net

tes de los 50 años y hemos estudiado molecularmente el gen de la parkina. La comparación de las características clínico-genéticas entre los que hemos encontrado la alteración del gen frente a los que el resultado ha sido negativo, nos puede proporcionar hallazgos que nos permitan orientar nuestro estudio molecular de una forma más precisa.

Pacientes y métodos

Hemos incluido todos los enfermos diagnosticados como enfermedad de Parkinson, cuyos síntomas aparecieron antes de los 50 años. A todos ellos se les realizó el estudio molecular del gen de la parkina utilizando dos técnicas diferentes; una para la detección de mutaciones puntuales (SSCP) y otra para la detección de alteraciones de dosificación alélica (deleciones e inserciones) (PCR semicuantitativa).

Técnica de SSCP (Single Strand Conformational Polymorphism)

Se procede a la amplificación por PCR de los 12 exones de los que consta el gen de la Parkina, seguido de un análisis de los productos amplificados mediante la técnica de SSCP y su posterior visualización por medio del marcaje con peroxidasa. La técnica de SSCP nos permite comparar las diferencias que existen en el DNA de muestras control con el DNA de muestras afectas por la diferencia en el patrón de migración de dichas muestras en un gel de acrilamida a diferentes concentraciones y a distintas temperaturas. En los casos en los que mediante esta técnica hemos encontrado un patrón de migración anormal, procedemos a la secuenciación del producto de PCR y así determinamos la naturaleza de dicha alteración.

Dosificación alélica

Realizamos el estudio de dosificación alélica del gen de la parkina para detectar las deleciones e inserciones existentes en dicho gen. Para ello realizamos una PCR semicuantitativa que nos permite medir las diferencias alélicas por medio de la medida de intensidad de fluorescencia emitida por el fluorocromo incorporado en el oligonucleótido *forward* con el que realizamos la PCR. Se trata de un estudio semicuantitativo, en el que se compara la eficiencia de la PCR de los exones del gen a estudiar con la eficiencia de la PCR de un gen control. Para ello amplificamos todo en el mismo tubo de PCR, gen candidato y gen control, de modo que las condiciones de PCR es la

misma para los dos, obteniendo así un control interno. Además de este control interno empleamos 4 controles externos, que son 4 DNAs de sujetos que no padecen la enfermedad de Parkinson ni antecedentes familiares y que son mayores de 80 años, a los que incluimos en la reacción de PCR con los sujetos a estudiar.

En nuestro caso hemos utilizado como control interno una secuencia del gen de la Transtiretina (TTR) localizado en el cromosoma 18.

Los oligonucleótidos empleados para la amplificación de la secuencia del gen TTR son los siguientes:

- TTR-F: 5'- HEX-ACGTTCTGATAATGGGATC-3'.

- TTR-R: 5'-CCTCTCTACCAAGTGAGG-3.

La PCR semicuantitativa es migrada en un secuenciador ABI 310 y analizada mediante el programa de Genescan 3.1, con el que obtenemos los valores del área y la altura de los fragmentos amplificados. Como poseemos un control interno, dividimos el cociente área/altura de nuestro gen a estudiar con el cociente área/altura resultante del gen control, lo que nos da un ratio de un valor. Con los controles externos realizaremos la misma operación, lo que nos da el valor de otro ratio. Comparando el ratio que nos ha dado en nuestra muestra a estudiar con los ratios que nos dan los controles, obtenemos diferentes cocientes. De forma que si el cociente es igual a 1, quiere decir que no hay diferencia en la dosificación alélica, pero que si éste nos diese un valor de 1/2 querría decir que ha perdido un alelo, y si por el contrario nos diese un valor de 3/2 se habría duplicado un alelo.

Análisis de los pacientes

Hemos procedido a comparar los siguientes parámetros entre los pacientes que tuvieron una alteración del gen (PP de "parkin positivos") con respecto a los que no la presentaban (PN de "parkin negativos"): antecedentes familiares, edad de comienzo de la enfermedad, síntomas de comienzo, síntomas destacados de la enfermedad, respuesta a la levodopa, tipo de evolución de la enfermedad, disquinesias en el curso del tratamiento y aspectos peculiares.

La evolución la hemos juzgado de forma convencional como muy benigna si tras 10 años de enfermedad apenas había modificación de la clínica sin modificar la escala de incapacidad, benigna si en 10 años los síntomas producían algún tipo leve de incapacidad, regular si la incapacidad en este tiempo era moderada, y mala si es este periodo producía una incapacidad grave.

Resultados

Clínica

Hemos recogido 27 pacientes con EP cuyo síntoma inicial ocurrió antes de los 50 años. En 13 hemos encontrado una mutación del gen de la parkina que pensamos justifica la enfermedad (PP) y en 14 no (PN).

Los 13 pacientes PP (Tabla I) eran 7 varones y 6 mujeres, cuyas edades del inicio de la enfermedad estaban comprendidas entre 23 y 49 años (media: 36,76) y en 10 tenían antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson. Uno era la madre con EP de inicio juvenil, otro un tío materno y los otros 8 eran hermanos, con la misma mutación y por tanto con la sospecha de que era un patrón de herencia recesiva.

La enfermedad había debutado con temblor en 11 de ellos, siendo hemicorporal en 6 de ellos y en 5 en ambas manos cuando consultaron. En todos el temblor se hace pronto bilateral y a veces de reposo y actitud simultáneamente. En los otros dos era la torpeza generalizada con lentitud de movimientos y trastorno de la marcha los motivos de consulta inicial.

Todos los enfermos llevan ya más de 7 años de evolución (de 7 a 35, media: 20,61) lo que supone poder definir correctamente el curso seguido. Salvo una paciente que se intentó la levodopaterapia tras 17 años de evolución y siempre la ha tolerado mal, el resto han experimentado una respuesta a la levodopa muy buena. El curso de la enfermedad es extremadamente benigna en varios de ellos, que con muchos años de evolución siguen teniendo una vida prácticamente normal. Queremos destacar que dos parejas de hermanos, y especialmente una de ellas, presentan una evolución muy diferente con el mismo genotipo.

Los 14 pacientes PN (Tabla II) son 10 varones y 4 mujeres de edades de inicio de los síntomas comprendidos entre 21 y 49 años (media 41,7). A destacar que 8 de ellos están por encima de los 45 años. Tienen antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson 8 de ellos, y en todos compatible con un patrón de herencia autosómica dominante.

El síntoma de comienzo fue temblor en 7, 6 de ellos unilateral y sólo en uno bilateral. Dos tienen en la evolución temblor bilateral de reposo y actitud simultáneamente. En 4 el síntoma de comienzo fue la acinesia, dos de ellos descubierto en la exploración, y sin tratamiento hasta el momento actual. Uno comenzó con un síndrome rígido-acinético con respuesta dudosa a la levodopa que ha seguido mala evolución y se le ha implantado un neuroestimulador subtalámico, y

que tiene un Yahr de 4 en el momento actual. El otro paciente comienza con distonía de pie y el curso evolutivo ha sido malo, si bien el paciente ha tomado dosis mayores de las prescritas de medicación para mantenerse activo.

El tiempo de evolución de estos pacientes es menor, y está comprendida entre los 3 y 26 años, con una media de 12,5. De los 10 pacientes que han tomado levodopa 3 tienen una respuesta regular y la evolución ha sido: 4 buena, 5 regular y en una mala con complicaciones precoces y mala calidad de vida desde relativamente pronto en el curso evolutivo.

El análisis comparativo entre los PP y los PN resulta estadísticamente significativa la evolución más benigna del primer grupo (X. $p=0,04$).

Estudio molecular

En la Tabla I se presentan las anomalías moleculares del gen parkin encontradas. La alteración parkina más frecuentemente encontrada es la delección de la A en el nucleótido 255, en el exón 2 que está alterada en 4 pacientes en homocigosis y en uno en heterocigosis.

Dos miembros afectados de una misma familia tienen una mutación heterocigota con una delección del exón 4 (Delx4) y una pequeña delección que afecta a dos bases (c.202-203ΔAG). Una nueva variante (p.Gly94Ser) también se encontró en ambos miembros de la familia. La presencia de 3 diferentes mutaciones indica que uno de los padres fue también un portador heterocigoto, aunque ni el padre ni la madre conocemos que sufrieran la enfermedad.

Una delección homocigota que afecta a los exones 3 y 4 se observó en otros dos miembros de otra familia. La variante p.Arg402Cys se encontró en un caso aparentemente esporádico, que también tenía una gran delección de los exones 3, 4, 7, 8, 9, 10 y 12, mientras que los exones 5, 6 y 11 eran normales, lo que no sugiere que algunas de estas mutaciones están presentes en otros miembros de la familia, que no sufren EP. No pudimos establecer si estas delecciones ocurrían en *cis* o en *trans* en otra. La última delección que describimos fue una delección homocigota en el exón 5 en un paciente esporádico.

Discusión

En la población estudiada existe un número elevado de pacientes (18 de los 27) que relataban antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson. En 8 de los PP tenían hermanos con el mismo trastorno molecular, con lo que se puede confirmar un patrón de herencia AR. En nuestra

población todos los enfermos con este posible patrón de herencia son PP, y significan un 29,6%, proporción similar a la de otros estudios^{4,6}. Queremos destacar que uno de los pacientes PP tiene la madre con EP de inicio juvenil (hacia los 30) falleciendo a los 58 años. Este paciente tiene también la mutación vasca (R1441G) de la dardarina,

que justifica esta herencia autosómica dominante. Esta posibilidad de más de un gen alterado en un mismo paciente debe de contemplarse en pacientes que tienen una historia familiar compatible con un tipo de herencia dominante. Por otro lado, es posible que determinadas alteraciones moleculares, por ejemplo la alteración de un

TABLA I Pacientes con alteración del gen de la parkina

Iniciales	Sexo	AF	Edad	Síntoma	Años	Respuesta	Evolución	Disqu.	Oscilac.	Yahr	Mutación
HAU	V	M	44	T-MI	9	B	B	-	-	1	Hom-Dupl 5-6/ Delx3-x12
ACE	V	Tío	49	T-Hem	7	B	B	-	-	2	Arg402Cys/Del x1/x3-4/x7-10/x12
RJJ	V	H-AR	43	A, M	13	B	R	-	+	3	Delx3-x4/Delx3-x4
RMJJ	M	H-AR	39	T-Bil	12	B	B	-	-	2	Delx3-x4/Delx3-x4
CLT	M	H-AR	26	A	35	B	M	+	+	4	202-203ΔAG/Delx4
PLT	M	H-AR	41	T-Hem	18	B	MB	+	+	0	202-203ΔAG/Delx4
MLP	V	H-AR	23	T-Hem	27	B	R	+	+	3	255DelA/255DelA
VLP	M	H-AR	27	T-Bil	28	B	B	+	+	2,5	255DelA/255DelA
IMC	V	-	28	T-MS	7	B	MB	-	-	1	255DelA/Delx4-x5
BSM	M	H-AR	38	T-Bil	29	B	MB	+	+	1	255DelA/255DelA
JLSM	V	H-AR	43	T-Bil	29	B	MB	+	+	2,5	255DelA/255DelA
EST	M	-	34	T-Bil	27	MT	MB	-	-	2	255DelA/255DelA
AMR	V	-	43	T-MS	27	B	MB	+	-	2	Delx5/Delx5

Sexo: V: varón; M: mujer. AF: M: madre; H: hermano; AR: autosómica recesiva. Edad: en años. Síntoma: síntomas de comienzo en la consulta: T: temblor; MI: miembro inferior; Hem: hemiorcporal; A: acinesia; M: trastorno de la marcha; MS: miembro superior. Años: años de evolución. Respuesta: respuesta a la levodopa: B: buena; R: regular; MT: mala tolerancia. Evolución: B: Benigna; MB: muy benigna, R: regular, M: mala. +: presencia; -: ausencia.

TABLA II Pacientes sin alteración del gen de la parkina

Iniciales	Sexo	AF	Edad	Síntoma	Años	Respuesta	Evolución	Disqu.	Oscilac.	Yahr
FBT	V	-	48	R	3	B	R	-	-	2,5
ACL	M	-	39	T-MS	19	B	B	+	+	3
FCC	V	AD	47	T-Hem	20	B	R	+	+	3
IEA	V	M	24	A	3	-	-	-	-	1,5
AFB	V	-	46	T-MS	6	-	-	-	-	1
JMGA	V	-	38	T-MS	26	B	R	+	+	4
JMLC	V	M-Tía	49	T-MS	10	B	B	+	-	2
TMF	M	-	48	A, R	17	R	M	+	+	4
JMO	V	P-Ab	48	T-bil	20	R	B	-	-	2
BPP	M	P	43	T-hem	18	R	R	+	+	4
ERV	V	AD	49	A	3	-	-	-	-	1,5
CUC	M	M	48	A	11	B	B	-	-	2
JMMP	V	P	37	D	15	B	R	+	+	4
ILO	V	-	21	A	4	-	-	-	-	1,5

Sexo: V: varón; M: mujer. AF: M: madre; H: hermano; AR: autosómica recesiva. Edad: en años. Síntoma: síntomas de comienzo en la consulta: T: temblor; MI: miembro inferior; Hem: hemiorcporal; A: acinesia; M: trastorno de la marcha; MS: miembro superior. D: distonía. Años: años de evolución. Respuesta: respuesta a la levodopa: B: buena; R: regular; MT: mala tolerancia. Evolución: B: Benigna; MB: muy benigna, R: regular, M: mala. +: presencia; -: ausencia.

solo alelo del gen de la parkina, puede condicionar una mayor propensión a sufrir una enfermedad de Parkinson desencadenada por factores ambientales favorables^{10, 11}. Esta misma hipótesis es válida para explicar el paciente con un tío materno afecto.

Respecto a los PN hay 4 que tienen uno de los padres afectados, otro el padre y el abuelo paterno, otro madre y una hermana de la madre, y en otros dos hay varios familiares que permiten confirmar un patrón de herencia AD. La posibilidad de que tengan mutaciones de genes conocidos no estudiados o de genes no conocidos es elevada, pero no podemos confirmar que tengan enfermedades monogénicas. De todas formas, estos hallazgos apoyan el fuerte carácter genético en este grupo de pacientes, posiblemente con varios genes implicados, algunos de transmisión dominante.

Las características clínicas de los pacientes PP son similares a las descritas en la mayoría de estudios^{12, 13, 17}.

Aunque las edades de aparición de los síntomas no difieren estadísticamente entre los dos grupos, creemos que los parkinsonismos que aparecen después de los 45 años tienen pocas posibilidades de ser PP.

La mayoría de pacientes PP debutan con temblor, que puede ser unilateral o hacerse precozmente bilateral, ocasionalmente con temblor de actitud simultáneo con el de reposo. Esta característica no es exclusiva y puede aparecer también en los PN, como en uno de nuestros pacientes. Los enfermos PP que debutan con acinesia o trastorno de la marcha tienen una evolución peor que los que debutan con temblor. También los pacientes PN cuyo síntoma de inicio fue la distonía o la acinesia parecen tener una evolución algo más desfavorable.

El rasgo que nos parece más distintivo entre los PP y los PN es la evolución más benigna en los primeros. En 5 enfermos de este grupo hemos considerado la evolución muy benigna, algunos de ellos sin apenas signos en la exploración bajo dosis pequeñas de medicación antiparkinsoniana, muchos años después del comienzo de los síntomas.

La disociación genotipo-fenotipo lo comprobamos una vez más entre los hermanos con clínica y evolución muy diferente. Posiblemente otras características genéticas de predisposición como determinados polimorfismos o determinadas conductas y factores ambientales pueden justificar estas diferencias. A destacar que en uno de los casos PP, con mala evolución, la dosis de levodopa que ha ido tomando es muy alta, automedicándose siempre con dosis superiores a

las prescritas, mientras que su hermana, con una evolución muy benigna, tiene tendencia a tomar dosis muy pequeñas de medicación.

Las alteraciones moleculares que hemos encontrado son similares a las que se observan en la mayoría de estudios europeos. La 255DelA es en nuestro estudio y en los estudios similares españoles^{17, 19} y europeos^{5, 12, 13} la mutación más frecuente. En el estudio de Lincoln y cols.¹⁸ esta deleción parece menos frecuente. La mayoría de nuestros pacientes con esta mutación proceden de la Rioja, pero dado que ocurre también en otra áreas alejadas de la misma, es difícil pensar en un gen fundador. Algo que queremos destacar es la homogeneidad clínica de los pacientes homocigotos con la 255DelA: el comienzo es con temblor, que enseguida se hace bilateral de reposo y actitud con escasa acinesia y con algo de inestabilidad postural. La respuesta a la levodopa es buena si se comienza pronto, y la evolución es muy benigna, a pesar de que aparecen con el tiempo disquinesias y oscilaciones. Pueden aparecer síntomas de ansiedad, pero en general no hay deterioro cognitivo en el curso evolutivo.

Uno de nuestros pacientes tiene la mutación Arg402-Cis, que es una mutación previamente no descrita, y creemos es patogénica. En el otro alelo tiene una deleción del exón 3 y del exón 12. La certeza de que una mutación es patogénica solo puede tenerse si conociéramos el mecanismo patogénico de la alteración molecular, y aunque se supone que es a través de su intervención en el mecanismo celular de degradación de las proteínas a través de la ubiquitina, no existe hoy la posibilidad de medir cómo la alteración de la parkina puede interferir este proceso. Hoy tenemos la impresión de que todas las alteraciones genéticas que truncan la proteína pueden producir una alteración de su función.

Una cuestión importante es reflexionar sobre el valor del estudio molecular del gen parkin en pacientes con EP de comienzo antes de los 50 años. En nuestra opinión el conocer si es positivo tiene varias ventajas: permite tranquilizar razonablemente a los hijos. La posibilidad de transmitir la enfermedad a los descendientes es pequeña, puesto que es una enfermedad heredada con carácter autosómico recesivo, y por tanto debería casarse con un portador. Otro aspecto importante es el pronóstico. Los datos de evolución nos sugieren que es una enfermedad relativamente benigna con autonomía durante muchos años. Por último, nos parece que hay datos suficientes como para utilizar una estrategia terapéutica algo diferente, utilizando las dosis lo más bajas posibles de levodopa desde el inicio de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998; 339: 1044-1053. Review.
- 2.- Dawson TM, Dawson VL. Rare genetic mutations shed light on the pathogenesis of Parkinson disease. *J Clin Invest* 2003; 111: 145-151. Review.
- 3.- Le WD, Xu P, Jankovic J, et al. Mutations in NR4A2 associated with familial Parkinson disease. *Nat Genet* 2003; 33: 85-89.
- 4.- Marx FP, Holzmann C, Strauss KM, et al. Identification and functional characterization of a novel R621C mutation in the synphilin-1 gene in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 1223-1231.
- 5.- Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000; 342: 1560-1567.
- 6.- Hedrich K, Kann M, Lanthaler AJ, et al. The importance of gene dosage studies: mutational analysis of the parkin gene in early-onset parkinsonism. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1649-1656.
- 7.- Hedrich K, Marder K, Harris J, et al. Evaluation of 50 probands with early-onset Parkinson's disease for Parkin mutations. *Neurology* 2002; 58: 1239-1246.
- 8.- Kann M, Jacobs H, Mohrmann K, et al. Role of parkin mutations in 111 community-based patients with early-onset parkinsonism. *Ann Neurol* 2002; 51: 621-625.
- 9.- Nichols WC, Pankratz N, Uniacke SK, et al. Linkage stratification and mutation analysis at the Parkin locus identifies mutation positive Parkinson's disease families. *J Med Genet* 2002; 39: 489-492.
- 10.- West A, Periquet M, Lincoln S, et al. Complex relationship between Parkin mutations and Parkinson disease. *Am J Med Genet* 2002; 114: 584-591.
- 11.- Oliveira SA, Scott WK, Martin ER, et al. Parkin mutations and susceptibility alleles in late-onset Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53: 624-629.
- 12.- Khan NL, Graham E, Critchley P, et al. Parkinson disease: a phenotypic study of a large case series. *Brain* 2003; 126: 1279-1292.
- 13.- Periquet M, Latouche M, Lohmann E, et al. Parkin mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism. *Brain* 2003; 126: 1271-1278.
- 14.- Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003; 299: 256-259.
- 15.- Christoph B. Lücking and Alexis Brice: Semiquantitative PCR for the Detection of Exon Rearrangements in the Parkin Gene. *Methods in Molecular Biology*, 217: Neurogenetics: Methods and Protocols 2002; 13-26.
- 16.- Foroud T, Uniacke SK, Liu L, Pankratz N, Rudolph A, et al: Heterozygosity for a mutation in the parkin gene leads to later onset Parkinson disease. *Neurology* 2003; 60: 796-801.
- 17.- Hoenicka J, Vidal L, Morales B, Ampuero I, et al. Molecular findings in Familial Parkinson Disease in Spain. *Arch Neurol* 2002; 59: 966-970.
- 18.- Lincoln SJ, Maraganore DM, Lesnick TG, Bounds R, de Andrade M, Bower JH, Hardy JA, Farrer MJ. Parkin variants in North American Parkinson's disease: cases and controls. *Mov Disord* 2003 Nov; 18 (11): 1306-1311.
- 19.- Muñoz E, Tolosa E, Pastor P, Marti MJ, Valdeoriola F, Campdelacreu J, Oliva R. Relative high frequency of the c.255delA parkin gene mutation in Spanish patients with autosomal recessive parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 5: 582-584.

Revisión de algunas novedades terapéuticas en enfermedad de Parkinson

Javier López del Val (Zaragoza),
Víctor Campos Arillo (Málaga),
Rosa Yáñez Baña (Orense),
Carmen Durán Herrera (Badajoz),
Francisco Vivancos Matellano (Madrid),
Sonia Santos Lasasoa (Zaragoza),
Elena López García (Zaragoza)

El objetivo es revisar a través de este artículo diferentes tipos de posibles nuevos tratamientos en la E.P. (Minociclina, Creatina, Coenzima Q10) a la vez que se ponen de manifiesto conceptos que a partir de ahora deberemos de aprender a manejar, para evitar gastos inútiles, como el de "futilidad". Se revisan otros fármacos posibles, como el inhibidor de la recaptación de monoaminas (Tosofensina) y la Quetiapina en el tratamiento de las psicosis parkinsonianas, en un artículo en el que los autores no obtienen la eficacia terapéutica a la que estamos acostumbrados.

Estudio clínico randomizado de la coenzima Q10 y GPI-1485 en la enfermedad de Parkinson precoz

The NINDS NET-PD Investigators.
Neurology 2007; 68: 20-28

El objetivo de este trabajo es determinar si está justificado en el futuro la realización de estudios clínicos fase III, con la coenzima Q10 y GPI-1485, en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Para ello, diseñan un estudio randomizado y doble ciego, al objeto de calibrar la futilidad clínica de la coenzima Q10 y el GPI-1485 en la enfermedad de Parkinson precoz, no tratada, usando los datos obtenidos con placebo procedentes del estudio DATATOP para establecer el umbral de futilidad. Los estudios de futilidad se basan en una filosofía eminentemente economista: "Gastando un poco para ahorrar muchísimo". De todos es conocido que los estudios fase III generalmente requieren cientos de pacientes con seguimientos superiores a los dos años, con un coste de millones de dólares.

Por otro lado, existen fármacos de dudosa eficacia. Pues bien, estos estudios de futilidad están diseñados para evaluar agentes de dudosa eficacia con bajo coste, dado que permiten reducir la muestra necesaria, diseñando un estudio enfocado a identificar qué agentes deben ser estudiados en fase III en el futuro.

Los estudios de futilidad consisten en comparar los resultados obtenidos con los de un grupo control, el cual puede ser incluido como brazo del estudio (control concurrente) o procedente de un estudio previo (control histórico). Este estudio compara los brazos de tratamiento CoQ10 y GPI_1458 mediante el establecimiento de un valor predeterminado (reducción del 30% en UPDRS) frente al placebo o frente a otro estudio ya realizado (DATATOP).

En la EP existen claras evidencias de disfunción mitocondrial: reducción de la actividad del complejo I mitocondrial y reducción de los niveles de CoQ10 comparados con pacientes de edad control. La Coenzima Q10, también conocida como ubiquinona, es un cofactor esencial en la cadena de transporte de electrones, y dispone

Correspondencia

Javier López del Val
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Avda. San Juan Bosco, 15 - 50009 Zaragoza
Teléfono: 976 76 57 00
E-mail: javivineuro@telefonica.net

de un potente efecto antioxidante en la mitocondria y en los lípidos de membrana.

Por su parte, el GPI-1485 es un moderno ligando de neuroinmunofilinas. Estas inmunofilinas son receptores intracelulares de proteínas que se unen a las droga inmunosupresora ciclosporina A. Las inmunofilinas que fijan proteínas son 10 a 50 veces más ricas en el cerebro que en el sistema inmune y pueden promover el crecimiento del nervio *in vitro* e *in vivo* independientemente de su acción inmunosupresora.

El diseño del estudio establece la existencia de un brazo simple de estudio de futilidad que fue asignado para cada uno de los fármacos (CoQ10 y GPI-1485) e incluye un brazo placebo para calibración. Los sujetos elegidos fueron randomizados 1-1-1 (grupo 1= 2400 mg. de CoQ10 y placebo para GPI-1485; grupo 2= placebo para CoQ10 y 4000 mg. de GPI-1485; grupo 3= placebo para ambos). El análisis de futilidad se desarrolló a 12 meses de seguimiento. Los pacientes y los investigadores desconocían los tratamientos establecidos.

El parámetro primario preespecificado fue el cambio con respecto a la UPDRS total basal hasta el momento en que la discapacidad provocada por la enfermedad exigiera tratamiento sintomático o hasta los 12 meses. El cambio medio de la UPDRS total fue comparado con una tasa preespecificada de futilidad definida como una reducción del 30% de la UPDRS total, la cual fue determinada por el brazo placebo de otro estudio previo. El segundo parámetro incluye las comparaciones de una estimada cifra de futilidad basada en la progresión observada y calibrada frente al grupo placebo.

En el estudio DATATOP el cambio medio de la UPDRS a 13 meses fue de 10,65 (SD 10,4). El valor umbral para definir futilidad fue definido como el 30% de reducción de la progresión en la UPDRS total que en el DATATOP fue de 10,65, esto es 7,46. Una muestra de 58 pacientes por grupo permite establecer que más del 85% de los casos están por encima del 7,46 por lo que no se podría concluir que el fármaco sería de futilidad. Como en otros estudios, existe una tasa de incumplimiento del 5%, por lo que se aumenta el tamaño de la muestra a 65 pacientes. Para cada brazo del estudio, el análisis estadístico se estableció: H0: delta menor o igual a 7,46; HA: delta mayor a 7,46, siendo delta la media del cambio de la puntuación de la UPDRS total a los 12 meses frente a la basal, considerando 7,46 como el máximo incremento de la puntuación (empeoramiento), suficiente para garantizar la evaluación de los fármacos un estudio en fase III. La hipótesis fue testada mediante t-test con un nivel del alfa de 0,10. Si la nula hipótesis se rechaza, el fármaco debe ser considerado fútil para futuros es-

tudios clínicos de fase III. Un análisis secundario del elemento primario (UPDRS) consistió en una calibración de los criterios de futilidad en función de los resultados del grupo placebo, concluyendo que podría reajustarse al 70% del cambio medio de las puntuaciones.

El cambio medio de la puntuación de la UPDRS a los 12 meses o bien cuando precisaron tratamiento sintomático, frente a la situación basal, fue de: grupo CoQ10= 7,44 (8,87); grupo GPI-1485= 7,41 (8,83), por lo que la nula hipótesis fue igual o menor a 7,46 (30% menos del 10,65 de progresión del estudio DATATOP), por lo que ninguno de los productos puede ser rechazado como fármaco de utilidad en estudios futuros. La calibración con respecto al grupo placebo (cambio medio de 6,31 por encima del 95%) tampoco permite rechazarlos como fármacos fútiles.

Valorando sólo los datos del grupo placebo (tercer brazo del estudio), tanto CoQ10 como GPI-1485 podrían ser rechazados por futilidad. La CoQ10 y el GPI-1485 fueron generalmente bien tolerados. El estudio fue interrumpido en 4 pacientes (6%) del brazo CoQ10; 8 pacientes (11%) del brazo GPI-1485; y 7 (10%) del grupo placebo. No se detectaron diferencias entre los grupos en relación con los test de laboratorio. El efecto adverso más frecuente fue la aparición de náuseas (18%), infección del tracto respiratorio superior (13%) y dolor articular (13%).

Conclusiones: la coenzima Q10 y el GPI-1485 pueden justificar próximos estudios en el tratamiento de la EP, aunque los datos no son consistentes. Aplicado a otros estudios, minociclina es fútil, mientras que con creatina no se detecta futilidad.

Estudio randomizado doble ciego y de futilidad clínica, de tratamiento con Creatina y Minociclina en la enfermedad de Parkinson precoz

**The NINDS NET-PD Investigators.
Neurology 2006; 66: 664-671**

El concepto "futilidad clínica", sinónimo de inutilidad, ha sido usado desde hace muchos años en aspectos terapéuticos de la medicina relacionados con la ética (oncológica preferentemente). La investigación clínica anglosajona extrapoló el término para asimilarlo a un tipo de ensayo terapéutico breve, inicial, "llave" para tomar la decisión de emplear gran cantidad de recursos en otros posteriores.

El trabajo sujeto a comentario ha sido diseñado con el objetivo de conocer el umbral de futilidad para alterar la progresión de la enfermedad de

Parkinson de dos sustancias: creatina y minociclina, y proponer si pueden usarse en estudios fase III como potenciales agentes neuroprotectores.

Los autores las han administrado durante 12 meses en forma cegada a pacientes con enfermedad "de novo" que tras 5 años de evolución continuaban sin requerir medicación sintomática. La medida principal de eficacia se estableció en el cambio de la puntuación total en la escala UPDRS (desde la línea de base) que condicionaba una suficiente limitación como para iniciar tratamiento sintomático de la E.P. en 12 meses de seguimiento.

Se estableció el "umbral de futilidad" (medida a partir de la que el fármaco se considera inútil) en una reducción del 30% de la progresión de la puntuación en la escala UPDRS comparando con la del brazo placebo del estudio DATATOP. Valores de p menores o iguales a 0,1 indicaban futilidad. Con estas condiciones se incluyeron cegadamente 200 pacientes divididos en tres grupos: 76 recibieron Creatina (precisando el 43% medicación sintomática), 66 Minociclina (precisando el 52% medicación sintomática), y 67 placebo (precisando el 49% medicación sintomática).

Tras el análisis estadístico ninguno de los dos pudo ser rechazado como fútil (Creatina p: 0,96, Minociclina p: 0,66). Se encontraron diferencias en la tolerabilidad pero el porcentaje de efectos adversos fue menor del 5% con cualquiera de los dos.

La tolerabilidad varió entre el 91% de la Creatina y el 77% del grupo con Minociclina, la interrupción del tratamiento fue relativamente similar con las dos drogas y los efectos secundarios más comunes fueron los respiratorios (26%) y el dolor articular (19%).

Según este grupo de investigadores, dados los resultados obtenidos, podrían usarse cualquiera de estos dos fármacos en estudios Fase III para determinar con más precisión si usados a largo plazo alteran la evolución de la enfermedad de Parkinson no tratada. Como factores adicionales podrían considerarse la seguridad, tolerabilidad, actividad, costo y disponibilidad de estos dos agentes comparados con los que habitualmente se usan en la E.P.

Estudio randomizado del inhibidor de la recaptación de monoaminas (Tesofensine) en enfermedad de Parkinson precoz

Robert A. Hauser, MD, Laurence Salin, MD, Nolwenn Juhel, MD, Victor L. Konyago, MD, and the NS 2330 Monotherapy PD Study Group. *Movement Disorders* 2007; Vol. 22, No. 3

Se evalúa la eficacia y seguridad de tres dosis diarias de NS 2330 (tesofensine), triple inhibidor

de la recaptación de monoaminas, en un estudio comparativo frente a placebo, en monoterapia, en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) inicial.

Basándose en estudios preclínicos en marmosettes lesionados con MPTP que demostraron que inhibidores no específicos de la recaptación de monoaminas (Brasofensine) y un selectivo DRI, GBR 12909, revertían los signos parkinsonianos sin producir discinesias, y que este efecto se relacionaba con su capacidad para bloquear la recaptación de dopamina unido a datos obtenidos en un pequeño estudio piloto fase II en la enfermedad de Alzheimer, en que el NS 2330 (triple inhibidor de monoaminas), a dosis de 10,75 mg y 12,25 mg durante 28 días, mejoraba varios aspectos cognitivos, se planteó la posibilidad de que NS 2330 podría también mejorar la función motora, humor y cognición en pacientes con EP.

NS 2330 (Tesofensine) es un triple inhibidor de monoaminas que inhibe la recaptación de dopamina, serotonina y norepinefrina e indirectamente estimula el sistema colinérgico. En el hombre tiene una larga vida media (aprox. 8 días). En este ensayo clínico multicéntrico de 14 semanas de duración se evalúa la eficacia y seguridad de NS 2330 en monoterapia, en dosis de 0,25, 0,5 y 1,0 mg/día comparadas con placebo en la EP inicial; utilizando un diseño randomizado, doble ciego con grupo paralelo.

Se incluyeron pacientes con EP de < 5 años de duración, estadio Hoehn & Yahr I a III y edad > 40 años en el momento del diagnóstico. Se excluyeron pacientes con Mini-Mental < de 26, historia previa de alucinaciones o delirio, tratamiento con medicación antiparkinsoniana 30 días antes (se permite amantadina y anticolinérgicos a dosis estables), tratamiento con LD durante más de 12 meses y uso de medicación psicótropa 14 días antes. También se excluyeron pacientes con patología médica relevante.

Los pacientes seleccionados se randomizaron con una asignación 1:1:1:1 a tratamiento con NS 2330 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg, o placebo una vez al día. Se evaluaron en situación basal, a las 2, 4, 6, 10 y 14 semanas. Además, se realizó una visita postratamiento a las 6 semanas de suspender medicación.

La medida de eficacia principal fue el cambio en la puntuación total de UPDRS (Partes I-III) desde la situación basal (semana 0) a la semana 14. Como medidas secundarias de eficacia el porcentaje de respondedores, el cambio en subescalas I, II, & III de UPDRS y la mejoría en las escalas: Clinical Global Impression - Improvement (CGI-I) y en la Clinical Global Impression - Severity (CGI-S), Hamilton Depression (HAMD), Snai-

th-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS), the Auditory Verbal Learning Test (AVLT).

Como medida de seguridad principal se valoró la proporción de pacientes que se retiraron del estudio por efectos adversos y se valoraron cambios en TA, pulso, peso, cambios en ECG y bioquímica sanguínea. Como medidas de seguridad secundarias se usó: Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) y la Epworth Sleepiness Scale (ESS).

Resultados

De 333 pacientes seleccionados, 261 fueron randomizados (72 fallos de screening) recibiendo dosis de 0,25 mg, 64 pacientes; 0,50 mg, 64 pacientes; 1,0 mg, 67 pacientes y placebo 66 pacientes. Un paciente del grupo 0,25 mg retiró el consentimiento antes de recibir la medicación. 198 pacientes (76,2%) completaron el estudio; manteniéndose porcentajes similares en los 3 grupos de tratamiento con NS 2330.

El motivo más frecuente de abandono fue la aparición de un efecto adverso (14%), seguido de falta de eficacia (5%). El ciego fue roto en un paciente que desarrolló deshidratación y demencia (pertenece al grupo de NS 2330 0,5 mg/día y tuvo lugar tras finalizar la fase de tratamiento).

Análisis de eficacia

El NS 2330 no fue superior a placebo en las medidas de eficacia con ninguna de las dosis, aunque se observó una mayor tendencia de eficacia con las dosis mayores, sin alcanzar significación estadística. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y placebo en: porcentaje de respondedores, cambio en subescalas de UPDRS (Partes I, II, III), CGI-S, CGI-I, SHAPS, o en la puntuación del AVLT. La escala de depresión empeoró significativamente en el grupo tratamiento a dosis 1,0 mg ($P = 0,006$).

Análisis de seguridad

No hubo fallecimientos. El 83,5% presentó al menos un efecto adverso (EA) y el 4,6% tuvieron como mínimo un EA serio sin haber grandes diferencias entre las dosis. El EA que con más frecuencia produjo abandono fue náuseas (3 pacientes). Los EAs más frecuentes fueron: insomnio (17,7%), estreñimiento (16,5%), sequedad de boca (16,2%), temblor (15,0%), vértigo (13,5%), cefalea (13,5%), náuseas (11,9%). Todos aparecieron con más frecuencia en grupo NS 2330 que en grupo placebo, excepto el temblor, que apareció más en placebo.

Los EAs que se relacionaron más con NS2330 fueron: sequedad de boca (12,3%), insomnio (8,8%), disminución de peso (6,5%), estreñimiento

(5,4%), y vértigo (5,0%). Todos fueron más comunes con la dosis mayor, excepto el insomnio que fue más frecuente con dosis de 0,5 mg. Elevación sostenida de TAS en supino se registró en el 5,7% del grupo NS 2330 y ninguno en el grupo placebo, y aumento mantenido de TAD en supino apareció en 2,6% del grupo de tratamiento, pero no en grupo placebo. El 56,2% de sujetos del grupo NS 2330 tenían un aumento de frecuencia cardíaca, al menos 10 latidos por minuto, comparado con el 18,8% de sujetos del grupo placebo.

Presentaron una reducción significativa de peso ($\geq 7\%$) en el 13,4% del grupo NS 2330 comparado con 1,5% de pacientes del grupo placebo. No existieron modificaciones relevantes en los parámetros analíticos.

Discusión

En este estudio, y a las dosis utilizadas, no se objetiva un beneficio significativo en la puntuación total de la escala UPDRS mayor que la obtenida en el grupo placebo. No se conoce el motivo de la falta de beneficio del NS 2330 en los pacientes con EP inicial. Una posibilidad es que las dosis utilizadas sean demasiado bajas, pues la dosis más alta utilizada (1 mg) produce aproximadamente una ocupación del 77% de la DAT y posiblemente pueda necesitarse una mayor ocupación para obtener beneficio clínico. Otra posibilidad es que al inhibir la recaptación de dopamina pueda producirse una disminución de la síntesis y liberación de dopamina, o un incremento del clearance por otros mecanismos. La mejoría significativa observada en la 6ª semana en el grupo de dosis más alta se debería a que las concentraciones de NS 2330 alcanzan una fase de estabilización en sangre y después el beneficio disminuiría por la influencia de mecanismos compensadores. Es posible que ocurra una suprarregulación de la MAO o de la COMT aumentando el metabolismo de la dopamina. Esta hipótesis se apoya en estudios realizados en ratones knockout, donde paralelamente al aumento de dopamina extracelular se objetiva un aumento en los productos de degradación de la COMT. Estos datos podrían indicar que la combinación de un inhibidor central de la COMT al NS 2330 podría aumentar su eficacia.

La inhibición de la recaptación de dopamina aumenta la dopamina extracelular, y produce a su vez una disminución de la síntesis y liberación. La dopamina almacenada a nivel intracelular dependería de la dopamina extracelular recaptada. Esta depleción de los depósitos de dopamina limitaría la efectividad de los inhibidores de la recaptación, especialmente aquellos de larga vida media. En este estudio el NS 2330 a dosis de 1

mg mejora la UPDRS a las 6 semanas, pero el beneficio disminuye posteriormente.

Es posible que los inhibidores de la recaptación tengan un efecto escaso en monoterapia en la EP inicial pero serían más beneficiosos en estadios avanzados. El NS 2330 fue bien tolerado, y los efectos adversos fueron ligeros-moderados. No hubo un EA que motivase con mayor frecuencia el abandono del estudio.

La disminución de peso objetivada en 23,9% de sujetos en el grupo de dosis 1,0 mg comparado al 1,5% de los sujetos del grupo placebo; se relaciona con la inhibición potente de norepinefrina y serotonina. También se encontraron incrementos de la frecuencia cardiaca y elevaciones mantenidas en TAS más frecuentemente con NS 2330 1,0 mg (60,6%, 18,8%, 9,0% y 0).

Efecto de la Quetiapina en pacientes psicóticos con enfermedad de Parkinson. Estudio a doble ciego de tres meses de duración

J. M. Rabey, T. Prokhorov, A. Miniovitz, E. Dobronevsky, C. Klein. *Movement Disorders* 2007; Vol. 22 (3): 313-318

Los pacientes con enfermedad de Parkinson desarrollan síntomas psicóticos entre el 15 y el 40%. Hace unos años, varias drogas antipsicóticas como clozapina, olanzapina y quetiapina (QTP), con pocos efectos adversos extrapiramidales, han sido usadas para la psicosis inducida por drogas. Entre ellas, la Clozapina ha demostrado ser muy efectiva en estudios doble ciego contrastado con placebo y en el manejo a largo plazo de estos pacientes, pero es un fármaco problemático debido a que produce agranulocitosis.

La quetiapina es un antipsicótico atípico, estructuralmente similar a la clozapina, pero sin riesgo de agranulocitosis. El fármaco muestra una baja potencia bloqueando los receptores de dopamina D₂; además, es un antagonista de los receptores serotoninérgicos 5HT-₂, de dopamina D₁, histamina H₁ y receptores adrenérgicos α ₁ y α ₂. La mayoría de los estudios abiertos han mostrado que la quetiapina tiene un efecto beneficioso en el tratamiento de la psicosis inducida por fármacos en pacientes con enfermedad de Parkinson. Sin embargo, la influencia de la Quetiapina en la esfera cognitiva y motora de la enfermedad es controvertida. Además, la coexistencia de demencia y alucinaciones hacen que el resultado del tratamiento sea peor.

En este estudio se evalúa la eficacia de la Quetiapina en 58 pacientes con psicosis durante

tres meses. La psicosis fue definida como la presencia de varias alucinaciones visuales o auditivas y/o delirios que afectaban significativamente a la calidad de vida del paciente. De los 58 pacientes, la mayoría, 46 (80%), sufrían de varios síntomas psicóticos consistentes en delirio de persecución, infidelidad, etc., combinado con alucinaciones visuales, ideas delirantes, problemas de conducta y sueños vívidos. Sólo 12 pacientes (20%) tenían únicamente alucinaciones visuales aterradoras. Todos los pacientes puntuaron 4 o más en el Clinical Global Impresión Scale (CGIS). El 50% (29 pacientes) tenía demencia según la DSM-IV y la MMSE.

A los pacientes se les mantuvo la misma medicación dopaminérgica y colinérgica durante el estudio. El primer objetivo fue valorar la eficacia de la Quetiapina mediante las escalas Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) y la CGIS. Objetivos secundarios: evaluar cambios motores mediante la UPDRS motora, la función cognitiva usando el MMSE y el estado de ánimo con la Hamilton Rating Scale for Depresión (HAM-D); para la somnolencia diurna se usa la Epworth Sleepiness Store (ESS). Se llevó un registro de efectos adversos. De los 58 pacientes que iniciaron el estudio (30 Quetiapina y 29 placebos) completaron el estudio 32, 15 de 30 en QTP y 17 de 29 en el grupo placebo. Se inició tratamiento con dosis de 12,5 mg/día al acostarse, la subida fue escalonada a lo largo de cuatro semanas, y la dosis hasta que desaparecieron los síntomas o la limitaron los efectos secundarios.

Muchos estudios abiertos han mostrado la eficacia de la Quetiapina en el tratamiento de la psicosis de pacientes con enfermedad de Parkinson, con poco o ningún empeoramiento de los síntomas motores.

En este estudio la Quetiapina a dosis de $119,2 \pm 56,4$ fue bien tolerada pero inefectiva para tratar los síntomas psicóticos de los pacientes con enfermedad de Parkinson. No se han encontrada diferencias significativas en la Brief Psychiatric Rating Scale y en la Clinical Global Impresión Scale entre el grupo tratado con Quetiapina y el grupo placebo; en la Hamilton Rating Scale tampoco hay diferencia. Por el contrario, hay aumento de los efectos secundarios, como la somnolencia, en el grupo de Quetiapina, lo que obligó a dos pacientes a suspender el tratamiento y retirarse del estudio.

Los autores creen que el mal resultado del tratamiento con Quetiapina es debido a la severidad de los síntomas psicóticos de estos pacientes y el número reducido de ellos.

Abordaje multidisciplinar de la espasticidad

Miquel Aguilar Barberá,
Pilar Quilez Ferrer

Unidad de Trastornos de Movimiento.

*Servicio de Neurología. Hospital Mutua de Terrassa.
Terrassa (Barcelona).*

RESUMEN. La espasticidad es un síndrome motor prevalente. Causas frecuentes son el ictus, la esclerosis múltiple, los traumatismos craneoencefálicos, la patología espinal y parálisis cerebral infantil. La espasticidad suele ser problemática, su evaluación debe ser completa y sistemática. El tratamiento es multidisciplinar, requiere conocimiento y arte. La aproximación terapéutica adecuada obliga a educar e informar al paciente y a su familia, pactar los objetivos del tratamiento y dar apoyo psicológico. El tratamiento debe ser sintomático y preventivo, combinando estrategias y recomendaciones avaladas por evidencia científica.

Palabras clave: *antiespásticos orales, baclofén, esclerosis múltiple (EM), espasticidad, ictus, parálisis cerebral, pregabalina, rehabilitación, tizanidina, toxina botulínica A (TxB-A).*

ABSTRACT. Spasticity is a frequent motor syndrome. Stroke, multiple sclerosis, brain injury, spinal cord injury, and cerebral palsy are prevalent causes. Spasticity may be problematic, its evaluation must be complete and systematic. Multidisciplinary approach need art and knowledge. Patient and caregiver information, education, objectives consensus and support are obligate. Spasticity treatment is symptomatic and preventive, with evidence-based medicine recommendations, and combine different strategies.

Key words: *oral anti-spasticity medication, baclofen, multiple sclerosis (MS), spasticity, stroke, cerebral palsy, pregabalin, rehabilitation, tizanidine, botulinum toxin type A (BTX-A).*

Correspondencia

Miquel Aguilar Barberá
Servicio de Neurología – Mutua de Terrassa – Castell, 25
08222 Terrassa (Barcelona)
E-mail: miquelaguilar@mutuaterrassa.es

Aquellos neurólogos especialmente dedicados al manejo del ictus, la esclerosis múltiple (EM), los trastornos del movimiento y otros procesos neurodegenerativos, así como los neuropediatras que atienden a niños con secuelas de parálisis cerebral infantil deben estar particularmente familiarizados con la identificación y manejo terapéutico de la espasticidad. Otras especialidades médicas y quirúrgicas, como los rehabilitadores, neurocirujanos y cirujanos ortopédicos deberán participar en su abordaje multidisciplinar junto a fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales y técnicos de ortopedia¹.

La espasticidad se define como una hiper-tonía en la que el aumento de los reflejos tónicos de estiramiento dependen de la velocidad. Su aparición es debida a la lesión de la vía corticoespinal en algún punto de su trayecto. La topografía de la lesión caracteriza el patrón de espasticidad. La localización cerebral afecta a los músculos antigravitatorios y se presenta con flexión de la extremidad superior y extensión de la pierna, pero si la lesión es medular predomina la flexión y aducción. La espasticidad es un fenómeno dinámico que varía con el reposo y la actividad siendo distinta en decúbito, sedestación, bipedestación o con la marcha. Se acompaña de reflejos osteotendinosos vivos. Puede asociarse a debilidad, torpeza, agotamiento fácil, sincinesias, contracturas, bruscas y breves, habitualmente dolorosos².

La prevalencia de la espasticidad es muy alta en algunas patologías. En el ictus se encuentra en el 20-40% de los casos, siendo claramente superior en el ictus hemorrágico. En los traumatismos craneoencefálicos moderados/severos el porcentaje es del 13-20%, y en los pacientes espinales, traumáticos o no, varía entre el 25-78%. En fases avanzadas de la EM la espasticidad está presente en el 84% de los enfermos, y en los niños/adultos con secuelas de PCI es del 70-80%.

Cuando se investiga la prevalencia de espasticidad en algunos grupos de personas con riesgo se identifican problemas focales subsidiarios de ser tratados y con ellos mejorar la postura, la facilidad de vestirse, la higiene, mejorar la posición en la silla de ruedas, mejorar la deambulación y las transferencias¹.

La espasticidad puede combinarse con otras hipertonías como la distonía, el oposicionismo y la rigidez. Una experta evaluación permitirá plantear el abordaje terapéutico adecuado. La rigidez es independiente de la velocidad, es continua o interrumpida por temblor con el signo de la rueda dentada (Tabla I). El oposicionismo puede ser debido al compromiso de los circuitos fronto-subcorticales. La distonía es la resultante de la contracción simultánea de músculos agonistas y

antagonistas y se traduce en movimientos y posturas abigarradas.

La presencia de espasticidad tiene ventajas e inconvenientes (Tabla II). La mayoría de los casos plantea problemas de postura, dolor, y de realización de las actividades de la vida diaria, dificulta la rehabilitación, interfiere en el sueño y altera en definitiva la calidad de vida del paciente y del cuidador.

La evaluación de la espasticidad debe ser completa y sistemática. La exploración neurológica básica centrada en el tono, fuerza y reflejos. Se han de utilizar escalas de evaluación rápida, sencillas, válidas, de amplio uso, que nos permitan cuantificar la espasticidad y comparar los resultados de los distintos tratamientos (Tabla III). Con estudios neurofisiológicos de los reflejos, los potenciales evocados, y con técnicas mecánicas se pueden objetivar de forma más precisa los cambios experimentados.

El tratamiento de la espasticidad requiere conocimientos y arte, debe individualizarse y puede cambiar en cada momento evolutivo, debe basarse en criterios de eficacia, seguridad, tolerancia y eficiencia. Es un tratamiento sintomático con objetivos y expectativas realistas y pactadas. Paciente, cuidador y terapeuta han de conocer los beneficios esperables, así como los riesgos o complicaciones que pueden aparecer (Tabla IV). Se pretende reducir el tono, aumentar los ángulos articulares, mejorar la capacidad funcional, aliviar el dolor, dar comodidad, facilitar los cuidados, reducir la carga del cuidador y mejorar la calidad de vida de ambos.

La mayoría de los pacientes diagnosticados de espasticidad son subsidiarios de ser tratados, sobre todo si es severa. Los tratamientos utilizados por orden de frecuencia son la rehabilitación física y terapia ocupacional, la aplicación de toxina botulínica A (TxB-A), los fármacos orales, el baclofén intratecal, la neurocirugía y la cirugía ortopédica¹.

Las estrategias que combinan distintos tratamientos son las más habituales^{3,4}.

Hay muchos tratamientos para mejorar la espasticidad; pueden utilizarse solos, aunque habitualmente se combinan eligiendo en cada caso las opciones y técnicas más apropiadas (Tabla V).

Información y educación

El paciente y sus cuidadores deben ser informados sobre la espasticidad, sus ventajas e inconvenientes y los problemas detectados. A través del interrogatorio se ha de esclarecer la verdadera relevancia de la espasticidad para el paciente y sus cuidadores. Establecer a continuación un

TABLA I Diagnóstico diferencial entre espasticidad y rigidez

Espasticidad	Rigidez
- Aparece en la extensión muscular	- Se manifiesta ya en el reposo
- Signo de Babinski	- No signo de Babinski
- Reflejos tendinosos exaltados	- Reflejos tendinosos normales
- Lesión en el neuroeje	- Lesión en ganglios basales
- ES en flexión y aducción	- Flexión de tronco
- EI en extensión; flexionadas y en aducción	- Flexión de extremidades

TABLA II Ventajas e inconvenientes de la espasticidad

Aspectos positivos / ventajas	Aspectos negativos / inconvenientes
- Mejora de las transferencias	- Interfiere la rehabilitación
- Ayuda a la bipedestación	- Dificulta las actividades de la vida diaria
- Permite la deambulaci3n	- Interfiere la actividad muscular voluntaria
- Contrarresta la debilidad	- Provoca dolor y espasmos musculares
- Previene la atrofia muscular	- Puede ser causa de fracturas
- Previene la descalcificaci3n 3sea	- Dec3bito en la piel
- Disminuye el edema	- Alteraci3n en el control de la micci3n
- Disminuye el riesgo de trombosis venosa profunda	- Posturas y marcha anormal
- Retirada de las extremidades ante los est3mulos nocivos	- Problemas de higiene
	- Alteraci3n del sueo por los espasmos
	- Favorece las deformidades osteoarticulares
	- Disinergia en el m3sculo detrusor y los esf3nteres

TABLA III Evaluaci3n de la espasticidad y sus consecuencias

Concepto	M3todo de evaluaci3n
- Tono muscular	- Escala de Ashworth (0-4)
- Movilidad articular	- Evaluar los 3ngulos con el goni3metro
- Control motor	- Escala de Brunnstrom
- Capacidad funcional	- Escala del FIM o la Escala de Barthel)
- An3lisis de la marcha	- Observacional - Laboratorio
- Espasmos musculares	- Escala de espasmos (0-4)
- Dolor	- Escala anal3gica (0-10)
- Higiene	- 3ndice de higiene
- Valoraci3n global subjetiva	- (-4 = agravamiento 0= No cambio +4= mejor3a)
- Valoraci3n de los objetivos pactados	- Un porcentaje 0-100%

plan de abordaje terapéutico que debe discutirse hasta llegar al consenso. Los consejos y recomendaciones generales para el control del dolor, postura y la higiene de la piel deben explicarse cuidadosamente. El cuidador o el propio paciente han de participar en el tratamiento, asegurando un correcto cumplimiento de fármacos y dosis, ejercicios, ferulación y ortesis. En algunos casos es aconsejable que aprendan técnicas sencillas que pueden realizarse en casa, como estiramientos, y que pueden optimizar la terapia.

Rehabilitación

Es fundamental en la espasticidad. Siempre debe estar presente desde el inicio y a lo largo de todo el proceso, sola o combinada con otras opciones. Utiliza técnicas apoyadas en el movimiento, con estiramientos y ejercicios activos facilitados; posicionamientos con ortesis o ferulación progresiva, y reeducación motora. Sus objetivos específicos son el mantenimiento y la mejora del balance articular y la movilidad activa, mejorar el control motor, inhibir el tono muscular, mejorar la posición y favorecer la colocación de las férulas, disminuir el dolor y evitar deformidades secundarias.

La rehabilitación debe iniciarse lo antes posible. Hay una serie de terapias físicas que solas o combinadas pueden favorecer la rehabilitación. Son tratamientos preparatorios, seguros, que sirven para dar confort y para obtener relajación.

Crioterapia: se aplica frío. Su efecto es breve, dura de 20 a 30 minutos, y depende del tiempo de tratamiento y de la extensión de la superficie aplicada.

Anestesia tópica, con xilocaína o benzocaína: en forma de spray, pomada o gel. Los resultados muy cortos y variables.

Termoterapia: con el calor neutro, bolsas de calor o parafina se produce aumento del flujo sanguíneo, relajación, alivio del dolor y disminución de la actividad fusimotora eferente. Se consigue un efecto general en piscina o tanque de Hubbard a temperatura de 37°C a 40°C.

Ultrasonidos: aumentan la extensibilidad tendinosa y se obtiene su máxima efectividad si se combinan con estiramientos.

Estimulación eléctrica: favorece la inhibición recíproca. Puede utilizarse la estimulación eléctrica funcional (FES), la estimulación eléctrica transcutánea (TENS) y la estimulación eléctrica neuromuscular (NMES).

Biofeedback: con electrodos de superficie, se recogen señales visuales o auditivas, que el paciente debe intentar modificar a través de la relajación.

TABLA IV Objetivos del abordaje integral de la espasticidad

<ul style="list-style-type: none"> - Prevención de la espasticidad y de sus complicaciones - Mejorar la función: <ul style="list-style-type: none"> • Marcha • Movilidad • Postura • Sedestación • Manejo de la silla de ruedas y transferencias • Relaciones sexuales - Mejora de la calidad de vida y del confort: <ul style="list-style-type: none"> • Dolor • Calidad del sueño 	<ul style="list-style-type: none"> - Facilitar las curas y actividades de la vida diaria: <ul style="list-style-type: none"> • Higiene • Vestido • Alimentación - Prevenir y tratar las complicaciones músculo-esqueléticas: <ul style="list-style-type: none"> • Contracturas • Subluxaciones • Úlceras por presión - Mejorar la estética: <ul style="list-style-type: none"> • No precisar zapatos especiales - Favorecer la adaptación de la ortesis
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

TABLA V Opciones de tratamiento de la espasticidad

Tratamiento	Opciones
<ul style="list-style-type: none"> - Información. Educación - Rehabilitación: <ul style="list-style-type: none"> • Terapia física • Fisioterapia - Ortesis y ferulación - Fármacos por vía oral: <ul style="list-style-type: none"> • Diazepam • Baclofén • Tizanidina • Dantrolene • Clonidina • Pregabalina • Cannabinoides - Aplicación local de Toxina Botulínica (TxB-A; TxB-B) 	<ul style="list-style-type: none"> - Cirugía ortopédica correctora - Neurocirugía ablativa: <ul style="list-style-type: none"> • Neurotomía selectiva • Rizotomía selectiva - Neurocirugía conservadora: <ul style="list-style-type: none"> • Estimulación Espinal • Estimulación Cerebral Profunda (ECP) • Estimulación Cortical Cerebelosa (ECC) • Bomba de baclofén • Bomba de clonidina - Estimulación Magnética Transcranial repetitiva (EMTr) - Soporte emocional

Movilizaciones pasivas y estiramientos mantenidos: programa de fisioterapia con posturas inhibitorias, movilizaciones pasivas y estiramientos manuales o mecánicos con tracciones o férulas.

Posturas antiespásticas: refuerzan las posturas de inhibición, relajan el tono muscular, ayudan a mantener el recorrido articular, a prevenir el dolor y las escaras.

Bipedestación: estiramiento pasivo de los flexores de la cadera, rodillas, tobillos, y ofrece la posibilidad de contraer los músculos extensores contra gravedad. Se utilizan bipedestadores o planos inclinados.

Supino: es la posición de descanso habitual; puede producir un aumento del tono extensor. Se utiliza un supino modificado con algunos grados de flexión, abducción y rotación externa de caderas.

Otros: vibraciones mecánicas, masajes, pre-soterapia, laserterapia, acupuntura.

Fármacos por vía oral

Están indicados cuando la espasticidad es un fenómeno generalizado clínicamente relevante, y también puede ser efectivo en problemas más focales. El objetivo es reducir la excitabilidad refleja espinal, reduciendo la liberación de neurotransmisores excitadores o potenciando la actividad de los inhibidores. Es recomendable iniciar la pauta con un solo fármaco a dosis bajas, subirla lentamente en función de la respuesta terapéutica y tolerancia⁵. Si se alcanzan dosis máximas y el beneficio es parcial pueden combinarse varios fármacos, bajo un estricto control de la eficacia/seguridad. Si se decide suprimir un tratamiento deberá hacerse de forma progresiva, ya que si es brusca puede provocar un rebote con aumento de la espasticidad⁶. Es necesario monitorizar los posibles efectos adversos y extremar el control hepático de forma periódica. Los fármacos más utilizados son^{7,8,9}:

Baclofén: inhibidor gabaérgico a nivel espinal, estimula los receptores Gaba-B. Las dosis iniciales han de ser de 5-15 mg/día y las máximas recomendadas alcanzan los 80-150 mg/día. Se administra repartido en tres tomas al día. En los niños la dosis es de 1-1,5 mg/kg/día. Sus efectos adversos son la debilidad muscular, sedación, fatiga, vértigos, náuseas, mareos, confusión, hipotensión, diarrea, cefalea, euforia, depresión, alucinaciones, ataxia, disuria y retención urinaria.

Diazepan: inhibidor gabaérgico a nivel espinal, actúa sobre los receptores Gaba-A. Dosis iniciales de 2-10 mg/día repartido en tres o cuatro dosis. La máxima recomendada de 60 mg/día. En los niños a 0,12-0,8 mg/kg/día y como máximo 40 mg/día. Efectos adversos: sedación, amnesia, debilidad, cefalalgia, visión borrosa, vértigo, náuseas, vómitos, falta de coordinación y depresión.

Tizanidina: agonista adrenérgico alfa-2 de acción central corta. Inhibición presináptica de las motoneuronas. Disminuye la actividad presináptica de las interneuronas excitadoras. La dosis inicial es de 2-4 mg/día, y las máximas recomendadas de 36 mg/día administrada en tres tomas. Efectos adversos: xerostomía, sedación, somnolencia, astenia, mareos, hipotensión, bradicardia, alucinaciones visuales, delirios, aumento de las transaminasas, insuficiencia hepática y boca seca.

Clonidina: agonista parcial de los receptores alfa2 adrenérgicos con acción a nivel de núcleos del tracto solitario, ventrolateral, locus ceruleus y médula espinal. Reduce la actividad simpática al reducir la liberación de norepinefrina. La dosis inicial es de 0,1 mg/día, con una dosis máxima recomendada de 0,2-0,6 mg/día. Efectos adversos: bradicardia, hipotensión, sequedad de boca,

somnolencia, estreñimiento, vértigo, depresión, náuseas, anorexia, cefalea, fatiga y prurito. No debe asociarse a tizanidina.

Dantrolene: es un derivado de la hidantoína, bloquea la liberación de Ca del retículo sarcoplásmico y produce una disminución de la contracción del músculo esquelético. La dosis inicial es de 25-50 mg/día y la máxima recomendada es de 100-400 mg/día repartido en tres/cuatro tomas al día. En los niños la dosis es de 0,5-3 mg/kg/día hasta un máximo de 100 mg/día. Efectos adversos: hepatotoxicidad, debilidad muscular, sedación, vértigo, fatiga, náuseas, diarrea y rash cutáneo.

Pregabalina: es un análogo del GABA. La dosis inicial es de 75 mg. en dos tomas al día, la dosis máxima recomendada es de 300 mg. en dos tomas al día. Mejoran el 60% de los casos. Efectos adversos: la somnolencia e irritabilidad.

Canabinoides sintéticos: Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) (Sativex) y la nabilona han demostrado ser útiles en la espasticidad espinal, reduciendo el tono, mejorando la movilidad y reduciendo el dolor^{10,11}. La THC se emplea, en paciente con EM y espasticidad, a dosis bajas de 15-20 mg/día, que pueden aumentar hasta 43 mg.^{12,13} Se ha descrito teratogénesis en el desarrollo fetal (14).

Aplicación local de toxina botulínica: la TxB-A y la TxB-B son útiles en el tratamiento de la espasticidad. Las diferentes formulaciones de TxB-A son de eficacia muy parecida, se diferencian en su pureza y estabilidad^{15,16}. Son una opción terapéutica muy recomendable en los diferentes trastornos del movimiento¹⁷.

La administración intramuscular de TxB-A es de elección de la espasticidad focal y en los problemas focales de la espasticidad generalizada^{18,19}. La TxB-A bloquea la liberación de acetilcolina en la sinapsis, provoca denervación química transitoria y debilidad. Los efectos son dosis dependientes, aparecen a los 7-10 días, y su efectividad máxima se prolonga de 2 a 4 meses. Se aplica en el vientre muscular cerca del punto motor, la diana se alcanza con experiencia y palpación del músculo, y en situaciones de compleja identificación puede ayudarse de la neuroimagen (ecografía, tomografía axial computarizada) o de electromiografía/neuroestimulación. La dosis de TxB-A debe individualizarse para cada músculo en función de su participación en el proceso, su tamaño y características propias. Se recomienda no superar una dosis de 400 UI para Botox y Xeomin y de 1500 UI para Dysport. Deben espaciarse los intervalos de tratamiento unos 3 meses. Antes de tratar con TxB-A es necesario informar al paciente sobre el procedimiento, sus beneficios, y

los posibles efectos adversos. Es muy importante definir con claridad los objetivos, planificar el tratamiento y comentar las medidas de rehabilitación complementarias (ejemplo: estiramientos, ortesis, ferulación).

La TxB-A disminuye el tono muscular, mejora el dolor y facilita la labor del cuidador; es menos eficaz en la mejora de la capacidad funcional y del control motor. El beneficio global subjetivo dependerá de las expectativas y de la consecución de los objetivos. La TxB-A es un fármaco seguro con muy pocos efectos adversos. Para optimizar el efecto terapéutico de la TxB-A es necesario asociarla a un programa de rehabilitación con estiramientos de los grupos musculares tratados y potenciación de los músculos antagonistas²⁰. La colocación de férulas puede optimizar el tratamiento²¹.

La TxB-A ha demostrado su eficacia y seguridad en niños con PCI, y evita complicaciones si se utiliza de forma precoz²²⁻²⁵. En el adulto existe amplia experiencia en la espasticidad post-ictus donde se afecta de forma predominante la musculatura antigravitatoria (flexora de la extremidad superior y la extensora de la extremidad inferior). Es más efectiva y barata que los fármacos orales²⁶. La satisfacción con el tratamiento, y la calidad de vida mejora con su uso prolongado²⁷⁻³⁰. La TxB-B a dosis de 10.000 unidades es un tratamiento alternativo que ha demostrado su utilidad en los pacientes adultos con espasticidad post-ictus, su efecto es menos duradero que el de la TxB-A, y aparece, con frecuencia, sequedad de boca duradera^{31, 32}. La TxB-A es segura y efectiva en el tratamiento focal de la espasticidad³³.

La TxB-A y la TxB-B están contraindicadas en la miastenia gravis, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, o en los pacientes que reciben aminoglucósidos. La TxB-A mantiene su eficacia durante años. Hay pocas personas no respondedoras de inicio o que se hacen resistentes debido posiblemente a la creación de anticuerpos.

Bloqueos neuromusculares: se utiliza una solución de fenol al 2-10% (acuosa, salina o en glicerol). Debe aplicarse exclusivamente en nervios motores con muy pocas fibras sensitivas, que se pueden localizar correctamente con la ayuda de la electromiografía/neuroestimulación o con ultrasonidos³⁴. La neurolisis está indicada en la contractura en flexión del codo (nervio musculocutáneo); en el pie equino-varo y en los dedos en garra (nervio tibial); en los aductores en la PCI (nervio obturador). El beneficio se obtiene de forma rápida, el efecto es potente y su duración varía en uno a 36 meses. Es una técnica segura, con pocas complicaciones, siendo la

más preocupante el dolor neuropático y de manejo difícil.

Neurocirugía intervencionista: las técnicas neuroquirúrgicas son una opción en el tratamiento de la espasticidad severa. Debe seleccionarse la técnica más adecuada ajustada a la valoración individual de cada caso. Hay técnicas destructivas que provocan una lesión irreversible; entre ellas, destacan las clásicas neurotomías selectivas, las rizotomías, y las técnicas de microcirugía con estimulación intraoperatoria. Otras técnicas son más conservadoras y de utilización cada vez más frecuente. Son la estimulación cerebral profunda (ECP), la estimulación espinal, la estimulación cortical del cerebelo (ECC); y la administración intratecal de fármacos a través de una bomba que permite una infusión continua.

Rizotomía posterior selectiva (RPS): consiste en cortar algunas fibras nerviosas sensoriales de la raíz del nervio. Se realiza en el punto donde aquellas, procedentes del músculo, alcanzan la médula espinal. Puede aplicarse a nivel dorsal, lumbar y sacro. Es un procedimiento seguro, eficaz, y de efecto prolongado

Estimulación cerebral profunda (ECP): a nivel del brazo posterior de la cápsula interna ha demostrado una mejoría del dolor y de la espasticidad que se mantiene eficaz durante años^{35, 36}.

Estimulación cortical cerebelosa (ECC): activando las células de Purkinje e inhibiendo los núcleos cerebelosos profundos, son efectivos para reducir la espasticidad, fundamentalmente la axial^{37, 38}.

Estimulación espinal: actúa sobre el cordón espinal posterior y ejerce un efecto de inhibición, y reduce con ello la espasticidad y el dolor.

Bomba de baclofén: la infusión intratecal de baclofén (ITB) es el tratamiento más efectivo para la espasticidad generalizada. Se utiliza, como tercera opción, si no hay respuesta suficiente, a la rehabilitación, a los fármacos antiespásticos orales, o a la combinación de ambos, o cuando aparecen efectos indeseables que limitan su uso.

La respuesta a la ITB es rápida, dosis dependiente. Deberá incrementarse la dosificación, de menos a más, ajustándola en función del binomio beneficio/seguridad.

Con la ITB se reduce la hipertonia, disminuye los espasmos, mejora el dolor, aumenta el confort, la capacidad funcional y la movilidad, y se reduce el coste global del tratamiento de la espasticidad^{39, 40}.

La ITB está indicada en pacientes muy limitados que permanecen todo el día en la silla de ruedas o en la cama, con problemas de higiene y de dolor. También debe usarse en personas que conservan la capacidad de moverse, y en los

que la ITB les puede ayudar a ganar funcionalidad y autonomía. La mejoría de la espasticidad no depende de la causa⁴¹. Puede utilizarse incluso en mujeres embarazadas⁴².

Los efectos adversos que se presentan con la ITB están ligados al fármaco: constipación, fatiga, sedación, disfunción sexual, o son debidos a problemas en la técnica, relacionados con el catéter o la bomba⁴³. En el 10-15% de los casos las complicaciones son graves, precisando incluso del ingreso en las unidades de cuidados intensivos⁴⁴. No todos los pacientes toleran la ITB⁴⁵.

Bomba de clonidina: la infusión intratecal de clonidina ha demostrado ser útil en el tratamiento de la espasticidad en casos muy seleccionados. Faltan series amplias que avalen su utilización⁴⁶.

Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr): permite la modulación de la excitabilidad intracortical y puede afectar con ello el control descendente de la excitabilidad espinal, facilitando los reflejos espinales monosinapticos a través de la inhibición de las proyecciones corticoespinales⁴⁷. La EMTr, estimulando la corteza sana o el lado lesionado, permite modificar la plasticidad cerebral, aumentar la movilidad y reducir la espasticidad, en los pacientes que han sufrido un ictus o aquellos afectados de EM^{48, 49}. Su eficacia aumenta si se complementa con un programa dirigido a movilizar la extremidad afectada⁵⁰. El beneficio de la EMTr se prolonga más allá de la aplicación del tratamiento⁵¹.

Soporte psicológico: la espasticidad, sea de origen cerebral o espinal, es un proceso crónico, dinámico y cambiante que puede generar problemas de diferente intensidad y tipología. Cualquiera que sea su etiología exige al afectado y a su cuidador un esfuerzo de afrontamiento y adaptación. En muchas ocasiones, la espasticidad no es un fenómeno único sino que coincide con otras circunstancias que agravan aún más el proceso y su aceptación. Son frecuentes la ansiedad, y la depresión, como patologías asociadas. Es conveniente valorar en cada caso los efectos del impacto bio-psico-social y aportar el soporte psicológico adecuado⁵².

La espasticidad influye también en el vaciado de la vejiga, se acompaña de trastornos autonó-

micos, interfiere en la sexualidad y la fertilidad, y puede acompañarse de alteraciones en la piel. La espasticidad contribuye a alterar de forma global el estado de salud del paciente, su bienestar y la calidad de vida.

Grados de evidencia y recomendación de las diferentes estrategias de tratamiento en la espasticidad

Para evaluar la evidencia científica de los distintos tratamientos aplicados a la espasticidad aún existen pocas series amplias, randomizadas, estudiadas de forma homogénea y comparativa, con evaluadores ciegos que permitan ser más objetivos. Hay publicaciones con pocos casos, observacionales, y de limitado valor para sacar de ellos evidencia suficiente que permita su recomendación. Existe variabilidad en el tipo de tratamiento, simple o combinado, en las dosis, duración y frecuencia de las sesiones.

La máxima evidencia de efectividad y recomendación de tipo A, para la espasticidad focal o con problemas focales, corresponde a la aplicación de TxB-A. Se recomiendan fármacos antiespásticos orales (baclofén, tizanidina, dantrolene) en un grado B, controlando los efectos adversos que puedan aparecer. La administración de baclofén intratecal ha demostrado su gran utilidad y existe un grado de recomendación tipo B. La rehabilitación con la fisioterapia y la utilización de ortesis aplicadas para corregir posturas anómalas alcanza un grado de recomendación C. En las diferentes técnicas neuroquirúrgicas más invasivas el balance beneficio/riesgo es más controvertido, y deberá individualizarse cada caso en función de la severidad del proceso y de la experiencia y seguridad que aporte el equipo. La cirugía ortopédica, empleada en los niños con espasticidad, es una opción de tercer nivel supeditada a la respuesta obtenida con la combinación de rehabilitación y fármacos (orales y/o toxina botulínica). El tratamiento de la espasticidad es efectivo, sobre todo si se realiza en equipo, con una evaluación multidisciplinar, y con una selección adecuada de los objetivos. Es un acto médico que precisa aptitud, arte e imaginación.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Pfister AA, Roberts AG, Taylor HM, Noel-Spaudling S, Damian MM, Charles PD. Spasticity in adults living in a developmental center. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1808-1812.
- 2.- Vivancos F, Pascual-Pascual SI, Nardi J, Miquel F, de Miguel I, Martínez MC, Martínez I, Lanzas G, Garreta R, García-Ruiz PJ, García-Bach M, García V, Bori I, Aguilar M; Spanish Group on Spasticity.

- Guía de tratamiento de la espasticidad. *Rev Neurol* 2006; 50: 101-105.
- 3.- Gill CE, Andrade EO, Blair CR, Taylor HM, Charles D. Combined treatment with BTX-A and ITB for spasticity: case report. *Tenn Med* 2007; 100: 41-42.
 - 4.- Dai A. Potentiation of botulinum toxin type A with oral anti-spasticity medications in the management of focal spasticity. *J Rehabil Med* 2007;39: 189.
 - 5.- Kita M, Goodkin DE. Drugs used to treat spasticity. *Drugs* 2000; 59: 487-495.
 - 6.- Stien R, Nordal HJ, Oftedal SI, Slettebø M. The treatment of spasticity in multiple sclerosis: a double-blind clinical trial of a new anti-spastic drug tizanidine compared with baclofen. *Acta Neurol Scand* 1987; 75: 190-194.
 - 7.- Kamen L, Henney HR 3rd, Runyan JD. A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 425-439.
 - 8.- Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, Brunner RM. Prospective assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 1155-1163.
 - 9.- Bradley LJ, Kirker SG. Pregabalin in the treatment of spasticity: A retrospective case series. *Disabil Rehabil* 2007; 11: 1-3.
 - 10.- Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N, Berger JM, Grotenhermen F, Brenneisen R, Mäder M. The treatment of spasticity with Delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2007; 45: 551-562.
 - 11.- Villan S. Use of Delta9-tetrahydrocannabinol in the treatment of spasticity in spinal cord injury patients. *Spinal Cord* 2008; 46: 460.
 - 12.- Smith PF. Symptomatic treatment of multiple sclerosis using cannabinoids: recent advances. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 1157-1163.
 - 13.- Wissel J, Haydn T, Müller J, Brenneis C, Berger T, Poewe W, Schelosky LD. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol* 2006; 253: 1337-1341.
 - 14.- Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A; UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised. *Lancet* 2003; 362: 1517-1526.
 - 15.- Wohlfarth K, Müller C, Sassin I, Comes G, Grafe S. Neurophysiological double-blind trial of a Botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 86-94.
 - 16.- Jost WH, Col A, Brinkmann S, Gomes G. Efficacy and tolerability of a botulinum toxin type A free of complexing proteins (NT 201) compared with commercially available botulinum toxin type A (BOTOX) in healthy volunteers. *J Neural Transm* 2005; 112: 905-913.
 - 17.- Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70: 1699-1706.
 - 18.- Aguilar-Barberà M, Bori-Fortuny I, García-Aymerich V, García-Ruiz Espiga PJ, Garreta-Figuera R, Herrera-Galante A, Lanzas-Melendo G, de Miguel-León I, Miquel-Rodríguez F, Pascual-Pascual SI, Póo P, Vivancos-Matellano F. Guías sobre tratamiento de la espasticidad con toxina botulínica A. *Rev Neurol* 2004; 38: 971-978.
 - 19.- Das TK, Park DM. Botulinum toxine in treating spasticity. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 43: 401-403.
 - 20.- Cardoso E, Pedreira G, Prazeres A, Ribeiro N, Melo A. Does botulinum toxin improve the function of the patient with spasticity after stroke? *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65: 592-595.
 - 21.- Marshall S, Teasell R, Bayona N, Lippert C, Chundamala J, Villamere J, Mackie D, Cullen N, Bayley M. Motor impairment rehabilitation post acquired brain injury. *Brain Inj* 2007; 21: 133-160.
 - 22.- Pascual-Pascual SI, Herrera-Galante A, Póo P, García-Aymerich V, Aguilar-Barberà M, Bori-Fortuny I, García-Ruiz PJ, Garreta-Figuera R, Lanzas-Melendo G, de Miguel-León I, Miquel-Rodríguez F, Vivancos-Matellano F; Grupo Español de Espasticidad. Guías para el tratamiento de la espasticidad en el Niño. *Rev Neurol* 2007; 44: 303-309.
 - 23.- Bjornson K, Hays R, Graubert C, Price R, Won F, McLaughlin JF, Cohen M. Botulinum toxin for spasticity in children with cerebral palsy: a comprehensive evaluation. *Pediatrics* 2007; 120: 49-58.
 - 24.- Friedman A, Diamond M, Johnston MV, Daffner C. Effects of botulinum toxin A on upper limb spasticity in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil* 2000; 79: 53-59.
 - 25.- Bakheit AM. Botulinum toxin in the management of childhood muscle spasticity: comparison of clinical practice of 17 treatment centres. *Eur J Neurol* 2003; 10: 415-419.
 - 26.- Ward A, Roberts G, Warner J, Gillard S. Cost-effectiveness of botulinum toxin type a in the treatment of post-stroke spasticity. *J Rehabil Med* 2005; 37: 252-257.
 - 27.- Elovic EP, Brashear A, Kaelin D, Liu J, Millis SR, Barron R, Turkel C. Repeated treatments with botulinum toxin type a produce sustained decreases in the limitations associated with focal upper-limb

- poststroke spasticity for caregivers and patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 799-806.
- 28.- Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, Gibson J, Mordaunt JM, Monaghan EP. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1996; 46: 1306-1310.
 - 29.- Bakheit AM, Pittock S, Moore AP, Wurker M, Otto S, Erbguth F, Coxon L. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol* 2001; 8: 559-565.
 - 30.- Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB, Poewe W, Wissel J, Muller J, Benecke R, Collin C, Muller F, Ward CD, Neumann C. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke* 2000; 31: 2402-2406.
 - 31.- Brashear A, McAfee AL, Kuhn ER, Ambrosius WT. Treatment with botulinum toxin type B for upper-limb spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 103-107.
 - 32.- Brashear A, McAfee AL, Kuhn ER, Fyffe J. Botulinum toxin type B in upper-limb poststroke spasticity: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 705-709.
 - 33.- Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 18.
 - 34.- Lee J, Lee YS. Percutaneous chemical nerve block with ultrasound-guided intraneural injection. *Eur Radiol* 2008; 18: 1506-1512.
 - 35.- Patwardhan RV, Minagar A, Kelley RE, Nanda A. Neurosurgical treatment of multiple sclerosis. *Neurol Res* 2006; 28: 320-325.
 - 36.- Franzini A, Cordella R, Nazzi V, Broggi G. Long-term chronic stimulation of internal capsule in poststroke pain and spasticity. Case report, long-term results and review of the literature. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008; 86: 179-183.
 - 37.- Schvarcz JR, Sica RE, Morita E. Chronic self-stimulation of the dentate nucleus for the relief of spasticity. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1980; 30: 351-359.
 - 38.- Galanda M, Nádvornik P, Fodor S. Stereotactic approach to therapeutic stimulation of cerebellum for spasticity. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1980; 30: 345-349.
 - 39.- Nance P, Schryvers O, Schmidt B, Dubo H, Loveridge B, Fewer D. Intrathecal baclofen therapy for adults with spinal spasticity: therapeutic efficacy and effect on hospital admissions. *Can J Neurol Sci* 1995; 22: 22-29.
 - 40.- Dario A, Scamoni C, Bono G, Ghezzi A, Zaffaroni M. Functional improvement in patients with severe spinal spasticity treated with chronic intrathecal baclofen infusion. *Funct Neurol* 2001; 16: 311-315.
 - 41.- Dones I. Intrathecal baclofen for the treatment of spasticity. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 185-188.
 - 42.- Dalton CM, Keenan E, Jarrett L, Buckley L, Stevenson VL. The safety of baclofen in pregnancy: intrathecal therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 571-572.
 - 43.- Saval A, Chiodo AE. Sexual dysfunction associated with intrathecal baclofen use: a report of two cases. *J Spinal Cord Med* 2008; 31: 103-105.
 - 44.- Plassat R, Perrouin Verbe B, Menei P, Menegalli D, Mathé JF, Richard I. Treatment of spasticity with intrathecal Baclofen administration: long-term follow-up, review of 40 patients. *Spinal Cord* 2004; 42: 686-693.
 - 45.- Armstrong RW, Steinbok P, Cochrane DD, Kube SD, Fife SE, Farrell K. Intrathecally administered baclofen for treatment of children with spasticity of cerebral origin. *J Neurosurg* 1997; 87: 409-414.
 - 46.- Middleton JW, Siddall PJ, Walker S, Molloy AR, Rutkowski SB. Intrathecal clonidine and baclofen in the management of spasticity and neuropathic pain following spinal cord injury: a case study. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 824-826.
 - 47.- Valero-Cabré A, Oliveri M, Gangitano M, Pascual-Leone A. Modulation of spinal cord excitability by subthreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in humans. *Neuroreport* 2001 4; 12: 3845-3848.
 - 48.- Málly J, Stone TW. New advances in the rehabilitation of CNS diseases applying rTMS. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 165-177.
 - 49.- Málly J, Dinya E. Recovery of motor disability and spasticity in post-stroke after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Brain Res Bull* 2008; 76: 388-395.
 - 50.- Izumi S, Kondo T, Shindo K. Transcranial magnetic stimulation synchronized with maximal movement effort of the hemiplegic hand after stroke: a double-blinded controlled pilot study. *J Rehabil Med* 2008; 40: 49-54.
 - 51.- Centonze D, Koch G, Versace V, Mori F, Rossi S, Brusa L, Grossi K, Torelli F, Prosperetti C, Cervellino A, Marfia GA, Stanzione P, Marciani MG, Boffa L, Bernardi G. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68: 1045-1050.
 - 52.- Middleton JW, Leong G, Mann L. Management of spinal cord injury in general practice - part 1. *Aust Fam Physician* 2008; 37: 229-233.

Comentarios bibliográficos

► Zonisamide improves motor function in Parkinson disease. A randomized, double blind study

Miro Murata, Kazuzo Hasegawa, Ichiro Kanazawa, The Japan Zonisamide on PD study group.
Neurology 2007; 68: 45-50

Fue de una forma casual la observación que un paciente con enfermedad de Parkinson (EP), al que se había tratado con Zonisamida por convulsiones, había experimentado mejoría motora. Esta mejoría siguió constatándose en un estudio observacional y un estudio doble ciego con un pequeño número de pacientes. Para confirmar esta observación clínica se diseñó un estudio doble ciego aleatorizado multicéntrico. Se incluyen pacientes con EP que muestran una respuesta insuficiente a la levodopa. Se dividen en 4 grupos, tratados respectivamente con placebo, 25, 50 o 75 mg de zonisamida diarios, si bien a todos ellos se les administra placebo durante 2 semanas, antes de la fase de tratamiento, de 12 semanas. Además de la levodopa, los pacientes podían tratarse con cualquier otro medicamento antiparkinsoniano.

El objetivo primario es la modificación de la UPDRS (parte III) basal. Como objetivos secundarios se valoran los cambios en el resto de los apartados de la UPDRS y el tiempo diario en *off* valorado por el paciente. Se reclutan 347 pacientes y terminan el protocolo 279. Hay una mejoría significativa de la parte motora de la UPDRS en el grupo de 25 y de 50 mg de zonisamida. En cuanto al tiempo en *off*, se observa una disminución significativa en los grupos de 50 y 100. No hay diferencias en el resto de las subescalas de la UPDRS. No hay diferencias respecto a los efectos secundarios entre el placebo y los grupos de 25 y de 50. Sí se constatan en el grupo de 100. Finalmente, se aprecia una mejoría de las discinesias respecto al placebo solamente en el grupo de 50. No hay cambios en los otros grupos.

Los autores concluyen que la zonisamida es un tratamiento coadyuvante útil para la mejoría de la función motora en la EP avanzada. Proponen que el mecanismo de acción de la zonisamida es el aumento de los niveles intra y extracelulares de dopamina, fenómeno que se ha observado con dosis de 25 y 50 mg diarios en la rata.

Aunque la muestra del estudio es grande y se constata mejoría significativa tanto en la calidad del estado *on* de los pacientes tratados como en el

número de horas en *off*, el cambio es modesto. En el primer caso, la reducción media es de 6,3 puntos en el mejor grupo, y en el segundo, la reducción media en el mejor grupo es de 1,63 horas. Por tanto, tal vez la utilidad práctica global de este fármaco en el estadio avanzado de la EP sea más bien modesta. Finalmente habría que constatar si el efecto es transitorio o duradero.

► Efectos de la cafeína en el freezing de la enfermedad de Parkinson

Kitawa, et al.
Mov Disorders 2007; 22, 5

El fenómeno de congelación (*freezing*) es un síntoma frecuente en la enfermedad de Parkinson evolucionada. Su evaluación es difícil, dada la variabilidad de manifestaciones clínicas que lo componen. La alteración del sistema dopaminérgico meso-limbo-cortical está implicada en la patofisiología del *freezing*; el núcleo Accumbens contiene receptores D2 y receptores A2A de acción antagonista. El KW6002, fármaco bloqueante A2A, potencia la respuesta de dosis bajas Levodopa. La cafeína es un bloqueante no selectivo de los receptores de adenosina A1 y A2A. En animales de experimentación, dosis bajas de cafeína aumentan la actividad locomotora, mediante el bloqueo de receptores A2A; sin embargo, su administración crónica produce tolerancia.

Se seleccionaron 16 pacientes (13 mujeres y 3 hombres), que cumplían criterios de enfermedad de Parkinson, tratado al menos durante 5 años con Levodopa y con *freezing* de diversos tipos. Tras un periodo de lavado de 2 semanas, se administró 100 mg de cafeína por método de simple ciego, cruzado, durante 2 semanas. Después de cada periodo de dos semanas se evaluó al paciente mediante el examen clínico de la marcha, un test de autoevaluación del *freezing* descrito anteriormente por Giladi, et al. (2000), y dos escalas CGI de respuesta evolutiva global por parte del paciente y médicos. Los autores, siguiendo al mencionado estudio, distinguen tres tipos de congelación: 1) Arrastre de pies con pasos pequeños, fenómeno que presentaban todos los enfermos explorados; 2) Temblor *in situ* durante el bloqueo acompañado de festinación (acortamiento y aceleración del paso), observado especialmente al atravesar espacios estrechos o al final de la marcha; 3) Acinesia total o bloqueo motor completo.

Los 9 pacientes con acinesia total mejoraron, mientras que los enfermos con temblor *in situ* (*trem-*

bling in place) no lo hicieron. El tipo de *freezing* que mejoró con la cafeína fue el tipo bloqueo motor o acinesia total. El efecto beneficioso de la cafeína se desvaneció en unos meses; el lavado de ingesta de cafeína durante 2 semanas revirtió la tolerancia de nuevo. Los pacientes fueron observados durante 18 meses sin que se observaran cambios de la respuesta terapéutica descrita.

Todos los pacientes presentaron arrastre de los pies con pasos cortos. La acinesia total y el temblor *in situ* son tipos de *freezing* distintos y presentan una respuesta terapéutica a la cafeína claramente diferenciada: la administración de 100 mg de cafeína mejora únicamente la acinesia total del *freezing*. Tanto en los animales de experimentación como en humanos se observa una tolerancia de la respuesta terapéutica al cabo de pocos meses que revierte tras dos semanas de supresión de cafeína.

El escaso número de la muestra, el corto periodo de observación de la respuesta terapéutica descrita, y la metodología del estudio (simple ciego cruzado), no permiten establecer conclusiones definitivas. Sin embargo, parece razonable, a la luz de los datos aportados, que es posible recomendar a los pacientes con bloqueos motores tipo acinesia total dos estrategias: para aquellos pacientes no consumidores habituales de cafeína, aconsejarles el consumo regular de 100 mg de cafeína la día (por ejemplo: un café con leche en el desayuno y un café o cortado a mediodía), con periodos de abstinencia del hábito cafeínico de 2 semanas cada 2-3 meses. Para aquellos consumidores habituales de cafeína, por el contrario, recomendarles episodios de 2 semanas de abstinencia de consumo de cafeína para revertir la tolerancia a la respuesta terapéutica. De hecho, la suspensión del hábito cafeínico durante 2 semanas no produjo alteraciones importantes a los 16 enfermos estudiados.

Riesgo de deterioro cognitivo o demencia en parientes de enfermos de Parkinson

Walter A Rocca, MD, MPH, James H. Bower, MD, J. Eric Ahlskog, PhD, MD, Alexis Elbaz, MD, PhD, Brandon R. Grossardt, MS, Shannon K. McDonnell, MS, Daniel J. Schaid, PhD, Demetrius M. Maraganore MD.
Arch. Neurol. 2007; 64 (10): 1458-1464

Unos estudios epidemiológicos muestran un riesgo aumentado de demencia en parientes de enfermos con EP, mientras que otros no confirman esta asociación. La concurrencia de EP y EA puede ser debida a que ambas compartan susceptibilidad genética (Apo E4 gen) o que ambas compartan factores de riesgo causal, o que dichos factores sean recíprocos.

Se proponen aclarar esta situación a través de

este trabajo que es una parte del estudio familiar de la enfermedad de Parkinson que lleva a cabo la Clínica Mayo en Rochester (Minesota).

Pretenden estudiar el riesgo de deterioro cognitivo y/o demencia en familiares de primer grado de enfermos con enfermedad de Parkinson. Se incluyen en el mismo cuatro cohortes de pacientes, repartidos de la siguiente manera:

1.- 1.019 parientes de 1º grado de 162 enfermos con EP.

2.- 858 parientes de 1º grado de los 147 sujetos control.

Representativos ambos de la población de Olmsted (Minesota).

3.- 2.716 parientes de 1º grado de los 411 enfermos con EP procedentes de un radio de 120 millas de la Mayo Clinic en Rochester y de 4 de 5 estados alrededor de Rochester (Minesota, Iowa, Wisconsin, Dakota del norte y del sur).

Los miembros de las 4 cohortes se siguieron a través de entrevistas y revisión de archivos médicos, para determinar deterioro cognitivo o demencia.

Los pacientes con EP fueron recogidos por el Servicio de epidemiología de Rochester y confirmados posteriormente por un especialista (desde el 1-1-76 al 31-12-95) y se emparejaron en edad (\pm 1 a.) y sexo con la población de control. Añadiendo posteriormente pacientes de la Clínica Mayo (desde el 1-7-96 al 31-10-2000).

La determinación del deterioro cognitivo o demencia en los parientes de los enfermos de Parkinson, se realizó mediante:

- Entrevistas telefónicas. Teléfono Interview for Cognitive Status – Modified (TICS-m): 12 items/50 puntos. Y en el caso de que el pariente hubiera muerto o estuviera mentalmente enfermo o incapacitado se le pasaba al familiar, que respondía al teléfono un breve cuestionario de demencia (ya validado en otros estudios).

- La revisión de archivos médicos en los que constara los antecedentes de enfermos y familiares. Tanto los resultados de la entrevista telefónica, como los del cuestionario breve, y los datos clínicos, fueron recogidos por personas entrenadas y supervisadas por un neurólogo especialista. Como criterios diagnósticos de deterioro o demencia se precisaban uno o más de estos cuatro criterios:

- < 27 puntos en el TICS-m.
- El respondedor informaba del diagnóstico de demencia.
- El respondedor informaba de deterioro en las AVD.
- Existía documentación clínica con criterio de demencia.

Valorándose así como la edad de aparición de los síntomas de deterioro cognitivo o demencia en todos los familiares participantes.

Se realiza siguiendo los procedimientos habituales, precedido de la validación de los test de medida, resaltando que el TICS-m ha sido previamente validado, solo y en relación con el MMSE (mini examen cognoscitivo).

El cuestionario breve ha sido utilizado y validado por otros autores (sensibilidad: 73,3%, especificidad: 85,6% para enfermedad de Alzheimer, y del 44,6% y 92,2%, respectivamente, para otras demencias).

En esta muestra de población, el riesgo de deterioro cognitivo/demencia, aumenta modestamente en su conjunto (HR: 1,37. Intervalo de confianza: 95%. 1,03-1,81; $P = .03$). Pero aumenta más regularmente para los parientes de pacientes con edad más joven al comienzo de la EP (66 años o más jóvenes) (HR: 1,73. Intervalo de confianza: 95%, 1,21-2,46; $P = .003$). Siempre de forma comparada con los controles. No se observan diferencias en relación al tipo de EP (tremórico o mixto).

Los hallazgos son consistentes ante los análisis de sensibilidad. Y consideran que su estudio puede ser más válido y útil que otros por:

- 1.- Las características intrínsecas del mismo.
- 2.- El enriquecimiento del estudio, añadiendo datos médicos y clínicos, además del cuestionario.
- 3.- La inclusión de pacientes de la Clínica Mayo.

Inconvenientes y limitaciones

- 1.- Muestra de pequeño tamaño en población local.
- 2.- Falta de respuesta a determinadas cuestiones: encuesta telefónica imperfecta, desconocimiento de la edad de comienzo de la EP o del deterioro cognitivo, etc.

Concluyendo que el deterioro cognitivo y/o demencia pueden compartir factores de susceptibilidad familiar con la EP (genéticos o no genéticos).

Agenda

JULIO

- **International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD)**
Ciudad: Chicago (USA).
Fecha: 26-31 julio 2008.
Más información: www.alz.org/icad/overview.asp
- **A Comprehensive Review of Movement disorders for the Clinical Practitioner**
Ciudad: Aspen, Colorado (USA).
Fecha: 28-31 julio 2008.
Más información: www.ColumbiaCME.org.
- **Curso de Verano 2008 "Avances en Neurología y Ciencias de la Conducta"**
Ciudad: El Escorial, Madrid (España).
Fecha: 28 julio - 1 agosto 2008.
Más información: www.ucm.es/info/cv/subweb/prog/programas/75107.html

AGOSTO

- **6th Annual Young-Onset Parkinson Network Conference**
Ciudad: Atlanta (USA).
Fecha: 7-9 agosto 2008.
Más información: www.parkinson.org
- **12th World Congress on Pain**
Ciudad: Londres (Reino Unido).
Fecha: 13-15 agosto 2008.
Más información: www.kenes.com/neuropathic2008
- **26th Annual BEBRF International Conference**
Ciudad: Minneapolis (USA).
Fecha: 15-17 agosto 2008.
Más información: www.blepharospasm.org
- **12th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)**
Ciudad: Madrid (España).
Fecha: 23-26 agosto 2008.
Más información: www.kenes.com/efns
- **Primer Congreso Mundial Científico-Práctico de Inteligencia Emocional**
Ciudad: Córdoba (Argentina).
Fecha: 28-30 agosto 2008.
Más información: www.america-ie.org/index.html

- **21st European College of Neuropsychopharmacology Congress**
Ciudad: Barcelona (España).
Fecha: 30 agosto-3 septiembre 2008.
Más información: www.ecnp.eu/emc.asp?pagelId=963

SEPTIEMBRE

- **6th International Conference on Frontotemporal Dementia**
Ciudad: Rotterdam (Holanda).
Fecha: 3-5 septiembre 2008.
Más información: www.ftd2008.org/site
- **European Headache and Migraine Trust International Congress 2008**
Congress 2008
Ciudad: Londres (Reino Unido).
Fecha: 4-7 septiembre 2008.
Más información: www.ehmtcongress2008.com
- **Reunión Extraordinaria del Grupo de Estudio de Epilepsia de la SEN**
Ciudad: Zaragoza (España).
Fecha: 5-6 septiembre 2008.
Más información: www.sen.es/pdf/2008/reunion_ge_epilepsia_2008.pdf
- **12ª Reunión de la Asociación Europea de Huntington (EHA)**
Ciudad: Lisboa (Portugal).
Fecha: 5-8 septiembre 2008.
Más información: www.euro-hd.net/html/ehdn2008WDM2008
- **WDM 2008**
Ciudad: Dusseldorf (Alemania).
Fecha: 9-11 septiembre 2008.
Más información: www.touchneurology.com/events.cfm?level=2&event_id=5397
- **XI Congreso de la Sociedad Iberoamericana de Enfermedad Cerebro Vascular (SIECV)**
Ciudad: Cartagena (Colombia).
Fecha: 10-13 septiembre 2008.
Más información: www.congresos.siecv.net/
- **Parkinson's Disease and other Movement Disorders, The Homestead**
Ciudad: Virginia (USA).
Fecha: 11-13 septiembre 2008.
Más información: www.movementdisorders.org/events

- **8th EANO Congress**
 Ciudad: Barcelona (España).
 Fecha: 12-14 septiembre 2008.
 Más información: www.eano.eu

- **IV Symposium Internacional sobre avances en Insomnio: Insomnio crónico: ¿es sólo un trastorno de sueño? y el IV Symposium Internacinal sobre Avances en Estrés y Sueño Humano: El sueño de los profesionales sanitarios**
 Ciudad: Madrid (España).
 Fecha: 15 septiembre 2008.
 Más información: www.uam.es/otros/lshca

- **62nd Annual Meeting of the American Academy of Cerebral Palsy and Developmental Medicine**
 Ciudad: Atlanta (USA).
 Fecha: 17-20 septiembre 2008.
 Más información: <http://www.aacpdm.org/index?service=page/annualMeeting2008>

- **American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Annual Meeting**
 Ciudad: Providence (USA).
 Fecha: 17-20 septiembre 2008.
 Más información: www.aanem.org

- **11th Congress of the European Society of Hypnosis (ESH)**
 Ciudad: Viena (Austria).
 Fecha: 17-21 septiembre 2008.
 Más información: www.vienna.hypnos.de

- **XXXIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica: El neuropediatra del siglo XXI y sus frentes de actuación**
 Ciudad: Zaragoza (España).
 Fecha: 18-19 septiembre 2008.
 Más información: www.neuropediatria.org/senp/html/congReuni.htm

- **XIV World Congress of Psychiatry**
 Ciudad: Praga (República Checa).
 Fecha: 20-25 septiembre 2008.
 Más información: www.wpa-prague2008.cz

- **Congress of Neurological Surgeons**
 Ciudad: Orlando (USA).
 Fecha: 20-25 septiembre 2008.
 Más información: www.neurosurgeon.org

- **Symposium on Etiology, Pathogenesis, and Treatment of Parkinson's Disease and other Movement Disorders**
 Ciudad: Salt Lake City (USA).
 Fecha: 21 septiembre 2008.
 Más información: www.Parkinson-Study-Group.org

- **8th European Congress on Epileptology**
 Ciudad: Berlín (Alemania).
 Fecha: 21-25 septiembre 2008.
 Más información: www.touchneurology.com/events.cfm?level=2&event_id=5288

- **6th World Stroke Congress**
 Ciudad: Viena (Austria).
 Fecha: 24-27 septiembre 2008.
 Más información: www.kenes.com/stroke2008

- **5th World Congress for Neurorehabilitation**
 Ciudad: Brasilia (Brasil).
 Fecha: 24-27 septiembre 2008.
 Más información: www.wcnr-brasilia2008.com

- **IV Curso Nacional de Neurorradiología: Neurorradiología en la Patología Raquimedular**
 Ciudad: Madrid (España).
 Fecha: 25-26 septiembre 2008.
 Más información: www.senr.org

- **Manganism-Neurotoxicity and the Clinical Syndrome**
 Ciudad: Tartu (Estonia).
 Fecha: 25-26 septiembre 2008.
 Más información: www.movementdisorders.org/events

ENVÍO DE MANUSCRITOS

Se ruega a los autores una observación detenida de las normas de publicación previa a la preparación de los trabajos, a fin de evitar retrasos en la aparición de los artículos.

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 para correspondencia.
- 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.icm-je.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.

Unidos con la ciencia

“UCB está unida a la ciencia de forma innovadora tanto en los campos de la química y la biología, como esclareciendo los procesos biológicos involucrados en las enfermedades graves.”

UCB tiene un compromiso entusiasta, ferviente y duradero para encontrar tratamientos más efectivos para varias enfermedades neurológicas, desórdenes inmunológicos y cánceres. Nuestro reto es ayudar a pacientes y familias que viven con la carga física y social de una enfermedad grave. UCB ofrece la promesa de una nueva generación de terapias que les permitirá disfrutar su vida diaria de una forma más normal.

www.ucb-group.com



El líder biofarmacéutico de la **próxima generación**