

REVISTA ESPAÑOLA DE

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Volumen I – Número 12 – Diciembre de 2008

Enfermedad de Parkinson y fatiga

C. Ríos¹, L.J. López del Val²,
J.M. Errea¹, I. Beltrán¹

¹Unidad de Neurología.

Hospital Comarcal de Barbastro. Huesca.

²Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología.
Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

Distonía sensible a la Levodopa: presentación de dos familias

J.M. Prats Viñas, M.J. Martínez González

A. García Ribes, I. Suinaga Errasti

Unidad de Neurología Infantil.

Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya).

Espectroscopia por resonancia magnética en la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos

Alberto Bergareche Yarza¹,

Javier Ruiz-Martínez²

¹Servicio de Neurología. Hospital Bidasoa. Hondarribia.

²Servicio de Neurología. Hospital Donostia. San Sebastián.

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 Guisasola	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	Hondarrribia (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
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 Valldeoriola Serra	Hospital Clínico	Barcelona
Rosa Yáñez Baña	Hospital Cristal-Piñor	Orense

EDITA



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

E-mail: informacion@lineadecomunicacion.com

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

REVISTA ESPAÑOLA DE
**TRASTORNOS
 DEL MOVIMIENTO**

S
 U
 M
 A
 R
 I
 O

Enfermedad de Parkinson y fatiga

C. Ríos¹, L.J. López del Val²,
 J.M. Errea¹, I. Beltrán¹
¹Unidad de Neurología.
 Hospital Comarcal de Barbastro. Huesca.
²Unidad de Trastornos del Movimiento,
 Servicio de Neurología.
 Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

6

**Distonía sensible a la Levodopa:
 presentación de dos familias**

J.M. Prats Viñas, M.J. Martínez González
 A. García Ribes, I. Suinaga Errasti
 Unidad de Neurología Infantil.
 Hospital de Cruces.
 Baracaldo (Vizcaya).

13

**Espectroscopia por resonancia magnética
 en la enfermedad de Parkinson
 y otros parkinsonismos**

Alberto Bergareche Yarza¹,
 Javier Ruiz-Martínez²
¹Servicio de Neurología. Hospital Bidasoa.
 Hondarribia.
²Servicio de Neurología. Hospital Donostia.
 San Sebastián.

17

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

23

AGENDA DE CONGRESOS

26

NORMAS DE PUBLICACIÓN

27

¿Quién dice que no se producen cambios?

Luis Javier López del Val

Queridos amigos y compañeros: Con este editorial que acompaña al número 12 de nuestra revista se cumplen tres años de andadura desde que vio la luz a comienzo del 2006. Efectivamente, el tiempo pasa a velocidad de vértigo y los acontecimientos se suceden uno tras otro sin apenas permitirnos un adecuado almacenamiento en nuestra memoria, para posteriormente volver a recordarlos, disfrutando de lo bueno y positivo que nos han dado; pero es lo que hay...

En estos meses, de nuevo, ha habido acontecimientos importantes para el desarrollo de los Trastornos del Movimiento. Tuvimos la oportunidad de conocer en pleno Congreso Mundial de Controversias en Neurología celebrado del 23 al 26 de octubre en Atenas, una próxima aparición de una presentación retardada de un agonista dopaminérgico como es el Ropinirol.

Posteriormente, y durante la celebración de la VIIIª Reunión Mariano Pastor celebrada en Sevilla (7-8 de noviembre), organizada y dirigida como siempre de forma magistral por el Dr. Chacón, se revisó de forma exhaustiva lo más novedoso de los diferentes aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de dos de las entidades más apasionantes: enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington y otras coreas.

Casi de forma simultánea aparecieron en el mercado farmacéutico las presentaciones de Rivastigmina "en parches", que tanto estábamos esperando para nuestros pacientes con enfermedad de Parkinson y deterioro cognitivo. ¿Quién dice que no se producen cambios?

Y por último: este año ha cambiado, con los importantes inconvenientes generados por lo precipitado y tardío de la noticia, el día dedicado al Grupo de Estudios de Trastornos del Movimiento de la SEN; pasando del tradicional miércoles al viernes de la misma semana. Se celebrará dentro de la reunión ordinaria una cena de celebración del 25 aniversario del GETM y tendremos la oportunidad de disfrutar una vez más escuchando al Dr. Santiago Giménez Roldán, quien será el encargado de pronunciar la conferencia Cottzias de este año. Enhorabuena Santiago por tu merecida designación.

Total, que con estas noticias ya estamos metidos en el año 2009. Se pasó la Expo Zaragoza 2008 a una velocidad de vértigo y comenzamos a trabajar en los proyectos del siguiente año.

Por mi parte no me queda más que desearos a todos un feliz 2009, y sobre todo que tengáis ilusión y ganas para seguir enriqueciendo y disfrutando con y de las actividades del GETM, todo lo que, sin duda, repercutirá en una mejor atención a nuestros pacientes.

Un saludo a todos.

Enfermedad de Parkinson y **fatiga**

C. Ríos¹, L.J. López del Val²,
J.M. Errea¹, I. Beltrán¹

¹Unidad de Neurología.

Hospital Comarcal de Barbastro. Huesca.

²Unidad de Trastornos del Movimiento,

Servicio de Neurología.

Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

RESUMEN. La fatiga es uno de los síntomas más comunes en los pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP), tiene un gran impacto en su calidad de vida y a menudo está infravalorada por el personal sanitario. La causa y el tratamiento no está establecido. La fatiga está parcialmente asociada con la depresión o con los trastornos del sueño, pero los pacientes con fatiga no siempre tienen estos trastornos necesariamente. Los fármacos anti-EP pueden exacerbarla o reducirla. En la EP, la fatiga tiene dos componentes: central y periférico. También es multidimensional con aspectos físicos y mentales.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson (EP), fatiga, QOL, depresión, trastornos del sueño.

ABSTRACT. Fatigue is one of the most common symptoms in patients with Parkinson's disease (PD), its impact on the quality of life is substantial and it is often underestimated by health-care providers. Its cause and treatment are not established. Fatigue is partially associated with depression or sleep disorders, but patients with fatigue do not always have this problems necessarily. Anti-PD drugs may exacerbate or reduce fatigue. Fatigue in PD has two components, peripheral and central. Also, it is multidimensional, with physical and mental aspects.

Key words: Parkinson's disease (PD), fatigue, QOL, depression, sleep disorder.

No es fácil dar una definición exacta del término fatiga. En muchas ocasiones, se describe como "una sensación de cansancio aplastante", "falta de energía" o "sentimiento de agotamiento"³, aunque estos términos deberían ser reconocidos como un conjunto de síntomas asociados, tales como depresión, más que como un único síntoma específico. A su vez, también resulta difícil calcular la severidad de la fatiga, aunque recientemente se han desarrollado unos métodos de evaluación de la misma.

La fatiga puede ser subdividida en dos componentes: fatiga central y fatiga periférica^{9, 20}. La fatiga central es la llamada "fatiga muscular", "fatiga física" ó "fatiga por el ejercicio" y tiene un sentido de agotamiento causado por el uso repetido de los músculos. La fatiga periférica la vemos con mucha frecuencia en algunas enfermedades neurológicas tales como Miastenia Gravis, Síndrome de Guillain-Barré²⁷ y en otras de carácter inmunológico como las reumáticas⁴⁰.

En contraste, los pacientes con fatiga central, a pesar de no tener debilitamiento motor o cognitivo, tendrán más dificultades para iniciar o mantener alguna actividad física voluntaria y para la realización de ejercicios que requieran la atención como el cálculo^{9, 25}.

La fatiga central puede ser causada por factores mentales o físicos^{21, 25}. Los factores mentales, posteriormente pueden ser subdivididos en dos tipos: estado de fatiga hipervigilante (o emocional) y estado de fatiga depresiva²⁶. La fatiga central se observa frecuentemente en pacientes con enfermedades crónicas tales como Esclerosis Múltiple (EM)^{9, 21, 40}.

Epidemiología de la fatiga

Es difícil estimar la prevalencia real de la fatiga, ya que entre la población sana este síntoma es muy común. En un estudio que se realizó en Atención Primaria, el 4-9% de los sujetos se quejaban de fatiga⁷, mientras que en otro estudio conducido por Loge y colab.²³ entre los habitantes locales (19-80 años de edad) el 11,4% referían fatiga durante 6 meses o más.

Es bien sabido que la fatiga está estrechamente asociada a otras enfermedades médicas como: anemia, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, lupus eritematoso sistemático y cáncer. Los pacientes con enfermedades psiquiá-

Correspondencia

Consuelo Ríos Gómez
Hospital Comarcal de Barbastro
Carretera Nacional 240 s/n
Barbastro (Huesca) – Teléfono: 974 24 90 00
E-mail: crios@salud.aragon.es

tricas, tales como depresión, neurosis ansiosa, también tienden a experimentar fatiga.

Entre pacientes con enfermedades del sistema nervioso, la fatiga ha sido más frecuentemente observada en pacientes con EM, y está considerada como uno de los síntomas más importantes, afectándoles mucho a su vida diaria. Ford y colab.¹⁰ y Freal y colab.¹¹ informan episodios de fatiga en un 25% y 78% de sus pacientes con EM respectivamente. Las quejas sobre fatiga tienden a disminuir durante la remisión, pero aumentan en los períodos de exacerbación. El impacto de la fatiga sobre la calidad de vida de los pacientes (QOL) es particularmente grande en EM; hasta un 28% de los pacientes señala a la fatiga como el síntoma "más molesto", afectando su QOL¹⁰.

Fatiga en pacientes con EP

La fatiga está reconocida como un síntoma no motor en pacientes con EP, quienes a menudo se quejan de que se fatigan fácilmente (lo refieren como "sentimiento de cansancio fácilmente" o "sentimiento de cansancio persistente"). La fatiga en los pacientes con EP fue mencionada en el clásico artículo de Hoehn y Yahr, quienes consideraron que constituía un síntoma temprano de la EP en el 2% de sus pacientes¹⁷. El tema de la fatiga en EP está actualmente atrayendo mucha atención y el número de publicaciones ha aumentado rápidamente desde el año 2000. La fatiga en EP también puede ser clasificada en fatiga periférica y central, y no es fácil de diferenciar entre las dos. En particular, en EP la fatiga central es el componente más importante. Puede ser inducida por causas físicas debidas al debilitamiento motor, ocasionándoles a los pacientes el aislamiento social, y por causas mentales dando la fatiga emocional. La fatiga periférica en EP está asociada con la fatiga muscular, como antes mencionábamos, y se observa frecuentemente durante la visita médica.

Yoshii y colab.⁴⁶ hacen una revisión sobre este tema y recopilan información sobre diferentes autores y sus opiniones al respecto, destacando algunas de ellas a continuación.

Herlofson y colab.¹⁶ informaron que la fatiga era observada menos frecuentemente en pacientes con EP que en pacientes diabéticos. Krupp y colab.²⁰ evaluaron la severidad de la fatiga usando una escala FSS (Fatigue Severity Scale), y obtuvieron valores medios de 4,6 en pacientes con EP y 4,8 en pacientes con EM; ellos concluyen que no había diferencias distintivas entre las dos enfermedades en términos de episodios de fatiga.

En un estudio cronológico formado por 26 pacientes con EP de 9 años de evolución, se había encontrado que la severidad de la fatiga permanecía igual en la mayoría de los pacientes, sin tener en cuenta el tratamiento médico o los cambios en la severidad de la enfermedad. Sin embargo, en otro estudio realizado por Schenkman y colab.³⁴, el porcentaje de pacientes que aquejaban fatiga durante los años previos demostró un aumento.

Según Lou y colab.²⁵, la naturaleza de la fatiga mental en pacientes con EP no es diferente de la población sana, mientras que la naturaleza de la fatiga física sí que es diferente entre las dos poblaciones. Según Shulman y colab.³⁸, la calidad de la fatiga sentida por los pacientes después del inicio de la EP es diferente de la que ellos han sentido antes del comienzo de la enfermedad. Ziv y colab.⁴⁷, observaron que después del ejercicio repetido los pacientes con EP se fatigaron dos veces más rápidamente que los sujetos sanos en términos de fatiga muscular, lo cual es consistente con una más fácil fatigabilidad en los pacientes con EP.

Varios autores han encontrado que los pacientes con EP se quejan más de fatiga que los sujetos sanos, llegando a decir incluso que, en más del 50% de pacientes con EP, la fatiga constituye uno de los tres síntomas más invalidante de la enfermedad.

Hoy en día, es generalmente aceptado que, por lo menos un 50% de los pacientes con EP pueden experimentar quejas de fatiga^{25, 38}. Además se ha visto que tiende a observarse más frecuentemente en pacientes con EP que toman una actitud negativa a su condición de enfermos³⁴.

Causas de la fatiga en la EP

Factores como la severidad de la enfermedad, síntomas motores, depresión, trastornos de sueño y efectos de la medicación, pueden causar fatiga en pacientes con EP; aunque el mayor contribuyente todavía no ha sido identificado. La causa decisiva de la fatiga no está clara tampoco en otras enfermedades del sistema nervioso, varios mecanismos se han presentado como hipótesis de causas de fatiga^{9, 40}, incluyendo la activación anómala del sistema hipotalámico-pituitario-adrenal debido a un estrés prolongado, procesos inflamatorios y disfunción en los ganglios basales y estriado-tálamo-cortical causado por alteración de neurotransmisores como la dopamina y serotonina en particular.

En la EP, la causa de fatiga ha sido frecuentemente discutida en conjunto con la localiza-

ción de la enfermedad, y la idea de que la fatiga debería de asociarse con el ganglio basal está ganando aceptación⁹. En algunos pacientes la fatiga fue aminorada por la administración de dopamina, lo cual sugiere que la deficiencia de dopamina por sí misma estaría involucrada en causar la fatiga⁴⁷.

En suma, ha sido sugerido que la fatiga involucraría mecanismos como una disfunción a nivel mitocondrial, en la sustancia negra o músculos esqueléticos, excesiva secreción de serotonina después de realizar ejercicio y del índice hipermetabólico consecuencia del fenómeno de la rigidez muscular.

Con el uso de ^{99m}Tc-HMPAO/SPECT, Abe y colab.¹, compararon el flujo sanguíneo cerebral en 26 pacientes con EP con 26 de la población control de las mismas características (sexo y edad) e informaron que la fatiga estaba correlacionada con una disminución del flujo sanguíneo en el lóbulo frontal.

En pacientes con EM, algunos informes han indicado una correlación entre la severidad de la FSS (escala de la fatiga) y el metabolismo de la glucosa en el área prefrontal, área motora frontal, putamen y área motora suplementaria derecha³². Esto es interesante en la medida que sugiere una relación entre la fatiga y la localización cerebral. Por otro lado, Hwang y colab.¹⁸ investigaron el estado de las uniones neuromusculares por medio de la estimulación con EMG de fibra simple e informaron que incluso en pacientes aquejados de fatiga no pudo observarse ninguna anomalía en el sistema colinérgico periférico; lo cual sugiere que la fatiga muscular periférica tiene un origen central.

Correlación de la fatiga con otros síntomas

Correlación con la severidad de la EP

A pesar de algunos artículos argumentando que una mayor severidad en EP da como resultado una mayor fatiga, semejante correlación no está necesariamente clara en pacientes individuales^{3, 14}. Lou y colab.²⁵ evaluaron comparativamente episodios de fatiga en 39 pacientes con EP, comparando con éstos a 32 sujetos sanos usando el inventario de fatiga multidimensional MFI (Multidimensional Fatigue Inventory), y encontraron que las puntuaciones mostraban la severidad de la fatiga en general, fatiga física, motivación reducida, actividad reducida y fatiga mental eran significativamente más altas en pacientes con EP; sin embargo, la severidad de la enfermedad medida por la escala de Hoehn y Yahr modificada, no estaba correlacionada con

ninguna de estas medidas. También, las observaciones clínicas rebelaron que la severidad de la fatiga permanecía sin cambios mientras que progresaba la enfermedad.

Correlación con síntomas motores

Un número de estudios argumentan que no hay correlación directa entre los síntomas motores de la EP y la fatiga, pero otros argumentan que debido al gran consumo de energía causado por los síntomas motores en pacientes con EP, cuánto más severos lleguen a ser los síntomas, más grandes son las quejas por la fatiga²².

Correlación con depresión

El porcentaje de depresión asociada a la EP varía enormemente desde el 2% hasta el 70%⁶ ya que la depresión se acompaña muchas veces de fatiga y estos síntomas se confunden³⁶. Lou y colab.²⁵ encontraron una correlación significativa entre las puntuaciones del humor evaluadas con POMS (Profile of Mood Status) y toda la dimensión de la fatiga excepto la fatiga física, pero otros informes argumentan que la depresión no tiene nada que ver con la fatiga física, mostrando en cambio una correlación significativa con la fatiga mental⁴⁴. Sin embargo, la fatiga no se observa necesariamente en todos los pacientes con depresión¹⁹, y la depresión podría no ser un factor predictivo de fatiga. Abe y colab.¹ informan que la depresión estaba significativamente relacionada con la fatiga en la población sana, pero no en pacientes con EP.

Correlación con los trastornos del sueño

Basados en los resultados del análisis multivariable, Herlofson y colab.¹⁶ afirman que los trastornos del sueño constituyen un factor predictivo independiente de la fatiga, mientras que Shulman y colab.³⁸ argumentan que la fatiga puede correlacionarse con la ansiedad, pero no con los trastornos del sueño. Algunos informes también niegan cualquier correlación entre las alteraciones del sueño y la fatiga, argumentando que los pacientes con EP tienden a expresar somnolencia durante la tarde mientras que los pacientes aquejados de fatiga la somnolencia es persistente durante todo el día sin una clara fluctuación.

Otras observaciones

En mujeres premenopáusicas con EP, durante el período menstrual se observa un prolongado estado OFF, a lo cual contribuye también el de-

terio de la enfermedad y la disminución de los efectos beneficiosos del tratamiento. Además de esto, algunos autores informan que la severidad de la fatiga se incrementa durante el período menstrual⁴³.

Efecto de los agentes farmacológicos

Con relación a los fármacos usados para el tratamiento de la EP, algunos informes indican que el Pramiprexol incrementa la severidad de la fatiga. Pogarell y colab.³⁰ informó que 10 de un total de 34 pacientes medicados con Pramiprexol se quejaron de fatiga mientras que en la población control sólo 4 de un total de 35 lo hicieron.

Con Levodopa se ha demostrado que se reduce la fatiga central y periférica^{13,24,47}; sin embargo, el grado de mitigación varía dependiendo de la severidad de la EP.

Recientemente, Abe y colab.² informaron que la Bromocriptina, que fundamentalmente tiene una acción D2 activadora, no aminoraba la fatiga, mientras que Pergolida, con acción D1 y D2, redujo la fatiga. Entre los pacientes que recibieron Pergolida la media de la puntuación en la evaluación FSS disminuyó desde 5,1 a 4,4, mientras que entre los pacientes que recibieron Bromocriptina cambió insignificadamente desde 4,8 a 4,7. El resultado es interesante en lo que él sugiere una posible correlación entre fatiga y receptor D1.

Reconocimiento de la fatiga

Se ha sugerido que hay una diferencia entre la percepción por parte de los pacientes y de los profesionales médicos con respecto a los síntomas frecuentemente observados en pacientes con EP como la depresión, neurosis ansiosa, trastornos del sueño y fatiga³⁸. Esta idea está apoyada por el hecho de que aunque el 42% de los pacientes con EP se quejen de fatiga, sólo un 25% de los médicos reconoce el síntoma, aunque la diferencia no es grande con respecto a otros síntomas como depresión, neurosis ansiosa y alteración del sueño. De este modo, los médicos no están prestando suficiente atención a la fatiga como síntoma de EP.

La fatiga, incuestionablemente, afecta a la QOL (calidad de vida) de los pacientes con EP^{14, 16, 35}, y su fuerte impacto psicológico negativo en la vida social de estos pacientes consigue que disminuya su actividad funcional física. El reconocimiento correcto y las medidas apropiadas contra la fatiga pueden constituir un tema terapéutico de gran importancia en el tratamiento de la EP.

Tratamiento

Hay poca información disponible acerca del tratamiento de la fatiga. Una primera aproximación debería consistir en prestar atención a tales eventos como falta de sueño, estrés excesivo, neurosis ansiosa o depresión, porque para manejarlos apropiadamente los episodios de fatiga deberían ser reducidos.

A pesar de muchos informes describiendo los efectos beneficiosos del Amantadine en el tratamiento de la fatiga en pacientes con EM, una revisión de la Cochrane's concluyó que estas evidencias eran insuficientes para recomendar este tratamiento⁴¹. Amantadine es un fármaco usado para el tratamiento de la EP, por lo tanto vale la pena intentarlo en pacientes con fatiga severa.

Considerando otros tratamientos, hay ensayos clínicos que están en marcha para el tratamiento de la fatiga en pacientes con EM usando Prokarin¹⁵, Pemoline⁴⁵, y 4-aminoperidina³³. Si los resultados son favorables, esto podría ser en un futuro origen de una investigación acerca del uso de estos fármacos en el tratamiento de la fatiga en EP. La administración a dosis bajas de estimulantes del sistema nervioso central, tales como anfetaminas y metilfenidato, también ha tenido unos efectos beneficiosos limitados sobre fatiga en los ensayos clínicos.

Como terapia no farmacológica, es bien conocido que el ejercicio físico tiene efectos beneficiosos sobre la fatiga y la QOL de los pacientes con EM²⁸, lupus eritematoso sistemático³¹, síndrome de fatiga crónica¹² y cáncer⁴². Sin embargo, el ejercicio fuerte parece que puede ser incompatible con la fatiga, el ejercicio aeróbico tiene un papel potencialmente beneficioso para la fatiga en EP, y se ha informado de muchos casos en los cuales la fatiga ha desaparecido totalmente después del ejercicio. En pacientes con EP y que tengan síntomas motores leves vale la pena intentar realizar ejercicios terapéuticos.

Escalas de fatiga para EP

La Tabla I muestra las escalas más importantes utilizadas para evaluación y medición del estado de fatiga en pacientes con EP.

Tabla I	Escalas de fatiga
	Fatigue Severity Scale (FSS) (1989)
	Fatigue Assessment Instrument (FAI) (1993)
	Fatigue Scale (FS) (1993)
	Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) (1995)
	Fatigue Severity Inventory (FSI) (2001)
	Parkinson Fatigue Scale (PFS) (2005)

La escala FSS (Fatigue Severity Scale) desarrollada por Krupp y colab.²⁰ es un método de evaluación compuesto por 9 cuestionarios. Sin embargo, a pesar de su extensa utilización, la FSS no es necesariamente aplicable a todos los pacientes de todos los grupos de edad debido a su limitado número de preguntas.

La escala FAI (Fatigue Assessment Inventory)³⁷ es una versión extendida de la FSS que incorpora 29 preguntas, incluyendo 7 de las que figuran en la FSS. Ésta es cualitativamente superior, pero su validez necesita ser plenamente confirmada.

La escala FSI (Fatigue Severity Inventory) es una versión mejorada del FAI desarrollada por Lou y colab.²⁵, la cual incorpora 33 preguntas incluyendo 8 relativas a los síntomas y tratamiento de la EP para una fácil aplicación a la enfermedad. Además de estas escalas, hay otras como la escala de fatiga desarrollada por Chadler⁸ y la MFI desarrollada por Smets y colab.³⁹, las cuales, junto con algunas preguntas contenidas en PDQ-39²⁹ y PDQL⁴ para evaluar la calidad de vida en pacientes con EP, facilitan una mejor medida del estado de fatiga.

Recientemente, Brown y colab.⁵ desarrollaron una nueva escala de evaluación de la fatiga llamada Parkinson Fatigue Scale (PFS) para una fácil evaluación del estado de fatiga en pacientes con EP.

Conclusiones

El tema de la fatiga en los pacientes con EP ha sido revisado en base a los informes disponibles

en la literatura. Desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia, todavía no se han realizado grandes estudios. Considerando el gran impacto de la fatiga en la QOL de los pacientes con EP, la investigación sobre este tema debería ser una prioridad.

En resumen, los puntos más importantes de este artículo son los siguientes:

1.- Resulta todavía difícil dar una definición clara de fatiga y los métodos para su evaluación no están bien establecidos aún.

2.- La fatiga debería ser clasificada en dos categorías, fatiga periférica y fatiga central, las cuáles están relacionadas entre ellas pero son independientes.

3.- La fatiga es uno de los síntomas de EP más invalidantes, según lo refieren los pacientes, y tiene un serio impacto en su calidad de vida.

4.- Aunque la fatiga está correlacionada con la depresión y los trastornos del sueño, los pacientes aquejados de fatiga no necesariamente tienen depresión o trastornos del sueño.

5.- Algunos fármacos anti-EP son beneficiosos para la fatiga, mientras que otros la exacerbaban.

6.- El reconocimiento de la importancia de la fatiga en pacientes con EP por los profesionales sanitarios (médicos) es todavía inadecuado.

7.- Son necesarios posteriores estudios sobre la causa(s) y tratamiento de la fatiga en pacientes con EP.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Abe K, Takanashi M, Yanagihara T. Fatigue in patients with Parkinson`disease. *Behav Neurol* 2000; 12: 103-106.
- 2.- Abe K, Takanashi M, Yanagihara T, et al. Pergolide mesilate may improve fatigue in patients with Parkinson`disease. *Behav Neurol* 2001-2002; 13: 117-121.
- 3.- Abudi S, Bar-Tal Y, Ziv L, et al. Parkinson`disease symptoms-patient`s perceotion. *J Adv Nurs* 1997; 25: 54-59.
- 4.- Boer AG, WijkerW, Speelman JD, et al. Quality of life in patients with Parkinson`disease: development of a questionnaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 70-74.
- 5.- Brown RG, Dittner A, Findley L, et al. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat Disird* 2005; 11: 49-55.
- 6.- Burn DJ Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson`s disease. *Mov Disord* 2002; 17: 445-454.
- 7.- Cathebras PJ, Robbins JM, Kirmayer LJ, et al. Fatigue in primary care: prevalence, psychiatric comorbidity, illness behavior, and outcome. *J Gen Int Med* 1992; 7: 276-286.
- 8.- Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993; 37: 147-153.
- 9.- Chaudhuri A, Behan PO fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci* 2000; 179: 34-42.
- 10.- Ford H, Trigwell P, Johnson M. The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 1998; 45: 33-38.
- 11.- Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Ohys Med Rehabil* 1984; 65: 135-138.

- 12.- Fulcher KY, White PD. Randomized controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. *Br Med J* 1997; 314: 1647-1652.
- 13.- Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, et al. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson`disease. *Mov Disord* 2003; 18: 524-530.
- 14.- Garber CE, Friedman JH. Effects of fatigue on physical activity and function in patients with Parkinson`disease. *Neurology* 2003; 60: 1119-1124.
- 15.- Gillson G, Richard TL, Smith RB, et al. A double-blind pilot study of the effect of Prokarin on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 30-35.
- 16.- Herlofson K, Larsen JP. The influence of fatigue on health-related quality of life in patients with Parkinson`disease. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 1-6.
- 17.- Hoehn MM, Yarh MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.
- 18.- Hwang WJ, Lin TS. Evaluation of fatigue in Parkinson`disease patients with stimulated single fiber electromyography. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 271-274.
- 19.- Karlsen K, Larsen JP, Tandberg E, et al. Fatigue in patients with Parkinson`disease. *Mov Disord* 1999; 14: 237-241.
- 20.- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, et al. The fatigue severity scale, application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121-1123.
- 21.- Krupp LB, Pollina DA. Mechanism and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 456-460.
- 22.- Levi S, Cox M, Lugon M, et al. Increased energy expenditure in Parkinson`disease. *Br Med J* 1990; 301: 1256-1257.
- 23.- Loge JH, Ekeberg O, Kaasa S. Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *J Psychosom Res* 1998; 45: 53-65.
- 24.- Lou JS, Benice T, Kearns G, et al. Levodopa normalizes exercise related cortico-motoneuron excitability abnormalities in Parkinson`disease. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 930-937.
- 25.- Lou JS, Kearns G, Oken B, et al. Exacerbated physical fatigue and mental fatigue in Parkinson`disease. *Mov Disord* 2001; 16: 190-196.
- 26.- Marek T, Noworol G, Karwowski W. Mental fatigue at work and pain perception. *Work Stress* 1998 2: 133-137.
- 27.- Merckies IS, Schmitz PI, Samijn JP, et al. Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. European Inflammatory Neuropathy Cause and treatment (IN-CAT) Group. *Neurology* 1999; 53: 1648-1654.
- 28.- Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Muly Scler* 2002 8: 161-168.
- 29.- Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, et al. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson`disease. *Qual Life Res* 1995; 4: 241-248.
- 30.- Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, et al. Pramipexole in patients with Parkinson`disease and market drug resistant tremor: a randomized, double blind, placebo controlled multicentre study. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 713-720.
- 31.- Robb-Nicholson LC, Daltroy L, Eaton H, et al. Effect of aerobic conditioning in lupus fatigue: a pilot study. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 500-505.
- 32.- Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 1997; 48: 1566-1571.
- 33.- Rossini PM, Pasqualetti P, Pozzilli C, et al. Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Mult Scler* 2001; 7: 354-358.
- 34.- Schenkman M, Wei Zhu C, Cutson TM, et al. Longitudinal evaluation of economic and physical impact of Parkinson`disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 8: 41-50.
- 35.- Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson`disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 308-312.
- 36.- Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to depression in Parkinson`disease? *Psychol Med* 2001; 31: 65-73.
- 37.- Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB. The measurement of fatigue: a new instrument. *J Psychosom Res* 1993; 37: 753-762.
- 38.- Shulman LM, Taback RL, Bean J, et al. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson`disease. *Mov Disord* 2001; 16: 507-510.
- 39.- Smets EM, Garssen B, Bonke B, et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychosomatic qualities of an instrument to asses fatigue. *J Psychosom Res* 1995; 39: 315-325.
- 40.- Swain MG. Fatigue in chronic disease. *Clin Sci* 2000; 99: 1-8.
- 41.- Taus C, Giuliani G, Pucci E, et al. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. 2003; *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD002818.
- 42.- Tavio M, Milan I, Tirelli U. Cancer-related fatigue (review). *Int J Oncol* 2002; 21: 1093-1099.
- 43.- Tolson D, Fleming V, Schartau E. Coping with men-

struation: understading the needs of woman with Parkinson`disease. *J Adv Nurs* 2002; 40: 513-521.

- 44.- Vercoulen JH, Swanink CM, Galama JM, et al. The persistence of fatigue in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis: development of a model. *J Psychosom Res* 1998; 45: 507-517.
- 45.- Weinshenker BG, Penman M, Bass B, et al. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology* 1992; 42: 1468-1471.
- 46.- Yoshii F, Takahashi H, Kumazawa R, Kobori S. Parkinson`s disease and fatigue. *J Neurol* 2006; 253: 48-53.
- 47.- Ziv I, Avraham M, Michaelov Y, et al. Enhanced fatigue during motor performance in patients with Parkinson`disease. *Neurology* 1998; 51: 1583-1586.

Distonía sensible a la Levodopa: presentación de dos familias

J.M. Prats Viñas, M.J. Martínez González
A. García Ribes, I. Suinaga Errasti

Unidad de Neurología Infantil.

Hospital de Cruces.

Baracaldo (Vizcaya).

RESUMEN. Se presentan dos familias con distonía con marcada fluctuación diurna que responde a la Levodopa. El diagnóstico se vio pospuesto en un caso por patrón de la marcha peculiar que inicialmente se consideró variante normal (*toe walking*) y el otro por presentar un defecto porencefálico cerebral de origen perinatal. Pequeñas cantidades de Levodopa consigue la remisión completa de los síntomas y permitió el reconocimiento de otros miembros de la familia que se beneficiaron del tratamiento.

Palabras clave: *distonía sensible a Levodopa, marcha de puntillas.*

ABSTRACT. We report on two different families who present dystonia with diurnal fluctuation and good response to Levodopa. The initial delay in the clinical diagnosis was due to the consideration that the awkward gait ("toe walking") present in one of the children was a normal variant, and in the other case due to the coexistence of a congenital porencephalic defect. A complete recovery of the symptoms was achieved after the administration of low doses of Levodopa. Other family members were also found to be affected and could be treated.

Key words: *dopa responsive dystonia, toe walking.*

El año 1976 Segawa y col.¹ describen 9 pacientes en seis familias con una distonía que presentaba un marcado aumento de los síntomas a lo largo del día. La postura distónica se iniciaba en una extremidad inferior de forma insidiosa entre las edades de 1 y 9 años, afectando a todas las extremidades a los 5 años de iniciarse la clínica y nunca se acompañaba de torsión del tronco. Los síntomas se aliviaban con el sueño y respondían a la Levodopa. Fue descrita como Distonía con respuesta a la Levodopa (DRD). El mismo año se presentan nuevos casos de origen europeo. Posteriormente se ha identificado con precisión el problema siendo comprendido y minuciosamente explicado por su propio descubridor³.

En 1988 se publica por autores españoles una familia⁴. El interés en conocer esta entidad es extraordinario, ya que los síntomas remiten por completo al administrar dosis bajas de Levodopa.

Presentamos dos nuevas familias con este proceso, no publicadas previamente, subrayando la repercusión que tuvo el diagnóstico de los niños para el resto de los afectos que no habían sido reconocidos.

Material y métodos

Se recogieron dos familias de origen español cuyo diagnóstico se realizó a raíz de que uno de los miembros inició un cuadro de torpeza progresiva durante la infancia.

Familia FA - Procedencia: provincia de Burgos

1.- Propositus: niña nacida el 23/08/1999 que consulta a los 6 años por torpeza de la marcha que se va acentuando a lo largo del día y que remite parcialmente si duerme la siesta. Antecedentes de embarazo, parto y desarrollo psicomotor normales a excepción de la marcha que inició de puntillas durante meses (*tip-toe walking*). Desde los 5 años tiene dificultades para caminar que empeora a lo largo del día con tendencia a caer hacia atrás. Reflejos OT vivos. Plantar extensor. Imposibilidad para saltar sobre un solo pie y hacer movimientos alternantes rápidos con las manos.

Datos de laboratorio: Prolactina 10,1 (n 2-12). Neurotrasmisores en el LCR (en nmol/L Dr R.

Correspondencia

José María Prats Viñas

Unidad de Neurología Infantil – Hospital de Cruces

48903 Baracaldo (Vizcaya)

E-mail: pprats@gmail.com

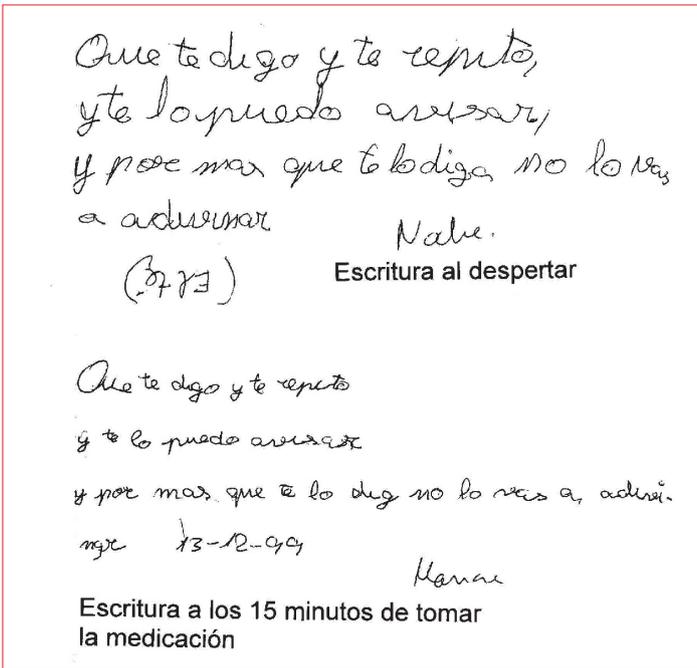


Figura 1.- Escritura antes y después de tomar Levodopa.

Artuch): Homovanílico 194 (n: 304-658); HVA/ 5-HIAA 135 (n: 1,5-3,5); Neopterinina 4 (n: 9-55) Biop-
terina 6 (n: 10-52); HVA/MHPG 5 (n: 5-30).

Se pone tratamiento con Levodopa 100 Car-
bidopa 25 ½ comprimido cada 12 horas con re-
misión completa de los síntomas.

Esta familia es portadora de la mutación
G203R del gen GCH1 en estado heterocigoto,
consistente en la sustitución de Glicina por Argi-
nina del enzima GPT ciclohidroxilasa.

2.- Abuela paterna: a los 70 años inicia mar-
cha torpe arrastrando los pies, que mejoró con
Levodopa.

3.- Tía paterna: a los 47 años desarrolla dis-
fonía espasmódica que dos años más tarde cede
con 250 mg de Levodopa y 25 de Carbidopa al
día.

4.- Tío paterno: en la segunda infancia ini-
cia dificultades de la marcha con tendencia a ir
de puntas y el cuerpo inclinado hacia delante. La
dificultad de movimiento empeoraba durante el
día y mejoraba tras dormir la siesta. Mejoría con
Triexifenidilo 2 mg cada 12 horas. Prolactina 16 (n
de 2,6 a 18). Corregido con 100 mg de Levodopa
y 25 de Carbidopa / 12 horas.

5.- Padre: portador asintomático de la muta-
ción.

6.- Hermana: no portadora.

Familia CI - Procedencia: provincia de Logroño

1.- Propositus: niña nacida el 17/08/90 que fue
valorada a los 8 años por torpeza. Había estado

en otro hospital por este motivo un año antes,
donde realizaron una resonancia magnética en la
que se detectó un defecto porencefálico frontal
profundo derecho, atribuyéndose el problema a
este hallazgo. En el test de WISC tenía un CI de
97 (Verbal 97, Manipulativo 98) y en la escuela se
habían percatado que sus dificultades motoras se
iban acentuando a lo largo del día, siendo máxi-
ma al atardecer. La escritura se iba deteriorando
con el paso de las horas, siendo prácticamente
ilegible a última hora de la tarde (Figura 1). Al
avanzar el día los movimientos se hacían torpes
y la marcha distónica, con tendencia a rodillas en
recurvatum situación que se acentuaba al atarde-
cer, tendiendo a inclinarse hacia el lado izquier-
do. Los reflejos OT estaban exaltados y el reflejo
plantar izquierdo era extensor.

Se hizo el diagnóstico clínico de distonía
con marcada oscilación diurna y se instauró tra-
tamiento con 100 mg de Levodopa y 25 de Car-
bidopa ½ comprimido al desayuno, consiguien-
do la remisión completa de los síntomas. Cuatro
años más tarde se percatan de que la distonía
se hace aparente al atardecer, especialmente si
trasnochaba, por lo que se administró otra dosis
después de comer, controlando con ello la sinto-
matología por completo. La última revisión, a la
edad de 14 años, demostraba un efecto mante-
nido de la medicación y la posibilidad de hacer
una vida normal.

2.- Madre: disfonía espasmódica.

3.- Hermano: trisomía 21.

Rehusaron hacerse estudios genéticos.

Comentarios

La distonía sensible a la Levodopa es un proceso
autosómico dominante ocasionado por la muta-
ción del gen GCH1 que codifica la enzima Gua-
nosina Trifosfato Ciclohidroxilasa 1. Esta enzima
es la encargada de la conversión de GTP en Te-
trahidrobiopterina (BH4), cofactor de la tirosina
hidroxilasa que a su vez es la enzima regulado-
ra de la síntesis de Dopamina. El gen se localiza
en el cromosoma 14q22⁵. Está catalogada como
la forma de distonía 5 y sus características clíni-
cas (Tabla I) pueden resumirse en comienzo en
las extremidades inferiores y marcada evolución
diurna.

Los síntomas, ocasionalmente, son atípicos,
presentando disfunción piramidal y otros sínto-
mas que pueden evocar una alteración cerebe-
losa, como nistagmo a la mirada lateral e inco-
ordinación de los miembros⁶. Esta peculiaridad
se comprende al verificar la localización de la
disfunción, ya que mediante PET se detecta una
topografía metabólica peculiar, caracterizada

por aumento de función en el tronco encefálico dorsal, *vermis* cerebeloso y área motora suplementaria con disminución en putamen y regiones corticales laterales premotoras y motoras, lo que subrayaría un patrón de disfunción característico de este proceso y radicalmente distinto con el que presentan otras distonías⁷.

Desde el punto de vista del diagnóstico diferencial debe tenerse en cuenta el patrón de marcha *toe-walking*, forma peculiar de inicio de la marcha en la infancia que frecuentemente es de origen idiopático⁸, y que siendo una entidad pediátrica relativamente común, es la forma de presentación en algunos niños con enfermedad de Segawa (familia FA). Tampoco puede desestimarse el diagnóstico cuando el paciente tenga otras lesiones crónicas cerebrales, siempre y cuando la clínica sea sugestiva (familia CI).

Aquellos hijos de pacientes con DRD que tienen también un alelo del otro progenitor, presentan un importante cuadro de retraso motor y mental añadido a un severo cuadro distónico. Las dosis de Dopamina consiguen mejorar la distonía pero con la condición de instaurarlas muy despacio, porque si no daban paso a diskinesia y corea. Para su control también precisaron BH4⁹.

La deficiencia en GTP Ciclohioxilasa no es la única distonía que mejora con Levodopa. Se han descrito otras formas; la más frecuente es la conocida como forma recesiva de Enfermedad de Segawa, consecutiva a deficiencia en tirosina hidroxilasa¹⁰. La clínica es mucho más severa que en las formas dominantes y la edad de presentación más temprana, anterior a los 12 meses de vida. Tampoco consigue la administración de Levodopa mejorías tan completas y duraderas como en las formas autosómico dominantes. Su identificación sólo puede hacerse con la demostración en el LCR de la disminución de HVA y del MHPG, metabolitos de dopamina y noradrenalina, respectivamente, en combinación con normalidad del 5-HIAA.

También se ha descrito el déficit de Sepiapterin reductasa en más de 20 niños de todo el mundo¹¹. Se trata de un proceso autonómico recesivo que ocasiona retraso cognitivo y trastornos motores que se inician en la época perinatal como hipotonía con trastornos bulbares y que con la evolución dan lugar a trastornos motores,

TABLA I Clínica característica de la Enfermedad de Segawa

- Aparición precoz en la infancia.
- Curso clínico relacionado con la edad.
- Fluctuación diurna.
- Distonía postural a lo largo de la evolución.
- Temblor postural de aparición más tardía.
- Reflejos OT vivos.
- Preservación de la coordinación entre los miembros al gatear.
- No anomalías mentales ó psicológicas.
- No síntomas de sistema nervioso autónomo.
- Respuesta marcada y sostenida a la Levodopa sin efectos secundarios.

siendo distonía en la mayoría y parkinsonismo o corea en unos pocos. Algunos presentan fluctuación diurna y crisis oculogíras. Con Levodopa se asiste a una dramática (aunque incompleta) mejoría de los síntomas motores y oculares pero no hay cambio en las capacidades cognitivas.

El diagnóstico de la Enfermedad de Segawa es fundamentalmente clínico. La posibilidad de errores y retrasos en reconocer este proceso es frecuente y se recomienda el ensayo con Levodopa en cualquier niño que se presente con un cuadro de hipertonía paroxística o progresiva de origen incierto¹². Algunos autores aducen que el diagnóstico de rutina determinando el gen GCH-1 no es práctico porque sólo es positivo en el 50% de los pacientes, siendo por otro lado estos sujetos muy sensibles a la sobrecarga de fenilalanina¹³, que da lugar a un aumento del cociente fenilalanina/tirosina en el 95% de los pacientes, por lo que se ha propuesto para el diagnóstico diferencial de distonías, especialmente en caso que teniendo motivos para sospecharlo, la respuesta a dosis bajas de Levodopa sea poco concluyente.

En el tratamiento general de las distonías se propone el ensayo de fármacos dopaminérgicos en aquellos pacientes afectos de distonía de origen en la infancia¹⁴, recomendándose pequeñas dosis de Levodopa (100 mg de Levodopa mas 25 mg de carbidopa), aunque algunos pacientes pueden necesitar hasta 1000 mg por día. Se subraya también la posibilidad que tienen estos pacientes de mejorar con agonistas dopaminérgicos y fármacos anticolinérgicos, aunque no existen estudios controlados sobre los mismos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 1976; 14: 215-233.
- 2.- Allen, N.; Knopp, W. Hereditary parkinsonism-dystonia with sustained control by L-DOPA and anticholinergic medication. *Adv Neurol* 1976; 14: 201-213.

- 3.- Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate Cylohydrolase I deficiency (Segawa Disease). *Ann Neurol* 2003; 54 (suppl 6): S32-S45.
- 4.- de Yébenes, JG, Moskowitz C, Fahn S, Saint-Hilaire M. Long-term treatment with levodopa in a family with autosomal dominant torsion dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 101-111.
- 5.- Furukawa Y. Genetics and biochemistry of dopa-responsive dystonia: significance of striatal tyrosine hydroxylase protein loss. *Adv Neurol* 2003; 91: 401-410.
- 6.- Chaila EC, McCabe DJH, Delanty N, Costello DJ, Murphy RP. Broadening the phenotype of childhood-onset dopa-responsive dystonia. *Arch Neurol* 2006; 63: 1185-1188.
- 7.- Anasuma K, Ma Y, Huang C, Carbon-Correll M, Edwards C, Raymond D, Bressman S, Moeller J, Eidelberg D. The metabolic pathology of Dopa-responsive Dystonia. *Ann Neurol* 2005; 57: 596-600.
- 8.- Hirsch G y Wagner B. The natural history of idiopathic toe-walking: a long-term follow-up of fourteen conservatively treated children. *Acta Paediatr* 2004; 93: 196-199.
- 9.- Furukawa Y, Kish S, Bebin M, Jacobson R, Fryburg J, Wilson W, Shimadzu M, Hyland K, Trugman J. Dystonia with motor delay in compound heterozygotes for GTP-cyclohydrolase I gene mutations. *Ann Neurol* 1998; 44: 10-16.
- 10.- Brautigam C. Steenbergen-Spanjers G. Hoffmann G. Dionisi-Vici C. van den Heuvel L. Smeitink J. Wevers R. Biochemical and molecular genetic characteristics of the severe form of tyrosine hydroxylase deficiency. *Clin Chem* 1999; 45: 2073-2078.
- 11.- Neville B, Parascandalo R, Ferrugia R, Felice A. Sepiapterin reductase deficiency: a congenital dopa-responsive motor and cognitive disorder. *Brain* 2005; 128: 2291-2296.
- 12.- Jan MMS. Misdiagnoses in children with dopa-responsive dystonia. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 298-303.
- 13.- Bandmann O, Goertz M, Sachocke J, Deuschl G, José W, Heftner H, Müller U, Zöfel P, Hoffmann G, Oertel W. The phenylalanine loading test in the diferencial diagnosis of dystonia. *Neurology* 2003; 60: 700-702.
- 14.- Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 2006; 5: 864-872.

Espectroscopia por resonancia magnética en la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos

Alberto Bergareche Yarza¹,
Javier Ruiz-Martínez²

¹Servicio de Neurología. Hospital Bidasoa.
Hondarribia.

²Servicio de Neurología. Hospital Donostia.
San Sebastián.

RESUMEN. Las técnicas de imagen funcional han demostrado ser herramientas útiles para el estudio de las alteraciones neuroquímicas y de la conectividad funcional en las enfermedades neurodegenerativas. Este trabajo revisa el uso de la espectroscopia por resonancia magnética (ERM) como técnica diagnóstica y de investigación en la enfermedad de Parkinson (EP) y otros síndromes parkinsonianos.

Palabras clave: cerebro, espectroscopia resonancia magnética, neurodegeneración, enfermedad de Parkinson.

ABSTRACT. Functional imaging techniques represent useful tools to assess in vivo the neurochemical alterations and functional connectivity in neurodegenerative disorders. This paper looks at the use of magnetic resonance spectroscopy for diagnostic and research purposes in Parkinson's disease and parkinsonian syndromes.

Key words: brain, magnetic resonance spectroscopy, Neurodegenerative disease, Parkinson's disease.

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad degenerativa frecuente, posiblemente debida a una combinación de factores genéticos y ambientales y asociada a una pérdida de neuronas en la sustancia negra. Los síntomas y signos responden inicialmente al tratamiento con dopamina, pero con el tiempo los pacientes presentan síntomas que no responden a la medicación, como el trastorno de la marcha y la demencia, posiblemente como consecuencia de la pérdida neuronal en otras topografías, a patología por cuerpos de Lewy difusa y a cambios en otros sistemas no dopaminérgicos. Estas limitaciones en el tratamiento han provocado un mayor interés en el diseño de estrategias neuroprotectoras, que se intuyen como posibles en un futuro próximo como consecuencia del conocimiento emergente de los mecanismos que conducen a la neurodegeneración.

Hasta ahora, una de las formas utilizadas para medir la eficacia de estos tratamientos ha sido la utilización de escalas clínicas, que sin embargo, han demostrado una baja fiabilidad *test-retest* y por ello una considerable falta de concordancia. Por este motivo los diseños de los estudios en neuroprotección precisan de un gran número de pacientes y de un tiempo de observación muy prolongado. Además, estas escalas no distinguen entre los efectos sintomáticos de los tratamientos de aquellos presuntamente neuroprotectores. Por este motivo, parece interesante el desarrollo de técnicas asequibles y no invasivas que permitan la investigación *in vivo* en los pacientes con EP. Dado que la RM cumple con estos criterios, hay un creciente interés en su utilización como herramienta para la detección de los cambios estructurales y metabólicos cerebrales, así como de la monitorización objetiva en los ensayos clínicos en enfermedades neurodegenerativas.

La espectroscopia por RM se basa en el comportamiento de un núcleo específico sometido a un campo magnético y en el principio general de que la frecuencia de resonancia depende del entorno químico del propio núcleo, lo que proporciona una herramienta para la investigación de aspectos fisiopatológicos (por ejemplo, las alteraciones en la bioenergética, bioquímica o biofísica cerebrales)¹. Las técnicas principales en ERM

Correspondencia

Alberto Bergareche Yarza
Hospital Bidasoa

C/ Mendelu s/n – 20280 Hondarribia (Guipúzcoa)
E-mail: abergarechey@meditex.es

son las de protón ERM (1H ERM) y fósforo ERM (31P ERM), por lo que la mayoría de los estudios se han centrado en el estudio de los metabolitos que contienen hidrógeno (1H ERM) y fósforo (31P ERM), estudiando volúmenes bien localizados del tejido cerebral. Este artículo revisa el uso de la espectroscopia por RM para el diagnóstico e investigación en la EP y otros síndromes parkinsonianos.

1H ERM en la enfermedad de Parkinson y otros síndromes parkinsonianos

Consideraciones técnicas

Los principales metabolitos detectados con 1H ERM son el N-acetilaspártato (NAA), la colina (Cho), y la creatina (Cr) como estándares de referencia interna y el lactato como indicador de glicólisis anaeróbica².

El NAA es el aminoácido más abundante en el cerebro y se sintetiza y localiza de forma casi exclusiva en las neuronas, por lo que se considera un marcador *in vivo* de la viabilidad y/o pérdida neuronal. Se ha documentado que su concentración disminuye en varias situaciones clínicas y experimentales asociadas con pérdida neuronal³⁻⁵. Aunque, dado que el enzima responsable de la síntesis de NAA está presente en altas concentraciones en la mitocondria, una reducción de NAA neuronal podría indicar también una disfunción mitocondrial⁶.

La colina (Cho) es un precursor de la fosfatidilcolina que a su vez representa el 40% del contenido de fosfolípidos en las membranas celulares. El pico de Cho en la ERM mide los niveles totales de Cho incluyendo la glicerofosforilcolina (un bioproducto del metabolismo de la fosfatidilcolina) y fosfocolina (un precursor de la fosfatidilcolina) así como la colina en su forma libre y la acetilcolina (presente en pequeñas concentraciones), por lo que una alteración en la síntesis y degradación de las membranas neuronales produce una disminución en el pico de Cho⁷. Por este motivo, una restauración en la amplitud de la señal de Cho podría reflejar la normalización del metabolismo celular y de la estructura de las membranas celulares⁸.

Cuando se utilizan tiempos de eco cortos, se hacen evidentes otros componentes como el mioinositol (mI), un marcador putativo de la microglía, el glutamato (Glu), la glutamina (Gln) y el neurotransmisor gamma-aminobutírico (GABA). Aunque estos componentes tienen un menor interés científico, el que se puedan cuantificar de forma fidedigna se considera un gran avance técnico dado su baja concentración en el medio

y la superposición de sus resonancias espectroscópicas⁹.

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios han utilizado los cambios en los ratios entre concentraciones de metabolitos individuales. El más habitual es el ratio NAA/Cr. El pico de creatina/fosfocreatina ha sido utilizado como denominador porque teóricamente estos dos componentes están en equilibrio químico y su cantidad total se mantiene constante incluso en situaciones patológicas.

La mayoría de los estudios han utilizado una técnica en la que la adquisición de los datos espectroscópicos se hace desde un único volumen de tejido (*single voxel*) que suele contener una mezcla de sustancia blanca, sustancia gris y líquido cefalorraquídeo, y se combina con una segmentación por RMN para determinar el peso relativo de estos tejidos. La utilización de un único *voxel* es una limitación de la técnica, por lo que poco a poco se están utilizando técnicas de multivoxel que permite obtener espectros individuales de múltiples localizaciones en una misma secuencia. El desarrollo de 1H ERM en aparatos de alto campo puede hacer de esta técnica una buena herramienta para el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos.

Estudios clínicos

Hasta el momento los diferentes estudios realizados con la 1H-ERM han proporcionado resultados conflictivos. En un principio, la mayoría de los estudios se focalizaron en el estudio del estriado¹⁰. Un gran estudio multicéntrico de 151 pacientes con EP no mostró diferencias significativas en los cocientes NAA/Cr o NAA/Cho entre controles y aquellos pacientes que no tomaban l-dopa¹¹. En un pequeño estudio 1H ERM con 5 pacientes con EP, la cuantificación absoluta de metabolitos incluyendo NAA, colina y creatina, no demostró diferencias entre ellos. Tampoco Clarke y cols. encontraron cambios significativos en las concentraciones de glutamina en los ganglios basales¹². Sin embargo, posteriormente, estos mismos investigadores comunican una disminución significativa del ratio NAA/Cho en EP debido a un aumento absoluto de concentración de la Cho no asociada a cambios en la concentración de NAA¹³. Previamente Ellis y cols. habían comunicado que el ratio NAA/Cr aparecía reducido en pacientes con EP sin tratamiento¹⁴, y en el año 2003 la 1H-MRS fue utilizada como técnica para el estudio de pacientes con EP antes y después de un talamotomía. Los niveles de NAA/Cho fueron más bajos en sustancia negra y tálamo en aquellos pacientes que tuvieron me-

jería clínica, sugiriendo que este índice podría ser útil para evaluar a los pacientes previamente a la cirugía¹⁵.

En contraste con la escasez de resultados en EP se han descrito reducciones significativas en las concentraciones de NAA en otras enfermedades neurodegenerativas. En el estudio de Davies y cols., los pacientes con AMS presentaban una reducción significativa de los niveles absolutos de NAA y del ratio NAA/Cr el núcleo lenticular comparada con los controles¹⁶. Lemmens et al. encontraron que la reducción del ratio NAA/Cr que observaron en cinco casos de AMS se presentaba de forma simétrica en ambos putámenes, y aunque no encontraron cambios en el ratio NAA/Cr en el grupo de EP, sí que apreciaron una reducción significativa del ratio NAA/Cho en aquellos pacientes con EP sin tratamiento comparado con los EP tratados por lo que concluyeron que los hallazgos eran sugestivos de que el cociente NAA/Cho podría resultar afectado por el tratamiento con l-dopa y, por este motivo, resultar ser un marcador reversible de disfunción neuronal en el estriado¹⁷.

Tedeschi y cols. aplicaron técnicas mutivoxel a pacientes con EP, PSP y degeneración corticobasal (DCB). En los pacientes con PSP encontraron cambios metabólicos específicos en troncoencéfalo, centros semiovais, córtex precentral y núcleo lenticular. En los pacientes con DCB los cambios fueron más prominentes en centro semioval y lenticular, así como en el lóbulo parietal. En cambio, los pacientes con EP no tenían diferencias con respecto a los controles en ninguna de las regiones estudiadas¹⁸. Estos resultados fueron corroborados por otros dos estudios contemporáneos en los que Davie y cols.¹⁹ y Federico y cols.²⁰ comunicaron igualmente reducciones absolutas de concentraciones de NAA y de los cocientes NAA/Cr y NAA/Cho en pacientes con PSP comparando con pacientes con EP y controles. En otro interesante trabajo, en el que se utilizó un aparato de 3-Tesla, se describieron reducciones significativas de NAA/Cr en la base del puente en pacientes con MSA tanto en su forma cerebelosa como parkinsoniana, resultado que no se reproducía en putamen, por lo que se hipotetizó que las determinaciones combinadas de NAA/creatina en base del puente y putamen podrían tener valor en el diagnóstico diferencial precoz entre la AMS y la EP²¹.

De acuerdo con la corriente actual que considera a la EP como un trastorno multisistema cuya disfunción neuronal no está restringida a las vías dopaminérgicas ni a los ganglios basales, se han realizado bastantes estudios en los que se determinan cambios metabólicos corticales. Algunos

de ellos no han demostrado alteraciones²² pero otros han comunicado cambios en el córtex motor²³, córtex temporoparietal en especial cuando se relaciona con deterioro cognitivo²⁴ y en el córtex cingulado posterior²⁵. Es interesante la observación de una disminución en los ratios de Cho/Cr y NAA/Cr descritos en el córtex motor en pacientes con EP sin tratamiento²⁶. Después de un tratamiento con pergolide durante 6 meses se observó una mejoría clínica y un incremento en los niveles de Cho/Cr²⁷. Algo similar ocurre tras el tratamiento con estimulación subtalámica bilateral, apreciándose un aumento en los ratios de NAA/Cho y NAA/Cr en relación con los obtenidos previamente a la colocación del estimulador; estos incrementos tienen correlación con las puntuaciones en la escala UPDRS²⁸. O'Neill y cols. investigaron a 10 pacientes con EP y 13 controles utilizando una metodología 1H ERM más rigurosa, incluyendo segmentación de las muestras obtenidas de múltiples regiones cerebrales. Comparados con los controles, los pacientes con EP tenían aproximadamente un 24% menos de contenido de Cr en la región de la sustancia negra y en putamen (11%), *globus pallidus* (16%), y córtex prefrontal (6%). Éste es el único estudio en el que han aportado disminución en los niveles de Cr en pacientes con EP mientras que el resto de metabolitos eran normales en todas las regiones estudiadas²⁹. Estos datos hacen especial hincapié en las dificultades asociadas con la interpretación de los ratios que utilizan Cr como denominador y la importancia de utilizar una metodología apropiada.

31P ERM en la enfermedad de Parkinson y otros síndromes parkinsonianos

La 31P ERM proporciona información sobre el metabolismo energético celular y, por lo tanto, constituye un indicador fiable de las alteraciones en el metabolismo oxidativo. Es menos sensible que la 1H-MRS, y necesita que los datos sean recogidos de volúmenes de tejido mucho más grandes. Con esta técnica se pueden medir de forma simultánea el contenido en fosfocreatina, ATP, monofosfoesteres, difosfoesteres, fosfato inorgánico, magnesio libre y el PH intracelular, lo que la hace interesante para medir la función mitocondrial. En la EP, hay evidencias que indican que por lo menos en un subgrupo de pacientes hay una actividad reducida del complejo I de la cadena mitocondrial³⁰ y el estudio de este ratio en músculo han demostrado su utilidad como test diagnóstico en enfermedades mitocondriales³¹. En un estudio similar con 31P ERM en mús-

culo en 28 pacientes con EP, se objetivaron alteraciones metabólicas significativas que sugerían una alteración mitocondrial generalizada³². De la misma manera, midiendo registros obtenidos del córtex visual se demostró que existía una alteración en el balance metabólico en los pacientes con EP en condiciones de aumento de metabolismo oxidativo que demostraba que la disfunción mitocondrial está presente en el cerebro de los pacientes con EP, incluso en ausencia de signos clínicos deficitarios³³. Estos datos son concordantes con los obtenidos de los pacientes con enfermedades mitocondriales sin afectación del sistema nervioso central. Los autores de este último estudio sugieren que el uso combinado de ERM y activación cerebral es fundamental para el estudio energético cerebral en pacientes con EP y puede proporcionar una importante herramienta para el diagnóstico y la monitorización de intervenciones terapéuticas. En esta misma línea se han realizado estudios combinados con 31P-ERM y fluorodeoxiglucosa-PET en los que se sugiere que una alteración en el metabolismo en regiones temporoparietal en pacientes con EP sin demencia puede ser predictiva del desarrollo de una demencia en el futuro en estos pacientes³⁴.

Discusión

Hay muchos aspectos que contribuyen a la variabilidad de los resultados de los estudios realizados con espectroscopia. En parte, puede ser debido a las diferentes técnicas en RM como por ejemplo la elección del tiempo de eco que puede proporcionar resultados heterogéneos y que esperamos se irán afinando con el tiempo o a los diferentes métodos de cuantificación, y también a las diferencias en la selección de los pacientes a estudio, pues es bien conocido que la expresión clínica y también sustrato patológico de la EP puede mostrar marcadas diferencias. Algunos de los pacientes seleccionados para los diferentes estudios han sido estudiados en fase temprana de la enfermedad y sin tratamiento mientras que otros lo fueron en estadios más avanzados. Además, el volumen de pacientes estudiados en muchos de los estudios es muy bajo, llegando a ser incluso menor de diez individuos en cada grupo.

La pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra es el hallazgo anatomopatológico más relevante en la EP. Ésta es una estructura difícil de estudiar por medio de ERM debido a su pequeño tamaño y su contenido en hierro que, se considera, tiene un impacto significativo en la capacidad de obtener espectros de alta resolución de volúmenes de este tejido. Sin em-

bargo, Oz y cols. han publicado un trabajo con la aplicación de un eco-corto (cinco milisegundos) y RM de alto campo (cuatro tesla), en el que estudian datos espectroscópicos de volúmenes de 2.2 ml centrados en sustancia negra. Comunican un aumento del ratio GABA/Glu cuatro veces mayor en sustancia negra que en córtex, datos que concuerdan con estudios neuroquímicos previos³⁵. Estas observaciones preliminares, junto con la actual proliferación de aparatos de alto campo, aumenta la esperanza de que este tipo de información neurobiológica pueda ser obtenida de forma no invasiva y aplicada al estudio de las enfermedades neurodegenerativas.

Como se menciona más arriba, la variabilidad de los resultados proporciona algunas indicaciones sobre las dificultades asociadas a la interpretación de los ratios de metabolitos y de la importancia de emplear una metodología fidedigna³⁶. La forma más extensamente utilizada es la de expresar los datos como una proporción entre el metabolito de interés y un metabolito endógeno (como la Cr) que se presumen que permanece constante. La seguridad de este método es directamente proporcional a la seguridad con que se asume que este estándar elegido es apropiado. Axelson y cols. han desarrollado un interesante método para el análisis de los datos espectroscópicos basado en un patrón de reconocimiento con una red neural artificial. Estos investigadores han comunicado que con este método se puede distinguir entre los espectros de pacientes con EP y de controles con considerable seguridad, incluso en casos en los que los métodos convencionales no ofrecían anomalías significativas³⁷.

Ninguno de los estudios revisados ofrece correlación anatomopatológica. Algunos estudios realizados en modelos animales han sugerido que las alteraciones observadas en enfermedades neurodegenerativas, utilizando 1H-ERM *in vivo*, podrían reflejar una disfunción neuronal más que una auténtica pérdida neuronal³⁸⁻³⁹, y otros estudios clínicos han demostrado efectivamente que disminuciones en concentraciones de NAA pueden ser revertidas tras el tratamiento específico hasta niveles similares a los controles²⁷. Pero, por otra parte, hay una serie de estudios que indican que hay una reducción de NAA en condiciones en las que se demuestra una pérdida neuronal. Recientemente se ha estudiado la sensibilidad de la RME para medir cambios patológicos en un modelo de EP en monos dentro de un estudio sobre el potencial neuroprotector del modafilino en este modelo. Los ratios NAA/Cr indican que la técnica es una herramienta sensible para detectar variables sugestivas de neuroprotección en el

modelo MPTP marmoset y que los cambios objetivos en los metabolitos cerebrales reflejan el comportamiento clínico y viceversa⁴⁰.

Resumen

La ERM proporciona una herramienta no invasiva que permite determinar la concentración regional de ciertos metabolitos en pacientes con enfermedades neurodegenerativas. Su capacidad en cuantificar componentes como NAA y Cho ha proporcionado información útil sobre las poblaciones neuronales afectadas en estas enfermeda-

des. La 31P-ERM puede ser utilizada para el estudio de metabolitos fosfatados de alta energía, que proporcionan una valoración del estatus bioenergético del tejido en cuestión mientras que la 13C-ERM (utilizando glucosa marcada 13C) ofrece un beneficio significativo a la hora de estudiar la bioenergética y la transmisión glutamatérgica. Este tipo de información, sin embargo, representa sólo una pequeña parte de la capacidad que, en un futuro, se espera de la ERM, por lo que se espera que se convierta en una técnica importante en la investigación de la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas⁴¹.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Diehl P, Fluck E, Gunter H, Kosfeld R, Seelig J. NMR Basic Principles and Progress. Vol. 28. Berlin, Germany: Springer-Verlag 1992.
- 2.- Martin WR. MR Spectroscopy in Neurodegenerative Disease. *Mol Imaging Biol* 2007; 9: 196-203.
- 3.- Miller BL. A review of chemical issues in 1H NMR spectroscopy: N-acetylaspartate, creatine and choline. *NMR Biomed* 1991; 4: 47-52.
- 4.- Ebisu T, Rooney WD, Graham SH, et al. N-acetylaspartate as in vivo marker of neuronal viability in kainate-induced status epilepticus: 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14: 373-382.
- 5.- Adalsteinsson E, Sullivan EV, Kleinmans N, Spielman DM, Pfefferbaum A. Longitudinal decline of the neuronal marker N-acetyl aspartate in Alzheimer's disease. *Lancet* 2000; 355: 1696-1697.
- 6.- Clark JB. N-acetyl aspartate: a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. *Dev Neurosci* 1998; 20: 271-276.
- 7.- Vion-Dury J, Meyerhoff DJ, Cozzone PJ, Weiner MW. What might be the impact on neurology of the analysis of brain metabolism by in vivo magnetic resonance spectroscopy. *J Neurol* 1994; 241: 354-371.
- 8.- De Graaf AA, Deutz NEP, Bosman DK, et al. The use of in vivo proton NMR to study the effects of hyperammonemia in the rat cerebral cortex. *NMR Biomed* 1991; 4: 31-37.
- 9.- Allen PS, Thompson RB, Wilman AH. Metabolite-specific NMR spectroscopy in vivo. *NMR Biomed* 1997; 10:435-444.
- 10.- Clarke CE, Lowry M. Systematic review of proton magnetic resonance spectroscopy of the striatum in parkinsonian syndromes. *Eur J Neurol* 2001; 8: 573-577.
- 11.- Holshouser B.A, Komu M, Moller HE, et al. Localised proton NMR spectroscopy in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease: a multicenter pilot study. *Magn Reson Med* 1995; 33: 589-594.
- 12.- Clarke CE, Lowry M, Horsman A. Unchanged N-acetylaspartate and glutamate in idiopathic Parkinson's disease measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Mov Disord* 1997; 12: 297-301.
- 13.- Clarke CE, Lowry M. Basal ganglia metabolite concentrations in idiopathic Parkinson's disease and multiple system atrophy measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Eur J Neurol* 2000; 7: 661-665.
- 14.- Ellis CM, Lemmens G, Williams SCR, et al. Changes in putamen N-acetylaspartate and choline ratios in untreated and levodopa treated Parkinson's disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neurology* 1977; 49: 438-444.
- 15.- Baik HM, Choe BY, Son BC, et al. Proton MR spectroscopic changes in Parkinson's diseases after thalamotomy. *Eur J Radiol* 2003; 47: 179-187.
- 16.- Davie CA, Wenning GK, Barker GJ, et al. Differentiation of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease using proton magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 1995; 37: 204-210.
- 17.- Ellis CM, Lemmens G, Williams SC, Simmons A, Dawson J, Leigh PN, Chaudhuri KR. Changes in putamen N-acetylaspartate and choline ratios in untreated and levodopa-treated Parkinson's disease: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neurology* 1997; 49 (2): 438-444.
- 18.- Tedeschi G, Litvan I, Bonavita A, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease and corticobasal degeneration. *Brain* 1997; 120: 1541-1552.
- 19.- Davie CA, Barker GJ, Machado C, Miller DH, Lees

- AJ. Proton magnetic resonance spectroscopy in Steele-Richardson-Olszewski syndrome. *Mov Disord* 1997; 12: 767-771.
- 20.- Federico F, Simone IL, Lucivero V, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 239-242.
 - 21.- Watanabe H, Fukatsu H, Katsuno M, et al. Multiple regional 1H-MR spectroscopy in multiple system atrophy: NAA/Cr reduction in pontine base as a valuable diagnostic marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 103-109.
 - 22.- Tedeschi G, Litvan I, Bonavita S, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease and corticobasal degeneration. *Brain* 1997; 120 (Pt.9): 1541-1552.
 - 23.- Lucetti C, del Dotto P, Gambaccini G, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) of motor cortex and basal ganglia in de novo Parkinson's disease patients. *Neurol Sci* 2001; 22: 69-70.
 - 24.- Hu MT, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, et al. Evidence for cortical dysfunction in clinically nondemented patients with parkinson's disease: a proton MR spectroscopy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 20-26.
 - 25.- Camicioli RM, Korzan JR, Foster SL, et al. Posterior cingulate metabolic changes occur in Parkinson's disease patients without dementia. *Neurosci Lett* 2004; 354: 177-180.
 - 26.- Camicioli R, Hanstock C, Bouchard T, et al. Pre-supplementary motor area changes are found in Parkinson's disease using magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 2006; 66 (Suppl. 2): A112-A113.
 - 27.- Lucetti C, et al. Influences of Dopaminergic Treatment on Motor Cortex in Parkinson Disease: A MRI/MRS Study. *Movement Disorders* 2007; 22 (15): 2170-2175.
 - 28.- Llumiguano C, Kovacs N, Ustrupung Z, Schwarcz A, Dóczy TP, Balas I. 1H-MRS experiences after bilateral DBS of the STN in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14 (3): 229-32.
 - 29.- O'Neil J, Schuff N, Marks WJ, Feiwell, Aminoff MJ, Weiner MW. Quantitative 1H magnetic resonance spectroscopy and MRI of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 917-927.
 - 30.- Gu M, Cooper JM, Taanman JW, Schapira AHV. Mitochondrial DNA transmission of the mitochondrial defect in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44: 177-186.
 - 31.- Matthews PM, Allaire C, Shoubridge EA, Karpati G, Carpenter S, Arnold DL. *In vivo* muscle magnetic resonance spectroscopy in the clinical investigation of mitochondrial disease. *Neurology* 1991; 41: 114-120.
 - 32.- Penn AM, Roberts T, Hodder J, Allen PS, Zhu G, Martin WR. Generalized mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease detected by magnetic resonance spectroscopy of muscle. *Neurology* 1995; 45: 2097-2099.
 - 33.- Rango M, Bonifati C, Bresolin N. Parkinson's disease and brain mitochondrial dysfunction: a functional phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *J Cereb BloodFlow Metab* 2006; 26: 283-290.
 - 34.- Hu MT, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, et al. Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients. A combined 31P-MRS and 18FDG-PET study. *Brain* 2000; 123: 340-352.
 - 35.- Oz G, Terpstra M, Tkac I, et al. Proton MRS of the unilateral substantia nigra in the human brain at 4 tesla: detection of high GABA concentrations. *Magn Reson Med* 2006; 55: 296-301.
 - 36.- Tofts PS, Wray S. A critical assessment of methods of measuring metabolite concentrations by NMR spectroscopy. *NMR Biomed* 1988; 1: 1-10.
 - 37.- Axelson D, Bakken IJ, Gribbestad IS, Ehrnholm B, Nilsen G, Aasly J. Applications of neural network analyses to *in vivo* 1H magnetic resonance spectroscopy of Parkinson disease patients. *J Magn Reson Imaging* 2002; 16: 13Y20.
 - 38.- Dautry C, Conde F, Brouillet E, et al. Serial 1H NMR spectroscopy study of metabolic impairment in primates chronically treated with the succinate dehydrogenase inhibitor 3-nitropropionic acid. *Neurobiol Dis* 1999; 6: 259-268.
 - 39.- Demougeot C, Garnier P, Mossiat C, et al. N-Acetylaspartate, a marker of both cellular dysfunction and neuronal loss: its relevance to studies of acute brain injury. *J Neurochem* 2001; 77: 408-415.
 - 40.- Van Vlieta SA, Blezer EL, Jongsma MJ, Vanwersch RA, Olivier B, Philippens IH. Exploring the neuroprotective effects of modafinil in a marmoset Parkinson model with immunohistochemistry, magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Brain Res* 2008 Jan 16; 1189: 219-228.
 - 41.- Martin W.R. MR Spectroscopy in Neurodegenerative Disease. *Mol Imaging Biol* 2007; 9:196-203.

Comentarios bibliográficos

► **Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease. A randomized, controlled trial**

Schüpbach WMM, Maltete D, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mallet L, Welter ML, Gargiulo M, Béhar C, Bonnet AM, Czernecki V, Pidoux B, Navarro S, Dormont D, Cornu P, Agid Y. *Neurology* 2007; 68: 267-271.

Introducción

La ECP en el STN es un tratamiento eficaz en la EP avanzada con beneficio motor y de la calidad de vida. Interviniendo pacientes con una duración de la enfermedad de 14 años como media. Cuando la sintomatología y la calidad de vida han empeorado de forma notable. Sugieren que la cirugía más temprana puede prevenir la degradación psicosocial y aportar una mejor calidad de vida sobre todo en pacientes jóvenes.

Objetivo

Estudio prospectivo en pacientes con EP para valorar la estimulación del NST, comparado con un grupo de pacientes de similares características (edad, gravedad y función socioprofesional) que reciben sólo tratamiento médico: sobre los síntomas motores, sobre la calidad de vida y sobre la morbilidad psiquiátrica; cuando todavía la sintomatología y las complicaciones de la medicación son moderadas.

Método

De 39 pacientes vistos entre abril de 2002 y junio de 2003 se incluyeron 20 (8 mujeres).

Se incluyeron jóvenes menores de 55 años; duración de la enfermedad: entre 5 y 10 años; medios a moderados síntomas motores (H-Y: 0-3); fluctuaciones motoras con períodos *off* menos del 25% del día; activos profesionalmente en cualquier actividad; RM normal; ausencia de grave complicación psiquiátrica; ausencia de demencia; empeoramiento social y de la función ocupacional.

Se excluyeron aquellos con ausencia de actividad profesional (n: 6); los que presentaban más que una moderada gravedad (n: 4); los que tenían RMN anormales (n: 2); casos con duración de la enfermedad más de 10 años (n: 2) o con edad superior a 55 años (n: 1); o que presentaran depresión (n: 1) o rehusaron su participación voluntaria (n: 3).

Métodos-grupos

- 10 cirugía de NST (3 mujeres).
- 10 tratamiento médico (5 mujeres).

- Tratamiento médico: el mejor posible.
 - Fueron incluidos en pares prospectivamente y randomizados para cirugía/tratamiento médico.
 - Duración de la enfermedad: 7,2 +- 1,2/ 64 +- 1,1.
 - Edad 48,4 +- 3,3/48,5 +- 3,0 años.
 - Escalas: Calidad de vida. PDQ 39. Parkinson disease Questionnaire 39. Actividades de la vida diaria. UPDRS II: *off* medicación y *on* medicación. UPDRS: III: *on* y *off* medicación
 - Estado mental: MDRS: Mattis dementia Rating Scale; Frontal Score.
 - Evaluación psiquiátrica: CPRS: Comprehensive Psychiatric Rating Scale. MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. BAS: Brief Anxiety Scale.
 - Procedimiento quirúrgico: localización del NST con RM. Siempre con el mismo equipo neuroquirúrgico. Estimulación en monopolar en 9. Doble monopolar en 1. Estimulación: V: 3,1 +- 0,4 V. Duración impulso: 69 +- 14 microsegundos. Frecuencia 167 +- 26 hz.
 - Otros requisitos: consentimiento informado, habiendo discutido con pacientes los riesgos y el propósito y haber sido aprobado el estudio por Comité ético de la Pitié-Salpêtrière Hospital, París.
- Las actividades de la vida diaria, el examen motor, complicaciones inducidas por levodopa (UPDRS partes II, III y IV), estado mental y complicaciones psiquiátricas, fueron evaluadas a los 6, 12 y 18 meses.

Resultados

- 1.- Calidad de vida: mejora un 24% en el grupo operado.
- 2.- Actividades de la vida diaria: *off* medicación, mejora en el grupo operado: 34%-45%-28%. En *on* medicación fue similar en los dos grupos.
- 3.- Función motora: en *on* medicación fue similar en ambos grupos. En *off* medicación el empeoramiento fue de 6%-8%-29% grupo tratamiento médico. Grupo operado: mejoría de 59%-64%-69%.
- 4.- Dosis diaria de levodopa: en grupo médico: incremento de 9%-17%-12%. Grupo operado: reducción de levodopa de 71%-61%-57%. La severidad de las complicaciones motoras mejoró 76%-83%-83% en grupo operado.
- 5.- Cognición y funciones de lóbulo frontal: estable en los dos grupos.
- 6.- La ansiedad y morbilidad psiquiátrica: mejoran significativamente a los 18 meses en el grupo operado.
- 7.- Humor: tendencia a mejorar: 4 pacientes de NST y 3 de grupo médico: depresión; 5 de NST: hi-

pomanía; 1 NST: desarrolló un desorden somatoforme; reemplazo de cable en un paciente.

8 pacientes del grupo no operado preferían ser operados, 2 pacientes pospusieron la operación.

Conclusiones

Según los resultados obtenidos en la comparación de ambos grupos de pacientes.

La estimulación del NST podría ser considerada una opción terapéutica precoz en el curso de la enfermedad de Parkinson.

Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson's disease

Francesc Valldeoriola, Ossama Morsi,

Eduardo Tolosa, Jordi Rumiá,

María José Martí, Pablo Martínez-Martín.

Movement Disorders 2007; 22 (15): 2183-2191.

Se trata de un estudio abierto, prospectivo y longitudinal en el que se compara la relación coste-eficacia (durante 1 año) entre dos grupos de pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada; uno tratado mediante estimulación bilateral del núcleo subtalámico y el otro grupo recibiendo el mejor tratamiento médico posible.

Se incluyeron 29 pacientes; 14 tratados mediante DBS (grupo STN-DBS), y los otros 15, seleccionados de la lista de espera quirúrgica, recibieron el mejor tratamiento médico posible (grupo BMT).

Se realizaron cinco visitas durante el seguimiento: 1 mes previo a la cirugía, 10 días posteriores a la cirugía y posteriormente a los 3, 6 y 12 meses después de la cirugía.

Las escalas realizadas fueron las siguientes:

- UPDRS.
- AIMS.
- Estadios de Hohen y Yahr (*on* y *off*).
- EQ-5D.

Se analizan los costes directos, divididos en dos categorías: costes directos médicos y costes directos no médicos (logopedia, transporte, silla de ruedas...).

Como medida del coste-eficacia se calcularon los años de vida ganados ajustados por la calidad de vida relacionada con la salud (QALY) y el incremento de la ratio del coste-beneficio (ICER).

Resultados

- La puntuación total de la UPDRS mejoró de 50,5 + 3,6 a 28,5 + 3,8 en el grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente y empeoraron de 44,3 + 3,3 a 54,2 + 4 en el grupo que recibió el mejor tratamiento médico.

- El coste farmacológico en los pacientes inter-

venidos fue de 3.799 + 940 €, mientras que en el otro grupo el coste fue de 13.208 + 4.966 €.

- La media de QALYs fue de 0,7611 + 0,03 en el grupo de operados y de 0,5401 + 0,06 en el otro grupo.

- En el grupo de operados la ICER necesaria para una mejora en un punto en el total de la UPDRS fue de 239.8 € y la relación ICER/QALY fue de 34.389 €.

Conclusiones

- Un ICER de 34.389 €/QALY se encuentra en los límites apropiados para considerar que la estimulación bilateral del NST es una terapia eficiente en España.

- Los anteriores datos están en estrecha relación con la mejoría clínica experimentada por los pacientes y la reducción del coste farmacológico.

¿El envejecimiento influye en los resultados de la estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson?

Fabienne Ory-Magne, Christine Brefel-Courbon,

Marion Simonetta-Moreau, Nelly Fabre,

Jean Albert Lotterie, Patrick Chaynes,

Isabelle Berry, Yves Lazorthes, Olivier Rascol.

Movement Disorders 2007; 22 (10): 1457-1463.

Introducción

La pregunta es si la vejez influye en los resultados de la ECP del NST en la EP. La idea es que no está claro si la edad del paciente es una cuestión importante o no. Los autores parten del estudio de Russmann y cols. (2004) que dice que los pacientes por encima de los 70 años presentaban un empeoramiento de las puntuaciones motoras en la UPDRS con medicación después de la ECP. Por ello, es posible que el paciente mayor se beneficie menos de la cirugía que los pacientes más jóvenes; es más, el anciano podría tolerar peor la cirugía (Lang y cols. 2002) y podría tener un mayor riesgo de deterioro mental después de la ECP (Saint Cyr y cols. 2000).

Partiendo de esta línea de trabajo, los autores quieren definir el riesgo potencial y el beneficio de la ECP en pacientes ancianos estudiando las correlaciones entre edad y resultados clínicos después de ECP. Para ello intentan definir la influencia de la edad sobre los resultados de la ECP a tres niveles: clínico, cognitivo y calidad de vida, en tres etapas distintas: antes de, a los 12 y a los 24 meses de ECP NST (en situaciones de *off* y *on* medicación y estimulación). Se recogen todos los efectos adversos. Se incluyen 45 pacientes (edad media 60 ± 9; rango 40 a 73 años). La metodología de los tres aspectos considerados es la siguiente: evaluación motora (UPDRS), test psiquiátricos, test cognitivos y calidad de vida (PDQ-39).

Test psiquiátricos

Utilizan la escala de Montgomery-Asberg para depresión (habitual en protocolos quirúrgicos). Su problema es que de los 10 ítems de la escala, dos se solapan con sintomatología motora. Existe ya una escala que evita los ítems físicos. Diagnostican la apatía según criterios DSM-IV mediante la Apathy Evaluatin Scale (Marín y cols. 1991). El Inventario Neuropsiquiátrico (INP) (Cumming 1994), tendría la ventaja de incluir los síntomas psiquiátricos de interés (delirios, alucinaciones, depresión, ansiedad, desinhibición, etc.).

Test cognitivos

Todos ellos (test de fluencia verbal, test de aprendizaje verbal de Grober y Buschke, Trail Making test y test de palabra-color de Stroop) son habituales en los protocolos quirúrgicos salvo el test de aprendizaje verbal de Grober y Buschke, que fue sustituido por el test de aprendizaje verbal-auditivo de Rey. Cubren síndrome disejecutivo y estilo de aprendizaje que discrimina cortical de subcortical.

Calidad de vida (PDQ-39): elegido para EP e incluido en protocolos quirúrgicos.

Resultados

Los resultados indican que la mejoría clínica no se correlaciona con la edad tras ECP. No hay correlación significativa entre la edad y la mejoría en calidad de vida y en puntuaciones motoras a los 12 meses. Existe una correlación negativa significativa entre la edad y la mejoría de la calidad de vida a los 24 meses. El deterioro cognitivo no correlaciona con la edad. No existen cambios en las puntuaciones cognitivas a los 12 y 24 meses comparadas con el preoperatorio. Existe también correlación negativa significativa entre edad y depresión, y entre edad y apatía, a los 24 meses. Ello explicaría el empeoramiento de la calidad de vida en pacientes de más edad a los 24 meses comparados con pacientes más jóvenes. Hubo también diferencia estadísticamente significativa entre hemorragia cerebral y edad.

Conclusión

La ECP-ST es un tratamiento efectivo para pacientes mayores con EP esencial avanzada. Una duración más larga del seguimiento y una población más amplia parecen necesarias para mejorar la evaluación de la calidad de vida en pacientes mayores y para determinar el riesgo real de hemorragia.

Agenda

ENERO

- **4th Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders**
Ciudad: Singapur (Singapur).
Fecha: 14-16 enero 2009.
Más información: www.vas-cog.org/vas%2Dcog2009
- **2009 AAN Winter Conference**
Ciudad: Lake Buena Vista (USA).
Fecha: 16-19 enero 2009.
Más información: www.aan.com/go/education/conferences
- **2nd Medical and Surgical Course in Neuroscience**
Ciudad: Porto (Portugal).
Fecha: 23-24 enero 2009.
Más información: www.gdmhsj.com
- **17th EPA European Congress of Psychiatry**
Ciudad: Lisboa (Portugal).
Fecha: 24-28 enero 2009.
Más información: www.kenes.com/aep2009
- **The EFGCP Annual Conference 2009 Integrity of Biomedical Research within Europe**
Ciudad: Praga (República Checa).
Fecha: 27-28 enero 2009.
Más información: www.efgcp.be/Conference_details.asp?id=203&L1=10&L2=1&TimeRef=1

FEBRERO

- **Dopamine Transporter Imaging in Neurological Practice**
Ciudad: Glasgow (Escocia).
Fecha: 5 febrero 2009.
Más información: www.movementdisorders.org/education/dti/glasgow
- **2nd Asian and Oceanian Parkinson Disease and Movement Disorder Congress**
Ciudad: Nueva Delhi (India).
Fecha: 15-17 febrero 2009.
Más información: www.aopmcindia.com
- **5th Annual Update Symposium Series on Clinical Neurology and Neurophysiology**
Ciudad: Tel Aviv (Israel).
Fecha: 16-17 febrero 2009.
Más información: www.neurophysiology-symposium.com

- **Neurodegenerative Diseases: New Molecular Mechanisms**
Ciudad: Keystone (USA).
Fecha: 17-22 febrero 2009.
Más información: www.keystonesymposia.org/Meetings
- **2nd European Brain Policy Forum**
Ciudad: Bruselas (Bélgica).
Fecha: 25-26 febrero 2009.
Más información: www2.kenes.com/ebpf/pages/home.aspx
- **Old and New Dopamine Agonists in Parkinson's disease: A Reappraisal**
Ciudad: Pisa (Italia).
Fecha: 26-28 febrero 2009.
Web site: www.parkinsonpisa.it

MARZO

- **ASENT 11th Annual Meeting**
Ciudad: Arlington (USA).
Fecha: 5-7 marzo 2009.
Más información: www.asent.org
- **5th International Workshop on Dementia with Lewy Body and Parkinson's Disease Dementia**
Ciudad: Kassel (Alemania).
Fecha: 8-9 marzo 2009.
Más información: www.movementdisorders.org/events/index.php?content_id=33
- **Restauración neurológica 2009**
Ciudad: La Habana (Cuba).
Fecha: 9-13 marzo 2009.
Más información: www.ciren.cu/rn2009/restneurolog.html
- **9th International Conference AD/PD (Alzheimer Disease/Parkinson Disease) 2009**
Ciudad: Praga (República Checa).
Fecha: 11-15 marzo 2009.
Más información: www2.kenes.com/adpd/Pages/Home.aspx
- **5th World Congress World Institute of Pain - WIP**
Ciudad: Nueva York (USA).
Fecha: 13-16 marzo 2009.
Más información: www2.kenes.com/wip/Pages/home.aspx

ENVÍO DE MANUSCRITOS

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

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

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

SECCIONES DE LA REVISTA

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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**