REVISTA ESPAÑOLA DE

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Volumen I – Número 2 – Septiembre de 2006

Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson

Ernest Balaguer
Capio Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallès (Barcelona).

El dolor en la enfermedad de Parkinson

Lydia Vela
Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón (Madrid).

Toxina botulínica A 2006. Avances básicos y clínicos

Pedro J. García Ruíz[1], J.A. Burguera[5], V. Campos[2], A. Castro[3], E. Cancho[4], J. Chacón[4], J. Hernández Vara[6], J. López del Val[7], E. López García[7], J.C. Martínez Castrillo[8], F. Miquel[6], P. Sanz[9], L. Vela[10]
[1]Fundación Jiménez Díaz. Madrid. [2]Hospital Clínico Universitario. Málaga. [3]Hospital Clínico de Santiago. Santiago de Compostela. [4]Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. [5]Hospital Universitario La Fe. Valencia. [6]Hospital Valle de Hebrón. Barcelona. [7]Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. [8]Hospital Ramón y Cajal. Madrid. [9]Hospital de Mataró. Barcelona. [10]Fundación Hospital Alcorcón. Madrid.

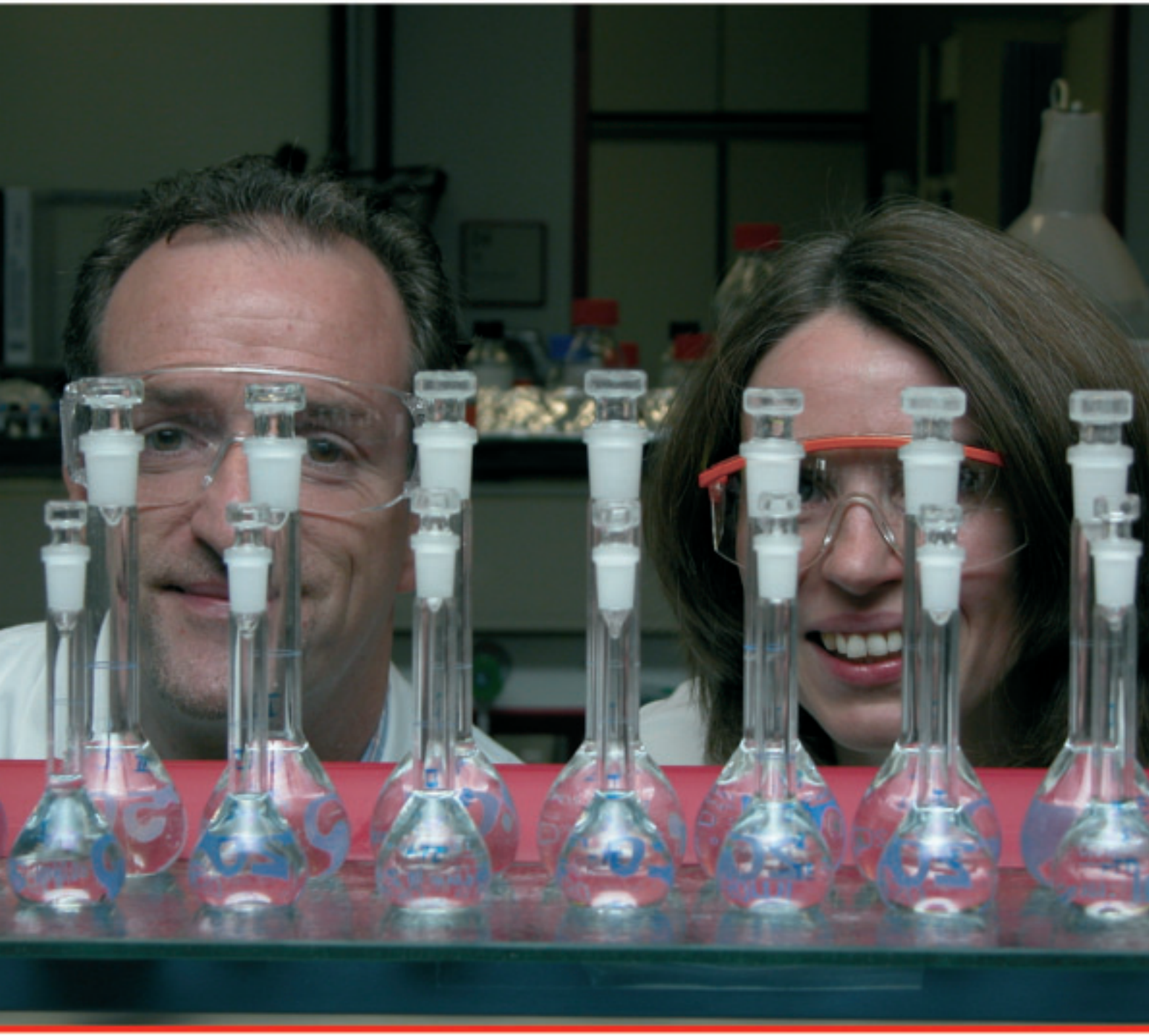
COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

AGENDA DE CONGRESOS

EDITA: Línea de Comunicación

Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento

Sociedad Española de Neurología



Sabemos que la salud es lo más importante para cualquier ser humano.

Nuestro objetivo es luchar por mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes.

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

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

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

¡Y lo que hacemos, lo hacemos con pasión!

SCHWARZ
PHARMA

Health is our passion!

REVISTA ESPAÑOLA DE
TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Director
Luis Javier López del Val
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Comité editorial

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

Comité asesor

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

EDITA

Línea de Comunicación

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

VOLUMEN I – NÚMERO 2 – SEPTIEMBRE DE 2006

REVISTA ESPAÑOLA DE
TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

SUMARIO

Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson
Ernest Balaguer
Capio Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallès (Barcelona). 6

El dolor en la enfermedad de Parkinson
Lydia Vela
Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón (Madrid). 11

Toxina botulínica A 2006. Avances básicos y clínicos
Pedro J. García Ruíz[1], J.A. Burguera[5], V. Campos[2], A. Castro[3], E. Cancho[4], J. Chacón[4], J. Hernández Vara[6], J. López del Val[7], E. López García[7], J.C. Martínez Castrillo[8], F. Miquel[6], P. Sanz[9], L. Vela[10]
[1]Fundación Jiménez Díaz. Madrid. [2]Hospital Clínico Universitario. Málaga. [3]Hospital Clínico de Santiago. Santiago de Compostela. [4]Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. [5]Hospital Universitario La Fe. Valencia. [6]Hospital Valle de Hebrón. Barcelona. [7]Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. [8]Hospital Ramón y Cajal. Madrid. [9]Hospital de Mataró. Barcelona. [10]Fundación Hospital Alcorcón. Madrid. 17

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS 21

AGENDA DE CONGRESOS 26

NORMAS DE PUBLICACIÓN 29

Algo se mueve...

Luis Javier López del Val

Aunque este tercer número de la Revista Española de Trastornos del Movimiento se cierra con el comienzo de los calores del verano, no por ello se reduce la actividad del Grupo de Estudios de Trastornos del Movimiento ni de sus miembros integrantes, ya que se siguen realizando de forma continuada reuniones en las diferentes ciudades para revisar diferentes aspectos de estas patologías.

Para que nos hagamos una idea de alguna de las actividades en las que han participado miembros del GETM mencionaré que a lo largo del pasado segundo trimestre del año tuvimos oportunidad de participar en el XXII° Seminario Neurológico de Invierno (que este año fue en primavera), y en el que el Dr. Juan Carlos Martínez Castrillo dirigió la ponencia titulada: "*Retos pendientes en la Enfermedad de Parkinson*" con la participación de numerosos expertos en la materia. Pudimos asistir a una excelente reunión internacional para presentar la "*Rasagilina*" a la comunidad neurológica que se celebró en Cannnes, y a una menos numerosa en cuanto a participación pero de un brillante nivel científico, para la presentación de la "*Rotigotina*", que se celebró en Bergen, y que ha tenido su continuación en recientes fechas en Madrid y Barcelona.

A principios del mes de junio, y dirigido por el Dr. Pedro García Ruíz, tuvo lugar en la Fundación Jiménez Díaz el III° Encuentro de Avances en Neurofarmacología y Trastornos del Movimiento, que se caracterizó por su gran participación y elevado valor docente de sus presentaciones. Y casi sin continuidad en el tiempo tuvieron lugar: *"El III° Encuentro: Enfermedad de Parkinson. ¿Qué opinan los expertos?"* organizado por el Dr. J. Kulisevski en Madrid y la reunión del Activaforum sobre *"Estimulación Cerebral Profunda"* que se celebró en Córdoba y que dirigieron de forma excelente los Dres. Tolosa y Valldeoriola.

Algunos de nosotros vamos a seguir participando en actividades incluso en los meses de verano, pero ya con nuestras miradas puestas en la III^{a} Reunión Asturiana sobre Enfermedad de Parkinson (Oviedo), que será dirigida por los Dres. Menéndez Guisasola y Salvador los días 8 y 9 de septiembre; el Curso Anual de Trastornos del Movimiento que se celebra este año en Zaragoza los días 6 y 7 de octubre; el 10° Congreso Internacional sobre Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento que organiza la *Movement Disorders Society* en Kyoto (Japón) del 29 de octubre al 2 de noviembre del presente año, y finalmente la reunión de la SEN en Barcelona.

Como podéis ver, nuestro grupo está vivo, y goza de una excelente salud científica, y, sobre todo, se palpa entre sus miembros una gran ilusión y un espíritu de trabajo admirable y que a través de estas líneas animo sinceramente a seguir.

En muchas, pero muchas ocasiones, para llevar adelante una de estas reuniones se debe de luchar contra muchos elementos que nada tienen que ver con lo científico, y esa lucha puede acabar desgastando a quien pone toda su ilusión en que su trabajo salga adelante para que la comunidad neurológica ensanche y aumente sus conocimientos. Pero… como se dice en mi tierra: *"No debemos reblar, hay que seguir p´adelante y… en ello estamos"*.

Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson

Ernest Balaguer
Servicio de Neurología.
Capio Hospital General de Catalunya.
Sant Cugat del Vallès (Barcelona).

RESUMEN. El concepto actual de enfermedad de Parkinson ha cambiado por los avances en genética, los nuevos métodos diagnósticos, el uso de nuevas terapias y la relevancia de los trastornos no motores. Éstos incluyen trastornos neuro-psiquiátricos (incluyendo demencia, depresión, ansiedad), autonómicos (hipotensión postural, diaforesis, alteración digestiva o genitourinaria, entre otras), trastornos del sueño (insomnio, somnolencia, trastorno motor del sueño REM), sensoriales (disfunción olfatoria) y otros de tipo sensitivo-motor. Se desarrollan los aspectos más relevantes de estas características y los tratamientos que pueden ser eficaces. Por último, se aporta una opinión personal sobre el concepto actual de enfermedad de Parkinson.
Palabras clave: enfermedad de Parkinson, trastornos no motores, demencia, depresión, hipotensión ortostática, denervación cardiaca, trastorno de conducta en fase REM, trastorno olfatorio.

SUMMARY. Current concept of Parkinson's disease is changing due to new approaches (genetics, diagnosis, therapies) and the relevance of so named Nonmotor Dysfunction. This Nonmotor Dysfunction include Behavioral disorders (such as dementia or depression), Autonomic dysfunction (orthostatic hypotension, hyperhidrosis, intestinal, urological and sexual disturbances), Sleep-related dysfunction (insomnia, sleepiness, REM sleep behavioral disorder, sleep apnea) and Sensory dysfunction. Finally we expose our opinion about current concepts on Parkinson's disease.
Key words: Parkinson's disease, nonmotor dysfunction, dementia, depression, orthostatic hypotension, cardiac denervation, REM sleep behavioral disorder, olfactory disorder.

Correspondencia
Ernest Balaguer Martínez
Hospital General de Catalunya - Servicio de Neurología
C/ Pedro i Pons, 1 - 08195 Sant Cugat del Vallès (Barcelona)
E-mail: ebalaguer@hgc.es

La enfermedad de Parkinson (EP) ha sido considerada como un paradigma de enfermedad neurodegenerativa. Se había caracterizado por una clínica típica (bradicinesia, rigidez, temblor de reposo y alteración de los reflejos posturales), una anatomía patológica (cuerpos de Lewy en la *pars* compacta de la sustancia negra del mesencéfalo), una fisiopatología (déficit dopaminérgico presináptico) y un tratamiento sustitutivo eficaz (levodopa y agonistas dopaminérgicos). Ya hace más de 20 años se definieron los problemas derivados de la levodopaterapia crónica, se evaluó la eficacia de la estimulación dopaminérgica pulsátil o continua, y se detectaron problemas clínicos no motores asociados: depresión, deterioro cognitivo, psicosis tóxica.

En este pasado reciente se reconocieron como datos clínicos atípicos la existencia de una historia familiar, la edad precoz de inicio y la presencia de distonía o mioclonias. Hoy en día, los avances en genética, la relevancia de los trastornos no motores, los nuevos medios diagnósticos y las repercusiones de las nuevas terapéuticas han modificado el concepto clásico de enfermedad de Parkinson.

Definición

Por su propia definición negativa, los trastornos no motores comprenden todos aquellos trastornos que no son síntomas motores, es decir, que no son debidos a bradicinesia, rigidez o temblor, o alteración de la postura. Estos trastornos no motores[1] adquieren una gran relevancia clínica puesto que son frecuentes, condicionan la calidad de vida del paciente y pueden aparecer precozmente al inicio de la enfermedad[2]. Además, contribuyen a realizar un correcto diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos y pueden ser, asimismo, de características fluctuantes, agravando aún más los cambios motores *on-off* [3].

Se prefiere el término trastorno no motor al de complicación no motora, ya que éste parece sugerir que es debido a un curso evolutivo desfavorable o a una medida terapéutica utilizada. En realidad, dichos trastornos pueden observarse en etapas iniciales de una enfermedad aún no complicadas y previamente al uso de cualquier terapia. También se prefiere dicho término al de síntomas no motores, puesto que se incluyen diversos síntomas y signos, incluso síndromes clínicos definidos.

Clasificación

Diversos autores han propuesto distintas clasificaciones de estos trastornos no motores (Tabla I). En general, todas ellas destacan las alteraciones neuropsiquiátricas (incluyendo demencia y depresión), las disfunciones autonómicas y los trastornos del sueño, con un epígrafe final de tipo miscelánea que incluye disfunción olfatoria y otras. Nos atrevemos a aconsejar la clasificación de Pfeiffer y Bodis-Wollner, que asigna dichos trastornos a cinco apartados concretos: trastornos neuropsiquiátricos, autonómicos, del sueño, sensoriales y sensitivo-motores.

TABLA I — **Clasificacion de los trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson**

- **I - Neuropsiquiátricos y de la conducta:**
  1.- Demencia.
  2.- Depresión.
  3.- Ansiedad.
  4.- Psicosis.
  5.- Otros.
- **II- Autonómicos:**
  1.- Del aparato digestivo.
  2.- Genitourinarios.
  3.- Cardiovasculares.
  4.- De la sudoración.
- **III- Del sueño:**
  1.- Insomnio.
  2.- Somnolencia.
  3.- Trastorno de conducta en fase REM.
  4.- Apneas del sueño.
- **IV- Sensoriales:**
  1.- Visual.
  2.- Olfatorio.
- **V- Varios:**
  1.- Fatiga.
  2.- Diplopia.
  3.- Síndrome de piernas inquietas.

Los trastornos neuropsiquiátricos y de la conducta

Comprenden la depresión, la ansiedad, la obsesión, la demencia, la psicosis y los cambios cognitivos observados tras la cirugía (ablativa o mediante estimulación cerebral profunda).

Depresión

La depresión es muy frecuente (50%), más aún si existe un inicio precoz de la enfermedad, en fases iniciales de la misma (mientras se asume el diagnóstico de la EP y la incertidumbre sobre su pronóstico), en fases avanzadas cuando la incapacidad es marcada, y en las formas rápidamente progresivas. Existe una relación estrecha entre depresión, alteración cognitiva y la propia enfermedad de Parkinson. En su tratamiento se han empleado inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), mirtazapina venlafaxina, tricíclicos, terapia electroconvulsiva y psicoterapia. Se recomienda ser cauto en el uso de fluoxetina, paroxetina y citalopram, así como reconocer la aparición, si se produce, de un síndrome serotoninérgico

Ansiedad

La ansiedad incluye los trastornos de pánico (con o sin agorafobia), las fobias (específica, social), la obsesión-compulsión, los trastornos ansiosos (ansiedad generalizada, otras) y el stress (agudo, postraumático). Su tratamiento incluye benzodiazepinas, ISRS, inhibidores de la mono amino oxidasa (IMAO) y selegilina, con las precauciones antes mencionadas.

Obsesión-compulsión

Con respecto a la obsesión-compulsión, es conocida la "personalidad premórbida" del paciente parkinsoniano, su perfeccionismo, su preocupación y control, su rigidez mental. Se observan más compulsiones que ideas obsesivas. Son frecuentes las estereotipias (específica, social) y debe destacarse su relación con los fármacos dopaminérgicos empleados.

Demencia asociada a la EP

La demencia asociada a la EP destaca en la actualidad como un elemento característico de la EP, y no como un criterio contrario a su diagnóstico. Es muy frecuente: del 10% al 80%, según la población estudiada y los criterios diagnósticos utilizados[4]. La demencia asociada a la EP se distingue por la bradifrenia, la disfunción ejecutiva, la alteración de la memoria reciente, de la fluencia verbal y de la función visuoespacial. Aunque se emplean los tests neuropsicológicos habituales, parecería adecuado utilizar un conjunto de tests que permitan una evaluación específica, tales como el SCOPA-cog o el MATIS. La enfermedad de cuerpos de Lewy se caracteriza por la aparición precoz de demencia, fluctuaciones del deterioro cognitivo y alucinaciones.

En el tratamiento de la demencia asociada a la EP se han postulado diversas aproximaciones terapéuticas: donepezilo, rivastigmina[5, 6] o bien optimizar el tratamiento médico y quirúrgico de la propia EP. Debe insistirse en el hecho de que la propia medicación dopaminérgica o anticolinérgica, si se emplea, puede provocar confusión y empeorar un déficit cognitivo de base. Por últi-

mo, en pacientes sometidos a estimulación cerebral profunda (palidal o subtalámica) se ha descrito, en el seguimiento a medio plazo, un deterioro en la fluencia verbal, enlentecimiento del proceso mental y alteración de las tareas visuoespaciales.

Psicosis inducida por fármacos

La psicosis inducida por fármacos[7] es una grave entidad clínica con alucinaciones visuales (raramente táctiles u olfatorias). Son síntomas precoces de alarma las ilusiones visuales, el trastorno del sueño y la celotipia. Su tratamiento incluye la clozapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.

Cambios cognitivos posquirúrgicos

Los cambios cognitivos posquirúrgicos, ya sean tras cirugía ablativa, estimulación cerebral profunda (a nivel del tálamo, globo pálido interno o núcleo subtalámico) o transplantes, han adquirido una marcada relevancia en la actualidad. Es fundamental la "prevención" de los cambios cognitivos posquirúrgicos, evaluando la edad (inferior a 70 años), la clínica motora atípica, demencia o alteración psiquiátrica. Los déficits observados dependen del procedimiento realizado (unilateral o bilateral), del hemisferio tratado (dominante o no) y de la práctica de una técnica ablativa *versus* estimulación cerebral profunda.

Se han observado cambios cognitivos, así como de conducta y de estado de ánimo, con repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes. Las dianas quirúrgicas sobre las que se intervino incluyen el tálamo (núcleos ventrolateral, ventral anterior e intermedio ventral), el globo pálido interno y el núcleo subtalámico. Sobre todas estas dianas quirúrgicas se han realizado procedimientos ablativos o de estimulación.

Trastornos autonómicos

Los trastornos autonómicos incluyen disfagia, disfunción gástrica e intestinal, genitourinaria, cardiovascular, de la termorregulación y de la función respiratoria. La disautonomía es variable en sus manifestaciones clínicas pero prácticamente constante en todos los pacientes. Se pueden observar alteraciones parasimpáticas, como sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria o disfunción eréctil, o simpáticas, como hipotensión o trastorno de la sudoración[8].

Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales incluyen la sialorrea, la disfagia, retraso del vaciamiento gástrico y el estreñimiento[9]. El control de estos trastornos comprende medidas higiénico-dietéticas para mejorar el ritmo intestinal, prevenir la broncoaspiración (en casos excepcionales puede indicarse la colocación de una gastrostomía percutánea), el uso de fármacos anticolinérgicos, domperidona y toxina botulínica (en sialorrea refractaria y en casos de anismo severo).

Hipotensión postural

La hipotensión postural es habitual y, con frecuencia, sintomática. Se caracteriza por una disminución de la tensión sistólica y/o diastólica al mantener la bipedestación después de un periodo de reposo en decúbito. Se detecta también mediante registros diarios de tensión arterial, test de basculación o incluso estudios de SPECT cardiaco. Dichos estudios demuestran una alteración muy frecuente y precoz de la denervación simpática del músculo cardiaco, la cual sería típica de la EP y del síndrome de Shy-Drager, pero no de la atrofia multisistémica[10]. Debe ajustarse al máximo el uso de otros fármacos que puedan empeorar la hipotensión y en algunos casos emplear fluorocortisona.

Trastornos genitourinarios

Los trastornos genitourinarios suelen manifestarse como micción imperiosa y como disfunción eréctil[11]. Es útil el uso de sildenafilo y otros fármacos similares, sin olvidar que en nuestro país se puede utilizar apomorfina por vía oral, a dosis bajas (1 mg) con esta indicación.

Hiperhidrosis

La hiperhidrosis puede ser muy molesta y socialmente inconveniente. La infiltración de toxina botulínica en las áreas afectadas suele ser eficaz.

Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño son fundamentales y condicionan la calidad de vida de los pacientes, y tienen repercusiones diagnósticas. Comprenden el insomnio, la alteración de conducta durante el sueño REM, la somnolencia diurna y las apneas del sueño. Suelen estar en relación con el uso de fármacos dopaminérgicos, en especial la somnolencia diurna. Su tratamiento es similar al de otros trastornos del sueño y debe diagnosticarse, si coexisten, síndrome de las piernas inquietas o movimientos periódicos de extremidades. Son de gran ayuda las benzodiazepinas, los hipnóticos y ajustar los fármacos dopaminérgicos.

Trastorno de conducta durante el sueño REM

El trastorno de conducta durante el sueño REM es una parasomnia definida por unas fases de sueño REM anormal en las que no existe ato-

nía muscular, sino, al contrario, movimientos incontrolados y sueños vividos, ya sean agradables o no[12]. Afecta a más de la mitad de los pacientes, sobre todo en fases avanzadas. Es destacable que puede preceder a la aparición de los síntomas motores, reflejando una disfunción de las estructuras del tronco del encéfalo. Este dato concordaría con los estadios de Braack[13] que postulan una lesión anatomopatológica inicial en la EP que comenzaría en las estructuras del tronco y el bulbo olfatorio. El estudio polisomnográfico es definitorio.

El síndrome de piernas inquietas (SPI)

El síndrome de piernas inquietas (SPI) se define clínicamente como unos movimientos en las piernas, originados por disestesias, que aparecen en reposo, disminuyen o desaparecen durante el movimiento y empeoran durante la noche. Es una entidad clínica muy frecuente (5-15% de la población), con incidencia familiar y que puede ser secundaria a embarazo, anemia ferropénica o insuficiencia renal. Hasta un 20% de pacientes con EP la padecen aunque, en la gran mayoría de ellos, el SPI aparece cuando la EP ya ha presentado sus síntomas típicos. El SPI responde a los agonistas dopaminérgicos tales como pramipexol, ropinirol o rotigotina.

Trastornos sensoriales

Los trastornos sensoriales más frecuentes son la disfunción visual, la disfunción olfatoria, el dolor y los síntomas sensitivos asociados (cada vez más frecuentes).

Destaca por su interés el trastorno olfatorio[13], puesto que se considera muy precoz y anterior en años a la aparición de las primeras manifestaciones motoras de la EP, de acuerdo con los criterios de Braack[13]. Así, se ha propuesto su posible futuro valor en el diagnóstico precoz, utilizando una medición objetiva de la pérdida de capacidad olfatoria[14]. Hace más de 30 años se reportó una alteración en un test de olfato (detección de amil acetato) en pacientes con EP y no en pacientes con otras enfermedades neurológicas. Lo curioso fue que este hallazgo se relacionaba con la progresión de la EP. Otros autores demostraron, más tarde, una disminución en la capacidad de discriminar olores comunes en la EP. Incluso en un estudio se detectó trastorno olfatorio en familiares de primer grado de pacientes con EP, los cuales no mostraban síntomas motores en ese momento, aunque algunos de ellos desarrollaron posteriormente síntomas de EP[15].

Trastornos sensitivo-motores

Los trastornos sensitivo-motores comprenden la disfunción oculomotora y la fatiga. Es muy frecuente que los pacientes refieran fatiga intensa (que puede coincidir con periodos *off*) pero también es muy frecuente que el neurólogo no preste atención a estos síntomas, por considerarlos poco relevantes. Lo mismo sucede con la diplopía, otro síntoma común pero ignorado.

Reflexiones finales

Los nuevos avances y los cambios conceptuales que implican los trastornos no motores en la EP hacen casi imposible una comprensión completa de la EP. Existe una crisis de valores motivada por la utilización de implantes titulares, fetales o embrionarios, el uso de vectores víricos con el riesgo de hiperestimulación, la cirugía funcional como consecuencia de la levodopaterapia crónica, el uso de nicotina y sus riesgos para la salud. También existe una crisis de conceptos que suscitan múltiples interrogantes: ¿Es la EP tan sólo un déficit dopaminérgico? ¿Es la EP una entidad nosológica? ¿Son distintas las formas tremóricas de las rígido-acinéticas? ¿Qué implica el trastorno precoz del rinencéfalo y de núcleos del tronco del encéfalo? Por último, existe una crisis de conceptos, en relación con el polimorfismo clínico de la EP o la discordancia entre los datos clínicos y los hallazgos genéticos. En este contexto, el conocimiento de los trastornos no motores en la EP ha ampliado sobremanera la perspectiva inicial.

Confiamos en que el futuro nos depare una mejor comprensión de todos los aspectos involucrados en este misterio que hemos dado en llamar enfermedad de Parkinson.

Bibliografía

■ 1.- Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I. Parkinson's Disease & Nonmotor Dysfunction. Totowa NJ: Humana Press; 2005.

■ 2.- Linazasoro G. Complicaciones no motoras en la enfermedad de Parkinson. En: Grandas F, Obeso JA, Tolosa, eds. Tratado sobre la enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzán 5: 2004. p. 193-206.

■ 3.- Witjas T, Capan E, Azulay JP, *et al*. Nonmotor fluc-

tuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59: 408-413.

■ 4.- Kulisevsky J, Pascual-Sedano B. Demencia en la enfermedad de Parkinson. En: Grandas F, Obeso JA, Tolosa, eds. Tratado sobre la enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzán 5; 2004. p. 207-222.

■ 5.- Emre M, Aarsland D, Albanese A, *et al*. Rivastigmine for Dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509-2518.

■ 6.- Press Dz. Parkinson's disease Dementia –A first step? *N Engl J Med* 2004; 351: 2547-2549.

■ 7.- Vaamonde J, Chacón J. Complicaciones psiquiátricas asociadas con el tratamiento crónico. En: Grandas F, Obeso JA, Tolosa, eds. Tratado sobre la enfermedad de Parkinson. Madrid: Luzán 5; 2004. p. 223-232.

■ 8.- Sharabi Y, Li ST, Dendi R, Colmes C, Goldstein DS. Neurotransmitter specificity of sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 60: 1036-1039.

■ 9.- Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2003; 2: 107-116.

■ 10.- Orimo S, Oka T, Miura H, et al. Sympathetic cardiac denervation in Parkinson's disease and pure autonomic failure but not in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 776-777.

■ 11.- Burguera JA, García L, Martínez E. Sexual disfunction in Parkinson's disease. *Neurología* 1994; 9: 178-181.

■ 12.- Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, *et al*. Hallucinations, REM sleep and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 812-817.

■ 13.- Braak H, Del Tredici K, Rub U, *et al*. Staging of brain pathology related to sporadic PD. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.

■ 14.- Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, *et al*. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis. *Mov Disord* 2001; 16: 41-46.

■ 15.- Montgomery EB, Baker KB, Lyons K, Koller WC. Abnormal performance on the PD test battery by asymptomatic first-degree relatives. *Neurology* 1999; 52: 757-762.

El dolor en la enfermedad de Parkinson

Lydia Vela
Unidad de Neurología. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón (Madrid).

RESUMEN. El dolor es un síntoma muy frecuente en los pacientes con EP. Se desconoce cuál es el origen del dolor, aunque se cree que está generado en el sistema nervioso central. El reconocimiento del dolor asociado al Parkinson permite un mejor control de los pacientes y evita la realización de pruebas complementarias y de tratamientos innecesarios.
Palabras clave: parkinson, dolor, rigidez, distonía, síntomas no motores.

SUMMARY. Pain is common in patients with Parkinson´s disease. Physiopathology of pain is unknown although it is probably related to central system dysfunction. It is important to recognize pain related to PD to improve the control of symptoms, to avoid unnecessary studies and useless treatments.
Key words: parkinson, pain, rigidity, dystonia, non-motor symptoms.

Correspondencia
Lydia Vela
Unidad de Neurología - Fundación Hospital Alcorcón
Calle Budapest, s/n - 28922 Alcorcón (Madrid)
E-mail: lvela@fhalcorcon.es

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza desde el punto de vista clínico por la presencia de síntomas motores (temblor de reposo, bradicinesia, rigidez, alteración de los reflejos posturales, disartria, amimia facial, micrografía, disfagia…) y no motores (autonómicos, psiquiátricos, cognitivos y sensitivos). Entre los síntomas no motores (SNM) sensitivos se encuentra el dolor, uno de los síntomas menos estudiados y más discapacitantes que pueden presentar los pacientes con EP.

Aunque el dolor nunca ha sido considerado un síntoma primario de la EP, varios investigadores, incluyendo Charcot[1], ya se habían referido a aspectos dolorosos de la enfermedad: "A veces el parkinson va precedido por dolores neurálgicos o reumatoides, que ocasionalmente son de gran intensidad, localizándose en la extremidad... que pronto será afectada… por la agitación convulsiva".

En 1976 Snider y *cols*[2] analizaron la frecuencia de síntomas sensitivos en 101 pacientes. 47 pacientes presentaban síntomas sensitivos, 29 de los cuales referían dolor (28,7%). El dolor habitualmente era proximal y se localizaba en la extremidad más severamente afectada por la enfermedad. Goetz y *cols*[3] fueron los primeros en constatar que en la mayoría de los pacientes el dolor se presentaba en situación *off*, cuando los síntomas parkinsonianos eran más severos. Encuestaron a 95 pacientes de los que el 46% presentaban dolor. El dolor afectaba fundamentalmente a los más jóvenes. Clasificaron el dolor en cinco tipos: dolor musculoesquelético, distónico, articular, talámico y radicular-neurítico.

Recientemente ha aumentado el interés por el dolor y otros SNM entre los neurólogos dedicados a los trastornos del movimiento, y así, se han publicado múltiples estudios que intentan profundizar en la fisiopatología del dolor en la EP.

Esta revisión pretende ayudar al clínico al reconocimiento del dolor relacionado con la EP, informar sobre las posibles hipótesis de su origen y orientar sobre pautas de tratamiento. El reconocimiento del dolor como síntoma de la enfermedad mejorará el control clínico de los pacientes, evitará la realización de pruebas diagnósticas innecesarias y ahorrará en tratamientos posiblemente ineficaces.

Fisiopatología del dolor en la EP

Se desconoce el origen del dolor en los pacientes con EP. La mayoría de los investigadores de-

fienden que el dolor es un síntoma primario, es decir, que se origina en el sistema nervioso central. Otros, sin embargo, consideran que el dolor en la EP es secundario a la rigidez, a las discinesias o la distonía que presentan estos pacientes.

Si repasamos brevemente las vías de transmisión del dolor recordaremos que los estímulos sensitivos dolorosos se originan en los receptores nociceptivos y se trasmiten por las fibras A-delta y C hasta el asta dorsal de la médula. A través de los haces espinotalámico y espinorreticular los estímulos son conducidos a los núcleos intralaminar, ventral-posterolateral y ventral-posteromedial del tálamo donde hacen sinapsis. Desde ahí se dirigen por el haz tálamocortical a la corteza sensitivomotora. Existe, además, un sistema dopaminérgico diencéfaloespinal que parece estar implicado en la modulación del dolor. Esta vía se originaría en el hipotálamo dorsal y en el tálamo caudal haciendo sinapsis en neuronas del asta dorsal a todos los niveles espinales[4].

Se conoce que los ganglios basales (GB) procesan información nociceptiva. Es posible también que participen en el aspecto sensitivo-discriminativo del dolor o que tengan un papel en la dimensión cognitivo-afectiva del mismo[5].

En los pacientes con EP existe una hipofunción dopaminérgica nigro-estriada que comporta una serie de cambios en la actividad neuronal de los GB y del tálamo. Es el tálamo, donde hacen sinapsis las vías nociceptivas y motoras, el núcleo donde se dirigen muchas de las miradas que investigan el origen del dolor en la EP.

No sería de extrañar que la hiperactividad de los núcleos subtalámico, *globus* pálido interno y *pars* reticular de la sustancia negra o la fuerte inhibición de la región lateral del tálamo que tienen lugar en la EP modificaran la percepción o discriminación del dolor. La actividad estriatal es fundamentalmente inhibidora de las vías sensitivas. Los fenómenos sensitivos que tienen lugar en situación de hipofunción dopaminérgica podrían ser interpretados como un efecto directo de la desinhibición de las vías sensitivas desde los GB[6].

Otra posibilidad es que el mismo proceso degenerativo que afecta a las neuronas de la sustancia negra pueda afectar a neuronas talámicas implicadas en la transmisión o procesamiento del dolor o que este proceso interrumpa las vías dopaminérgicas descendentes inhibidoras facilitando la transmisión nociceptiva a nivel del asta dorsal.

La mejoría del dolor con levodopa en los pacientes con EP no indica que el sistema dopaminérgico sea el único que puede estar implicado, ya que el tratamiento con levodopa actúa también sobre los sistemas noradrenérgicos y sobre los serotoninérgicos[8]. Se plantea, por tanto, la posibilidad de que el origen del dolor se encuentre fuera de los ganglios basales/tálamo y que sea la degeneración de células no dopaminérgicas como las del *locus coeruleous*, las que a través de las vías noradrenérgicas intervengan en la producción del dolor. Las células noradrenérgicas del tegmento pontino inervan directamente el asta dorsal de la médula, donde también inhiben las vías nociceptivas ascendentes. La ausencia de inhibición favorecería la activación del dolor[7].

Lo más probable es que no exista un único mecanismo sino que diferentes mecanismos centrales y periféricos intervengan en la producción del dolor.

El umbral al dolor en la enfermedad de Parkinson

La hipótesis de que los pacientes con EP tienen un umbral al dolor más bajo que las personas sanas no se ha podido demostrar. Los escasos estudios publicados muestran resultados poco concluyentes[9-11]. Sin embargo, un estudio reciente ha demostrado que la levodopa aumenta el umbral al dolor producido tras estímulo térmico[12]. Nuestros estudios, utilizando un algómetro de presión, no muestran los mismos resultados. Es posible que el tipo de estímulo utilizado en la medición del umbral al dolor sea decisivo en los resultados que se obtienen en los diferentes estudios.

Características del dolor en la EP

No se puede hablar de un tipo de dolor característico de la EP. La variabilidad de síntomas es enorme, desde un dolor sordo, continuo y mal definido, hasta un dolor muy localizado, agudo y lancinante. Hay pacientes que presentan dolor de leve intensidad que se presenta de vez en cuando y que interfiere poco o nada con sus actividades, mientras que otros refieren un dolor tan intenso que llega a ser el síntoma más discapacitante de su enfermedad.

En general, el dolor afecta a las extremidades, fundamentalmente a aquellas que están más afectadas por el parkinson, aunque a veces también puede localizarse en la espalda, región cráneo-cervical, tórax o abdomen. Es más frecuente el dolor músculo-esquelético o articular pero a veces los pacientes refieren dolor de tipo neurítico o radicular[13]. El dolor puede acompañar a la distonía.

El dolor puede ser el primer síntoma de la enfermedad o presentarse en estadíos avanzados. Frecuentemente lo refieren los pacientes fluctuantes cuando se encuentran en situación *off*.

Quinn y *cols*[8] clasificaron el dolor en la EP en cuatro categorías que pueden ser de utilidad en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes: 1) dolor que precede al diagnóstico de la EP; 2) dolor del periodo off; 3) espasmos distónicos dolorosos; 4) dolor de pico de dosis. Pondremos un ejemplo de cada caso.

1.- Dolor que precede a la EP

A veces el dolor precede al diagnóstico de la EP por lo que los pacientes suelen ser derivados a otros especialistas antes que al neurólogo. Hasta que los síntomas motores de la enfermedad no son manifiestos el dolor no se relaciona con la EP. Suele localizarse en regiones proximales de una extremidad, es típico el dolor en el hombro, pero a veces los pacientes se quejan de dolor en las piernas. Afecta al hemicuerpo donde son más marcados los síntomas motores de la enfermedad. La levodopa o los agonistas dopaminérgicos mejoran claramente este dolor.

R.E.T. Paciente de 56 años que nos lo envían desde la consulta de Reumatología, a la que fue derivado por dolor en hombro derecho. El paciente refería importante dolor en toda la ESD, desde el hombro hasta la mano. El dolor era continuo, no se modificaba con los movimientos de la extremidad, aumentaba conforme pasaba el día. Más infrecuentemente también se quejaba de dolor en la pierna derecha. Además, refería lentitud para la realización de sus actividades habituales, torpeza en extremidades derechas y temblor en ambas manos, más en la derecha. En la exploración se apreciaba rigidez 3/4 en ESD y 2/4 en ESI, temblor de reposo 2/4 en ESD y 1/4 en ESI. Los movimientos alternos en ESD estaban severamente alterados 3/4 el tapping y la apertura y cierre de la mano. Se inició tratamiento con levodopa con mejoría progresiva de todos los síntomas. El dolor, síntoma más discapacitante, desapareció cuando el paciente alcanzó la dosis de 250 mg en cada toma. No ha vuelto a referir dolor en las EEDD a pesar de que ahora tiene fluctuaciones motoras severas.

2.- El dolor del periodo *off*

El dolor del periodo *off* es el más frecuente. Se presenta en pacientes con fluctuaciones motoras durante los periodos *off* y en general se acompaña de otros síntomas no motores. Puede afectar a diferentes localizaciones: pierna, región lumbar, abdomen… A veces se presenta sólo por la mañana y mejora o desaparece tras la primera ingesta de levodopa aunque frecuentemente reaparece cada vez que los niveles de medicación disminuyen, y vuelve a mejorar tras la ingesta de medicación. El tratamiento consiste en reducir o abortar los periodos *off*.

C.S.G. Paciente de 64 años diagnosticada de EP hace 11 años. Desde el inicio de los síntomas la paciente estaba en tratamiento con Sinemet retard. Desde hace 6 años la paciente presenta fluctuaciones motoras. Estando en tratamiento con Sinemet retard 1-1-1, Sinemet plus 1 c por la mañana y Requip 5 mg 1-1-1 la paciente refería dolor localizado en cara externa de rodilla derecha, de gran intensidad que le impedía la deambulación. El dolor se presentaba por las mañanas durante una hora hasta que le hacía efecto la medicación y durante hora y media en las dosis siguientes. Se sustituyó el Sinemet retard del medio día por 1 c de Sinemet plus cada cuatro horas para acortar el tiempo entre las dosis y se le recomendó adelantar el Sinemet plus de la mañana. El dolor prácticamente desapareció.

3.- Dolor de la distonía de la mañana temprano y de la distonía *off*

El dolor producido por la distonía *off* se localiza en la extremidad donde el paciente tiene la distonía, generalmente en la pierna, aunque a veces afecta al cuello o al brazo. Suele ser de gran intensidad. Aunque se presenta en situación *off*, algunas veces el dolor se manifiesta cuando la levodopa comienza a hacer efecto o cuando está desvaneciéndose. El tratamiento del dolor se enfoca al control de la distonía y consiste en aumentar la estimulación dopaminérgica en situación *off*. Si no hay respuesta se podría intentar con toxina botulínica.

J.M.L. Paciente de 70 años diagnosticada hace 9 años de EP y desde entonces en tratamiento con levodopa. Desde hace cinco años la paciente presenta distonía del pie izquierdo que provoca hiperextensión del dedo gordo. La distonía se acompaña de dolor muy intenso en cara anterior de pierna que se extiende a toda la extremidad. El dolor comenzó cuando la paciente estaba en tratamiento con Sinemet plus 1-1-1 y Mirapexin 0,7 mg 1-1-1. Se aumentó la dosis de Mirapexin, el número de tomas y la dosis de levodopa, se añadió COMTAN, se sustituyó posteriormente por TASMAR. Pinchamos toxina botulínica en el músculo extensor del dedo gordo… sin eficacia. La evolución de la paciente

ha sido tórpida. En la actualidad, está en silla de ruedas y continúa con dolor en pierna izquierda.

4.- Dolor durante las discinesias de pico de dosis

Cuando las discinesias son muy severas pueden producir dolor. El dolor mejora cuando se reduce la medicación dopaminérgica.

C.I.M. Paciente de 58 años diagnosticada a los 40 de EP, y desde entonces en tratamiento con levodopa. Varios años después del diagnóstico la paciente comenzó con fluctuaciones muy marcadas de la movilidad con offs severos en los que presentaba distonía cervical alternando con discinesias de gran intensidad que incluso le impedían permanecer en sedestación. Las discinesias eran generalizadas pero toleraba muy mal los movimientos involuntarios que afectaban a la región cervical y que le provocaban un dolor severo. La paciente fue intervenida quirúrgicamente. Se implantaron dos estimuladores en ambos globos pálidos. La respuesta fue espectacular, desaparecieron las discinesias y la distonía off y la situación motora de la paciente se estabilizó. El dolor desapareció.

Algunos pacientes con fluctuaciones severas de la movilidad pueden presentar en situación *off* otros síntomas sensitivos que si son de gran intensidad pueden ser percibidos por el paciente como dolorosos. Estas sensaciones dolorosas pueden ser muy definidas y únicas o mal definidas y combinadas: sensación de quemazón, prurito, acorchamiento, sensación de pinchazos, distensión abdominal con dolor…

Dolor abdominal

El dolor abdominal no es infrecuente en la EP. Puede estar relacionado con el estreñimiento y es importante su reconocimiento ya que la administración de mayor dosis de levodopa o de agonistas DA pueden empeorarlo. Otras veces, los pacientes en situación *off* refieren sensación de distensión abdominal con flatulencia acompañada de dolor que mejora tras la administración de levodopa y fluctúa a lo largo del día acompañando a las fluctuaciones motoras.

P.M.R. Mujer de 64 años diagnosticada de EP a la edad de 42 que recibió tratamiento con levodopa desde el inicio. Cinco años tras el diagnóstico comenzó con fluctuaciones motoras marcadas y discinesias severas. En off, además de la imantación de la marcha, bradicinesia marcada y temblor, la paciente refería sensación de que el abdomen se le hinchaba, aumentaba de tamaño y se le llenaba de gases. Estos síntomas provocaban dolor y desasosiego. Además, refería prurito en las piernas que le obligaba a estar continuamente arrascándose y sensación de que animales pequeños, como hormigas, le subían por las piernas. Todos los intentos de tratamientos médicos fracasaron, así como la implantación de electrodos en ambos subtálamos. La paciente tolera peor los síntomas no motores que las fluctuaciones motoras.

Síndrome de piernas inquietas

El síndrome de piernas inquietas[14] (SPI) no es infrecuente en los pacientes con EP. Se caracteriza por la necesidad o urgencia de mover las piernas, en general producida por la presencia de sensaciones incómodas o desagradables, a veces dolorosas en las mismas. Se presentan durante periodos de inactividad, en sedestación o en decúbito y, fundamentalmente, por la tarde-noche. Cuando los pacientes mueven las piernas mejoran los síntomas. A veces el SPI se confunde con la akatisia que pueden presentar estos pacientes. Estos síntomas mejoran con la medicación dopaminérgica.

Dolor en cuello

A veces los pacientes se quejan de dolor en el cuello o en la región occipital que puede estar relacionado con la hipotensión ortostática[15]. Es importante reconocerlo. Se presenta cuando el paciente se encuentra en bipedestación tras levantarse y coincide con caída de la tensión arterial. El aumento de la dosis de levodopa o de agonistas dopaminérgicos pueden agravarlo. El tratamiento consistiría en controlar la hipotensión postural.

Se han descrito también dolores crónicos localizados en región oral o genital sin causa orgánica aparente que han sido atribuidos a un trastorno sensitivo primario y que a veces son más intensos en situación *off*[15].

Diagnóstico

Las dos claves que ayudan a reconocer que un dolor está relacionado con la propia EP son: que se presente o tenga la máxima intensidad en el lado más afectado por el parkinson y que mejore tras la administración de medicación dopaminérgica. Lo característico, por tanto, de un dolor relacionado con la EP es que si el paciente tiene fluctuaciones el dolor se presente durante los periodos *off* y mejore durante los periodos *on*[16].

Es útil para reconocer la fluctuación del dolor enseñar a los pacientes a confeccionar un diario de fluctuaciones no motoras (Figura 1).

Siempre hay que realizar una exploración neurológica y general minuciosa para descartar otras patologías.

La necesidad o no de solicitar pruebas complementarias para determinar el origen del dolor debe individualizarse en relación con los datos obtenidos en la anamnesis y en la exploración de los pacientes. Si el dolor es lumbar e irradia a las piernas, en la exploración se objetivan alteraciones de la sensibilidad, fuerza o reflejos, habría que descartar la presencia de protrusiones/hernias discales o estenosis de canal lumbar, tan frecuente en este grupo de edad. Otras veces, el dolor se localiza en las articulaciones, y si no responde a la medicación dopaminérgica habría que realizar pruebas de imagen de la articulación.

En el caso del dolor neurálgico, o si tiene características de polineuropatía, habría que solicitar un EMG si el dolor no cede con medicación dopaminérgica. Si el dolor tiene características de dolor talámico estaría indicado solicitar una resonancia magnética cerebral.

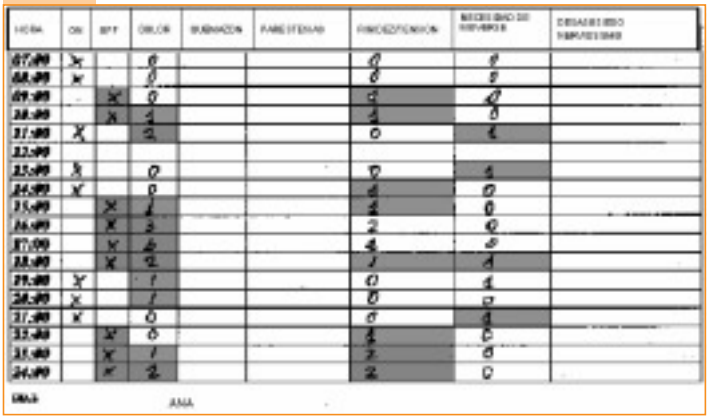
La solicitud de pruebas complementarias en pacientes con dolor y EP debería ser excepcional, y no la regla, si el paciente mejora claramente con la medicación dopaminérgica.

Tratamiento

El dolor en la EP suele ser el resultado de una terapia dopaminérgica inadecuada. En general, el dolor mejora si se consigue una estimulación más continua de los receptores dopaminérgicos con levodopa, añadiendo inhibidores de la COMT o con agonistas dopaminérgicos.

Si la respuesta es insuficiente los antidepresivos tricíclicos podrían ser de utilidad[18]. Otra medida sería intentar con fármacos antiepilépticos como la gabapentina o la pregabalina, aunque no hay ningún estudio que lo avale.

FIGURA 1



Diario de autoevaluación de una paciente con EP de 15 años de evolución. Tratamiento levodopa + entacapone a las 6, 10, 14, 18 y 22 horas y Ropirinol 5 mg cada 8 horas. Durante los periodos off la paciente presenta dolor (0: no dolor, 1: leve, 2: moderado, 3: severo).

Analgésicos más potentes como los parches de morfina podrían aliviar el dolor, aunque muchas veces empeoran el parkinsonismo.

Cuando el dolor es muy intenso y no conseguimos suprimirlo durante los periodos *off* se podría intentar con inyecciones subcutáneas de apomorfina[19]. En caso de fluctuaciones que no se controlan con el tratamiento médico habitual se podría plantear la colocación de una bomba de apomorfina o una infusión continua de levodopa (duodopa).

En casos extremos, y siempre que haya otros motivos que lo justifiquen, se valoraría la posibilidad de tratamiento quirúrgico, teniendo en cuenta los riesgos que esta técnica tiene. Se han publicado mejorías del dolor tanto con cirugía ablativa como con estimulación cerebral profunda[20-21].

Si el dolor se asocia a una distonía *off* puede mejorar son inyecciones locales de toxina botulínica[22], en los músculos afectados por la distonía.

Bibliografía

- 1.- Charcot JM. Lectures on diseases of the nervous system. Translated by Sigerson G. London, The New Sydenham Society, 1877; 1: 137.
- 2.- Snider SR. Fahn S. Isgreen WP. Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* 1976; 26: 423-429.
- 3.- Goetz CG, Tanner CM, Levy M. Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disorders* 1986; 1: 45-49.
- 4.- Lindvall O, Bjorklund A, Skagerberg G, Dopamine-containing neurons in the spinal cord: anatomy and some functional aspects. *Ann Neurol* 1983: 14: 255-260.
- 5.- Chudler EH. Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995; 60: 3-38.
- 6.- Hillen ME. Sage JI. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47: 1180-1183.
- 7.- Scherder E, Wolters E, Polman C, Sergeant J, Swaab D. Pain in Parkinson's disease and multiple sclerosis:

its relation to the medial and lateral pain systems. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 1047-1056.

8.- Quinn NP, Koller WC, Lang AE, Marsden CD. Painful Parkinson's disease. *Lancet* 1986; 1: 1366-1169.

9.- Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, Sprecher E. Melamed E. Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2004; 62: 2171-2175.

10.- Massetani R, Lucchetti R, Vignocchi G, Siciliano G, Rossi B. Pain threshold and polysynaptic components of the blink reflex in Parkinson´s disease. *Funct Neurol* 1989; 4: 199-202.

11.- Urakami K, Takahashi K, Matsushima E, Sano K, Nishikawa S, Takao T. The threshold of pain and neurotransmitter´s change on pain in Parkinson´s disease. *J Psychiatry Neurol* 1990; 44: 589-593.

12.- Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, Ory F, Quelven I, Chollet F, Montastruc JL, Rascol O. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disorders* 2005; 20: 1557-1563.

13.- Giuffrida R, Vingerhoets FJ, Bogousslavsky J, Ghika J, Pain in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161: 407-418.

14.- Poewe W, Hogl B. Akathisia, restless legs and periodic limb movements in sleep in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63: S12-16.

15.- Waseem S, Gwinn-Hardy K, Pain in Parkinson's disease. Common yet seldom recognized symptom is treatable. *Postgrad Med J* 2001; 110: 33-34.

16.- Ford B, Louis ED, Greene P, Fahn S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disorders* 1996; 11: 421-426.

17.- Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: S25-29.

18.- Sandyk R. Anticholinergic-induced analgesia: possible role for the cholinergic system in abnormal sensory symptoms in Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 1986: 749-751.

19.- Factor SA, Brown DL, Molho ES. Subcutaneous apomorphine injections as a treatment for intractable pain in Parkinson's disease. *Mov Disorders* 2000; 15: 167-169.

20.- Honey CR, Stoessl AJ, Tsui JK, Schulzer M, Calne DB. Unilateral pallidotomy for reduction of parkinsonian pain. *J Neurosurg* 1999; 91: 198-201.

21.- Loher TJ, Burgunder JM, Weber S, Sommerhalder R, Krauss JK. Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 395-399.

22.- Pacchetti C, Albani G, Martignoni E, Godi L, Alfonsi E, Nappi G. "Off" painful dystonia in Parkinson's disease treated with botulinum toxin. *Mov Disorders* 1995; 10: 333-336.

Toxina botulínica A 2006. Avances básicos y clínicos

Pedro J. García Ruiz[1], J.A. Burguera[5], V. Campos[2], A. Castro[3], E. Cancho[4], J. Chacón[4], J. Hernández Vara[6], J. López del Val[7], E. López García[7], J.C. Martínez Castrillo[8], F. Miquel[6], P. Sanz[9], L. Vela[10]

[1]Fundación Jiménez Díaz. Madrid. [2]Hospital Clínico Universitario. Málaga. [3]Hospital Clínico de Santiago. Santiago de Compostela. [4]Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. [5]Hospital Universitario La Fe. Valencia. [6]Hospital Valle de Hebrón. Barcelona. [7]Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. [8]Hospital Ramón y Cajal. Madrid. [9]Hospital de Mataró. Barcelona. [10]Fundación Hospital Alcorcón. Madrid.

RESUMEN. La toxina botulínica A (TBA) ha supuesto en Neurología un cambio fundamental en pacientes con distonía focal y espasticidad. A pesar de más de 15 años de uso clínico su mecanismo fundamental sigue siendo en parte desconocido. Tampoco está claro cuál es la efectividad de la TBA a largo plazo. En esta revisión analizamos y discutimos los trabajos más relevantes tanto básicos como clínicos de la TBA.
Palabras clave: toxina botulínica A, efectividad, problemas inmunológicos a largo plazo.

SUMMARY. Botulinum toxin A (BTA) is at present, one of the most valuable drugs in Neurology and changed the clinical management of patients with focal dystonia and spasticity. Despite 15 years of clinical use, there are several gaps in our knowledge in basic mechanism and long term efficacy. This paper review the most recent articles on basic and clinic development with BTA.
Key words: botulinum toxin A, long term efficacy, inmunogenicity.

Correspondencia
Pedro J. García Ruiz
Unidad de Movimientos Anormales. Servicio de Neurología
Fundación Jiménez Díaz. Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid
E-mail: pgarcia@fjd.es

La introducción de la toxina botulínica tipo A (TBA) supuso un verdadero avance en Neurología, sólo comparado a la L-Dopa en la enfermedad de Parkinson. En pocos años, la mayor parte de pacientes con distonía focal y espasticidad mejoró su situación funcional[1-17], algunos de forma tan notable que retomaron sus actividades de la vida diaria. Pero, además, la TBA ha desbordado las aplicaciones clásicas y de forma inmediata, o en muy poco tiempo; se usa (o se usará) en problemas tan dispares como sialorrea, cefalea, dolor neuropático, hipersudoración, etc.[18]. En los últimos años hemos asistido a un incremento notable sobre el conocimiento básico y clínico sobre la TBA. Esta revisión tiene por objeto poner sucintamente al día aquella información básica o clínica que puede ser de interés para el neurólogo interesado en las aplicaciones de la TBA.

Avances en aspectos básicos

Se conocen siete serotipos de toxina botulínica (TB), de los que cuatro de ellos tienen interés en patología humana (A, B, E, F). Desde hace más de medio siglo[19], ha supuesto un motivo de asombro la extraordinaria afinidad de los distintos serotipos de TB (especialmente TBA) por la terminal nerviosa colinérgica, no sólo neuromuscular[20-22]. Probablemente, el receptor es un ganglíosido; o tal vez una proteina: la SV2[23]. Curiosamente, la TB D, serotipo que afecta al ganado, no es patógeno en humanos por carecer de receptores específicos[21].

Como es bien conocido, la cadena pesada es la llave para la introducción de la TB en la terminal nerviosa; la cadena ligera es la herramienta química que modifica la maquinaria de la fusión vesicular (incluyendo las proteínas SNAP 25 y VAMP) e impide la liberación de neurotransmisores (no sólo acetilcolina). Cada serotipo posee un mecanismo ligeramente diferente: la TBA y TBE lisan la proteina SNAP 25, mientras que la TBB, TBD, TBD y TBF rompen la VAMP[21, 22].

Sin embargo, hay hechos curiosos; se ha comprobado que la TBA y la TBE actúan sobre la misma molécula con un mecanismo casi idéntico, si el mecanismo es tan similar (lisis de la SNAP 25). ¿Cómo es posible que la acción de la TBA se prolongue durante meses y la de la TBE sólo durante pocos días? Parece que la diferencia estriba

en el punto de ruptura de la SNAP 25; la TBA rompe la SNAP 25 en su extremo distal, separa un pequeño fragmento de nueve aminoácidos y la SNAP 25 ya no es funcionante pero retiene su capacidad de interaccionar con la sintaxina. En consecuencia, la neurona no se desprende de una proteína "casi normal" durante meses. En contrastre, la TBE fragmenta un fragmento mucho mayor, de 26 aminoácidos; la SNAP 25 resultante es rápidamente degradada y sustituida por otra nueva en cuestión de pocos días[21].

Así pues, pequeñas modificaciones en el mecanismo de acción explican diferencias relevantes en el tiempo de acción de distintos serotipos de la TB. Estas diferencias pueden ser, en teoría, aplicadas en la clínica. La TBE tal vez sea de utilidad para lograr una relajación muscular intensa pero muy breve (¿días?). Esto podría emplearse para inmovilizar una articulación dañada durante el periodo perioperatorio[21].

Otra aplicación fascinante, al menos desde el punto de vista teórico, podría ser el empleo de TB (incluyendo la TBE) como fármaco antiepiléptico. La TBE es un potente antiepiléptico en modelos animales. La SNAP 25 sólo está presente en neuronas excitadoras, no en neuronas gabaérgicas. Por tanto, si conseguimos introducir la TBE en el sistema nervioso central (SNC) sólo actuará inhibiendo la neurotransmisión de neuronas excitadoras, no en inhibidoras[24].

Avances en aspectos clínicos

Recientemente se han confirmado algunos aspectos clínicos de la TBA. Ya se sabía que en niños con parálisis infantil (PI), la TBA mejoraba la espasticidad focal[12-18]; sin embargo, la espasticidad tiene tantos aspectos diferentes y se localiza en áreas tan diversas que es muy difícil (y no siempre práctico) demostrar la efectividad de la TBA en todas las localizaciones. Heinen ha confirmado en un estudio controlado que la TBA es eficaz en la espasticidad de adductores asociada a PI[25].

La TBA se ha empleado desde hace años en la sialorrea asociada a multitud de enfermedades, incluyendo enfermedad de Parkinson y PI[18], pero hasta el momento no disponíamos de estudios controlados que lo confirmase. Recientemente se han publicado dos trabajos controlados sobre esta aplicación: el primero confirma que la TBA es eficaz en la sialorrea asociada a PI[26]; el segundo atestigua que también es eficaz en la sialorrea asociada a enfermedad de Parkinson[27].

La inmunología clínica es otro aspecto de gran interés. Un porcentaje de pacientes puede presentar, con el tiempo, resistencia secundaria a la TBA[28, 29]. Son pacientes con buena respuesta inicial que con el tiempo requieren dosis cada vez mayores hasta que eventualmente dejan de responder por completo. Analizando los casos con resistencia secundaria, algunos, pero no todos, desarrollan anticuerpos anti TBA[28-30]. Los anticuerpos actúan fundamentalmente contra la cadena pesada[31], la llave para la entrada de la TBA en la terminal neuromuscular.

La TBB es una alternativa a tener en cuenta en pacientes resistentes a TBA[30, 32-34], y se ha usado también como tratamiento primario en distonía cervical[33]. Un estudio reciente sugiere que la TBB puede ser de utilidad en la espasticidad asociada a PI[34]; sin embargo, el estudio pone de manifiesto el alto porcentaje de efectos secundarios (24%), incluyendo sequedad de mucosa bucal. La TBB es mucho más inmunógena que la TBA, e induce resistencia con rapidez[35-37], de modo que aunque sigue siendo una alternativa para pacientes resistentes a TBA, no parece razonable emplearla como primera medida terapéutica en distonía focal o espasticidad.

Otro aspecto de gran interés clínico es la evolución de pacientes tratados de forma crónica con TBA, usada en nuestro medio desde hace más de 15 años. La seguridad y efectividad a corto plazo son bien conocidas[1-18], pero poco se conoce de su efectividad a largo plazo. En los últimos años se han publicado algunos trabajos sobre esta clase de pacientes; el primero de ellos, canadiense, analizó la evolución de 235 pacientes durante 10 años[38]. Tras 10 años, una mayoría sustancial de los pacientes continúa con TBA, con la notable excepción de aquellos con distonía del escribiente. Un 7,5% desarrolló resistencia a la TBA. El segundo trabajo, alemán, del grupo de Ceballos-Baumann, se centró en pacientes con distonía cervical[39]. A los 10 años, más del 60% de los pacientes iniciales continuaban con el tratamiento, y sólo se observó resistencia secundaria a TBA en un 3%.

El grupo de Jankovic ha publicado recientemente una revisión de 45 pacientes con distonía focal tratados durante 12 años[40]. Sus resultados, como siempre controvertidos, muestran una buena eficacia después de tantos años, pero choca que casi la mitad (22/45) se analizaron en busca de anticuerpos anti TBA por la presencia de respuesta insuficiente (?). De los analizados, 4 presentaban anticuerpos. ¿Cómo es posible una buena respuesta general con una tasa de resistencia del 50%?

Los autores de este artículo hemos llevado a cabo en el último año un estudio en 10 centros de toda España. El objetivo era analizar la evolución de la dosis de TBA en pacientes tratados de

forma crónica e ininterrumpida con este fármaco durante al menos 5 años, desde 1989 hasta la fecha. Para homogeneizar la muestra, analizamos únicamente pacientes con distonía cervical tratados de forma ininterrumpida con TBA Allergan, ya que sólo así es posible no entrar en conflicto con problemas de conversión de dosis.

Analizamos en total los datos de 261 pacientes (151 mujeres y 110 hombres, edad media 54 ± 15 años). Para este grupo general de pacientes, la dosis media de TBA Allergan se elevó de forma ininterrumpida durante los 5 primeros años (1° año: 178 ± 61; 5° año: 203 ± 51 u; p <0,0001, ANOVA pareado para medidas repetidas). Durante este tiempo 19/261 (7%) pacientes pasaron a ser considerados resistentes a TBA. Pero, además, analizamos por separado aquellos pacientes tratados con TBA cuyo tratamiento se inició después del año 2000, fecha en la que se introdujo en España la nueva TBA Allergan, según el fabricante, con menos carga proteica que la previa (derivada del clásico lote 79-11). 35 pacientes fueron tratados al menos 5 años con la nueva toxina.

La evolución de la dosis media de TBA es claramente diferente; estos pacientes no requirieron incremento de dosis en 5 años (1° año: 167 ± 54; 5° año: 170 ± 62 u; p: N.S ANOVA pareado para medidas repetidas). Sólo un paciente de los 35 iniciales se ha convertido en resistente. Así pues, parece que la evolución general de los pacientes tratados con TBA en los últimos 5 años es mejor que aquellos tratados desde 1989. Esto puede explicarse por una mayor experiencia y mejor técnica de inyección, pero también se podría explicar por desarrollar menor resistencia (y, por lo tanto, menos necesidad de subir dosis de TBA), tal vez debido a menor carga proteica de la nueva TBA de Allergan.

En cualquier caso, parece evidente que el mayor problema de la TBA a largo plazo reside en un problema fundamentalmente inmunológico; un porcentaje nada despreciable desarrolla anticuerpos que limitan su eficacia. Esto es importante en adultos, pero lo es más en niños; un estudio reciente del grupo de Florian Heinen ha mostrado que hasta el 32% de niños con espasticidad asociada a parálisis infantil presenta anticuerpos contra TBA[41].

Bibliografía

1.- Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, Blitzer A, Friedman A, Shale HM, *et al.* Localized injections of Botulinum toxin for the treatment of focal dystonias and hemifacial spasm. *Mov Disord* 1987; 2: 237-254.

2.- Brin M, Moskowitz C, Flaster E. Double blind placebo controlled trial of Botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 1990; 40: 1213-1218.

3.- Elston J. The management of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 1992; 239: 5-8.

4.- Lees AJ, Turjanski N, Rivest J, Whurr R, Lorch M, Brookes G. Treatment of cervical dystonia, hand spasm and laryngeal dystonia with botulinum toxin. *J Neurol* 1992; 239: 1-4.

5.- Yoshimura DM, Aminoff MJ, Olney RK. Botulinum toxin therapy for limb dystonias. *Neurology* 1992; 42: 627-630.

6.- Karp BI, Cole RA, Cohen LG, Grill S, Lou JS, Hallet M. Long term Botulinum toxin treatment of focal hand dystonia. *Neurology* 1994; 44: 70-76.

7.- Brin MF, Blitzer A, Stewart A, Diamond B, Lovelace RE. Botulinum toxin for spasmodic dysphonia: Double blind placebo controlled assessment of dose and technique. *Mov Disord* 1995; 10: 369.

8.- García Ruíz PJ, Cenjor C, Sánchez Bernardos V, Astarloa R, Sanabria J, García de Yebenes J. Botulinum toxin treatment for spasmodic disponía: Percutaneous versus transoral approach. *Clinical Neuropharmacol* 1998; 21: 196-198.

9.- Karp BI. Botulinum toxin treatment of occupational and focal hand dystonia. *Mov Disord* 2004 (supl 8); 19: 116-119.

10.- Jankovic J, Schwartz K. Clinical correlates of response to Botulinum toxin injections. *Arch Neurol* 1991; 48: 1253-1256.

11.- Jankovic J. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord* 2004 (supl 8); 19: 109-115.

12.- Koman LA, Mooney JD, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of cerebral palsy with Botulinum-A toxin. Preliminary investigation. *J Pediatr Orthop* 1993; 13: 489-495.

13.- Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum A toxin: Report of a preliminary, randomized, double blind trial. *J Pediatr Orthop* 1994; 14: 299-303.

14.- Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, *et al.* A randomized, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *Neurology* 1996; 61: 265-269.

15.- Hesse S, Krajmik J, Luecke D, *et al.* Ankle muscle activity before and after botulinum toxin therapy for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. *Stroke* 1996; 27: 455-460.

16.- García Ruiz PJ, Pascual Pascual I, Sánchez Bernardos V. Progressive response to botulinum toxin in cerebral palsy. *Eur Jour of Neurol* 2000; 7: 191-193.

17.- Graham H K, Aoki R, Autti-Ramo I, *et al.* Recommendations for the use of Botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait and Posture* 2000; 11: 67-79.

18.- Cordivari C, Misra VP, Catanias S, Lees AJ. New therapeutic indications for botulinum toxins. *Mov Disord* 2004; 19 Suppl 8: S157-61.

19.- Guyton A C, MacDonald M. Physiology of botulinus toxin. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1947; 57: 578-592.

20.- Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in Medicine. *Microbial Rev* 1992; 56: 80-99.

21.- Bajohrs M, Rickman C, Binz T, Davletov B. A molecular basis underlying differences in the toxicity of botulinum serotypes A and E. EMBO Rep 2004; 5: 1090-1095.

22.- Davletov B, Bajohrs M, Binz T. Beyond BOTOX: advantages and limitations of individual botulinum neurotoxin Trends in Neurosci 2005; 28: 446-452.

23.- Dong M. Yeh F, Tepp W, Dean C, Johnson E, Janz R, Chapman E. SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science* 2006; 312: 592-596.

24.- Costantin L, Bozzi Y, Richichi C, Viegi A, Antonucci F, Funicello M, Gobbi M, *et al.* Antiepileptic effects of botulinum neurotoxin E. *The Journal of Neuroscience* 2005; 25: 1943-1951.

25.- Mall V, Heinen F, Siebel A, Bertram C, Hafkemeyer U, Wissel J, Berweck S, Haverkamp F *et al.* Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 10-13.

26.- Jongerius PH, van den Hoogen FJ, van Limbeek J, Gabreels FJ, van Hulst K, Rotteveel JJ. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 2004; 114: 620-627.

27.- Lagalla G, Millevolte M, Capecci M, Provinciali L, Ceravolo MG. Botulinum toxin type A for drooling in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2006; 21: 704-707.

28.- Zuber M, Sebald M, Bathein N *et al.* Botulinum antibodies in dystonia patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance. *Neurology* 1993; 43: 1715-1718.

29.- Dressler D. Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy. *Mov Disord* 2004 (supl 8); 19: 92-100.

30.- Brin MF, Lew M, Adler C, *et al.* Safety and efficacy of Neurobloc (botulinum toxin type B) in type A resistant cervical dystonia. *Neurology* 1999; 53: 1431-1438.

31.- Woodward LA, Arimitsu H, Hirst R, Oguma K. Expression of HC subunits from Clostridium botulinum types C and D and their evaluation as candidate vaccine antigens in mice. *Infect Immun* 2003; 71: 2941-2944.

32.- Dressler D, Eleopra R. Clinical use of non-A botulinum toxins: botulinum toxin type B. *Neurotox Res* 2006; 9: 121-125.

33.- Lew MF, Brashear A, Factor S. The safety and efficacy of botulinum toxin type B in the treatment of patients with cervical dystonia: summary of three controlled clinical trials. *Neurology* 2000; 55 (Suppl 5): S29-35.

34.- Schwerin A, Berweck S, Fietzek UM, Heinen F. Botulinum toxin B treatment in children with spastic movement disorders: a pilot study. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 109-113.

35.- Brin MF, Lew M, Adler C, *et al.* Safety and efficacy of Neurobloc (botulinum toxin type B) in type A resistant cervical dystonia. *Neurology* 1999; 53: 1431-1438.

36.- Dressler D, Bigalke H, Benecke R. Botulinum toxin type B in antibody-induced botulinum toxin type A therapy failure. *J Neurol* 2003; 250: 967-969.

37.- Dressler D, Hallett M. Immunological aspects of Botox, Dysport and Myobloc/NeuroBloc. *Eur J Neurol* 2006; 13 Suppl 1: 11-15.

38.- Hsiung GY, Das SK, Ranawaya R, Lafontaine AL, Suchowersky O. Long term efficacy of botulinum toxin A in the treatment of various movement disorders. *Mov Disord* 2002 Nov; 17: 1288-1293.

39.- Haussermann P, Marczoch S, Klinger C, Landgrebe M, Conrad B, Ceballos-Baumann A. Long-term follow-up of cervical dystonia patients treated with botulinum toxin A. *Mov Disord* 2004; 19: 303-308.

40.- Mejia NI, Vuong KD, Jankovic J. Long-term botulinum toxin efficacy, safety, and immunogenicity. *Mov Disord* 2005; 20: 592-597.

41.- Herrmann J, Geth K, Mall V, Bigalke H, Schulte Monting J, Linder M, Kirschner J, Berweck S, Korinthenberg R, Heinen F, Fietzek UM. Clinical impact of antibody formation to botulinum toxin A in children. *Ann Neurol* 2004; 55: 732-735.

Comentarios bibliográficos

¿La estimulación del núcleo subtalámico induce apatía en el paciente con enfermedad de Parkinson?

Drapier D, Drapier S, Sauleau P, Haegelen C, *et al.* *J Neurol 2006.*

La estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (STN-DBS) mejora de forma significativa los síntomas motores en la enfermedad de Parkinson (PD) avanzada y hay pocos estudios que evalúan los efectos no motores de la DBS.

Tras la STN-DBS se han comunicado casos de mejoría o empeoramiento de la depresión, de la manía y de la apatía. El STN parece regular no sólo circuitos motores sino también circuitos asociativos y límbicos córtico-subcorticales. La STN-DBS, a través de conexiones límbicas, puede ocasionar cambios afectivos y emocionales.

Los autores, basándose en experiencias clínicas previas que mostraban un empeoramiento de la apatía tras la STN-DBS, han diseñado un estudio prospectivo con el objetivo de comprobar estos hechos y examinar la incidencia de apatía, alteraciones del humor y ansiedad tras la STN-DBS en PD.

Para ello evaluaron una serie de 15 pacientes que se sometieron a STN-DBS bilateral en Rennes, Francia; de forma basal, 3 meses antes (M-3) de la cirugía y posteriormente a la cirugía al cabo de 3 meses y 6 meses. Comparándolos con un grupo control de 15 pacientes candidatos a cirugía procedentes de lista de espera que fueron evaluados en dos ocasiones con 9 meses de diferencia. Ambos grupos fueron similares en edad, nivel educacional, severidad y duración de la enfermedad, medicación y funciones cognitivas.

En cada evaluación se utilizaron escalas para evaluar las alteraciones psiquiátricas (Mini International Neuropsychiatric Inventory), depresión (Montgomery and Asberg Rating Scale, MADRS), ansiedad (Association for Methodology and Documentation in Psychiatry, AMDP) y apatía (Apathy Evaluation Scale, AES y Starkstein Scale). Se hicieron también evaluaciones neuropsicológicas (Mattis scale y tests para funciones ejecutivas frontales como Wisconsin Card Sorting Test, Trail Making Test, Category and Literal Fluency y Stroop Test) y motoras (UPDRS, Hoehn & Yahr y Schwab & England). Todas las evaluaciones fueron en ON Dopa o en ON estimulación. También se controló la dosis equivalente de levodopa y la posición anatómica de los electrodos estimuladores.

Resultados: en el momento de la cirugía la edad media fue 59,7 años y la media de la duración de la enfermedad fue 12,2 años. Las escalas motoras mostraron la eficacia de la cirugía. El análisis de los resultados confirmó un empeoramiento de la apatía desde la situación basal M-3 (33%) en el M3 (60%) y en el M6 (47%) después de la STN-DBS. Había más pacientes apáticos, y los que ya estaban empeoraron. En el grupo control no se apreciaron cambios referentes a la apatía.

Los tests y las escalas neuropsicológicas empeoraron significativamente y no hubo cambios en depresión o ansiedad ni hubo relación entre presencia de apatía y dosis equivalente de levodopa, resultados psiquiátricos o parámetros motores. Sin embargo, sí se encontraron diferencias en las coordenadas de los contactos seleccionados en el núcleo subtalámico: los pacientes apáticos eran estimulados más ventral e internamente mientras que los pacientes no apáticos lo eran en la parte sensitivomotora dorsolateral del núcleo.

La apatía, definida como el descenso o falta de motivación, interés o emociones, se encuentra en un 33% de los pacientes con enfermedad de Parkinson, tal como prueba el estudio. Tras la STN-DBS un 60% de los pacientes están apáticos y aquellos que ya tenían apatía han empeorado.

Conclusiones: en el estudio se cuestionan el origen de esta apatía postoperatoria. No hay evidencias que la vinculen con el curso natural (no ocurrió en el grupo control), con la presencia de edema lesional en la trayectoria del electrodo estimulador (desaparece en los primeros meses, no hay apatía en otros procedimientos quirúrgicos que usen las mismas trayectorias), con cambios en dosis total equivalente de levodopa (ausencia de diferencias entre grupo apático y no apático), con presencia de depresión, ansiedad o mejoría motora considerada insuficiente por el paciente (ausencia de correlación en el estudio). El análisis de los resultados de los tests neuropsicológicos muestra una débil correlación entre apatía y alteraciones frontales, sugiriendo una cierta contribución.

El estudio confirma que la STN-DBS condiciona directamente el desarrollo de apatía. Del mismo modo muestra que los pacientes apáticos son estimulados más ventral e internamente, donde se ubica la parte límbica del STN, provocando así un fallo en la expresión de las emociones. Sugiriéndose la necesidad de considerar factores predictivos como el perfil neuropsicológico y la localización de los electrodos para evitar la aparición de apatía postoperatoria.

Parkinsonismo tremórico benigno

Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE.
Arch Neurol 2006; 63: 354-357.

En este artículo, los autores, de la División de Trastornos del Movimiento del Servicio de Neurología de la Clínica Mayo, describen las características de una cohorte formada por 16 pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) que desarrollan temblor de reposo moderado a severo, y leves signos parkinsonianos distintos del temblor que no determinan incapacidad relevante a lo largo del periodo de observación (entre 8 y 25 años). La respuesta del temblor a los fármacos es pobre, y la mayoría tienen historia familiar de temblor o enfermedad de Parkinson.

El objetivo del trabajo es reseñar las características clínicas de este tipo de pacientes y su curso longitudinal, partiendo del análisis de registros médicos de una base de datos de dicha división. De 116 pacientes identificados, se estudiaron 16 (10 varones y 6 mujeres), con historia de al menos 8 años de evolución, con diagnóstico de parkinsonismo tremórico benigno y estudiados por un neurólogo experto en trastornos del movimiento, tras un diagnóstico inicial de enfermedad de Parkinson.

Resultados: las características demográficas de estos 16 pacientes incluyen una edad media 58,5 (rango de 42 a 71) con seguimiento medio de 11 años (entre 8 y 25). Todos tenían temblor de reposo, 13 asociaban temblor postural moderado a severo, y 6 de los 13, temblor cinético. Se constató historia familiar de temblor/enfermedad de Parkinson en el 63% de los casos. Tres pacientes fueron sometidos a estimulación cerebral profunda del núcleo ventral intermedio del tálamo (Vim) para el control de un temblor incapacitante.

Los principales signos distintivos eran: 1) temblor de reposo prominente como síntoma inicial o prominente; 2) signos leves de parkinsonismo distintos del temblor; 3) sin alteraciones de la marcha excepto braceo reducido o ligero encorvamiento; 4) mínima progresión tras 8 años, salvo para el temblor; y 5) ninguna incapacidad salvo la derivada del mal control del temblor.

Conclusiones: los autores concluyen que el parkinsonismo tremórico benigno puede ser una entidad clínica diferenciada caracterizada por temblor predominante con una mínima progresión de otros aspectos del parkinsonismo, que debe diferenciarse de otros síndromes tremóricos, incluyendo el temblor monosintomático (sin síntomas parkinsonianos ditintos del temblor), los temblores combinados de reposo y postural descritos por Koller, y el temblor esencial que asocia temblor de reposo.

La alta tasa de temblor/enfermedad de Parkinson encontrada en esta serie (63%), contrasta con la incidencia señalada para la enfermedad de Parkinson en recientes estudios epidemiológicos (del 10 al 16%), apoyando la idea de un mayor soporte genético que en la enfermedad de Parkinson clásica. Los estudios previos de imagen realizados demostraron una captación reducida similar a la encontrada en la EP clásica, pero no hay datos anatomopatológicos.

Basados en estas observaciones, los autores proponen el término "benign tremulous parkinsonism" como un subtipo de enfermedad de Parkinson, término sugerido previamente por Brooks. El debate se centra en si esta nueva categorización es válida y útil para el mejor conocimiento de la etiología de la enfermedad de Parkinson y del control de sus síntomas. Posteriores estudios deberán determinar si dicho término constituye un fenotipo diferenciado válido. Sin embargo, es probable que el avance de las ciencias básicas en los próximos años invalide las clasificaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson.

Combinación de SPECT con 123I-FP-CIT y 123I-IBZM en el diagnóstico de los síndromes parkinsonianos: estudio en 72 pacientes

Plotkin M, Amthaue H, Klaffke S, Kúhn A, Lüdemann L, Arnold G, Wernecke KD, Kupsch A, Felix R, Venz S.
J Neural Transm 2005; 122: 677-692.

Aunque la enfermedad de Parkinson (EP) es la enfermedad neurodegenerativa que con más frecuencia produce un síndrome parkinsoniano (con bradicinesia, rigidez y temblor) existen otros procesos similares que generan idénticos síntomas, tanto por afectación "presináptica" (Enfermedad por C. de Lewy difusos -ECL-) similar a la EP, como "postsináptica" Degeneración Córticobasal Ganglionica (DCB), Atrofia Multisistema (AMS) o Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP).

Esta similitud clínica lleva a errores con respecto a los resultados necrópsicos de entre un 10%-30% por lo que las modernas técnicas de imagen funcional están teniendo cada vez más aplicación para el diagnóstico precoz y la orientación terapéutica.

Los autores han estudiado una serie de 72 pacientes consecutivos, 61 diagnosticados de parkinsonismo clínico con todas las posibilidades diagnósticas comentadas anteriormente (EP, AMS, DCB, PSP, ECL) y 11 de temblor esencial (que han servido de controles), seguidos durante un año, usando dos radiofármacos mediante técnica tomográfica (SPECT): el 123 I-FP-CIT marcador del transportador de dopamina y, por tanto presináptico y el 123- I IBZM con las recomendaciones técnicas adecuadas para una correcta interpretación de los resultados. Han calculado las binding-ratios (BRs) para ambos trazadores en putamen, caudado y estriado, las tasas de simetrías según el proceder standard, analizando la varianza con res-

pecto al grupo control (temblor esencial) y otros procedimientos estadísticos.

Su objetivo fundamental ha sido estimar la sensibilidad, especificidad y seguridad del FT CIT para la detección de daño estriatal y la oportunidad del IBZM para detectar parkinsonismos atípicos usando curvas ROC.

Resultados: en el primer apartado (estudio FP CIT para la detección de parkinsonismo) sólo aparecieron 4 falsos negativos en los grupos ECL, AMSc, EP, y PSP) con resultados de exactitud diagnóstica 94%, sensibilidad 93% y especificidad del 100%. En el segundo (estudio IBZM en la detección de parkinsonismo atípico): seguridad 74%, sensibilidad 48% y especificidad del 100%, con una alta tasa de normalidad en la DCB.

De sus resultados los autores deducen una alta sensibilidad de FP CIT en la detección de degeneración nigroestriatal, con datos congruentes con la literatura anteriormente publicada en este sentido y que la pérdida de terminales dopaminérgicos presinápticos secundaria a la reducción del DAT estriatal es similar en la EP, ECL y parkinsonismos atípicos.

Sin embargo, el aspecto más interesante es que encuentran una menor seguridad en el diagnóstico de parkinsonismos atípicos usando IBZM que la previamente publicada (74% frente al 80-90%) atribuyéndola a los resultados obtenidos en los pacientes con DCB.

Por ello hacen un nuevo análisis excluyendo este grupo con lo que aumenta la seguridad diagnóstica hasta el 87% con un valor predictivo negativo del IBZM del 62,5%, (un hallazgo negativo en el IBZM no excluye la existencia de un parkinsonismo atípico) y un valor predictivo positivo del 100% basados en el seguimiento clínico (no hay datos patológicos en los pacientes incluidos).

Conclusiones: en resumen, la combinación de ambos estudios puede ayudar a definir precozmente el tipo de parkinsonismo de un paciente concreto a excepción de la DCB en la que existe una elevada proporción de receptores D2 preservados con lo que el uso de IBZM no ayudaría en el diagnóstico.

Probables marcadores preclínicos de la enfermedad de Parkinson en el trastorno de la conducta del sueño REM idiopático

Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J.

Neurology 2006; 66: 845-851.

Se han propuesto diferentes probables marcadores preclínicos de la enfermedad de Parkinson, pero hay muy pocos estudios de los mismos en la fase presintomática de la enfermedad, dada la dificultad para identificar esta etapa, que puede durar de años a décadas.

El trastorno de la conducta del sueño REM (TCR) se caracteriza por una pérdida del tono normal de los músculos voluntarios durante el sueño, asociada a una actividad motora excesiva durante la ensoñación. La conducta motora puede provocar lesiones al paciente o al compañero de cama. Un elevado porcentaje de pacientes (38% - 60%) con este trastorno desarrollarán algún trastorno degenerativo, con mayor frecuencia hacia enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, el TCR idiopático podría representar una fase presintomática de la EP.

Los autores hipotetizan que dado el gran número de pacientes con TCR que tienen el riesgo de desarrollar EP, algunos de estos potenciales marcadores de la EP pudieran estar presentes en el TCR incluso en la fase en la que no presentan parkinsonismo.

Estudian como variables la función olfativa, la visión del color, la función autonómica, conducta, personalidad y funciones motoras cuantitativas.

Se incluyeron en el estudio 25 pacientes que cumplían criterios polisomnográficos de trastorno del sueño REM idiopático y 25 en el grupo control. A todos se les realizó una historia clínica completa, examen neurológico que incluía la parte II y III de la escala UPDRS, Folstein mini-mental state examination y estudio polisomnográfico (salvo 6 pacientes del grupo control). Se excluyeron pacientes con probable EP o MSA y con puntuación menor de 24 en el Folstein mini-mental. Para estudiar la función motora se usaron tres índices motores cuantitativos, el alternate tap test, el Purdue Peg Board y el the timed "up and go" test, la discriminación de olores con el UPSIT (University of Pennsylvania Smell identificación test), la visión del color se evaluó mediante el FM-100 Hue test, la función autonómica con una entrevista clínica estructurada (ortostatismo, disfunción urinaria, constipación y disfunción eréctil) y para despistaje de depresión se realizó el Beck Deppression Inventory.

Resultados: se objetivaron evidencias de disfunción en numerosos sistemas neurológicos en los pacientes con TCR, similares a los ya conocidos en la EP. Encontraron significativo deterioro en la discriminación de olores y en la visión del color, leves anormalidades en la función autonómica pero más frecuente que en el grupo control y alteración sutil en los test motores cuantitativos y velocidad de marcha. La distribución era heterogénea y existía una estrecha correlación entre determinadas variables (olfato, visión del color y velocidad motora). No se objetivaron alteraciones en la conducta ni en la personalidad. Por lo que sugieren que:

1.- La alta prevalencia de alteraciones en los test evaluados indican que el diagnóstico del TCR idiopático no necesariamente implica la ausencia de neurodegeneración subyacente y que el seguimiemto posterior de estos pacientes ayudará para definir con

mayor precisión el trastorno de conducta del sueño REM "puramente idiopático".

2.- La heterogeneidad de resultados entre los pacientes con TCR permitió diferenciar dos subgrupos, uno con normalidad prácticamente en todos los score evaluados y otro grupo con alteración en múltiples variables lo que indicaría que la patofisiología de esta entidad podría no ser homogénea (en muchos pudiera ser mediada por una alfa-sinucleopatía).

3.- Las alteraciones en el olfato, visión del color, función autonómica y en los test motores cuantitativos podrían indicar que pacientes con TCR tienen un proceso neurodegenerativo subyacente y por tanto en riesgo de desarrollar un parkinsonismo por EP, MSA o DCL u otro trastorno como PSP o DTA.

Para responder a todas estas cuestiones realizarán a todos los pacientes un seguimiento anual prospectivo, lo que permitirá saber el porcentaje que evolucionará hacia un parkinsonismo y por tanto si las alteraciones objetivadas en un alto porcentaje de estos pacientes con TCR (alteraciones en la discriminación de olores, del color, en la función autonómica y motora cuantitativa) son realmente marcadores que permitirán predecir dicha evolución.

¿Cuál es la utilidad del SPECT con [^{123}I]β-CIT en la práctica clínica?

Eerola J, Tienari PJ, Kaakkola S, Nikinen P, Launes J. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1211-1216.

El SPECT con [^{123}I]β-CIT se ha mostrado útil para determinar el funcionamiento de las neuronas presinápticas de la vía nigroestriada. La pérdida de densidad del transportador de dopamina (DAT), receptor al que se une el radioligando, es muy precoz en la enfermedad de Parkinson (EP) y en otros parkinsonismos degenerativos. Esta técnica diferencia la EP del parkinsonismo farmacológico, la distonía que responde a la dopa o el temblor esencial. Sin embargo, otros parkinsonismos degenerativos muestran patrones de pérdida de densidad del DAT similares a la EP.

Los autores analizan un amplio grupo de 185 pacientes (83 mujeres y 102 hombres) procedentes de una consulta de trastornos del movimiento, con los siguientes diagnósticos: 92 (EP), 16 temblor esencial (TE), 15 parkinsonismo vascular (PV), 12 parkinsonismo medicamentoso (PM), 12 otros parkinsonismos degenerativos (P+) (8 atrofia multisistema, 4 parálisis supranuclear progresiva), 5 degeneración córtico-basal (DCB) y 5 otras distonías. El grupo de referencia lo constituyeron 20 pacientes que se diagnosticaron de parkinsonismo psicógeno. 8 pacientes se desecharon, pues no padecían trastornos del movimiento.

A todos los pacientes se les realizó un SPECT con [^{123}I]β-CIT. Los resultados de la prueba se obtuvieron comparando por separado la captación del putamen y el caudado con el cerebelo.

Resultados: las diferencias entre el cociente estriado cerebelo de los pacientes con EP y de los pacientes con TE, otras distonías y PV fueron significativas. Lo mismo sucedió con las diferencias entre la DCB y P+ respecto a las tres enfermedades anteriores. La diferencia entre el cociente caudado putamen fue algo mayor en los pacientes con EP, respecto a la DCB y a P+, pero no fue significativa. La captación en el PV se situó entre la normalidad y la EP, DCB y P+. En pacientes con distonía, TE, PM y parkinsonismo psicógeno, se observó correlación directa entre la edad y la disminución de captación, a razón de 3,7% por década. En la EP hubo correlación entre el déficit de captación del radiotrazador y el deterioro clínico. Sin embargo, no se observó correlación alguna entre el déficit de captación y la edad.

En la EP la sensibilidad y la especificidad globales fueron, respecto a la captación global y a la captación del putamen, de 98,9% y 80,5 respectivamente. En menores de 55 años, ambos valores fueron del 100%, así como el valor predictivo positivo. En mayores de 55 años la sensibilidad fue de 98,4%, la especificidad 68,5% y el valor predictivo positivo 0,77.

En la discusión se tratan numerosos puntos, algunos novedosos. Por ejemplo, se insiste en que, a diferencia de otros trabajos, existe un solapamiento entre los resultados del SPECT obtenido en pacientes con parkinsonismo vascular y en pacientes con enfermedad de Parkinson, lo que invalida este método para diferenciar ambas enfermedades. También se insiste en que la medicación antiparkinsoniana apenas interfiere en los resultados de la prueba.

Un punto en el que se hace especial hincapié es en el diagnóstico clínico. Se defiende la fiabilidad de los criterios clínicos para el diagnóstico de cada una de las enfermedades analizadas por la experiencia de los examinadores y por un seguimiento mínimo de dos años con cada paciente.

Finalmente, se justifican los resultados. Se explica que con este método se puede hacer el diagnóstico diferencial entre los parkinsonismos degenerativos y otros parkinsonismos (medicamentoso, psicógeno) y entre los parkinsonismos degenerativos y el temblor esencial. No distingue, sin embargo, entre la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos degenerativos. Justifica la alta sensibilidad y especificidad de la prueba para diagnosticar EP en menores de 55 años por la insignificante incidencia de otros parkinsonismos degenerativos en este grupo de edad.

Conclusiones: concluyen que la SPECT puede ser de gran ayuda en los casos dudosos entre parkinsonismos degenerativos y otras entidades con clínica similar, salvo el parkinsonismo vascular.

Este artículo plantea dos cuestiones novedosas. En primer lugar, la poca fiabilidad de la prueba para diferenciar EP y P+ de PV, y, en segundo, la alta fiabilidad de la prueba para el diagnóstico de EP en menores de 55 años. De todas maneras, aunque sea excepcional, sí hay casos descritos de AMS o PSP en menores de esa edad. Por otra parte, tal vez, hay una excesiva confianza en los diagnósticos clínicos. No hay que olvidar que, en el mejor de los casos, 1 de cada 10 pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson y seguidos durante varios años no tiene histopatología compatible con la enfermedad. Un último detalle llama la atención, y es que, con un tamaño muestral notable, a diferencia de otros trabajos, no hay ningún paciente con criterios clínicos de EP y SPECT normal.

SEPTIEMBRE

- **60th Annual Meeting AACPDM**
  Ciudad: Boston (USA).
  Fecha: 13-16 septiembre 2006.
  Más información: http://www.aacpdm.org

- **The Many Faces of Dystonia: A Frequently Misdiagnosed Disorder**
  Ciudad: New York (USA).
  Fecha: 15 septiembre 2006.
  Más información: www.movementdisorders.org

- **12th International Conference on Behcet's disease**
  Ciudad: Lisboa (Portugal).
  Fecha: 20-23 septiembre 2006.
  Más información: http://www.icbdlisbon2006.org/

- **Dopamine Transporter Imaging in Neurological Practice**
  Ciudad: Londres (Reino Unido).
  Fecha: 22 septiembre 2006.
  Más información: http://www.movementdisorders.org/education/activities.shtml

- **1° Jornada Asistencia y Gestión en Neurogenética**
  Ciudad: La Coruña (España).
  Fecha: 23 septiembre 2006.
  Más información: http://www.sen.es/noticias/index.htm

- **22nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis**
  Ciudad: Madrid (España).
  Fecha: 27-30 septiembre 2006.
  Más información: http://www.akm.ch/ectrims2006/

- **1° Brain Research Conference: Avances en la Enfermedad de Alzheimer**
  Ciudad: Barcelona (España).
  Fecha: 29-30 septiembre 2006.
  Más información: http://www.sen.es/agenda06.htm

- **1° Congreso Español sobre la Enfermedad de Parkinson**
  Ciudad: Sevilla (España).
  Fecha: 29-30 septiembre 2006.
  Más información: http://www.sen.es/agenda06.htm

- **European Parkinson's Disease Association: 6th Multidisciplinary Conference**
  Ciudad: Ljubljana (Eslovenia).
  Fecha: 29-30 septiembre 2006.
  Más información: http://www.epda.eu.com/

- **4th Cellular and Molecular Treatments for Neurological Diseases**
  Ciudad: Cambridge (USA).
  Fecha: 29-30 septiembre 2006.
  Más información: http://www.neuroregeneration.org/cmt4.htm

- **11th Annual Meeting of the European Council for Cardiovascular Research**
  Ciudad: Niza (Francia).
  Fecha: 29 septiembre -1 octubre 2006.
  Más información: http://www.eccr.org

OCTUBRE

- **Deep Brain Stimulation: Clinical Aspects in Movement Disorders**
  Ciudad: Londres (Reino Unido).
  Fecha: 3-4 octubre 2006.
  Más información:
  www.bpna.org.uk/meetings/flyer3oct06.pdf

- **13° Curso Nacional Anual de Trastornos del Movimiento**
  Ciudad: Zaragoza (España).
  Fecha: 6-7 octubre 2006.
  Más información:
  www.getm.info/noticias_exitoXIICurso.htm

- **I Encuentros Salnés 2006: Actualización en Neurología**
  Ciudad: Sanxenxo (España).
  Fecha: 6 y 7 octubre 2006.
  Más información: http://www.sen.es/agenda06.htm

- **56th Annual Congress of Neurological Surgeons**
  Ciudad: Chicago (USA).
  Fecha: 7-12 octubre 2006.
  Más información:
  http://www.neurosurgeon.org/meetings/2006/index.asp

- **20th Annual symposia on Etiology, Pathogenesis and Treatment of Parkinson's Disease and other Movement Disorders**
  Ciudad: Chicago (USA).
  Fecha: 8 octubre 2006.
  Más información: http://www.parkinson-study-group.org

- **131st Annual Meeting of the American Neurological Association**
  Ciudad: Chicago (USA).
  Fecha: 8-11 octubre 2006.
  Más información: http://www.aneuroa.org

- **VII Congreso Nacional Sociedad Española de Neurología Pediátrica**
  Ciudad: Murcia (España).
  Fecha: 11-14 octubre 2006.
  Más información:
  http://www.neuropediatria.org/senp/indexneuro.html

- **AANEM Annual Scientific Meeting**
  Ciudad: Washington (USA).
  Fecha: 11-14 octubre 2006.
  Más información:
  http://www.aanem.org/meetings/2006/2006.cfm

- **22nd Annual International Conference of Alzheimer's Disease International(ADI)**
  Ciudad: Berlín (Alemania).
  Fecha: 12-14 octubre 2006.
  Más información:
  http://www.alz.org/Events/overview.asp

- **Parkinson's Disease and Movement Disorders Symposium**
  Ciudad: Florida (USA).
  Fecha: 13 octubre 2006.
  Más información: www.parkinson.org

- **2006 AAN Fall Conference**
  Ciudad: Washington (USA).
  Fecha: 13-15 octubre 2006.
  Más información: www.aan.com/journals

- **Hands-on Course Sulci, Gyry and Ventricles**
  Ciudad: Braga (Portugal).
  Fecha: 16-20 octubre 2006.
  Más información: http://www.ecsaude.uminho.pt/postgrad/cerebral.htm

- **XIII Curso de Enfermedades Cerebrovasculares para Médicos Residentes de Neurología**
  Ciudad: Pamplona (España).
  Fecha: 16-20 octubre 2006.
  Más información: http://www.sen.es/agenda06.htm

- **Child Neurology Society, 35th Annual Meeting**
  Ciudad: Pittsburg (USA).
  Fecha: 18-21 octubre 2006.
  Más información:
  http://www.childneurologysociety.org/events/evt_001.asp#2006

- **III Congreso de Daño Cerebral Adquirido - FEDACE**
  Ciudad: Pamplona (España).
  Fecha: 19-20 octubre 2006.
  Más información: http://www.sen.es/agenda06.htm

- **II Congreso Nacional de Alzheimer**
  Ciudad: Las Palmas de Gran Canaria (España).
  Fecha: 19-21 octubre 2006.
  Más información:
  http://www.sen.es/noticias/congreso_nacional_alzheimer_2006.htm

- **18° Annual Meeting of EACD**
  Ciudad: Barcelona (España).
  Fecha: 19-21 octubre 2006.
  Más información: http://www.sen.es/agenda06.htm

- **The Many Faces of Dystonia: A Frequently Misdiagnosed Disorder**
  Ciudad: Chicago (USA).
  Fecha: 20 octubre 2006.
  Más información: www.movementdisorders.org

- **XXXII Latin-American Congress of Neurosurgery**
  Ciudad: Buenos Aires (Argentina).
  Fecha: 21-26 octubre 2006.
  Más información:
  http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05n30017.htm

- **International Symposium on Nitric oxide-cyclic GMP Signal transduction in brain**
  Ciudad: Valencia (España).
  Fecha: 22-24 octubre 2006.
  Más información: http://www.sen.es/agenda06.htm

- **Tackling the Mystery of Freezing of Gait in Parkinsonism**
  Ciudad: Kyoto (Japón).
  Fecha: 28 octubre 2006.
  Más información:
  http://www.movementdisorders.org/meetings

- **Third International Symposium on Neuroacanthocytosis: The Asian Perspective**
  Ciudad: Kyoto (Japón).
  Fecha: 28 octubre 2006.
  Más información:
  http://www.movementdisorders.org/meetings

- **10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders**
  Ciudad: Kyoto (Japón).
  Fecha: 28 octubre - 2 noviembre 2006.
  Más información:
  http://www.movementdisorders.org/meetings/index.shtml

NOVIEMBRE

- **17th International Symposium on the Autonomic Nervous System**
  Ciudad: Rio Grande (Puerto Rico).
  Fecha: 1-4 noviembre 2006.
  Más información:
  http://www.americanautonomicsociety.org

- **The 4th International Workshop on DLB and PDD**
  Ciudad: Yokohama (Japón).
  Fecha: 2-4 noviembre 2006.
  Más información: http://www.secretariat.ne.jp/dlb2006

- **Parkinson Disease Symposium**
  Ciudad: Baltimore (USA).
  Fecha: 3-4 noviembre 2006.
  Más información: www.parkinson.org

- **27th Annual Neurorehabilitation Conference on Traumatic Brain Injury, Stroke and Other Disorders**
  Ciudad: Boston (USA).
  Fecha: 4-5 noviembre 2006.
  Más información: http://www.braintreehospital.org/

- **European Charcot Foundation Symposium 2006: "Mending the Brain: Stem cells and repair in Multiple Sclerosis"**
  Ciudad: Taormina, Sicilia (Italia).
  Fecha: 16-18 noviembre 2006.
  Más información: http://www.epda.eu.com/events/Y1-11-12.shtm#Y1_11

- **The Many Faces of Dystonia: A Frequently Misdiagnosed Disorder**
  Ciudad: Los Angeles (USA).
  Fecha: 17 noviembre 2006.
  Más información: http://www.movementdisorders.org/meetings/index.shtml

- **II Curso sobre Atención Integral en Esclerosis Multiple**
  Ciudad: Madrid (España).
  Fecha: 17-19 noviembre 2006.
  Más información: www.colfisio-cv.com/canalprofesional/agenda.htm

- **LVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología**
  Ciudad: Barcelona (España).
  Fecha: 21-25 noviembre 2006.
  Más información: http://www.sen.es/reunion2006/index.htm

- **New Developments in Functional Research for Movement Disorders: Relevance for Clinical Practice**
  Ciudad: Amsterdam (Holanda).
  Fecha: 24 noviembre 2006.
  Más información: www.rug.nl/bcn/agenda/related/movdis?lang=en

- **Taller de electroencefalografía (EEG) y video-EEG**
  Ciudad: Barcelona (España).
  Fecha: 26 noviembre 2006.
  Más información: http://www.sen.es/agenda06.htm

- **V Simposio Internacional de Enfermedades Cerebrovasculares ICTUS 2006. I Simposio Centroamericano y del Caribe de Neurosonología**
  Ciudad: La Habana (Cuba).
  Fecha: 28 noviembre - 1 diciembre 2006.
  Más información: http://cencomed.sld.cu/ictus2006/

DICIEMBRE

- **International Conference on Food Contaminants and Neurodevelopmental Disorders**
  Ciudad: Valencia (España).
  Fecha: 3-5 diciembre 2006.
  Más información: http://www.senc.es/ver_evento.php?id=2&month=12&year=2006

- **Dopamine Transporter Imaging in Neurological Practice**
  Ciudad: Copenhagen (Dinamarca).
  Fecha: 5 diciembre 2006.
  Más información: http://www.movementdisorders.org/meetings/index.shtml

- **VII Congreso Multimodalidad de Resonancia Magnética. Esclerosis Múltiple**
  Ciudad: Valencia (España).
  Fecha: 15-16 diciembre 2006.
  Más información: http://www.grupogeyseco.com/adirm.htm

Envío de manuscritos

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

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

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

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

Secciones de la revista

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

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

Originales breves (Notas clínicas):
Trabajos originales de experiencias o estudios clínicos, ensayos terapéuticos o casos clínicos de particular interés, cuya extensión no debe superar 5 folios y 4 figuras y/o tablas.

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

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

PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

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

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

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

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

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE:
Se acompañará un resumen en castellano de unas seis 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.

Un nuevo tratamiento para la enfermedad de Parkinson está tomando forma.

06/NU/02/11/05

SCHWARZ PHARMA