

REVISTA ESPAÑOLA DE

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Volumen I – Número 6 – Junio de 2007

Uso de la triple combinación levodopa – carbidopa – entacapona en los pacientes sin fluctuaciones motoras

Juan Carlos Martínez Castrillo

Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Hiperhomocisteinemia y polimorfismo C677T del gen MTHFR como factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson

R. Ribacoba*, M. Menéndez*, J. R. Virgili**, G. Jiménez**,
C. Huerta***, M. V. Álvarez***, V. de la Vega*

**Unidad de Neurología. Hospital Álvarez-Buylla. Mieres. Asturias.*

***MIR Medicina de Familia y Comunitaria. Hospital Álvarez-Buylla. Mieres. Asturias.*

****Laboratorio de Genética Molecular. HUCA. Oviedo. Asturias.*

Fluctuaciones no motoras en la enfermedad de Parkinson

C. Leiva Santana, J. A. Monge Argilés,

L. Turpín Fenoll, S. Martí Martínez

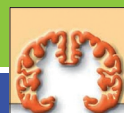
Hospital General Universitario. Alicante.

REUNIONES

AGENDA DE CONGRESOS

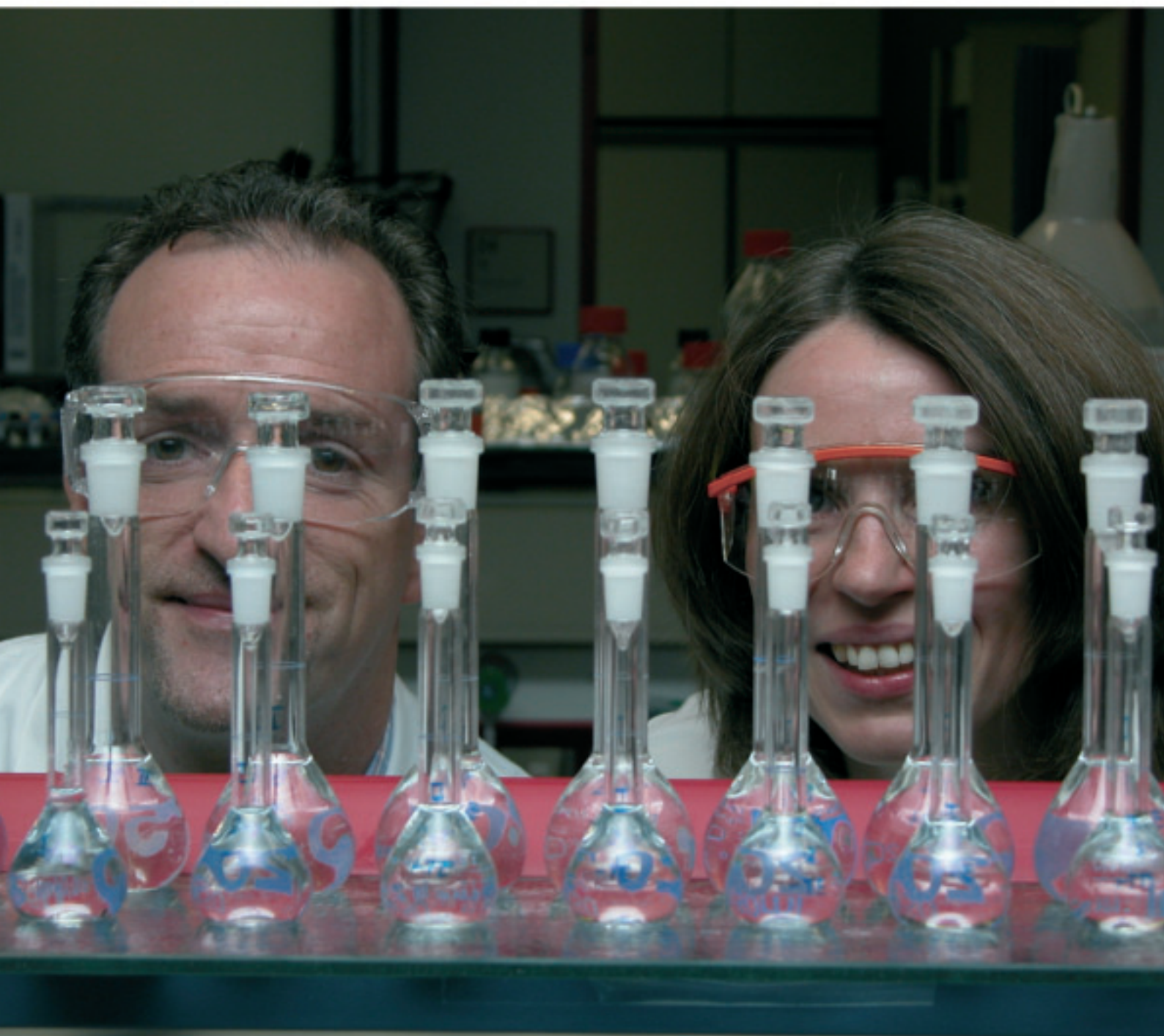


Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento



Sociedad Española de Neurología

EDITA:
Línea
de Comunicación



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

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

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

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

¡Y lo que hacemos, lo hacemos con pasión!

SCHWARZ
P H A R M A

Health is our passion!

Director

Luis Javier López del Val
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Comité editorial

Miquel Aguilar Barberà	Hospital Mútua de Tarrasa	Barcelona
Juan Andrés Burguera Hernández	Hospital La Fe	Valencia
Alfonso Castro García	Hospital Universitario	Santiago de Compostela (La Coruña)
Víctor Campos Arillo	Hospital Universitario	Málaga
José Chacón Peña	Hospital Universitario Virgen Macarena	Sevilla
Carmen Durán Herrera	Hospital Infanta Cristina	Badajoz
Rosario Luquin Puidó	Clínica Universitaria de Navarra	Pamplona
Gurutz Linazasoro Cristóbal	Policlínica Guipúzcoa	San Sebastián
Luis Menéndez Guisasaola	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 Moldán	Hospital Gregorio Marañón	Madrid
Juan Gómez Alonso	Hospital Xeral	Vigo (Pontevedra)
José María Grau Veciana	Hospital San Pau	Barcelona
Francisco Grandas Pérez	Hospital Gregorio Marañón	Madrid
Jaime Kulisevsky Bojarski	Hospital San Pablo	Barcelona
Carlos Leiva Santana	Hospital General	Alicante
Elena Lezcano García	Hospital de Cruces	Bilbao
Hugo Liaño Martínez	Hospital Clínico Universitario	Madrid
Elena López García	Hospital Universitario Lozano Blesa	Zaragoza
M ^a Dolores Mateo González	Hospital Gregorio Marañón	Madrid
José Félix Martí Massó	Hospital Nuestra Señora de Aránzazu	San Sebastián
Elena Muñoz Farjas	Hospital de Tortosa	Tarragona
José Obeso Inchausti	Clínica Universitaria de Navarra	Pamplona
José María Prats Viñas	Hospital de Cruces	Bilbao
Isabel Pérez López-Fraile	Hospital Universitario Miguel Servet	Zaragoza
René Ribacoba Montero	Hospital Álvarez Buylla	Mieres (Asturias)
Ángel Sesar Ignacio	Hospital Universitario	Santiago de Compostela (La Coruña)
Julia Vaamonde Gamo	Hospital Clínico	Ciudad Real
Lydia Vela Desojo	Fundación Hospital Alcorcón	Madrid
Francesc Valdeoriola Serra	Hospital Clínico	Barcelona
Rosa Yáñez Baña	Hospital Cristal-Piñor	Orense

EDITA



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

E-mail: informacion@lineadecomunicacion.com

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

REVISTA ESPAÑOLA DE
**TRASTORNOS
DEL MOVIMIENTO**

**Uso de la triple combinación levodopa
– carbidopa – entacapona en los pacientes
sin fluctuaciones motoras**

Juan Carlos Martínez Castrillo

*Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal.
Madrid.*

6

**Hiperhomocisteinemia y polimorfismo C677T
del gen MTHFR como factores de riesgo
de enfermedad cardiovascular y deterioro
cognitivo en la enfermedad de Parkinson**

R. Ribacoba*, M. Menéndez*, J. R. Virgili**, G. Jiménez**,
C. Huerta***, M. V. Álvarez***, V. de la Vega*

**Unidad de Neurología. Hospital Álvarez-Buylla.
Mieres. Asturias.*

***MIR Medicina de Familia y Comunitaria. Hospital Álvarez Buylla.
Mieres. Asturias.*

****Laboratorio de Genética Molecular. HUCA.
Oviedo. Asturias.*

14

**Fluctuaciones no motoras en la enfermedad
de Parkinson**

C. Leiva Santana, J. A. Monge Argilés, L. Turpín Fenoll, S. Martí Martínez

*Hospital General Universitario.
Alicante.*

21

REUNIONES

34

AGENDA DE CONGRESOS

37

NORMAS DE PUBLICACIÓN

38

“Veinte pobres, cuarenta conversaciones...”

Luis Javier López del Val

Creo que hoy me he levantado familiar, recordando mi juventud, cuando oía en casa: “Veinte pobres, cuarenta conversaciones...” Esa era la frase que frecuentemente decía mi abuela cuando hace años nos reuníamos en el domicilio familiar, padres, tíos, hermanos, primos y abuelos, con motivo de una celebración, o simplemente para discutir algún tema de interés común. Cuando llevábamos un buen rato de animada discusión y veía que no nos poníamos de acuerdo, siempre decía: “Vaya, veinte pobres, cuarenta conversaciones...”.

Algo parecido pensé los pasados 25 y 26 de mayo en Madrid, cuando asistimos a la Reunión Anual del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la SEN. Fueron dos jornadas largas, intensas, llenas de ciencia y con un nivel envidiable, del que no tengo reparos en decir que me pareció en muchos momentos superior a otras reuniones internacionales en las que parece, según cuentan los sabios “que se atan los perros con longanizas” (frase que también repetía mi abuela para referirse a sitios inmejorables, con un nivel muy alto, y que generalmente se encontraban lejos del nivel familiar o del territorio español).

Pues bien, a lo largo de esas dos jornadas se revisaron diferentes aspectos diagnósticos, etiopatogénicos, clínicos y terapéuticos de diferentes patologías que cursan con trastornos del movimiento (su resumen aparece en este mismo número). Todas las revisiones o ponencias individuales aportaron nivel y un gran interés en los asistentes, pero cada vez que se presentaba una mesa redonda de discusión en un intento de establecer estrategias comunes de diagnóstico y tratamiento surgían tantas opiniones como número de asistentes a la reunión.

Daba igual que se tratara de neurólogos jóvenes o de proyectos profesores de neurología cargados con la experiencia de los años de tratamiento o de práctica profesional; si lo que se decía no entraba dentro de su esquema mental, se ninguneaba desde la opinión individual hasta las revisiones de expertos publicadas en revistas de prestigio basadas en las “normas de buena práctica clínica”. Vamos, como decía mi abuela: “Vaya, veinte pobres... cuarenta conversaciones”.

No es que los presentes no estuvieran de acuerdo, no; es que desgraciadamente creo que nos falta aprender a escuchar a los demás un poco más y escucharnos a nosotros mismos un poco menos. Si a veces nos olvidáramos de los matices personales y escucháramos el sentido general de lo que se está tratando, podríamos transmitir más ciencia y experiencia y sentido común a los jóvenes que vienen por detrás.

A pesar de ese matiz que realmente creo que tiene una importancia no desdeñable, el contenido de la Reunión del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la SEN demostró una vez más que el grupo está vivo y muy vivo; la participación multidisciplinaria de neuropediatras, neurofisiólogos, bioquímicos, etc..., con el fin definitivo de curar las enfermedades, sigue llenándonos de ilusión. Que un fin de semana, después del duro trabajo de la misma, se reúnan más de 150 personas fuera de su ciudad, para aprender a mejorar y adquirir más conocimientos, da gozo.

Estamos acabando el primer semestre del año y las reuniones se van sucediendo con un ritmo de vértigo; aún nos queda, antes de comenzar las vacaciones de verano, una cita en Estambul (Turquía), la reunión anual de la *Movement Disorders Society*, la primera semana de junio; y la reunión de la EFN en Rodas (Grecia), de las que intentaremos dar un cumplido resumen en los próximos números de la Revista Española de Trastornos del Movimiento.

Uso de la triple combinación levodopa – carbidopa – entacapona en los pacientes sin fluctuaciones motoras

Juan Carlos Martínez Castrillo

Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal.
Madrid.

RESUMEN. La combinación de levodopa con inhibidores de la decarboxilasa de aminoácidos aromáticos y la catecol-orto-metil transferasa va a aumentar la biodisponibilidad de levodopa en el estriado, va a permitir una estimulación dopaminérgica más continua, y podría, por tanto, prevenir las fluctuaciones motoras y las discinesias consecuencia de la estimulación pulsátil. En este trabajo se revisan los estudios en los que se ha empleado esta triple combinación en pacientes parkinsonianos no fluctuantes.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, levodopa, entacapona, benserazida, estimulación dopaminérgica continua, fluctuaciones motoras, discinesias.

ABSTRACT. The combination of levodopa with inhibitors of Aromatic L-amino acid decarboxylase and the Catechol-O-methyl transferase (COMT) increases levodopa biodisponibility in the striado, is going to allow a more continuous dopaminergic stimulation, and could therefore prevent motor fluctuations and dyskinesias consequence of pulsating stimulation. We have reviewed the studies in which this triple combination has been used in nonfluctuating Parkinson's disease patients.

Key words: Parkinson's disease, levodopa, entacapone, benserazide, continuous dopaminergic stimulation, motor fluctuations, dyskinesias.

La patogénesis de la enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso complejo en el cual la pérdida de neuronas y terminales estriatales dopaminérgicas conlleva a una disminución en la capacidad de sintetizar, almacenar y regular la liberación de dopamina. De forma conjunta, la activación de estos receptores estriatales dopaminérgicos se hace extremadamente dependiente de la disponibilidad periférica de agentes dopaminérgicos administrados de manera exógena; la capacidad normal de equilibrar las fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas de la levodopa se ve disminuida y los receptores quedan expuestos a niveles oscilantes de activación¹.

Este tipo de estimulación anormal altera la transmisión de estímulos nerviosos y tiene como consecuencia la aparición de complicaciones motoras, de tal modo que las curvas dosis-respuesta se van superponiendo a las fluctuaciones en los niveles plasmáticos de dopamina².

Hoy en día se considera que es importante mantener los receptores dopaminérgicos estriatales en un estado activado, con niveles de dopamina mantenidos, de forma que se ejerza una estimulación continua sobre éstos, evitando la estimulación discontinua o pulsátil³.

Dentro del amplio espectro de fármacos para el tratamiento de la EP, la levodopa es la piedra angular y el fármaco habitualmente más utilizado para el tratamiento de esta enfermedad, ya que mejora la sintomatología, tanto de los estadios más tempranos como de los más avanzados de la misma.

Levodopa tradicional

La levodopa tradicional combina levodopa con un inhibidor periférico de la dopa-decarboxilasa (carbidopa o benserazida), y es eficaz para tratar los signos y síntomas de la EP desde sus primeras manifestaciones.

La respuesta terapéutica a la levodopa en una etapa temprana de la EP es consistente y de larga duración, produciendo una mejora sintomática sostenida. Sin embargo, su corta vida media y el uso a largo plazo está asociado al desarrollo de diversas complicaciones motoras, que pueden aparecer desde el primer año del tratamiento.

Correspondencia

Juan Carlos Martínez Castrillo
Servicio de Neurología – Hospital Ramón y Cajal
Carretera de Colmenar, Km 9,100 – 28034 Madrid
E-mail: jmartinez.hrc@salud.madrid.org

Las más comunes de estas complicaciones son el deterioro de fin de dosis y las discinesias producidas por las variaciones en la concentración de levodopa en un sistema dopaminérgico denerado. La fisiopatología de la respuesta clínica es probablemente multifactorial. Se cree que la aparición de estas complicaciones refleja la degeneración presináptica de las neuronas dopaminérgicas y está asociada tanto a la progresión de la enfermedad como a la corta vida media de la levodopa³.

Desde un punto de vista farmacocinético, estas complicaciones emergen cuando la levodopa deja de presentar una relación lineal frente a los cambios de dosis y su respuesta farmacocinética pasa a seguir los parámetros de una curva sigmoidea. Se genera un umbral crítico de respuesta, y solamente aquellas dosis que igualen o superen este umbral generarán respuestas terapéuticas³.

Resulta difícil controlar las fluctuaciones motoras una vez que éstas se han manifestado. En la práctica clínica, con el fin de evitar las oscilaciones de la respuesta motora generadas por la disminución en la concentración de levodopa entre las dosis se utilizan pautas terapéuticas diversas entre las que se incluyen formulaciones de liberación retardada, la utilización de dosis mayores en una toma única o la prescripción de dosis fraccionadas con una pauta más frecuente. Sin embargo, en la evolución de los pacientes en los que utilizan estas prácticas, los resultados obtenidos resultan generalmente decepcionantes⁴:

- El fraccionamiento en pequeñas dosis administradas frecuentemente conduce a efectos impredecibles y la respuesta del paciente se torna más frágil con repetidos períodos *off* durante el día⁴ (Figura 1).

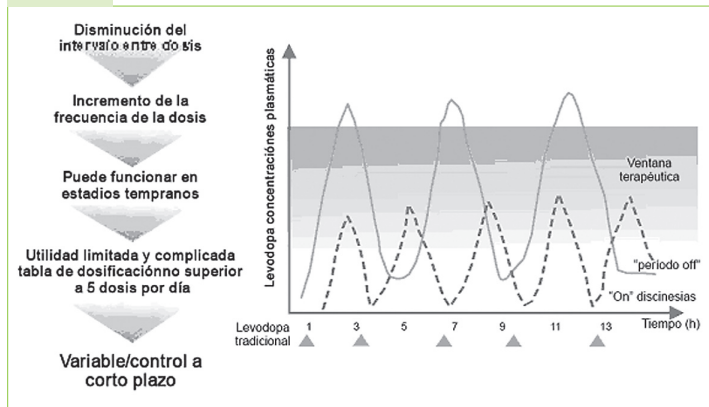
- El continuo incremento de la dosis de levodopa conlleva habitualmente a un agravamiento de las discinesias⁴ (Figura 2).

- Las formulaciones de liberación controlada han demostrado resultados contradictorios. Algunos estudios muestran beneficios clínicos comparados con las formulaciones estándar. En otros, se informa de ausencia de respuesta a la dosis como consecuencia de una inadecuada absorción^{4,20} (Figura 3).

La utilización de la infusión intratecal de levodopa ha permitido mantener una activación más constante de los receptores dopaminérgicos cerebrales, logrando una importante reducción, en comparación con las formulaciones orales habituales, del tiempo *off*, de las complicaciones motoras y de las discinesias^{1,4} (Figura 4).

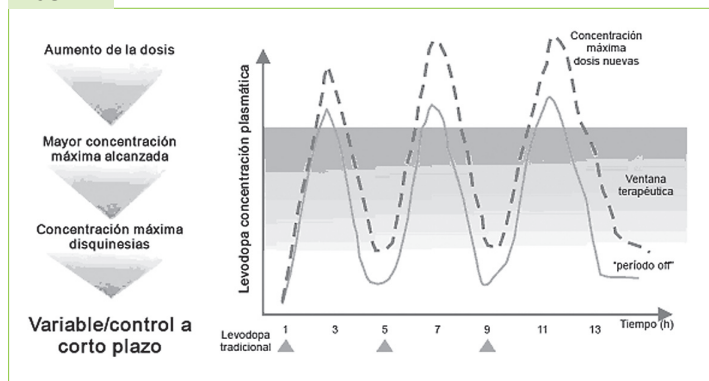
Los estudios farmacocinéticos sugieren que el beneficio asociado con la infusión continua de

FIGURA 1



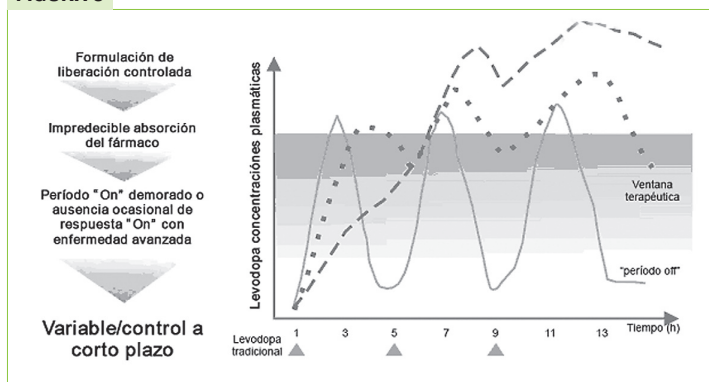
Incremento de la frecuencia entre dosis de levodopa.

FIGURA 2



Aumento de la dosis de levodopa.

FIGURA 3



Utilización de formulaciones de liberación controlada.

levodopa se relaciona con el mantenimiento de la concentración de levodopa sobre los umbrales mínimos y la ausencia de niveles por debajo de esos umbrales^{3,4}. Pese a las mejoras que se alcanzan con este tipo de procedimiento, presenta la desventaja de requerir un procedimiento invasivo³, la necesidad de llevar una sonda de gastros-

tomía de forma permanente, que además puede requerir frecuentes reposiciones del catéter²⁰, lo que es difícil de asumir por enfermos en estadios iniciales de la EP.

La adición de un inhibidor selectivo y reversible de la catecol-O-metil transferasa (COMT), la

segunda vía de metabolización de la levodopa, como la entacapona, administrado a intervalos de 3 horas con un mínimo de 4 dosis al día, logra reproducir el perfil farmacocinético obtenido con la infusión intratecal continua, presentándose como una mejor alternativa para el tratamiento de la EP^{3-5,18} (Figura 5).

La entacapona bloquea el metabolismo periférico de la levodopa, duplica su vida media (de 90 minutos a 3 horas)³, lo que permite una disponibilidad de dopamina más continua en el estriado^{4,6}. Cuando se administran 200 mg de entacapona en combinación con levodopa/carbidopa, la vida media de la levodopa se incrementa un 85%, de 1,3 a 2,4 horas, incrementando el área bajo la curva (AUC) en un 35 a 40% y disminuyendo las variaciones entre los niveles diarios en un 30 a 50%⁴. Esta prolongación de la vida media de la levodopa no altera su concentración plasmática máxima ni el tiempo necesario hasta alcanzar dicha concentración⁶ (Figura 6).

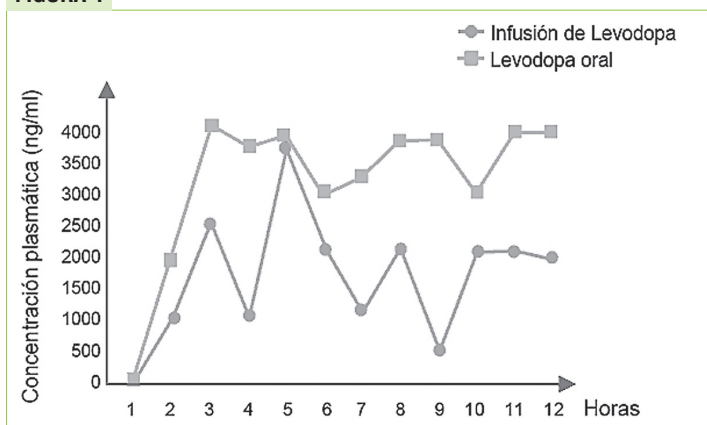
Con el objeto de evaluar los resultados alcanzados utilizando la asociación de levodopa, carbidopa y entacapona (LCE) se han llevado a cabo distintos estudios preclínicos en modelos animales de EP, tanto en roedores como en primates^{2,8-11,14,19}.

En un estudio llevado a cabo en ratas parkinsonizadas con 6-OHDA, para evaluar el efecto de la adición de entacapona al tratamiento con levodopa, se observó que las ratas lesionadas que fueron tratadas únicamente con levodopa-carbidopa desarrollaron complicaciones motoras y un acortamiento en la duración de la respuesta similar a la observada en los periodos "wearing off" de los pacientes con EP. La adición de entacapona al tratamiento con levodopa, prolongó significativamente la duración de la respuesta motora¹¹. Por otro lado, la administración conjunta de LCE, desde el inicio del tratamiento, previno el acortamiento de la respuesta motora.

Se han observado resultados similares en estudios recientes^{8,10,14,19} realizados con monos tratados con MPTP, que han demostrado que el tratamiento con LCE induce menos discinesias y fluctuaciones motoras que el tratamiento con la levodopa-carbidopa solas. En los monos lesionados con MPTP y que nunca habían sido tratados con anterioridad, a los que se administraron 4 dosis diarias de LCE, las fluctuaciones motoras fueron menos intensas que las observadas en los animales a los que se administraron dosis menos frecuentes de LCE o levodopa-carbidopa solas.

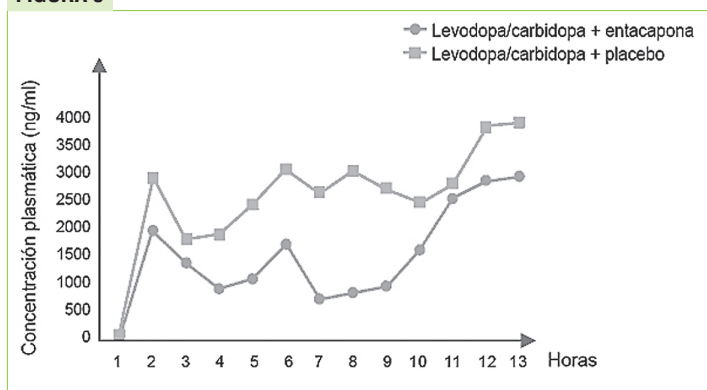
Es razonable pensar que estos resultados evidencian las ventajas de la administración de la terapia combinada y que la estimulación dopaminérgica más continua de los receptores con dosis

FIGURA 4



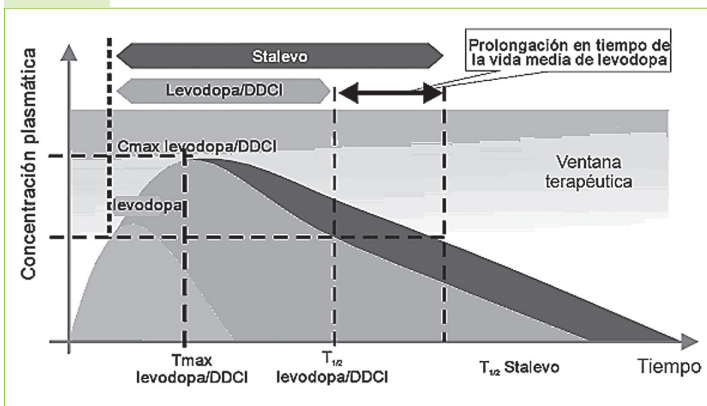
Farmacocinética de la levodopa.

FIGURA 5



Farmacocinética de la levodopa.

FIGURA 6



Optimización de la farmacocinética de levodopa.

frecuentes de LCE puede reducir la aparición de complicaciones motoras (Figuras 7 y 8).

El presente resultado sugiere también que se puede reducir el riesgo de desarrollar complicaciones motoras si la terapia con LCE se utiliza desde el primer momento, ya que puede mantener los niveles plasmáticos de levodopa más estables, y proporcionar una estimulación de los receptores estriatales más continua¹⁰.

Los resultados de los estudios realizados en animales apoyan el concepto de que una liberación más sostenida de levodopa en el estriado denervado puede ser capaz de evitar, reducir e incluso revertir los cambios moleculares y fisiológicos anormales que derivan en la aparición de fluctuaciones motoras^{8,10}.

Todos estos estudios llegan a conclusiones muy similares^{9,11,14}:

- Un régimen terapéutico con LCE que proporcione una estimulación dopaminérgica más continua prolonga la duración del período on.

- Una estimulación de estas características desde etapas tempranas de la enfermedad, previas a la aparición de fluctuaciones motoras, retrasa el desarrollo de estas complicaciones.

Esto podría ser clínicamente relevante, sugiriendo que el tratamiento inicial de pacientes con EP con LCE puede reducir el riesgo de complicaciones motoras asociadas habitualmente con la administración de levodopa.

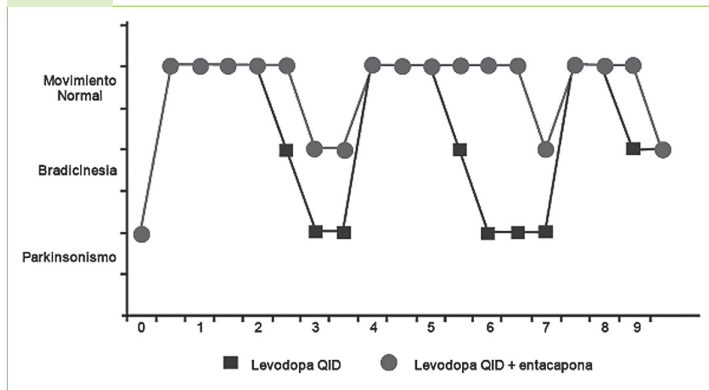
Además, disponemos de estudios preliminares en humanos que indican que la administración de LCE mejora sustancialmente los picos y las variaciones en los niveles plasmáticos que caracterizan la farmacocinética de la levodopa, y es probable que la combinación asegure una liberación más estable de dopamina en el estriado, simulando el perfil obtenido con la infusión continua de levodopa^{3,5} (Figuras 4 y 5).

En los pacientes con fluctuaciones motoras de fin de dosis esta estabilización en la concentración de la levodopa disminuye las fluctuaciones y mejora su tratamiento. El tiempo on se ve incrementado y en consecuencia el tiempo off disminuido.

Se han realizado varios estudios multicéntricos controlados con placebo que involucraron un gran número de individuos y que han demostrado el efecto beneficioso de este tratamiento sobre las complicaciones motoras del tipo deterioro de fin de dosis^{15,17}.

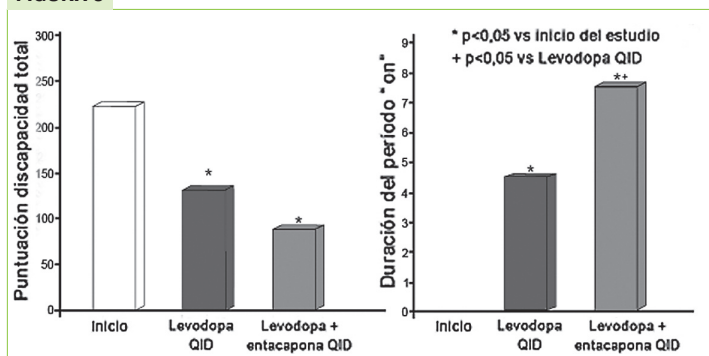
En todos ellos, coincidentemente, se evidenció un aumento muy significativo del tiempo on, en aproximadamente una hora y media, acompañado de la correspondiente reducción del tiempo off. Se observó también que la adición de entacapona generó una mejoría significativa de

FIGURA 7



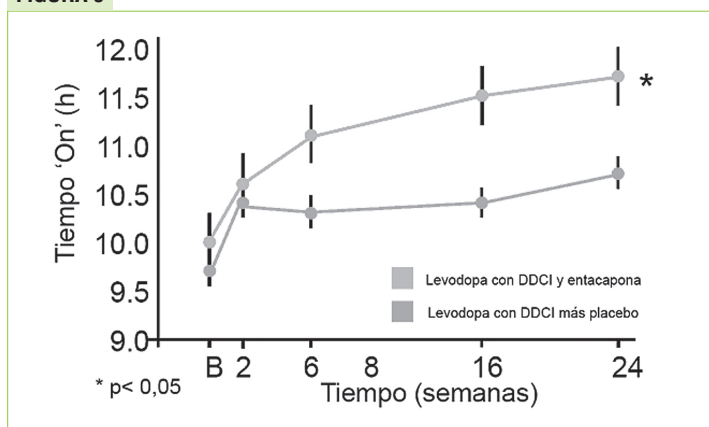
La combinación de levodopa/carbidopa - entacapona proporciona una respuesta antiparkinsoniana más continua.

FIGURA 8



La combinación de levodopa entacapona (QID) mejora la puntuación de la discapacidad total y prolonga el período on.

FIGURA 9



Mejora en el tiempo on diario con entacapona según los resultados observados en el estudio Celomen.

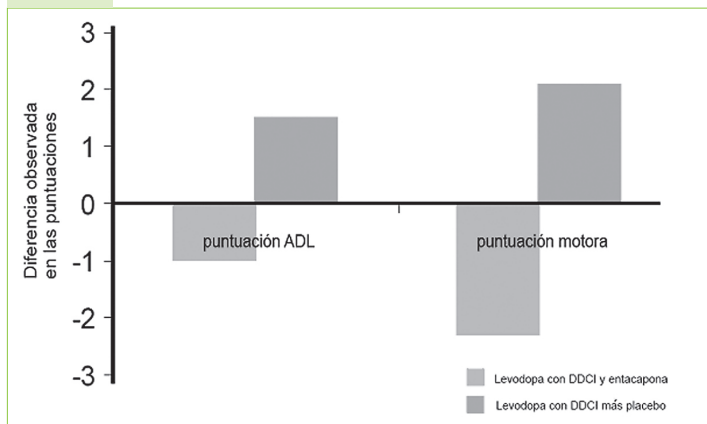
las funciones motoras y permitió mantener dosis estables de levodopa mientras el grupo de levodopa/carbidopa más placebo requirió aumentos progresivos de dosis.

En los estudios mencionados, dos de ellos,

el UK-Irish de Brooks y colaboradores¹⁶ y el estudio Celomen realizado por Poewe y colaboradores¹⁵, se han incluido subgrupos de pacientes sin

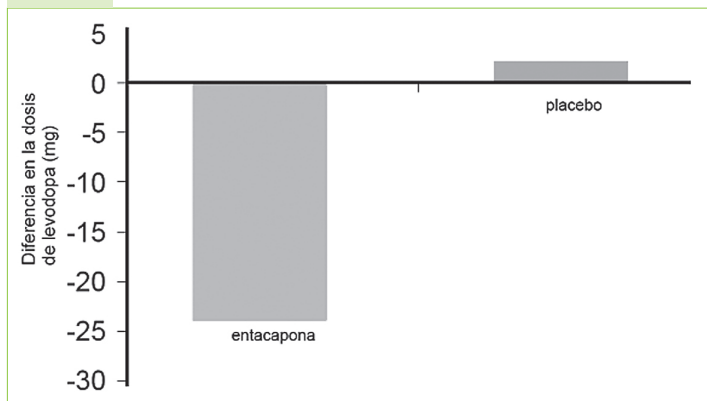
fluctuaciones motoras con el objeto de evaluar los efectos que una adición temprana de entacapona produce en la calidad de vida de estos pacientes y su eficacia en reducir el riesgo de complicaciones motoras. En ambos estudios, los pacientes mostraron una mejora significativa de las puntuaciones de la subescala de las actividades de la vida diaria (AVD) de la escala unificada de valoración de la EP (UPDRS) al cabo de 6 meses. Esta franca mejoría en el estado general del paciente no fluctuante y en su condición motora también se vio confirmada por estudios realizados con posterioridad sobre esta población.

FIGURA 10



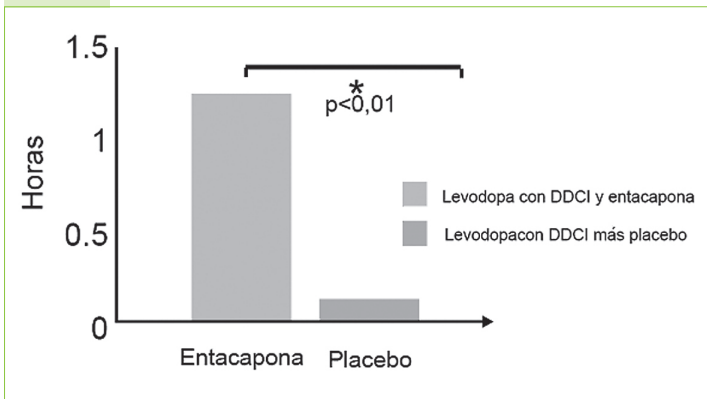
Variación en las puntuaciones de evolución del paciente sin fluctuaciones motoras.

FIGURA 11



Modificación de la dosis requerida durante el estudio, en los pacientes con fluctuaciones motoras.

FIGURA 12



Estudio Celomen

El estudio Celomen¹⁵ tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la adición de entacapona al tratamiento con levodopa en los pacientes con EP. Dentro de los 301 pacientes con EP reclutados en distintos centros de Alemania y Austria, 41 eran no fluctuantes. La duración del estudio fue de 6 meses, durante los cuales se registraron la UPDRS, la variación del tiempo *on* y tiempo *off* mediante un diario de paciente, la dosis diaria de levodopa y la frecuencia de las dosis.

Los resultados de la evaluación llevada a cabo sobre pacientes con fluctuaciones motoras se correspondieron con los observados en estudios previos. Se verificó un aumento en el tiempo *on* (Figura 9) de aproximadamente 1,7 horas y paralelamente una disminución del tiempo *off* de 1,6 horas. Se redujo la dosis media diaria de levodopa en 54 mg mientras que en los pacientes tratados con placebo fue necesario el aumento de la dosis de 27 mg ($p < 0,05$).

Con entacapona se observó también una significativa mejoría en las AVD de la UPDRS, con una disminución de 1,3 puntos ($p < 0,05$), respecto a los resultados observados en el grupo placebo.

Al evaluar los resultados obtenidos en la escala UPDRS en los pacientes sin fluctuaciones se observó una disminución en la puntuación en las AVD de un punto y de 2,3 puntos en la evaluación motora, mientras que en el grupo placebo se observó un deterioro evidenciado por un aumento de 1,5 puntos en las AVD y de 2,1 puntos en la evaluación motora (Figura 10).

Estas diferencias no alcanzaron significación estadística posiblemente porque la muestra era pequeña, 25 pacientes en el grupo de entacapona y 16 en el de placebo. También hubo una disminución en la dosis necesaria de levodopa de 24 ± 75 mg en el grupo de entacapona frente a un aumento en el grupo placebo de 2 ± 75 mg (Figura 11).

En el estudio UK-Irish¹⁶, realizado en 29 cen-

tros del Reino Unido e Irlanda, se evaluaron 300 enfermos con EP, de los cuales 172 eran fluctuantes y 128 pacientes no presentaban fluctuaciones motoras. Se evaluaron los efectos de la administración de LCE frente a placebo. El estudio tuvo una duración de 6 meses.

En este estudio se observó un aumento significativo del tiempo *on* en los pacientes con fluctuaciones motoras, con una diferencia de 1,2 horas entre el grupo con entacapona frente al grupo tratado con placebo ($p < 0,01$) (Figura 12), coincidiendo con los resultados obtenidos en los otros estudios. También se verificó una disminución en la dosis de levodopa requerida de 33 mg frente a la necesidad de aumento de dosis en 26 mg en el grupo placebo ($p < 0,001$) (Figura 13).

En los pacientes sin fluctuaciones motoras se verificó una disminución en las AVD de la escala UPDRS de 0,6 puntos frente a 0,1 en el grupo placebo ($p < 0,01$) (Figura 14).

Prácticamente no hubo necesidad de incrementar la dosis de levodopa en el grupo de entacapona, mientras que fue necesario un aumento de 47 mg en el subgrupo tratado con placebo ($p < 0,01$).

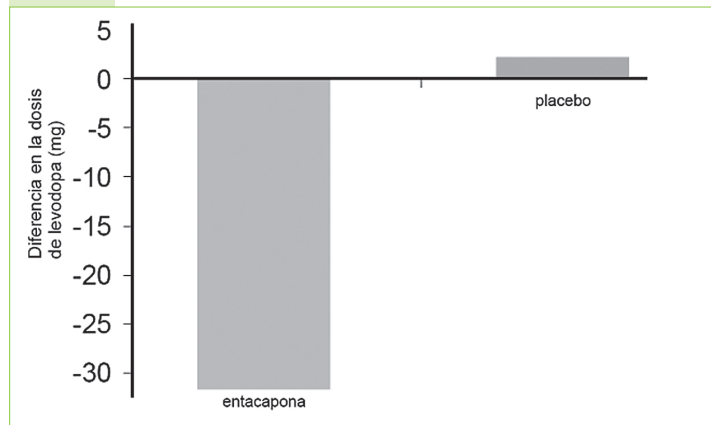
Conclusiones

En conclusión, en pacientes con EP y fluctuaciones motoras, estos estudios confirman, al igual que otros realizados con anterioridad, que la adición de entacapona al tratamiento con levodopa/carbidopa en los pacientes con EP, induce un aumento sustancial de la eficacia del tratamiento y una importante mejora en las actividades de la vida diaria de estos pacientes (Figura 15).

Por otra parte, si bien en la práctica clínica habitual se suele esperar hasta que el paciente desarrolle fluctuaciones motoras antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la COMT, la mejora observada en la escala AVD de los pacientes que aún no presentan fluctuaciones motoras evaluados en estos estudios evidencia una mejora en la calidad de vida y en la condición general de estos pacientes al incorporar entacapona a su tratamiento con levodopa/carbidopa, lo que sugiere que estos pacientes también pueden verse beneficiados por la adición de entacapona en su régimen de tratamiento.

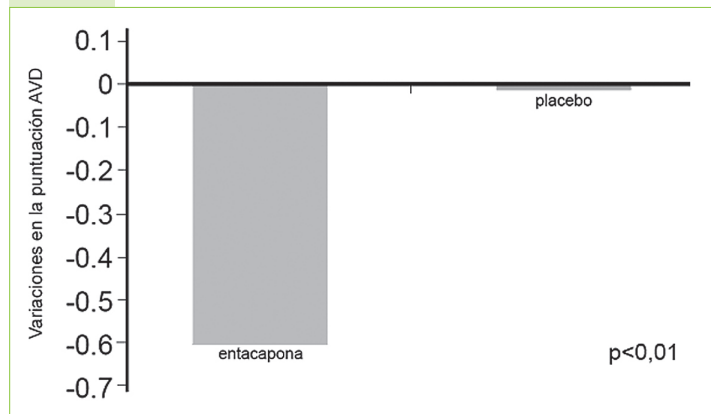
Estos resultados alentaron la realización de un nuevo estudio llevado a cabo por Olanow et al.¹⁷ realizado sobre 750 pacientes no fluctuantes que tuvo como objetivo evaluar el efecto de la adición de entacapona en pacientes estables tratados con levodopa, donde la utilidad de un inhibidor COMT está menos definida y no había sido estudiada específicamente.

FIGURA 13



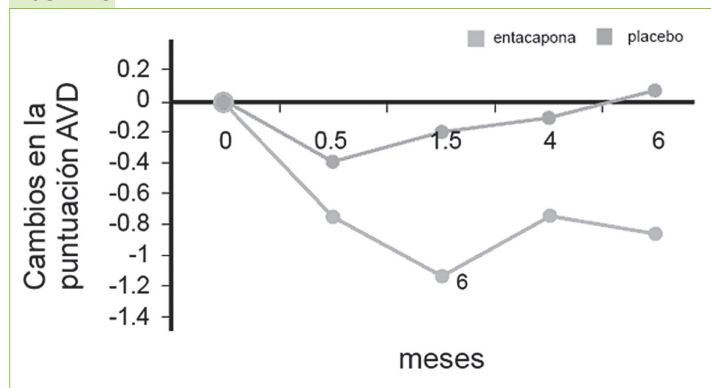
Modificación de la dosis requerida durante el estudio, en los pacientes sin fluctuaciones motoras.

FIGURA 14



Mejoría evidenciada en las AVD de los pacientes evaluados.

FIGURA 15



Evolución a través del tiempo de las AVD de los pacientes evaluados.

En este estudio, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, de 26 semanas de duración, se selecciona-

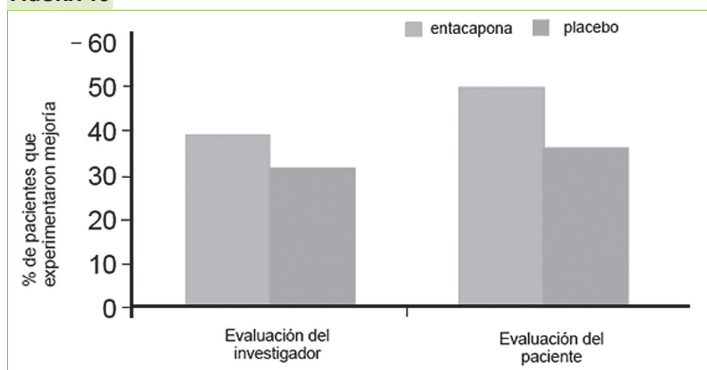
TABLA I Variación media de las puntuaciones entre el período basal y la visita final

	Entacapona		Placebo		p
	Valor inicial	Variación	Valor inicial	Variación	
UPDRS total	29,9+/- 14,67	-0,9+/- 0,49	30,8+/-13,72	-0,4+/-0,48	0,42
PDQ - 39 total	30,2+/- 15,48	-0,7+/- 0,46	30,3+/-13,14	1,6+/-0,46	< 0,001
AVD	31,4+/- 21,60	-3,0+/- 0,67	31,6+/-20,09	0,8+/-0,66	< 0,001
PSI Frecuencia	24,0+/- 12,19	-1,5+/- 0,44	24,4+/-11,28	0,2+/-0,45	0,007
PSI Distress	19,3+/- 13,19	-1,4+/- 0,48	19,7+/-18,6	0,3+/-0,49	0,02

TABLA II Pacientes tratados con LCE¹²

Con fluctuaciones motoras	Sin fluctuaciones motoras
<ul style="list-style-type: none"> ■ ↓ Dosis de levodopa requerida. ■ ↑ Tiempo <i>on</i>. ■ ↓ Tiempo <i>off</i>. ■ Significativa mejoría evidenciada por una disminución de las puntuaciones motoras y de actividades de la vida diaria (AVD) de la UPDRS. ■ Mejora de las puntuaciones de impresión clínica global. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ ↓ Dosis de levodopa requerida. ■ ↑ Tiempo <i>on</i>. ■ ↓ Tiempo <i>off</i>. ■ Significativa mejoría evidenciada por una disminución de las puntuaciones de AVD de la UPDRS. ■ Algunos estudios evidencian una mejora en las puntuaciones motoras de la UPDRS.

FIGURA 16



Evaluación global del tratamiento por parte del investigador y pacientes.

ron pacientes que no presentaban síntomas de deterioro de final de dosis dentro de las 4 h posteriores a la ingesta de levodopa.

El tratamiento con entacapona volvió a evidenciar una mejoría significativa del paciente no fluctuante en su calidad de vida, en comparación con placebo (Tabla I). Se observó una importante mejoría en la puntuación total y en los dominios de movilidad y AVD, del PDQ-39 ($p < 0,001$), en el componente de funcionamiento físico y en los dominios de vitalidad del SF-36 ($p < 0,05$), en las mediciones de frecuencia y estrés de la discapacidad parkinsoniana en el PSI y en los índices de la evaluación clínica global (Figura 16) realizada tanto por el investigador como por el paciente a pesar de la ausencia de cambios en las puntuaciones motoras de la UPDRS.

Este estudio sugiere que la administración de levodopa con un inhibidor de la COMT para prolongar su semivida de eliminación mejora notablemente la calidad de vida del paciente y podría reducir el riesgo de la estimulación pulsátil, origen de futuras complicaciones motoras.

Los beneficios que ofrece entacapona en estos nuevos pacientes se atribuyen a que una terapia que brinde una estimulación dopaminérgica continua desde el inicio del tratamiento puede proteger contra los cambios postsinápticos en las neuronas estriatales, previniendo de esta manera la aparición de fluctuaciones motoras y discinesias. En pacientes más avanzados, los cuales ya están sufriendo complicaciones motoras, una estimulación más continua puede revertir el desarrollo de las mismas¹⁸ permitiéndoles disfrutar de beneficios más estables a partir de su terapia (Tabla II).

La utilización conjunta de levodopa y un inhibidor de la COMT como entacapona, no solamente aumenta la vida media y la biodisponibilidad de la levodopa, también proporciona una estimulación de los receptores dopaminérgicos más continua: esto aumenta la posibilidad de usar ambos fármacos combinados no solamente para tratar las complicaciones motoras, sino también para prevenir su desarrollo.

La combinación LCE puede reducir la probabilidad de desarrollo de estas fluctuaciones motoras, presentándose como una alternativa considerable para el tratamiento de la EP en pacientes en los cuales aún no se han presentado estas fluctuaciones^{8, 10, 11, 14, 19}.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Stocchi F. Optimising levodopa therapy for the management of Parkinson's disease. *J Neurol* 2005; 252 (Suppl 4): IV / 43-IV / 48.
- 2.- Jenner P. Continuous dopaminergic stimulation with levodopa plus entacapone. *Mov Disord* 2003; 18 (9): 1086.
- 3.- Olanow W, Obeso J, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol* 2006; 5: 677-687.
- 4.- Stocchi F. The levodopa wearing-off phenomenon in Parkinson's disease: pharmacokinetic considerations. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7 (10): 1399-1407.
- 5.- Stocchi F, Vacca L, Grassini P, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics in Parkinson's disease: the role of COMT inhibitor. *Neurol Sci* 2003; 24: 217-218.
- 6.- Stocchi F, Barbato L, Nordera G, et al. Entacapone increases the bioavailability of controlled-release levodopa and prolongs "on" time in patients with Parkinson's disease. Poster presented at the 7th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Miami, FL (USA). November 10-14, 2002.
- 7.- Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, et al. Intermittent vs continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Arch Neurol* 2005 Jun; 62 (6): 905-910.
- 8.- Jenner P, Al-Barghouthy G, Smith L, et al. Initiation of entacapone with levodopa further improves antiparkinsonian activity and avoids dyskinesia in the MPTP primate model of Parkinson's disease. Poster presented at the 7th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Miami, FL (USA). November 10-14, 2002.
- 9.- Jenner P, Al-Barghouthy G, Smith L. Addition of levodopa in combination with entacapone increases "on" time without potentiating peak dyskinesia: A study in the MPTP-treated primate. *Ann Neurol* 2003; 54 (suppl 7): S40.
- 10.- Jenner P. Avoidance of dyskinesia: preclinical evidence for continuous dopaminergic stimulation. *Neurology* 2004; 62 (Suppl 1): S48-S56.
- 11.- Marin C, Aguilar E, Bonastre M, et al. Early administration of entacapone prevents levodopa-induced motor fluctuations in hemiparkinsonian rats. *Exp Neurol* 2005; 192: 184-193.
- 12.- Schrag A. Entacapone in the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4: 366-370.
- 13.- Stocchi F, Olanow CW. Continuous dopaminergic stimulation in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62 (Suppl 1): S57-S64.
- 14.- Smith LA, Jackson MJ, Al-Barghouthy G, et al. Multiple small doses of levodopa plus entacapone produce continuous dopaminergic stimulation and reduce dyskinesia induction in MPTP-treated drug-naïve primates. *Mov Disord* 2005; 20 (3): 306-314.
- 15.- Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, et al. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebocontrolled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand* 2002; 105 (4): 245-255.
- 16.- Brooks DJ, Sagar H; UK-Irish Entacapone Study Group. Entacapone is beneficial in both fluctuating and nonfluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (7): 1081.
- 17.- Olanow CW, Kieburtz K, Stern M, et al. Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61 (10): 1563-1568.
- 18.- Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Drug insight: Continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2 (7): 382-392.
- 19.- Jenner P, Jackson M, Rose S, et al. Administration of levodopa with carbidopa and entacapone avoids dyskinesia induction in MPTP-treated primates with full or partial nigral lesions reflecting different stages of human Parkinson's disease. Poster presented at the World Parkinson Congress, Washington, USA, February 22-26, 2006.
- 20.- Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2002; 58: 11-17.

Hiperhomocisteinemia y polimorfismo C677T del gen MTHFR como factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson

R. Ribacoba*, M. Menéndez*,
J. R. Virgili**, G. Jiménez**,
C. Huerta***, M. V. Álvarez***,
V. de la Vega*.

*Unidad de Neurología. Hospital Álvarez-Buylla.
Mieres. Asturias.

**MIR Medicina de Familia y Comunitaria. Hospital
Álvarez Buylla. Mieres. Asturias.

***Laboratorio de Genética Molecular. HUCA.
Oviedo. Asturias.

RESUMEN. La hiperhomocisteinemia (HHci) es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y deterioro cognitivo. La levodopaterapia y la presencia del alelo T en la posición 677 del gen MTHFR parecen contribuir a la HHci que se puede presentar en pacientes parkinsonianos. Revisamos los niveles de HHci y los polimorfismos del gen MHTF en 137 parkinsonianos en levodopaterapia y encontramos que la HHci aumenta al doble el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero no incrementa el riesgo de deterioro cognitivo. **Palabras clave:** homocisteína, gen MTHFR, levodopa, enfermedad de Parkinson, enfermedad cardiovascular, deterioro cognitivo.

ABSTRACT. The hyperhomocysteinemia (HHci) is a known risk factor for cardiovascular diseases and cognitive impairment. It has been shown that levodopa treatment and the presence of the allele T raises the plasmatic level of homocysteine (Hci). We analyzed the Hci levels and MTHFR polymorphism in 137 patients suffering from Parkinson's disease treated with levodopa. The HHci doubles the risk of suffering cardiovascular diseases but it does not raise the risk of cognitive impairment. **Key words:** homocysteine, MTHFR gene, levodopa, Parkinson's disease, cardiovascular disease, cognitive impairment.

La homocisteína (Hci) es un aminoácido sulfurado que representa un producto intermedio en la síntesis de metionina. Ambos aminoácidos tienen una importancia clave en el metabolismo monocarbonado: la metionina se transforma principalmente en S-adenosilmetionina (SAM), que es un donante importante de grupos metilo en la producción de ADN, ARN, hormonas, neurotransmisores, lípidos de membrana y proteínas.

Su metabolismo^{1,2} se regula a través de la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), cuyo gen se localiza en la región 1p36.3 del cromosoma 1. Esta enzima cataliza la reducción del 5,10 metileno tetrahidrofolato (THF) a 5-metilTHF (Figura 1), siendo la forma primaria de folato sérico co-sustrato para la remetilación de homocisteína a metionina. Se ha descrito un polimorfismo puntual que involucra un cambio de citosina por timina en la posición 677 (C677T) en el exón 4 del gen MTHFR, lo cual se traduce en un cambio alanina por valina en el aminoácido 222 de la proteína. La alteración produce una versión termolábil de la enzima que presenta menor actividad, y conlleva una elevación media de los niveles de Hci sérica del 20%. El polimorfismo CT es muy común en la población general, mientras que el polimorfismo TT aparece aproximadamente en el 10%.

Además del origen genético, la hiperhomocisteinemia (HHci) puede ser de origen ambiental y metabólico. Menos reconocido es el potencial de provocar HHci a través del incremento de su síntesis, observado en ratas sometidas a tratamiento con L-dopa³ cuando se excede la capacidad celular para metabolizar el sustrato en excedencia. El excedente de Hci se produce por la metilación de la L-dopa, por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT), que emplea la SAM como un donador metilado, y produce S-adenosilhomocisteína (SAH), la cual se hidroliza rápidamente a homocisteína⁴.

En series de pacientes parkinsonianos se ha demostrado una clara relación de la HHci con la exposición a L-dopa⁵⁻⁸ e incluso Ozer y colab.⁹ determinaron el dintel de las dosis de L-dopa ca-

Correspondencia
Renée Ribacoba

Hospital Álvarez-Buylla - C/ Murias s/n - 33616 Mieres - Asturias
E-mail: renee.ribacoba@sespa.princast.es

paces de provocar HHci en 300 mg. En algunos estudios se ha correlacionado la HHci asociada a levodopaterapia con toxicidad directa sobre el sistema nervioso. La HHci incrementa la formación de radicales libres, realza la inflamación y puede ser neurotóxica.

Apoyando esta teoría, en estudios experimentales¹⁰ se ha demostrado que la infusión de Hci en la sustancia negra del ratón incrementa la susceptibilidad a la muerte celular después de administrar MPTP. Chandra y colab.¹¹ han demostrado que la toxicidad de la Hci es dosis dependiente al infundir unilateralmente dosis crecientes en la sustancia negra y observar un incremento significativo del descenso de los niveles de dopamina en el estriado ipsilateral. Además, la adición de Hci a cultivos de células dopaminérgicas humanas incrementa la vulnerabilidad y la muerte celular a través de la inhibición del complejo I favoreciendo así el estrés oxidativo¹².

En ayunas, el rango normal de Hci oscila de 5 a 10 micromol/l; los niveles superiores a 14 micromol/l constituyen un factor de riesgo significativo e independiente para enfermedad vascular (ictus y cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica y trombosis venosas profundas)¹³, así como para demencia tipo Alzheimer y daño cognitivo no definido en pacientes ancianos¹⁴. En el estudio Framingham¹⁵, el nivel de Hcis fue un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular cerebral. Diferentes grupos españoles han analizado la relación de la Hci con la enfermedad vascular cerebral y han demostrado HHci significativa en la fase hiperaguda de diferentes tipos de ictus¹⁶ o su relación con el índice de recurrencias¹⁷. Otro grupo brasileño analizó recientemente los factores determinantes de la HHci en la fase crónica del ictus: edad, presencia del alelo T en la posición 677 del gen MTHFR, tabaquismo y sexo masculino¹⁸.

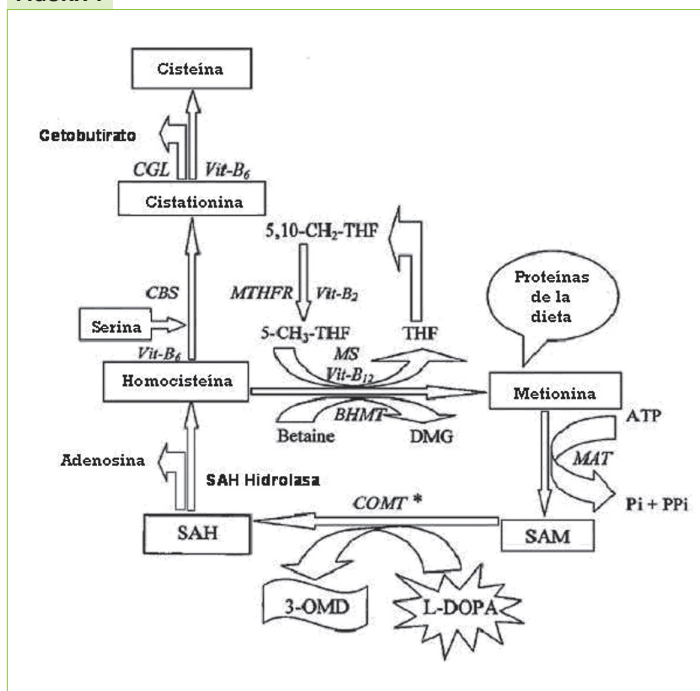
Sería interesante conocer si la HHci presente en pacientes con EP tratados con levodopa constituye un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y demencia así como la influencia del alelo T en la posición 677 del gen de la MTHFR sobre los niveles de Hci y, a su vez, como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y deterioro cognitivo en los pacientes parkinsonianos.

Objetivos

Los objetivos de este estudio fueron valorar:

- La influencia del polimorfismo en la posición 677 del gen MTHFR sobre los niveles de Hci en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) tratados con levodopa.

FIGURA 1



Metabolismo de la homocisteína y su relación con la levodopa.

- El riesgo relativo de enfermedad cardiovascular (incluyendo ictus, cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica) por hiperhomocisteinemia en pacientes con EP tratados con levodopa.
- El riesgo relativo de deterioro cognitivo por HHci en pacientes con EP tratados con levodopa.
- El riesgo relativo de enfermedad cardiovascular (incluyendo ictus, cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica) por el polimorfismo en la posición 677 del gen MTHFR en pacientes con EP tratados con levodopa.
- El riesgo relativo de deterioro cognitivo por el polimorfismo en la posición 677 del gen MTHFR en pacientes con EP tratados con levodopa.

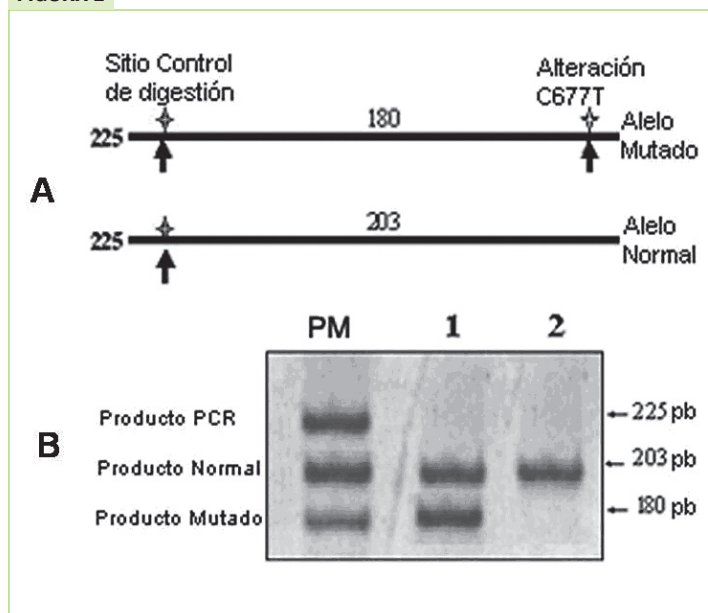
Material y métodos

Analizamos los datos de 137 pacientes diagnosticados de EP según los criterios del Brain Bank¹⁹. Revisamos su historia clínica registrando la historia terapéutica y los eventos vasculares sufridos previos a la extracción de la muestra y en los dos años posteriores.

La presencia de deterioro cognitivo se definió en función de los resultados del test de Folstein adaptado a edad y escolarización (versión española de Manubens y cols.), el test de los 7 minutos, fluencia verbal alternante, el test de la torre de Hanoi y el test del trazo.

A todos los pacientes se les extrajo una

FIGURA 2



A) Esquema de los alelos normal y mutado con los respectivos puntos de clivaje durante la digestión enzimática. B) Gel de acrilamida al 6% mostrando los posibles resultados: 1: individuo heterocigoto mutado (el ADN control debe dar este resultado tras la digestión); 2: individuo normal. PM: muestra el producto de amplificación y los dos posibles productos de digestión.

TABLA I Valores medios y desviación típica de los niveles de homocisteína en función del polimorfismo T en la posición 677MTHFR

Polimorfismo	Media	Desviación típica
CC	14,21	5,27
CT	15,89	8,44
TT	16,84	7,65

muestra de sangre venosa en ayunas para determinar niveles de Hci y genotipo del polimorfismo en la posición 677 del gen MTHFR. La Hci se determinó por cromatografía líquida. Los niveles se consideraron elevados (de riesgo vascular) si eran iguales o superiores a 14 milimoles/L. Estos valores de referencia fueron determinados previamente por el laboratorio en un grupo de pacientes de cardiopatía isquémica comparado contra sujetos sanos.

Respecto al genotipado, para la identificación de individuos homocigotos normales, homocigotos mutados y heterocigotos mutados se utilizó el Kit ATGen según las instrucciones del fabricante. El análisis se realizó mediante la amplificación por PCR de un fragmento del

gen MTHFR sobre el que se detectó la presencia o ausencia de un cambio de base mediante digestión con una enzima de restricción. La enzima de restricción reconoce 2 sitios de corte en el fragmento amplificado de un individuo mutado. Cuando se amplifica un alelo normal, un sitio clivado desaparece y otro se mantiene. Esta estrategia presenta como ventaja que en la secuencia amplificada siempre existe un sitio control de digestión. En el patrón electroforético tras las digestiones puede definir una "banda mutada" y una "banda normal" (Figura 2).

Resultados

Descripción de la muestra

Número de pacientes: 137 (73 hombres y 60 mujeres); edad media: 72 años. La distribución general por genotipos para el polimorfismo C677T del MTHFR fue 59 CC, 59 CT y 19 TT.

Distribución por niveles de homocisteína y polimorfismo en la posición 677 del gen MTHFR

- 70 pacientes presentaron Hci >14 micromol/l. Los polimorfismos de estos pacientes fueron 28 CC, 28 CT y 14 TT. El tiempo medio en tratamiento con L-dopa fue de 103 meses y la dosis media de L-dopa 535 mg/día. No se constató déficit de vitamina B12, ni de ácido fólico en ninguno de los pacientes con HHci.

- 67 pacientes presentaron Hci <14 milimol/l. Los polimorfismos de estos pacientes fueron 31 CC, 31 CT y 5 TT. El tiempo medio en tratamiento con L-dopa fue de 89 meses y la dosis media de L-dopa 435 mg/día.

Comparación de niveles de homocisteína en función del polimorfismo en la posición 677 del gen MTHFR

Los valores medios y desviación típica de los niveles de homocisteína en función del polimorfismo T en la posición 677MTHFR pueden observarse en la Tabla I. La ANOVA para comparación de medias arrojó una p de 0,35.

Presencia de enfermedad cardiovascular y deterioro cognitivo

La distribución del número de pacientes con presencia de episodios cardiovasculares y deterioro cognitivo en función de los niveles de homocisteína y polimorfismos en el gen MTHFR se resume en las Tablas II y III.

Cálculo de riesgos relativos

- Riesgo relativo para enfermedad cardiovascular por hiperhomocisteinemia = 2,23.
- Riesgo relativo para deterioro cognitivo por hiperhomocisteinemia = 0,54.
- Riesgo relativo para enfermedad cardiovascular por presencia del alelo T en la posición 677 del MTHFR = 0,78.
- Riesgo relativo para deterioro cognitivo por presencia del alelo T en la posición 677 del MTHFR = 1.

Discusión

En general, en los estudios europeos no hay diferencias de prevalencia del polimorfismo para la posición 677 del gen MTHFR entre los parkinsonianos y la población sana²⁰, aunque, recientemente, un grupo de Belgrado encontró una incidencia de hasta el 17% de pacientes E.P. con genotipo TT²². Sin embargo, en la población japonesa, la presentación homocigoto del alelo T es un factor de riesgo para desarrollar EP²³. En nuestro estudio, para la posición 677 del gen MTHFR, son igual de frecuentes los polimorfismos CC y CT (43%) mientras que el TT alcanza al 14% de los pacientes con EP. Se ha señalado que los pacientes de EP con genotipo CT o TT de la MTHFR tienen una Hci significativamente más elevada que los homocigotos CC²²; nosotros, aunque también observamos esta tendencia, no confirmamos el hallazgo ya que la comparación de medias no alcanza significación estadística.

Rogers y colab.⁶ estudiaron la prevalencia de cardiopatía isquémica en pacientes parkinsonianos tratados con L-dopa y objetivaron que la HHci se asoció con un incremento del riesgo de 1,7. En otro estudio, Nakaso y colab.²⁴, orientado a determinar el riesgo de enfermedad vascular en pacientes parkinsonianos con HHci secundaria a levodopaterapia utilizando como marcador la hipertrofia del complejo interna-media (CIM) de la arteria carótida, demostraron que los parkinsonianos con exposición más prologada presentaban un CIM hipertrófico al compararlo con el patrón normal de los que no recibieron L-dopa. En este ensayo los portadores del genotipo TT se relacionaron con el incremento del CIM. También Yasui y colab.²¹ demostraron mayor incidencia de patología vascular entre los parkinsonianos con genotipo CT y TT. Efectivamente, en nuestro estudio el riesgo relativo de presentar enfermedad cardiovascular es más que el doble en pacientes con HHci que en pacientes con valores normales. Sin embargo, respecto al polimorfismo en la posición 677 del MTHFR nuestros resultados no se

TABLA II Distribución de pacientes por presencia de episodios cardiovasculares y deterioro cognitivo en función del nivel de la Hci

	Hci ≥ 14 (70)	Hci < 14 (67)
Ictus	9	5
Cardiopatía isquémica	9	3
Ictus + cardiopatía isquémica	0	1
Arteriopatía periférica	2	0
Total de enfermedad cardiovascular	20	9
Deterioro cognitivo	8	15

TABLA III Distribución de pacientes por presencia de episodios cardiovasculares y deterioro cognitivo en función de la presencia del alelo T en la posición del alelo T en la posición 677 del gen MTHFR

	CC (59)	CT/TT (78)
Ictus	6	8
Cardiopatía isquémica	3	9
Ictus + cardiopatía isquémica	0	1
Arteriopatía periférica	2	0
Total de enfermedad cardiovascular	11	18
Deterioro cognitivo	10	13

corresponden con los obtenidos en la población japonesa. Recientemente un grupo israelita²⁵ tampoco ha podido reproducir estos hallazgos en su serie.

Respecto a la posible influencia de la HHci sobre el deterioro cognitivo de pacientes con EP tratados con levodopa, un estudio de casos y controles encontró niveles de Hcis significativamente más elevados en los pacientes con EP y deterioro cognitivo que en los pacientes con EP sin deterioro cognitivo²⁶. También se ha visto que existe una correlación positiva entre los niveles de homocisteína y los niveles plasmáticos de Amiloide-beta²⁷, y que tanto en pacientes con EP como en pacientes con EA se encuentra elevada la homocisteína en el LCR²⁸.

Otro estudio con seguimiento durante dos años de un grupo de pacientes diagnosticados de EP de inicio temprano, aquellos con HHci presentaron peor puntuación en las exploraciones neuropsicológicas que aquellos sin HHci²⁹. Sin embargo, en el estudio israelita²⁵, no se observó relación de la HHci con los trastornos neuropsicológicos. Nuestro estudio tampoco halló evidencia de mayor riesgo de deterioro cognitivo por la HHci ni por la presencia del alelo T en la posición 677 del gen MTHFR.

Las estrategias orientadas a controlar el efec-

to nocivo de la levodopa se han centrado en el uso simultáneo de los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (ICOMT) y en el aporte vitamínico extra. En estudios animales³⁰, los ICOMT, al reducir la metilación de la L-dopa, evitan la HHci. Sin embargo, el mismo planteamiento en humanos diagnosticados de E.P. ha mostrado resultados variables. En dos estudios independientes^{31, 32}, tolcapone y entacapona fueron eficaces para reducir el efecto yatrógeno de la L-dopa; por el contrario, en un ensayo clínico, multicéntrico, randomizado y doble ciego³³ comparando tres grupos de pacientes parkinsonianos en levodopaterapia asociándoles placebo, suplemento de ácido fólico-vitamina B12 y entacapona, sólo se benefició el grupo con suplemento vitamínico.

Chen y colab.³⁴ siguieron 415 pacientes parkinsonianos durante 12 años y demostraron que los niveles altos de folato o vitamina B12 no les protegían del riesgo de padecer EP, por lo que asumieron que tampoco les protegía del exceso de Hci inducida por levodopaterapia. Rogers⁶ tampoco encontró déficit de folato o cobalamina en una cohorte de pacientes parkinsonianos con HHci y enfermedad coronaria, pero otros autores^{32, 35} han objetivado que los requerimientos de vitamina B12 son más altos en los pacientes en tratamiento con L-dopa. Por el contrario, en la serie de Lamberti³⁶, los niveles de vitamina B12 no se modificaron por el uso simultáneo de ICOMT, pero los niveles de ácido fólico sí fueron significativamente más bajos.

Ante esta avalancha de hechos contrapuestos y considerando que la HHci no se observa sistemáticamente en todos los pacientes tratados con levodopa, entendemos que el uso de suplemento vitamínico debe restringirse a aquellos que presenten niveles de Hci en rango de riesgo vascular.

Conclusiones

- Nuestro análisis confirma la tendencia descrita de que la exposición a dosis más elevadas de levodopa se asocian a niveles de Hci por encima del rango de riesgo vascular, pero no se trata de un hecho constante.

- La HHci presente en pacientes con EP tratados con levodopa aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular en más del doble, pero no incrementa el riesgo de deterioro cognitivo.

- Para la posición 677 del gen MTHFR, en nuestro medio, son igual de frecuentes los polimorfismos CC y CT (43%), mientras que el TT alcanza al 14% de los pacientes con EP.

- La presencia del alelo T no parece contribuir significativamente a la hiperhomocisteinemia hallada en pacientes con EP tratados con levodopa; por lo tanto, en estos pacientes, la HHci debe tener otro origen.

- En los pacientes con EP, el hecho de ser portadores de un alelo T (CT o TT) no aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular ni de deterioro cognitivo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Blandini F, Fancelli R, Martignoni E, Mangiagalli A, Pachetti C, Samuele A, Nappi G. Plasma homocysteine and L-dopa metabolism in patients with Parkinson's disease. *Clin Chem* 2001; 47: 1102-1104.
- 2.- Martignoni F, Tassorelli C, Nappi G, Zangaglia R, Pachetti C, Blandini F. Homocysteine and Parkinson's disease: A dangerous liaison? *J Neurol Sci* 2007 [Epub ahead of print].
- 3.- Miller JW, Shukit-Hale B, Villalobos-Molina R, Nadeau MR, Seluh J, Joseph J. Effect of L-dopa and the catechol-O-methyltransferase inhibitor Ro 41-0960 on sulfur amino acid metabolites in rats. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 55-66.
- 4.- Huang ZZ, Mao Z, Cai J, Lu SC. Changes in methionine adenosyltransferase during liver regeneration in the rat. *Am J Physiol* 1998; 275: 14-21.
- 5.- Müller T, Wenw B, Fowler B, Kuhn M. Nigral endothelial dysfunction homocysteine and Parkinson's disease. *The Lancet* 1999; 354: 126-127.
- 6.- Rogers JD, Sanchez-Saffon A, Frol AB, Diaz Arrastia R. Elevates plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa. *Arch Neurol* 2003; 60: 59-64.
- 7.- Lamberti P, Zoccolella S, Armenise E, Lamberti SV, Fradossio A, de Mari M, Iliceto G, Livrea P. Hyperhomocysteinemia in L-dopa treated Parkinson's disease patients: Effect of cobalamin and folate administration. *Eur J Neurol* 2005; 12: 365-368.
- 8.- O'Suilleabhain PE, Bottiglieri T, Dewey RB, Sharma S, Diaz Arrastia R. Modest increase in O'Suilleabhain P. In plasma homocysteine follows levodopa initial in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 1403-1408.
- 9.- Ozer F, Meral H, Hanoglu L, Aidermiglu T, Yilsen

- M, Cetin S, Oztur O, Seval H, Kodas M. Plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: motor and cognitive association. *Neurol Res* 2006; 28: 853-859.
- 10.- Duan W, Ladenheim B, Cutler RG, Knuman II, Cadet JI, Mattson MP. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2002; 80: 101-130.
 - 11.- Chandra G, Gangopadhyay PK, Sentil Kumar KS, Mohanakumar KS. Acute intranigral homocysteine administration produces stereotypic behavioral changes and striatal dopamine depletion in Sprague-Dawley rats. *Brain Res* 2006; 1975 (1): 81-82.
 - 12.- LeWitt PA, Nyholm D. New developments in levodopa therapy. *Neurology* 2004; 62 (Suppl 1): S9-S16.
 - 13.- Stehouwer CD, Weijenberg MP, van den Berg M, Jakobs C, Feskens EJ, Kromhout D. Serum homocysteine and risk of coronary heart disease and cerebrovascular disease in elderly men: a 10-year follow-up. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18 (12): 1895-1901.
 - 14.- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2002 Feb 14; 346 (7): 476-483.
 - 15.- Boston AG, Roseberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, De Agostino RB. Nonfasting plasma total homocysteine level and stroke incidence in elderly persons: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 352-356.
 - 16.- Ribó M, Montaner J, Monasterio J, Molina C, Arenillas J, Chacón P, Alvarez-Sabín J. Papel de la homocisteína en la fase hiperaguda del ictus. *Neurología* 2004; 19: 10-14.
 - 17.- Del Ser T, Barba R, Herranz AS, Seijas V, López-Manglano C, Domingo L. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of secondary vascular events in stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 97-98.
 - 18.- Carod-Artal FJ, Nunes SV, Vargas AP, Portugal D. Factores determinantes de la hiperhomocisteinemia en la fase crónica del ictus. *Rev Neurol* 2007; 44: 513-519.
 - 19.- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 Mar; 55 (3): 181-184.
 - 20.- Religa D, Czyzewski K, Styczynska M, Peplonska B, Lolk J, Chodakowska-Zebrowska M, Stepień K, Winblad B, Barcikowska M. Hyperhomocysteinemia and methyltetrahydrofolate reductase polymorphism in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters* 2006; 404: 56-60.
 - 21.- Yasui K, Kowa H, Nakaso K, Takeshima T, Nakashima K. Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa treated patients with PD. *Neurology* 2000; 15: 437-440.
 - 22.- Todorovic Z, Dzoljic E, Navakovic I, Mirkovic D, Stojanovic R, Nesic Z, Krajinovic M, Postran M, Kostic V. Homocysteine serum levels and MTHFR C677T genotype in patients with Parkinson's disease, with and without levodopa therapy. *J Neurol Sci* 2006; 248: 56-61.
 - 23.- Harmon D, Ramsbottom D, Whitehead AS. The thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase is not associated with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg and Psych* 1997; 62: 671.
 - 24.- Nakaso K, Yasui K, Kowa H, Kasurni M, Ueda K, Yoshimoto Y, Takeshima T, Sasaki K, Nakashima K. Hypertrophy of IMC of carotid artery in Parkinson's disease is associated with L-dopa, homocysteine and MTHFR genotype. *J Neurol Sci* 2003; 207: 19-21.
 - 25.- Hassin-Baer S, Cohen O, Vakil E, Sela BA, Nitsan Z, Schwartz R, Chapman J, Tanne D. Plasma homocysteine levels and Parkinson's disease: disease progression, carotid intima-media thickness and neuropsychiatric complications. *Clin Neuropharmacol* 2006; 6: 305-311.
 - 26.- Zoccolella S, Lamberti P, Iliceto G, Diroma C, Armenise E, Defazio G, Lamberti SV, Fradossio A, de Mari M. Plasma homocysteine levels in L-dopa treated Parkinson's disease patients with cognitive dysfunctions. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 1107-1110.
 - 27.- Irizarry MC, Gurol ME, Raju S, Diaz-Arrastia R, Lacascio JJ, Tennis M, Hyman BT, Grawdon JH, Greemberg SM, Bottiglieri T. Association of homocysteine with plasma amyloid beta protein in aging and neurodegenerative disease. *Neurology* 2005; 65: 1402-1408.
 - 28.- Isobe C, Murata T, Sato C, Terayama Y. Increase of total homocysteine concentration in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Life Sci* 2005; 77: 1836-1843.
 - 29.- O'Suilleabhain PE, Oberle R, Bartis C, Dewey RB, Bottiglieri T, Diaz-Arrastia R. Clinical course in Parkinson's disease with elevated homocysteine. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 103-107.
 - 30.- Duly D, Miller JW, Nadeau MR, Selhub J. The effect of L-dopa administration and folate deficiency on plasma homocysteine concentration in rats. *J Nutr Biochem* 1997; 8: 635-640.
 - 31.- Muller T, Kuhn W. Tolcapone decreases plasma levels of S-adenosyl-L-homocysteine and homocysteine in treated Parkinson's disease patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 447-450.
 - 32.- Valkovic P, Benetin J, Blazicek P, Valkovicova L, Gmitterova K, Kukumberg P. Reduced plasma ho-

- mocysteine levels in levodopa/entacapone treated Parkinson patients. *Parkinsonian Relat Disord* 2005; 11: 253-256.
- 33.- Postuma RB, Espay AJ, Zadikoff C, Suchowersky O, Martin WBW, Lafontaine AL, Ranawaya R, Caicioli R, Lang AE. Vitamins and entacapone in levodopa induced hyperhomocysteinemia. A randomized controlled study. *Neurology* 2006; 66: 1941-1943.
 - 34.- Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernan MA, Logroscino G, Willett WC, Ascherio A. Folate intake and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2004; 160 (4): 368-375.
 - 35.- Miller JW, Selhub J, Nadeau BS, Thomas CA, Feldman RG, Wolf PA. Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients. Relationship to B vitamin status. *Neurology* 2003; 60: 1125-1129.
 - 36.- Lamberti P, Zoccolella S, Iliceto G, Armenise E, Fradossio A, de Mari M, Livrea P. Effects of levodopa and COMT inhibitors in plasma homocysteine in Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2005; 20: 69-72.

Fluctuaciones no motoras en la enfermedad de Parkinson

C. Leiva Santana, J. A. Monge Argilés,
L. Turpín Fenoll, S. Martí Martínez

Hospital General Universitario.
Alicante.

RESUMEN. Las fluctuaciones de síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson constituyen una complicación frecuente del tratamiento con levodopa. Los síntomas pueden ser muy variados y, en una proporción considerable de los casos, producen una incapacidad al paciente similar o superior a la de las complicaciones motoras. Son difíciles de tratar y su falta de reconocimiento, además de las molestias para el paciente, puede propiciar la realización de estudios o consultas innecesarios. *Palabras clave:* enfermedad de Parkinson, fluctuaciones no motoras, levodopa, agonistas dopaminérgicos, síntomas sensitivos, síntomas autonómicos, síntomas psiquiátricos.

ABSTRACT. Non-motor symptoms fluctuations in Parkinson's disease may occur as a frequent complication of levodopa therapy. Several of them have been described, sometimes equally or more incapacitating than motor symptoms. They are difficult to manage, and its misdiagnosis may lead to unnecessary diagnostic tests and discomfort to the patients.

Key words: Parkinson's disease, non-motor fluctuations, levodopa, dopamine agonists, sensorial symptoms, autonomic dysfunction, psychiatric symptoms.

Los síntomas no motores forman parte integral del cuadro clínico de la enfermedad de Parkinson, apareciendo frecuentemente antes del diagnóstico clínico y, casi invariablemente, con la progresión de la enfermedad. En las fases avanzadas de la enfermedad, los síntomas no motores pueden dominar el cuadro clínico, contribuyendo, de forma importante, a la incapacidad, merma de la calidad de vida y disminución de las expectativas de vida que presentan estos pacientes¹.

Las variaciones o fluctuaciones en la severidad de los síntomas son un fenómeno característico de la enfermedad de Parkinson. Algunas de estas variaciones son debidas a la propia enfermedad y fueron descritas antes de la introducción de la levodopa. Tras la introducción de la misma, las fluctuaciones han aumentado en frecuencia, severidad y complejidad, constituyendo uno de los principales problemas en los pacientes en tratamiento crónico con levodopa²⁻⁷.

Fluctuaciones no motoras

La práctica totalidad de los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan síntomas y signos no motores en el curso de su enfermedad. Algunos de estos síntomas están presentes de forma constante, sin una clara relación con el estado motor del paciente e incluso precediendo la aparición de los síntomas cardinales. Pero, con frecuencia, los fenómenos no motores varían con un patrón relacionado con las fluctuaciones motoras⁸. Estas fluctuaciones no motoras están generalmente eclipsadas por las motoras, pero se está reconociendo cada vez más su importancia por su considerable frecuencia, los problemas diagnósticos y terapéuticos que plantean y por la incapacidad que producen, que puede ser igual o mayor que la de las fluctuaciones motoras^{7-9, 10-13}.

En la que fue la primera revisión específica sobre este tema, Riley y Lang¹⁰ presentaron seis pacientes con una variedad de fluctuaciones no motoras y propusieron clasificarlas en autonómicas, sensoriales y cognitivas o psiquiátricas. Esta clasificación ha sido seguida en publicaciones posteriores y es la que utilizaremos en este trabajo.

Correspondencia

Carlos Leiva Santana
Hospital General Universitario de Alicante
C/ Pintor Baeza, 12 – 8ª Planta C – 03010 Alicante
E-mail: leiva_car@gva.es

Prevalencia de las fluctuaciones no motoras

La prevalencia de fluctuaciones no motoras entre los pacientes con fluctuaciones motoras oscila entre el 17 y el 100%. Estas diferencias son debidas, principalmente, a la metodología em-

pleada. En el estudio de Hillen y Sage¹¹, que mostró la prevalencia más baja, a 130 pacientes que presentaban fluctuaciones motoras y acudían a una revisión de rutina se les pedía que contasen cualquier síntoma que asociasen al estado *off*.

En contraste, tanto Witjas *et al.*⁸ como Gunal *et al.*¹³ usaron como método de cribaje de la presencia de fluctuaciones no motoras un cuestionario con una lista exhaustiva de síntomas no motores. En ambos estudios, todos los pacientes con fluctuaciones motoras presentaban también fluctuaciones no motoras. Por su parte, Raudino¹², usando una entrevista semiestructurada encontró que el 58% de sus pacientes con fluctuaciones motoras presentaban fluctuaciones no motoras. También hay que señalar que en los dos estudios con más prevalencia se valoraban los síntomas no motores en cualquier fase del ciclo de fluctuaciones motoras (*on*, *off*, discinesias, pre y post-*on*), mientras que en los otros dos trabajos mencionados sólo se estudiaron los síntomas no motores asociados al estadio *off*.

Aunque la discrepancia en las cifras de prevalencia parece muy elevada, no lo es tanto si consideramos que en el estudio de Witjas *et al.*⁸, en el que el 100% de los pacientes con fluctuaciones motoras tenían fluctuaciones no motoras, había 14 pacientes (20%) que consideraban las fluctuaciones no motoras como incapacitantes. Este porcentaje es similar al de fluctuaciones no motoras encontrado por Hillen *et al.*¹¹ en el que presumiblemente, por su metodología, se recogían los casos más severos.

Las fluctuaciones no motoras más frecuentes son las autonómicas que afectan alrededor del 80% de los pacientes, mientras que las sensoriales y psiquiátricas afectan a proporciones similares de alrededor del 55% de los pacientes^{8, 10-14}.

Relación con las fluctuaciones motoras

En general, las fluctuaciones no motoras aparecen o son más severas durante el *off* motor. Por eso, como se ha mencionado anteriormente, algunos estudios sólo han valorado los fenómenos que aparecen durante el *off*. Sin embargo, hay muchas excepciones y algunas de las fluctuaciones no motoras son características del periodo *on*, otras aparecen de forma bifásica en las transiciones del *on* al *off* y viceversa, y otras parecen fluctuar de forma independiente del ciclo motor.

En las Tablas I a III se recogen las fluctuaciones autonómicas, sensoriales y cognitivas más frecuentes y su relación con el ciclo de fluctuaciones motoras.

TABLA I Fluctuaciones autonómicas en la enfermedad de Parkinson

	%	<i>On</i>	<i>Off</i>	Bifásico	Independiente
Sudoración profusa	41	16	59	3	22
Sensación de calor	33	18	50	18	14
Enrojecimiento facial	19	8	59	6	27
Sequedad de boca	19		70	5	25
Disfagia	19	10	80		10
Salivación excesiva	18	6	72	5	17
Urgencia urinaria	16	6	82	12	
Estreñimiento	15		90		10
Distensión abdominal	13		33	42	25
Palpitaciones	11	7	66	7	20
Disuria	10		86		14
Polaquiuria	10	16	52	16	16
Estridor	7		100		
Palidez facial	7		70	10	20
Hambre paroxística	7		45	44	11
Eructos	7		40	20	40
Edema en las piernas	7		80		20
Náuseas	6		66	17	17
Pirosis	4		40	20	40
Tos	4		40	20	40

TABLA II Fluctuaciones sensoriales en la enfermedad de Parkinson

	%	<i>On</i>	<i>Off</i>	Bifásico	Independiente
Dolor difuso	31	6	89		6
Acatisia	28	11	63	22	14
Parestesias	27		95		5
Disnea sensorial	24	5	90	5	
Sensación de presión	16	10	76		14
Alteración visual	12	6	47	12	35
Dolor abdominal	10		70	20	10
Dolor neurálgico	10	11	78		11
Dolor precordial	9		92	8	
Inquietud	8		73	9	8
Piernas inquietas	4		100		
Temblo interno	1		100		

Métodos

Las referencias utilizadas para elaborar este artículo se han localizado mediante la búsqueda en PubMed de los artículos y revisiones publicados desde enero 1997 hasta abril 2007, que contuvieran entre sus palabras clave "Parkinson's disease" y "non-motor symptom fluctuations". Algunos artículos se localizaron a través de la bibliografía citada en esos artículos. Además, se emplearon diversos libros sobre trastornos del movimiento.

Fluctuaciones autonómicas

Termorregulación y cambios cutáneos

La hipersudoración episódica y los cambios en el color y la temperatura cutáneos son los síntomas autonómicos más frecuentes en los pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones no motoras^{8, 11-13}.

Aunque la aparición paroxística de sudoración profusa puede preceder al diagnóstico de la enfermedad de Parkinson¹⁵, es mucho más común que aparezca en pacientes con respuesta fluctuante a la levodopa. Estos episodios son más frecuentes en los periodos *off*¹⁶, aun en los pacientes que presentan discinesias^{17, 18}. Es frecuente su aparición nocturna, obligando al cambio de ropa de cama. Sage y Mark¹⁹ describieron episodios de sudoración copiosa en cuatro pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada y fluctuaciones motoras. Los episodios se iniciaban coincidiendo con el descenso de los niveles plasmáticos de levodopa y se prolongaban durante una hora en el periodo *off*. Lo habitual es que la sudoración sea generalizada, pero se han descrito también episodios de hipersudoración en el *off* restringidos a las manos¹².

El tratamiento de la hipersudoración fluctuante se basa en optimizar el tratamiento dopaminérgico para conseguir una respuesta lo más estable posible y la disminución del tiempo en *off*. Se ha postulado que el propranolol puede ser útil para la hipersudoración episódica²⁰.

Alteraciones cardiovasculares

Usando métodos instrumentales y comparando con controles normales, en la enfermedad de Parkinson se han descrito numerosas alteraciones cardiovasculares, aunque rara vez tienen repercusión clínica²¹⁻²⁴.

En las series de pacientes con fluctuaciones no motoras, los síntomas cardiovasculares son raros, siendo los más frecuentes las palpitaciones con una prevalencia del 30% y que se pre-

TABLA III Fluctuaciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson

	%	On	Off	Bifásico	Independiente
Lentitud del pensamiento	58	14	83		3
Dificultad en memorizar	42		95		5
Vacío mental	20	20	70		10
Hiperactividad mental	18	56	33		11

sentan durante el periodo *off*. En su patogénesis se postulan las alteraciones de la inervación simpática cardiaca y la variabilidad del ritmo cardiaco^{24, 25}.

La hipotensión ortostática es frecuente en la enfermedad de Parkinson. Generalmente es leve y asintomática o se manifiesta como mareo al cambiar de posición. Puede contribuir al empeoramiento postprandial que aquejan muchos pacientes²⁶. En aquellos con fluctuaciones motoras la tensión arterial es más baja durante el *on*, lo que podría explicar la sensación de mareo o inestabilidad que aquejan algunos pacientes incluso con buen estado de movilidad^{27, 28}.

Disfunción urológica

Los pacientes con enfermedad de Parkinson se quejan con frecuencia de molestias urinarias. Los síntomas irritativos son más frecuentes que los obstructivos y, estos últimos, mucho más frecuentes en varones. Aunque las alteraciones urológicas pueden ser reflejo de la disfunción de estructuras del sistema nervioso autónomo implicadas en el control del detrusor, también las uropatías obstructivas, muy frecuentes en varones en el grupo de edad de la enfermedad de Parkinson, pueden producir un espectro de síntomas urológicos similares, por lo que es esencial una evaluación urológica completa en todos los pacientes con enfermedad de Parkinson que presenten sintomatología urinaria^{29, 30}.

El síntoma urológico fluctuante más frecuente es la urgencia urinaria, seguido de la disuria y la polaquiuria¹¹⁻¹⁴. Estos síntomas predominan durante las fases *off*, pudiendo ser muy incapacitantes para el paciente, que se ve obligado, en una situación de mala movilidad, a orinar cada pocos minutos. Son la causa principal de incontinencia en los pacientes con enfermedad de Parkinson¹⁰.

Los fármacos dopaminérgicos tienen un efecto variable, más frecuentemente negativo, sobre la hiperreflexia del detrusor por lo que los síntomas urinarios durante el *off* son más atribuibles a una alteración del vaciamiento vesical. La levodopa y la apomorfina mejoran el vaciamiento por

un efecto combinado sobre el esfínter estriado y la contractilidad de la vejiga³¹⁻³³.

Alteraciones respiratorias

Además de la disnea sensorial durante el *off*, en la que la sensación de no poder respirar no se acompaña de ninguna anomalía ventilatoria observable, los pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras pueden presentar anomalías objetivas de la respiración.

En los periodos de buena movilidad con discinesias, los pacientes se pueden quejar de dificultades para respirar e incluso de dolor torácico. En estos pacientes las discinesias se asocian con una respiración más superficial y rápida con alteración de la función respiratoria^{34, 35}. Durante los periodos *off* puede presentarse estridor^{8, 36} y, en casos de supresión brusca de la medicación, insuficiencia respiratoria^{37, 38}. En raras ocasiones, los pacientes pueden presentar tos como un síntoma fluctuante, durante el *on* o con presentación bifásica⁸.

Alteraciones del aparato digestivo

Constituyen las alteraciones autonómicas más frecuentes en los pacientes con enfermedad de Parkinson, ya que prácticamente todos los pacientes las sufren en algún momento de la enfermedad. Se han descrito alteraciones en la salivación, disfagia, gastroparesis, flatulencia, pirosis, náuseas y estreñimiento. Estos síntomas son más prevalentes cuanto mayor es la duración y la severidad de la enfermedad^{39, 40} y todos ellos pueden presentarse de forma fluctuante¹¹⁻¹⁴.

Alteraciones en la salivación: sialorrea y sequedad de boca

La caída de saliva, atribuida a exceso de producción de saliva por los pacientes, es una queja habitual y uno de los signos característicos clásicos de la enfermedad de Parkinson. Cuando se manifiesta de forma fluctuante aparece en los periodos *off*. Suele iniciarse como un fenómeno nocturno notando el paciente por la mañana que ha manchado la almohada, aun cuando durante el día pueda tragar normalmente la saliva.

Los mecanismos patogénicos más importantes en la sialorrea son la disminución de la deglución automática de saliva y la alteración de la deglución, unidos a la caída del cuello y apertura de la boca característicos de las fases *off*^{41, 42}. Sin embargo, algunos pacientes presentan episodios durante las fases *off* en los que, en poco tiempo, dejan caer grandes cantidades de saliva, dando la impresión de que, al menos en algu-

nos casos, pueda existir realmente un exceso de producción salivar junto a los mecanismos antes citados¹⁴.

Paradójicamente, junto a la sialorrea, los pacientes con fluctuaciones se quejan de sequedad de boca, también con mayor frecuencia durante el *off*⁸. Una posible explicación, aparte de la sensación de falta de lubricación de la mucosa bucal posterior por la pérdida de saliva y falta de deglución, sería la coexistencia frecuente de síntomas de ansiedad con hiperventilación durante los periodos *off*.

Disfagia

La dificultad en la deglución es otro síntoma muy común en la enfermedad de Parkinson. Dependiendo de los métodos de valoración y de la muestra de pacientes su prevalencia oscila entre el 30 y el 100%. Ésta aumenta progresivamente con la duración y severidad de la enfermedad, siendo un síntoma permanente en la mayor parte de los pacientes con enfermedad avanzada. En los pacientes con fluctuaciones predomina en las fases *off*.

Las consecuencias de la disfagia son múltiples. Por un lado, son la base para otros síntomas, como la sialorrea o la aerofagia. Por otro, producen inconvenientes sociales y merma de calidad de vida por la necesidad de cambiar la dieta, lentitud en las comidas y caída de alimentos de la boca. De mayor gravedad son la presencia de atragantamiento y de broncoaspiraciones, silentes o masivas^{39, 40}.

También relacionados con la disfagia, y su agravamiento durante los periodos *off*, están los episodios de pirosis y de eructos. Se piensa que se producen por alteración del peristaltismo del tercio inferior del esófago, con la consiguiente aparición de reflujo y aerofagia involuntaria^{43, 44}.

El tratamiento de los síntomas fluctuantes asociados a la disfagia se basa específicamente en optimizar el tratamiento para disminuir el tiempo en *off*. Sin embargo, la respuesta de la disfagia a la medicación dopaminérgica es impredecible, y solamente una minoría de pacientes se beneficia de una manera clara y predecible con estos tratamientos³⁹.

Hipomovilidad intestinal

La hipomovilidad intestinal es una alteración común en la enfermedad de Parkinson y es el resultado final de la patología autonómica central, de los cambios anatomopatológicos en el plexo mientérico y de otros factores como la medicación antiparkinsoniana y el cambio en los hábitos de vida³⁹.

Este mecanismo subyace en síntomas como

el estreñimiento, dolor e hinchazón abdominal y náuseas. Todos estos síntomas son muy prevalentes en los pacientes con enfermedad de Parkinson y todos ellos pueden presentarse de forma fluctuante, asociados generalmente a las fases *off*^{11-14, 39, 40}.

Fluctuaciones sensoriales

Acatisia

La acatisia (literalmente "no sentado") tiene la peculiaridad de definirse por un doble componente sintomático. El primero, subjetivo, está caracterizado por una sensación desagradable de inquietud o disconfort interior que urge al paciente, de forma compulsiva, a moverse. Estas sensaciones desagradables son descritas por los pacientes como ansiedad, tensión interior, sensación de presión o empuje en las piernas, incapacidad para tolerar la inactividad. Puede haber componentes afectivos de miedo, terror, angustia o ira. El componente motor, objetivo, consiste en una incapacidad para estar sentado con movimientos incesantes de piernas, tronco o brazos y, estando de pie, de balanceo del tronco, movimientos de marcar el paso sin andar o marcha incesante.

La acatisia fue descrita inicialmente en pacientes con parkinsonismo postencefálico y primario, considerándose una reacción a la rigidez y bradicinesia. En la década de 1950, con la introducción de la clorpromazina, la acatisia apareció en gran número de pacientes tratados con este fármaco y, posteriormente, con los distintos bloqueantes de los receptores dopaminérgicos⁴⁵.

En la enfermedad de Parkinson es un síntoma bastante común, afectando a alrededor del 40% de los pacientes, siendo clínicamente significativa en un 25%⁴⁶. Afecta con más frecuencia a los pacientes con menor edad de comienzo y con enfermedad más severa. Es un síntoma que predomina en el *off*, pudiendo ser especialmente severo en las transiciones del *on* al *off*, acompañando o no a discinesias bifásicas y como síntoma nocturno. En las fases *off*, con el paciente incapaz de moverse, se puede manifestar como una intensa ansiedad, con quejidos o gritos y ruegos de que se le muevan o sacudan pasivamente las piernas. Puede ser hemicorporal, en el lado más afectado por la enfermedad. En un 80% de los casos puede ser controlado voluntariamente, aunque sea parcialmente. Se asocia frecuentemente con dolor o sensación de quemazón y hormigueo^{8, 13, 46, 47}.

En un 10-16% de pacientes puede presen-

tarse en el *on*, incluso con discinesias, siendo también más severo en el hemicuerpo más afectado.

La fisiopatología de la acatisia no está totalmente aclarada, aunque es obvia la relación con un estado hipo-dopaminérgico por la frecuente aparición en pacientes tratados con neurolépticos y el predominio en el *off*^{45, 48}.

La acatisia es un síntoma que puede ser extraordinariamente molesto para el paciente, hasta el extremo de llevarle al suicidio o la agresión^{49, 50}. En los casos en los que la acatisia está claramente asociada con las fluctuaciones motoras, la estrategia terapéutica más adecuada será la del tratamiento de estas fluctuaciones, especialmente la reducción del tiempo en *off*. Se han comunicado buenos resultados en la acatisia nocturna con clozapina⁵¹, aunque es un fármaco restringido por la posibilidad de efectos adversos graves. Otras alternativas terapéuticas son las usadas en la acatisia por neurolépticos como los anticolinérgicos, betabloqueantes, amantadina o benzodiazepinas⁴⁵, aunque no hay estudios controlados de su eficacia en la enfermedad de Parkinson.

Dolor

El dolor es un síntoma muy común en la enfermedad de Parkinson con una prevalencia estimada en varios estudios entre el 40 y el 50%, aunque probablemente esté presente en la gran mayoría de los pacientes con esta patología⁵²⁻⁵⁶. El dolor de la enfermedad de Parkinson ha sido clasificado, según sus características clínicas, en músculo-esquelético, distónico, articular, radicular, neurítico y talámico o central⁵⁶.

Aunque el dolor puede ser un síntoma permanente y aparecer antes del diagnóstico de la enfermedad y del inicio del tratamiento, en muchos pacientes tiende a ser intermitente, fluctuando en relación a los cambios motores, siendo más frecuente durante los periodos *off*. Así, en la serie de Goetz *et al.*⁵⁶, el dolor estaba relacionado con las fluctuaciones motoras en dos tercios de los pacientes, siendo máximo durante el *off* en el 89% de los pacientes, mientras que en el 11% restante aparecía como un fenómeno de pico de dosis, acompañando a las discinesias.

Witjas *et al.*⁸ encuentran que entre el 86 y el 100% de sus pacientes el dolor fluctuaba en relación con los cambios motores. El dolor difuso y el precordial se presentaban durante el *off* en el 90% de los casos. También las parestesias y disestesias aparecían casi exclusivamente en el periodo *off*. Los pacientes con dolor abdominal lo presentaban durante el *off* en el 70% de los

casos, en un 20% de forma bifásica y en el 10% sin relación con las fluctuaciones motoras. Por su parte, el dolor neurítico y la sensación de quemazón eran algo más habituales durante el *on*, con frecuencias relativas de entre el 11 y el 25%. En otra serie, el 32% de los pacientes con fluctuaciones motoras presentaba dolor, en todos los casos durante el periodo *off*¹³. Por otra parte, es común que cualquier dolor de otra etiología que tenga el paciente se agrave durante el periodo *off*.

Basándose en esta relación del dolor con las fluctuaciones, Quinn *et al.*⁵⁷ clasificaron el dolor en la enfermedad de Parkinson en: a) dolor previo al diagnóstico de la enfermedad de Parkinson; b) dolor en el periodo *off*, sin distonía; c) espasmos distónicos dolorosos; y d) dolor en el pico de dosis.

En cuanto a la fenomenología del dolor es muy variada. El cuadro clínico más estereotipado es el que acompaña a la distonía matutina con dolor uni o bilateral de tipo calambre en los pies y gemelos. En algunos pacientes con discinesias bifásicas, además de los movimientos casi rítmicos, estereotipados de las piernas, aparecen espasmos muy intensos de toda la musculatura de los miembros inferiores, con grandes dolores en rodillas, gemelos y pies y, más raramente en los miembros superiores. Es muy frecuente que se acompañen de ansiedad o pánico y de acatisia, pidiendo el paciente que se le movilicen los pies. Los dolores asociados al *off* sin distonía son más variados y bizarros.

Se han descrito dolores en casi todas las localizaciones incluyendo dolor facial, abdominal, torácico, genital, periareolar, en cinturas y piernas o dolor generalizado. En cuanto a su calidad, el dolor puede ser disestésico, quemante o profundo de tensión, peso, estiramiento o arrancamiento⁵⁸. Frecuentemente, el dolor es unilateral, localizado en el lado más afectado. Ford *et al.*⁵⁹ describieron a 8 pacientes con dolores orales y genitales. El dolor oral era de tipo quemante y exclusivamente unilateral en tres casos. El dolor genital, que se describía en tres mujeres, tenía una calidad quemante o de vibración y respondía a la levodopa, a diferencia del dolor oral que, aunque fluctuante, no mejoraba con levodopa.

Durante el periodo *on* el dolor es menos frecuente. Se asocia con la presencia de discinesias y distonía y se localiza en la cara, cuello o músculos paraespinales de la parte superior del tronco.

La fisiopatología del dolor en la enfermedad de Parkinson no se conoce con exactitud. La mayor frecuencia de intensidad del dolor durante los periodos *off* en los pacientes con enfermedad

de Parkinson, la aparición de dolor en pacientes tratados con neurolépticos y estudios farmacológicos en modelos animales de parkinsonismo sugieren la participación de los ganglios basales y de los receptores de dopamina en la regulación del dolor. Esto parece especialmente claro en el dolor asociado a la distonía, donde la evolución y respuesta al tratamiento del dolor sigue fielmente la del fenómeno distónico. Sin embargo, el dolor central puede mejorar, no responder o empeorar tras el tratamiento con levodopa lo que sugiere una regulación compleja con la participación de otros sistemas de neurotransmisores, especialmente el peptidérgico y noradrenérgico^{52, 53, 60, 61}.

El tratamiento del dolor fluctuante en la enfermedad de Parkinson requiere una evaluación detallada del mismo, incluyendo su relación con las fluctuaciones motoras. No hay estudios sistemáticos de los tratamientos usados convencionalmente en el dolor en la enfermedad de Parkinson aunque no parecen ser muy útiles para el dolor asociado a las fluctuaciones. Para el tratamiento de los dolores músculo-esqueléticos y del dolor tanto distónico como no distónico asociado al *off*, la mejor estrategia es la de optimizar el tratamiento antiparkinsoniano para reducir las fluctuaciones y disminuir dichos periodos^{11, 57, 62}.

En ocasiones, sin embargo, el dolor no responde al tratamiento dopaminérgico e incluso empeora, habiendo requerido, alguno de estos pacientes, la supresión de la levodopa^{54, 57}. En estos casos refractarios puede ser útil la apomorfina⁶³, el litio⁵⁷, el metilfenidato⁶⁴, la clozapina⁶⁵, los bloqueantes de la recaptación de noradrenalina o la clonidina⁶¹.

Parestesias y alteraciones subjetivas de la sensibilidad

Las parestesias, con sensaciones de acorchamiento u hormigueo, son un síntoma fluctuante frecuente. En el estudio de Snider *et al.*⁵⁴ estaban presentes en el 34% de los casos y en el de Koller *et al.*⁵⁵ en el 38%. En estudios específicos sobre fluctuaciones no motoras se han encontrado cifras similares de prevalencia, apareciendo siempre coincidiendo con el *off*^{8, 13}.

La exploración clínica de la sensibilidad, las velocidades de conducción nerviosa y los potenciales evocados somatosensoriales son normales en los pacientes con enfermedad de Parkinson, aun en los que se quejan de síntomas sensoriales⁸. Sin embargo, usando sistemas sofisticados de exploración de la sensibilidad se han encontrado cambios en los umbrales de tolerancia al dolor y a la percepción térmica. Estas alteracio-

nes objetivas en la sensibilidad pueden, o no, revertir con levodopa^{60, 66}.

Disnea sensorial

La disnea sensorial consiste en una sensación desagradable de dificultad para respirar que aparece en ausencia de una alteración observable en la ventilación, que presenta un ritmo y frecuencia normales. La disnea puede ser severa y llevar al paciente a urgencias e incluso a ingresar en una Unidad de Cuidados Intensivos^{9, 11}. Es un síntoma frecuente que aparece invariablemente durante los periodos *off* y desaparece rápidamente en cuanto hace efecto la siguiente dosis de levodopa o apomorfina^{8, 14}.

En un estudio sobre los patrones ventilatorios en la enfermedad de Parkinson, Vercueil *et al.*⁶⁷ encontraron que todos los pacientes tenían un cierto grado de incomodidad respiratoria durante el *off* que se atenuaba tras la administración de levodopa. La mejoría se producía pese a que, como también habían señalado otros autores^{68, 69}, la administración de levodopa producía anomalías en el patrón ventilatorio de los pacientes.

Temblor interno

La sensación de un temblor interno, no visible o independiente en el tiempo del temblor observable, es una queja escuchada frecuentemente en la práctica clínica diaria, en ocasiones como síntoma muy precoz de la enfermedad. En una serie de 100 pacientes consecutivos, Shulman *et al.*⁷⁰ encontraron temblor interno en 44. La sensación se localizaba con más frecuencia en el abdomen, tórax o cuello o como sensación interna generalizada. Esta localización contrasta con la del temblor parkinsoniano que aparece con más frecuencia en manos o pies.

Síndrome de piernas inquietas

Existe controversia sobre si existe un aumento del riesgo de padecer síndrome de piernas inquietas en la enfermedad de Parkinson^{71, 72}. Algunos pacientes cuentan síntomas compatibles durante el *off*^{19, 23}. La dificultad estriba en diferenciar los síntomas de piernas inquietas de otros fenómenos que ocurren durante las fases *off* como la acatisia, dolor, parestesias, ansiedad o trastorno del sueño NREM.

Alteraciones visuales

Es muy frecuente escuchar a los pacientes con enfermedad de Parkinson quejarse de mala vi-

sión, pese a tener exámenes oftalmológicos rutinarios normales. La patogenia de estas quejas es multifactorial incluyendo alteraciones en la movilidad ocular, en la sensibilidad al contraste y en los procesos visuocognitivos. Estas alteraciones pueden presentarse de forma fluctuante durante el *off*, mejorando con la administración de levodopa⁷³⁻⁷⁵.

Fluctuaciones psiquiátricas

La enfermedad de Parkinson se asocia a una elevada prevalencia de síntomas mentales incluidos en los epígrafes diagnósticos de alteraciones del humor, trastornos de ansiedad y psicosis. La mayoría de estos síntomas está presentes con independencia de la aparición de fluctuaciones motoras y algunos, como la depresión, alteración en la personalidad o ansiedad, pueden incluso preceder a la aparición de los síntomas motores cardinales y al inicio del tratamiento dopaminérgico⁷⁶⁻⁸⁸. Sin embargo, los síntomas psiquiátricos son también una manifestación muy frecuente de las fluctuaciones asociadas al tratamiento dopaminérgico con una prevalencia, en los pacientes con fluctuaciones motoras, de entre el 20 al 100%^{8, 11-14}.

Cambios del humor y ansiedad

Los síntomas depresivos como la tristeza, apatía, abulia o mutismo constituyen los síntomas fluctuantes psiquiátricos más frecuentes, con prevalencias entre el 7 y el 90%. La cifra más baja corresponde al estudio de Racette *et al.*⁸⁹ en el que sólo se valoraban las fluctuaciones del humor consideradas clínicamente significativas y las más elevadas a los estudios que valoraban cualquier cambio significativo en el humor en el ciclo *on-off*^{7, 9, 90-94}.

Los síntomas relacionados con la ansiedad, como el nerviosismo, inquietud, síntomas fóbicos o crisis de pánico, guardan una estrecha relación con los depresivos. En algunos estudios los síntomas se confunden de modo que, incluso los pacientes y los observadores, tienen dificultades para cualificar como depresivos o ansiosos los cambios emocionales observados durante los periodos *off*. Por este motivo, se han sugerido para esos síntomas fluctuantes, términos como disforia, estado mixto depresivo-ansioso, depresión ansiosa o el término más amplio de fluctuaciones emocionales^{8, 11, 13, 89, 92-95}.

La mayoría de los pacientes muestran cambios bidireccionales, con depresión y ansiedad en el *off* y euforia y tranquilidad en el *on*. Cuando los cambios son unidireccionales son,

casi siempre, durante el *off* y de perfil depresivo^{8, 13, 89, 93, 94}.

Como factores de riesgo para padecer fluctuaciones emocionales se describen la historia previa de trastorno emocional, la presencia de síntomas permanentes de ansiedad, depresión o psicosis, el inicio de la enfermedad a una edad precoz, la mayor duración de la enfermedad y del tratamiento y el uso de una dosis mayor de medicación^{8, 13, 89, 91}.

En la mayoría de los casos las fluctuaciones emocionales son leves y no incapacitantes. Sin embargo, algunos pacientes presentan, coincidiendo con el inicio del *off*, síntomas de profunda depresión, apatía, mutismo, lloros, chillidos, alucinosis y crisis de pánico muy incapacitantes para el paciente y sus acompañantes^{8, 11, 89, 91, 96-100}.

Lo habitual durante los periodos *on* es la eutimia, pero algunos pacientes pueden presentar hipomanía e hiperactividad^{8, 13}, trastorno del control de los impulsos como hipersexualidad^{101, 102}, conducta sexual aberrante¹⁰³, juego patológico^{104, 105} o conducta repetitiva estereotipada¹⁰⁶. Se ha descrito también depresión durante el *on* con discinesias¹⁰⁷.

Psicosis

Las psicosis en la enfermedad de Parkinson se consideran una complicación tardía del tratamiento dopaminérgico asociada a ciertos factores de riesgo como una mayor edad de comienzo, presencia de depresión o alteración cognitiva⁸¹⁻⁸³. La sintomatología psicótica puede presentarse como un síntoma fluctuante. En estos casos, en contra de lo esperable, la mayoría de los pacientes presentan las alucinaciones durante los periodos de empeoramiento, acompañados a otros síntomas como dolor o crisis de gritos o pánico^{8, 12, 13, 91}.

Fluctuaciones cognitivas

La enfermedad de Parkinson se asocia a un espectro de alteraciones cognitivas que abarca desde la demencia florida hasta la presencia de

déficits leves en múltiples aspectos de la cognición. Cuando se estudia a los pacientes con enfermedad de Parkinson con baterías de pruebas neuropsicológicas la mayoría obtiene puntuaciones inferiores a las de los controles normales en algunos de los tests, aun en fases precoces de la enfermedad¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Estos déficits, leves pero ubicuos, recuerdan a los encontrados en pacientes con lesiones de los lóbulos frontales, por lo que se ha usado el nombre de "síndrome subcortico-frontal" para referirse a ellos^{111, 112}.

Existen abundantes datos anatómicos, fisiológicos, experimentales y clínicos que indican que los ganglios basales con sus conexiones recíprocas con la corteza prefrontal y la estimulación dopaminérgica, juegan un importante papel en la regulación de las funciones cognitivas¹¹³⁻¹²⁰. Según estos datos, cabría anticipar que en los pacientes con fluctuaciones motoras, que reflejan fluctuaciones del nivel de estimulación dopaminérgica en los ganglios basales, se producirán también fluctuaciones cognitivas.

En efecto, cerca del 60% de los pacientes con fluctuaciones motoras refieren algún síntoma cognitivo fluctuante durante las fases de empeoramiento, siendo los más frecuentes el enlentecimiento del pensamiento, la dificultad en memorizar, la sensación de confusión o embotamiento y el vacío mental. Durante los periodos *on*, ocasionalmente, se describe hiperactividad mental con pérdida del control del pensamiento e ideas en tropel, normalmente en asociación con manía o hipomanía^{7, 8, 10, 12}.

Desde otro punto de vista más experimental, hay una vasta literatura sobre la influencia de la levodopa en la cognición. Estos estudios han usado metodología y grupos de pacientes muy variados por lo que los resultados son controvertidos, con conclusiones a veces opuestas en pruebas o pacientes aparentemente similares y sin una correlación patente entre las alteraciones evidentes y su significado clínico¹²¹⁻¹²⁸. Sin embargo, es evidente que el tratamiento con levodopa influye en las funciones cognitivas mejorando algunas y empeorando otras y que este efecto varía en el curso de la enfermedad¹²⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5: 235-245.
- 2.- Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism. *N Eng J Med* 1967; 276: 374-379.

- 3.- Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gallene R. Modification of parkinsonism: chronic treatment with L-DOPA. *N Eng J Med* 1969; 280: 337-345.
- 4.- Yahr MD, Duvoisin RC, Shear MJ, et al. Treatment of parkinsonism with levodopa. *Arch Neurol* 1969; 21: 343-354.
- 5.- Lee JE, Sweet RS, McDowell FM. Treatment of parkinsonism with levodopa. Follow-up after 2 years of treatment. *Arch Int Med* 1971; 75: 703-708.
- 6.- Obeso JA, Grandas F, Vaamonde J, et al. Motor complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 34 (Suppl 2): S11-S19.
- 7.- Quinn NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51 (Suppl 2): S25-S29.
- 8.- Witjas T, Kaplan E, Azulay JP, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59: 408-413.
- 9.- Marsden CD, Parkes JD. "On-off" effects in patients with Parkinson's disease on chronic levodopa therapy. *Lancet* 1976: 292-296.
- 10.- Riley DE, Lang AE. The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 1459-1464.
- 11.- Hillen ME, Sage JI. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47: 1180-1183.
- 12.- Randino F. Non motor off in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 312-315.
- 13.- Gunal DI, Nunchalichi K, Tuncer N, Bekiroglu N, Aktan S. The clinical profile of nonmotor fluctuations in Parkinson's disease patients. *Can J Neurol Sci* 2002; 29: 61-64.
- 14.- Sage JI. Fluctuations of nonmotor symptoms. In: Factor SA, Weiner WJ, eds. Parkinson's disease. Diagnosis and clinical management. New York: Demos, 2002: 455-463.
- 15.- Lees AJ. When did Ray Kennedy's Parkinson's disease begin. *Mov Disord* 1992; 7: 110-116.
- 16.- Pursiainen V, Haapaniemi TH, Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Myllyla V. Sweating in parkinsonian patients with Wearing-Off. *Mov Disord* 2007; 22: 828-832.
- 17.- Barbeau A. The clinical physiology of side effects of long-term L-DOPA therapy. *Adv Neurol* 1974; 5: 347-364.
- 18.- Swing L, Schrag A, Viswanathan R, Bloem BR, Lees A, Quinn N. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 1459-1463.
- 19.- Sage JI, Mark MH. Drenching sweats as an off phenomenon in Parkinson's disease: treatment and relation to plasma levodopa profile. *Ann Neurol* 1995; 37: 120-122.
- 20.- Tanner CM, Goetz CG, Klawans HL. Paroxysmal drenching sweats in idiopathic parkinsonism: response to propranolol. *Neurology* 1982; 32: A162.
- 21.- Dijk JG van, Haan J, Zwinderman K, Kremer B, Van Hitten BJ, Roos RA. Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease: relationships with age, medication, duration and severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1090-1095.
- 22.- Martignoni E, Pacchetti C, Godil L, Miceli G, Nappi G. Autonomic disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1995; 45: 11-19.
- 23.- Mathias CJ. Cardiovascular autonomic dysfunction in parkinsonian patients. *Clin Neurosci* 1998; 5: 153-166.
- 24.- Goldstein DS. Cardiovascular autonomic dysfunction. In: Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I, eds. Parkinson's disease and nonmotor dysfunction. Totowa, NJ: Humana Press 2005: 149-157.
- 25.- Devos D, Kronmura M, Bordet R, et al. Heart rate variability and pd severity. *J Neural Transm* 2003; 110: 997-1011.
- 26.- Hubble JP, Week C. Autonomic nervous system dysfunction. In: Factor SA, Weiner WJ, eds. Parkinson's disease. Diagnosis and clinical management. New York: Demos, 2002: 95-100.
- 27.- Baratti M, Calzetti S. Fluctuations of arterial blood pressure during end-of-dose akinesia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 1241-1243.
- 28.- Hillen Me, Wegner ML, Sage JL. "Subclinical" orthostatic hypotension is associated with dizziness in elderly patients with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehab* 1996; 77: 710-712.
- 29.- Singer C. Urological dysfunction. In: Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I, eds. Parkinson's disease and nonmotor dysfunction. Totowa, NJ: Humana Press 2005: 139-148.
- 30.- Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms and management. *Mov Disord* 2006; 21: 737-745.
- 31.- Fitzmaurice H, Fowler CJ, Richards D, et al. Micturition disturbance in pd. *Br J Urol* 1985; 57: 652-656.
- 32.- Christmas TJ, Chapple CR, Lees AJ, et al. Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction. *Lancet* 1998; 2: 1451-1453.
- 33.- Uchiyama T, Sakakibara R, Hattori T, Yamanishi T. Short-term effect of a single levodopa dose on micturition disturbance in Parkinson's disease patients with wearing-off phenomenon. *Mov Disord* 2003; 18: 577-578.
- 34.- Weiner WJ, Goetz CG, Nausieda PA, Klawans HL. Respiratory dyskinesias: extrapyramidal dysfunction and dyspnea. *Ann Intern Med* 1978; 88: 327-331.
- 35.- Zupnick HM, Brown LK, Miller A, Moros DA. Respiratory dysfunction due to L-dopa therapy for parkinsonism. Diagnosis using serial pulmonary function tests and respiratory inductive plethysmography. *Am J Med* 1990; 89: 109-114.
- 36.- Corbin DO; Williams AC. Stridor during dystonic

- phases of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 821-822.
- 37.- Fink ME, Klabenoff LM, Lennihan L, Fahn S. Acute respiratory failure during drug manipulation in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39: 348.
 - 38.- Riley DE, Grossman G, Martin L. Acute respiratory failure from dopamine agonist withdrawal. *Neurology* 1992; 42: 1843-1844.
 - 39.- Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998; 5: 136-146.
 - 40.- Quigley EMM. Gastrointestinal features. In: Factor SA, Weiner WJ, eds. Parkinson's disease. Diagnosis and clinical management. New York: Demos, 2002: 87-93.
 - 41.- Bateson MC, Gibbard FB, Wilson RSE. Salivary symptoms in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1973; 29: 274-275.
 - 42.- Bagheri H, Damase-Michel JC, Lapeyre-Mestre M, et al. A study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22: 244-245.
 - 43.- Kempster PA, Lees AJ, Crichton P, Frankel JP, Shorvon P. Off-period belching due to a reversible disturbance of oesophageal motility in Parkinson's disease and its treatment with apomorphine. *Mov Disord* 1989; 4: 47-52.
 - 44.- Tison F, Wiart L, Guatterie M, et al. Effects of central dopaminergic stimulation by apomorphine on swallowing disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11: 729-732.
 - 45.- Tarsy D. Akathisia. In: Joseph AB, Young RR, eds. Movement disorders in neurology and neuropsychiatry. Malden, Massachusetts: Blackwell Science 1999: 75-83.
 - 46.- Lang AE, Johnson K. Akathisia in Parkinson's disease. *Neurology* 1987; 37: 477-481.
 - 47.- Comella CL, Goetz CG. Akathisia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994; 9: 545-549.
 - 48.- Marsden CD, Jenner P. The pathophysiology of extrapyramidal side-effects of neuroleptic drugs. *Psychol Med* 1980; 10: 55-72.
 - 49.- Drake RE, Ehrlich J. Suicide attempts associated with akathisia. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 499-501.
 - 50.- Keckich WA. Neuroleptics. Violence as a manifestation of akathisia. *JAMA* 1978; 240: 21-25.
 - 51.- Linazasoro G, Martí Massó JF, Suarez JA. Nocturnal akathisia in Parkinson's disease: treatment with clozapine. *Mov Disord* 1993; 8: 171-174.
 - 52.- Zweig RM. Sensory symptoms. In: Factor SA, Weiner WJ, eds. Parkinson's disease. Diagnosis and clinical management. New York: Demos, 2002: 67-74.
 - 53.- Ford B, Pfeiffer RF. Pain syndromes and disorders of sensation. In: Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I, eds. Parkinson's disease and nonmotor dysfunction. Totowa, NJ: Humana Press 2005: 255-267.
 - 54.- Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, et al. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* 1976; 26: 423-429.
 - 55.- Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34: 957-959.
 - 56.- Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986; 1: 45-49.
 - 57.- Quinn NP, Koller WC, Lang AE, Marsden CD. Painful Parkinson's disease. *Lancet* 1986; 1: 1366-1369.
 - 58.- Giuffrida R, Vingerhoets FJG, Bogousslavsky J, Ghika J. Syndromes douloureux de la maladie de Parkinson. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161: 407-418.
 - 59.- Ford B, Louis ED, Greene P, Fahn S. Oral and genital pain syndromes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11: 421-426.
 - 60.- Djaldetti R, Shifrin A, Rogowsky Z, Sprecher E, Melamed E, Yarnitsky D. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62: 2171-2175.
 - 61.- Buzas B, Max MB. Pain in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62: 2156-2157.
 - 62.- Loher TJ, Burgunder JM, Weber S, Sommerhalder R, Kraus 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.
 - 63.- Factor SA, Brown DL, Molho ES. Subcutaneous apomorphine injections as treatment for intractable pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 167-169.
 - 64.- Cantello R, Agugia M, Gilli M, et al. Analgesic action of methylphenidate on parkinsonian sensory symptoms. Mechanisms and pathophysiological implications. *Arch Neurol* 1988; 45: 973-976.
 - 65.- Juncos JL. Clozapine treatment of parkinsonian pain syndromes. *Mov Disord* 1996; 11: 603-604.
 - 66.- Battista AF, Wolf BB. Levodopa and induced-pain response. A study of patients with parkinsonism and pain syndromes. *Arch Int Med* 1973; 132: 70-74.
 - 67.- Vercueil L, Linard JP, Winyan B, Pollak P, Benchatrit G. Breathing pattern in patients with Parkinson's disease. *Respir Physiol* 1999; 118: 163-172.
 - 68.- Weiner WJ, Goetz CG, Nausieda PA, Klawans HL. Respiratory dyskinesias: extrapyramidal dysfunction presenting as dyspnea. *Ann Int Med* 1978; 3: 134-140.
 - 69.- Zuprick HM, Brown LK, Miller A, Moro DA. Respiratory dysfunction due to L-dopa therapy for parkinsonism. Diagnosis using serial pulmonary function tests and respiratory inductive plethysmography. *Am J Med* 1990; 89: 109-114.
 - 70.- Shulman LM, Singer C, Bean JA, et al. Internal tremor in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11: 3-7.

- 71.- Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson's disease and restless leg syndrome. *Arch Neurol* 2002; 59: 421-424.
- 72.- Tan EK, Lumi SY, Wong MC. Restless leg syndrome in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2002; 196: 33-36.
- 73.- Rodnitzky RL. Visual dysfunction. In: Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I, eds. *Parkinson's disease and non-motor dysfunction*. Totowa, NJ: Humana Press 2005: 223-231.
- 74.- Rascol O, Clanet M, Montrastuc JL, et al. Abnormal ocular movements in pd. *Brain* 1989; 122: 11193-11214.
- 75.- Gibson JM, Pinlott R, Kennard C. Ocular motor and manual tracking in Parkinson's disease and the effect of treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 853-860.
- 76.- Chow TW, Masterman DL, Cummings JL. Depression. In: Factor SA, Weiner WJ, eds. *Parkinson's disease. Diagnosis and clinical management*. New York: Demos, 2002: 145-159.
- 77.- Kostic VS, Stefanova E, Dragesevic N, Potrebric S. Diagnosis and treatment of depression in Parkinson's disease. In: Bédard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Korczyn AD, Lespérance P, eds. *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press 2003; 351-368.
- 78.- Burke WJ; Wengel SP, Bohac D. Depression. In: Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I, eds. *Parkinson's disease and nonmotor dysfunction*. Totowa, NJ: Humana Press 2005: 3-12.
- 79.- Richard IH, Kurlan R. Anxiety and panic. . In: Factor SA, Weiner WJ, eds. *Parkinson's disease. Diagnosis and clinical management*. New York: Demos, 2002: 161-172.
- 80.- Fernandez HH, Simuri T. In: Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I, eds. *Parkinson's disease and nonmotor dysfunction*. Totowa, NJ: Humana Press 2005: 13-23.
- 81.- Molho ES. Psychosis and related problems. . In: Factor SA, Weiner WJ, eds. *Parkinson's disease. Diagnosis and clinical management*. New York: Demos, 2002: 465-480.
- 82.- Aarsland D, Larsen JP. Diagnosis and treatment of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. In: Bédard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Korczyn AD, Lespérance P, eds. *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press 2003; 369-382.
- 83.- Molho ES. In: Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I, eds. *Parkinson's disease and nonmotor dysfunction*. Totowa, NJ: Humana Press 2005: 465-480.
- 84.- Brunneau MA. Obsessionality. In: Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I, eds. *Parkinson's disease and non-motor dysfunction*. Totowa, NJ: Humana Press 2005: 25-34.
- 85.- Pirozzolo FJ, Hansch EC, Mortimer JA, Webster DD, Kukowski MA. Dementia in Parkinson's disease: a neuropsychological analysis. *Brain Cogn* 1982; 1: 71-83.
- 86.- Glosser G. Neurobehavioral aspects of movement disorders. *Neurol Clin* 2001; 19: 535-551.
- 87.- Brown RG, Marsden CD. Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends Neurosci* 1990; 13: 21-29.
- 88.- Kavanagh P, Marder K. Dementia. In: Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I, eds. *Parkinson's disease and non-motor dysfunction*. Totowa, NJ: Humana Press 2005: 35-47.
- 89.- Racette BA, Hartlein JM, Harshey T, Mirik JW, Perlmutter JS, Black KJ. Clinical features and comorbidity of mood fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 438-442.
- 90.- Hardie RJ, Lees AJ, Stern GM. On-off fluctuations in Parkinson's disease . A clinical and pharmacological study. *Brain* 1984; 107: 487-506.
- 91.- Nissenbaum H, Quinn NP, Brown RG et al. Mood swings associated with the "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. *Psychol Med* 1987; 17: 899-904.
- 92.- Maricle RA, Nutt JG, Carter JH. Mood and anxiety fluctuations in Parkinson's disease associated with levodopa infusion: preliminary findings. *Mov Disord* 1995; 10: 329-332.
- 93.- Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, et al. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1995; 45: 1757-1760.
- 94.- Richard IH, Frank S, McDermott MP, et al. The ups and downs of Parkinson's disease. A prospective study of mood and anxiety fluctuations. *Cog Behav Neurol* 2004; 17: 201-207.
- 95.- Schiffer RB, Kurlan R, Rubin A, et al. Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 217-220.
- 96.- Stern MB, Hauser IJ, Juncos JL, Uhde TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1020-1022.
- 97.- Steiger MJ, Quinn NP, Toone B, Marsden CD. Off-period screaming accompanying motor fluctuations in ps. *Mov Disord* 1991; 6: 89-90.
- 98.- Vazquez A, Jimenez FJ, Garcia P, et al. "Panic attacks" in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 14-18.
- 99.- Siemers ER, Shakker A, Quaid K, et al. Anxiety and motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993; 87: 14-18.
- 100.- Factor SA, Molho ES, Podslansky GD, Brown D. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Adv Neurol* 1995; 65: 115-138.

- 101.- Goodwin FK. Psychiatric side effects of levodopa in man. *JAMA* 1971; 218: 1915-1920.
- 102.- Utti RJ, Tanner CM, Rajput AH, et al. Hypersexuality with antiparkinsonian therapy. *Clin Neuropharmacol* 1989; 43: 1459-1464.
- 103.- Quinn NP, Toone B, Lang AE, Marsden CD, Parkes JD. Dopa dose-dependent sexual deviation. *Br J Psychiatry* 1983; 142: 296-298.
- 104.- Molina JA, Sainz MJ, Fraile A, et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacological treatment? *Mov Disord* 2000; 15: 869-872.
- 105.- Gschwandtner U, Aston J, Renaud S, Fuhr P. Pathologic gambling in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 170-172.
- 106.- Fernandez HH, Friedman JH. Punding on levodopa. *Mov Disord* 1999; 14: 836-838.
- 107.- Menza MA, Sage J, Cody R, Duvoisen R. Mood changes and "on-off" phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990; 5: 148-151.
- 108.- Goetz CG. Historical issues in the study of behavioural dysfunction in movement disorders. In: Bédard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Kerczyn AD, Lespérance P, eds. *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press 2003: 3-9.
- 109.- Glosser G. Neurobehavioral aspects of movement disorders. *Neurol Clin* 2001; 19: 535-551.
- 110.- Pirozzolo FJ, Hansch EC, Mortimer JA, Webster DD, Kukowski MA. Dementia in Parkinson's disease: a neuropsychological analysis. *Brain Cogn* 1982; 1: 71-83.
- 111.- Brown RG, Marsden CD. Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends Neurosci* 1990; 13: 21-29.
- 112.- Stout JC, Paulsen JS. Assessing cognition in movement. In: Bédard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Kerczyn AD, Lespérance P, eds. *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press 2003: 85-99.
- 113.- Agid Y, Javoy-Agud F, Ruberg M. Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease. In: Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement Disorders 2*. London: Butterworths 1987; p.166-230.
- 114.- Middleton FA. Fundamental and clinical evidence for basal ganglia influences on cognition. In: Bédard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Kerczyn AD, Lespérance P, eds. *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press 2003; p. 13-33.
- 115.- Schneider JS. Induction and reversal of cognitive deficits in a primate model of Parkinson's disease. In: Bédard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Kerczyn AD, Lespérance P, eds. *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press 2003; p. 173-181.
- 116.- Stern Y, Tetrud JW, Martin WRW, Kutner SJ, Langston JW. Cognitive change following MPTP exposure. *Neurology* 1990; 40: 255-266.
- 117.- Saas KJ, Buchanan CP, Westerveld M, et al. General cognitive ability following unilateral and bilateral fetal ventral mesencephalic tissue transplantation for treatment of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995; 52: 680-686.
- 118.- Brown RG, Marsden CD. Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends Neurosci* 1990; 13: 21-29.
- 119.- Middleton FA. Fundamental and clinical evidence for basal ganglia influences on cognition. In: Bédard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Kerczyn AD, Lespérance P, eds. *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press 2003; p. 13-33.
- 120.- Schneider JS. Induction and reversal of cognitive deficits in a primate model of Parkinson's disease. In: Bédard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Kerczyn AD, Lespérance P, eds. *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press 2003; p. 173-181.
- 121.- Haber SN. Integrating cognition and motivation into the basal ganglia pathways of action. In: Bédard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Kerczyn AD, Lespérance P, eds. *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press 2003; p. 35-50.
- 122.- Leiva C, Gimeno A. Afectación psíquica en la enfermedad de Parkinson. In: Leiva C, Gimeno A, eds. *Síndromes Extrapiramidales. Parkinson y Parkinsonismos*. Madrid: Emisa 1985; p. 62-83.
- 123.- Cools R, Swainson R, Owen AM, Robbins TW. Cognitive dysfunction in non-demented Parkinson's disease. In: Wolters E Ch, Scheltens Ph, Berendse HW. *Mental dysfunction in Parkinson's disease II*. Utrecht, The Netherlands: Academic Pharmaceutical Productions 1999; p. 142-164.
- 124.- Sagar HJ. Clinicopathological heterogeneity and non-dopaminergic influences on behaviour in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1999; 80: 409-417.
- 125.- Kulisevsky J. Role of dopamine in learning and memory. Implications for the treatment of cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2000; 16: 365-379.
- 126.- Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, Jordan N, Tidswell P, Sullivan EV. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor functions in Parkinson's disease. *Brain* 1992; 115: 1701-1725.
- 127.- Robbins TW, Crofts H, Cool R, Roberts AC. Catecholamines and cognition. In: Bédard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Kerczyn AD, Lespérance P, eds. *Mental and Behavioral Dysfunction in Move-*

ment Disorders. Totowa, New Jersey: Humana Press 2003; p. 183-200.

- 128.- Bédard MA, Lévesque M, Lemay S, Paquet F. Non-dopaminergic influences on cognition in Parkinson's disease. In: Bédard MA, Agid Y, Chouinard S, Fahn S, Korczyn AD, Lespérance P, eds. Mental

and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders. Totowa, New Jersey: Humana Press 2003; p. 201-210.

- 129.- Leiva C, Álvarez M. Levodopa y alteraciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2006; 43: 95-100.

Comentarios sobre los temas presentados en la Reunión Anual de Trastornos del Movimiento (GETM de la SEN)

Madrid, 25 y 26 de Mayo de 2007

Viernes, 25 de mayo de 2007

Neurofarmacología de la L-dopa y de los ICOMT

Dr. P. Jenner

No hay ningún AD que tenga la misma potencia que la dopa, pero ésta tiene una respuesta muy impredecible (vaciado gástrico, metabolismo rápido, vida media cortísima, etc...)

Pacientes que reciben por error 10, 15, 20 años L-dopa, no desarrollan discinesias; por lo tanto, si en no parkinsonianos no se producen discinesias por su estímulo tónico ¿por qué sí en la enfermedad?

El Sinemet CR da una absorción muy errática el paciente, y no es un fármaco adecuado en este sentido. No hay diferencias entre la aparición de discinesias entre las formas standard y las CR...; por lo tanto, el CR también es pulsátil.

Con tratamiento de infusión intraduodenal se reducen las discinesias (intensidad y frecuencia).

Agonistas dopaminérgicos orales. Diferencias farmacológicas

Dr. Francisco Grandas

Los AD atraviesan la BHE por simple difusión, a excepción de pramipexol que tiene un sistema de transmisión en relación con cationes orgánicos.

La histología de los hallazgos con ergóticos es semejante a la hallada en el sínd. carcinoide y casos inducidos por fenfluramina, ergotamina, metisergida: una fibrosis no inflamatoria por... ¿mitogénesis de fibroblastos por estimulación de receptores 5-HT_{2B}?

Pueden producir trastornos en el control de impulsos: ludopatía, hipersexualidad, compras compulsivas, comida compulsiva, conductas repetitivas (punding), y un uso compulsivo de la medicación dopaminérgica (Síndrome de disregulación dopaminérgica).

Los trastornos en el control de impulsos pueden aparecer hasta en el 9% (Pontone, 2006), más frecuente en jóvenes. Más frecuentes en varones (comida compulsiva en mujeres) y jóvenes, y suelen ir

asociados a: hipomanía con AD, búsqueda de novedades, irritabilidad, o una historia personal o familiar de abuso de alcohol.

Se cree que estos trastornos pueden ser debidos a una alteración de los sistemas de recompensa (estriado ventral y corteza prefrontal), a una excesiva activación del sistema DA meso-córtico-límbico, a la activación de receptores D3 en el estriado ventral, o incluso a una sensibilización previa de los mismos (¿"priming"?).

Hizo mención de las posibles interacciones farmacológicas:

- Pramipexol: los fármacos con excreción renal (transporte catiónico tubular), como: amantadina, cimetidina, ranitidina, diltiazem, verapamil, quinidina, quinina; y su necesidad de reducción de dosis en insuficiencia renal.

- Ropinirol: por su relación con el citocromo P450, vigilar fármacos como: ciprofloxacino, estrógenos..., y evitarlos en pacientes con insuficiencia hepática.

Puesta al día de rotigotina

Dr. N. Quin

Puesta al día de rasagilina

Dr. G. Linazasoro

No mencionamos en este apartado aspectos farmacológicos y estudios clínicos porque ya se ha hecho referencia a ellos en números previos de esta misma Revista. Por lo que destacaremos simplemente algunos datos ofrecidos por los ponentes:

Rotigotina

Tolerancia cutánea: dejan tratamiento hasta el 5,4% de los pacientes pero esta cifra tiende a bajar conforme lo vamos conociendo mejor y cuanto más cambiamos de sitio cada 14 días (efectos transitorios, hay que rotarlos, evitar la sudoración y el pelo, así como mantener la presión durante unos 30 seg.).

Rasagilina

Tras confirmar sus resultados como neuroprotector *in vivo* e *in vitro*, hace una importante referencia a los problemas de neuroprotección actualmente:

¿llegamos demasiado tarde a ella?, hay que atajar múltiples mecanismos y, por lo tanto, múltiples drogas. Lo que conocemos sólo tiene un efecto neuroprotector parcial. Un fármaco neuroprotector debería tener selectividad para evitar efectos adversos. Y seguimos teniendo dificultades en demostrar neuroprotección.

Con respecto a los cuidados o precauciones ante su utilización, mencionó: evitar uso concomitante de fluoxetina o fluvoxamina. No se recomienda el uso concomitante de productos que contengan dextrometorfano o simpaticomiméticos. Asimismo, cualquier lesión sospechosa de la piel debe ser valorada por un especialista. Precaución en los pacientes con insuficiencia hepática.

► **Mesa redonda: estrategia en parkinson inicial. Neuroprotección**

Dr. P. Mir, Dra. T. Herrero, Dr. F. Alonso,
Dra. J. Vaamonde, Dr. P. Martínez,
Dr. J. Duarte, Dr. I. Posada

A la pregunta planteada: ¿cuándo debemos iniciar el tratamiento?:

- ¿Si desde el momento del diagnóstico o más tarde?: todos los intervinientes indicaron que lo harían desde el inicio si se tuviera la certeza de que existe un fármaco neuroprotector. Unos creen que existe y otros no. Indicando que se debería de tratar lo no motor, y puede esperar el tratamiento de los síntomas motores si no hay interferencia en la vida del paciente.

- ¿Si existe incapacidad funcional/motora o psicológica?: la respuesta fue si, pero se recordó el coste económico: 60.000.000 euros año. 1/3 de dicha cantidad se lo lleva el tratamiento de la EP inicial. ¿Valorando también qué complicaciones le vamos a generar al paciente? Una opinión mayoritaria fue la de que se debe llegar a un acuerdo con el paciente valorando todos estos condicionantes.

- ¿Qué tipo de tratamiento?: neuroprotectores... sintomático...: debemos proteger no sólo las neuronas dopaminérgicas sino actuar en todos los niveles en los que se han descrito anomalías. Vuelve a repetirse la pregunta de ¿tenemos fármacos neuroprotectores?: hoy hay sólo evidencias.

- ¿Con los métodos que tenemos ahora podemos saber si un fármaco es neuroprotector?... Nos sirve de muy poco lo clínico, poco lo radiológico, otros... ¿test olfatorio?

- ¿Qué fármacos al inicio?:

A) IMAO B al inicio: tal vez si... por todo lo que se dijo a lo largo de la tarde.

B) L-dopa al inicio: sólo si el déficit motor lo requiere (¿> o < de 70 años?).

C) AD al inicio: más en los sujetos más jóvenes... con todo lo dicho previamente.

► **El paciente complicado: apomorfina**

Dr. A. Lees

Apomorfina fue sintetizada, procedente del opio, en Inglaterra por Samuel GEE. Fue Weil quien ya la recomendó en 1884 para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Y en tiempos más modernos fue J. Cotizas quien trabajó con apomorfina en 1969-1972.

Indicaciones

Periodos *off* refractarios, sobre todo antes de las comidas (para que puedan disfrutar de la misma), para evitar el dolor de los *off*, mejorar el sueño nocturno, trastornos miccionales en *off*, puede mejorar las discinesias, etc.

Los efectos positivos pueden mantenerse tanto subcutánea como en bomba durante más de 5 años. Como efectos secundarios locales: eritema, paniculitis, etc.

► **El paciente complicado: duodopa**

Dra. R. Yáñez

Comenzó su presentación justificando la utilización de duodopa por la necesidad de evitar complicaciones derivadas de absorción en tubo digestivo/píloro. Por la existencia de un transporte competitivo en la absorción intestinal y por las propias modificaciones inducidas por la barrera hematoencefálica.

La infusión enteral de dopamina viene avalada por los trabajos de: Sage (1988), Kurt (1993), Nutt (1997) y Stocchi (2005). En el año 1990, en Uppsala (Suecia), comienza a utilizarse por Bredberg (1993) y Nilsson (2001). Apareciendo los primeros trabajos sobre infusión duodenal de dopa en los que se observa: disminución de la variabilidad de los niveles, disminución de las fluctuaciones, aumento del tiempo *on*, etc.

Aplicada en cassettes de 2 gramos de dopa/500 mg carbidopa. Nos explicó la prueba inicial con sonda PEG hasta el estómago; dentro de esa sonda PEG va el catéter que llega hasta duodeno, y a su través se infunde.

Indicada en pacientes incapacitados totalmente y que no se pueda arreglar de otra forma terapéutica.

► **Estimulación cerebral profunda:**

12 años de experiencia

Dra. E. Moro

En la década de los 60, 70, 80 la diana fue el tálamo (Vim); en la década de los 90, el pálido; y finalizando esa década, y al comienzo de los 2000..., el núcleo subtalámico.

Actualmente buscamos nuevas dianas de ECP

en el Núcleo Pedúnculo Pontino (PPN), mejorando los pacientes su *freezing*, la UPDRS, la marcha, etc.

Realizó posteriormente una amplia revisión de diferentes patologías en las que se ha practicado ECP, como en las distonías (diana: pálido) o en los tics (diana: tálamo y globo pálido interno) o en otras enfermedades degenerativas, como la PSP.

Y finalmente habló del futuro, preguntándose: ¿cuándo hay que comenzar con ECP, pronto o tarde? ¿Hay que hacer en el futuro ECP PPN o STN o ambos? ¿En la distonía: STN y GPI o GPI y STN?

Sábado, 26 de mayo de 2007

Enfermedades por tripletes

Dra. A. Rojo

Los tripletes GAC o poliglutaminas representan zonas de nucleótidos que se repiten de forma normal o fisiológica o de forma patológica (pueden repetirse tripletes o quintupletes (Ej: SCA 10 o *mioclonus* báltico). También puede producirse la repetición de otros nucleótidos como las repeticiones AAG (ataxia de Friedreich), o asociadas al CrX (ataxia con temblor y deterioro cognitivo).

Los tripletes GAC o poliglutaminas tipo enfermedad de Huntington (EH) producen una alteración transcripcional o alteración del plegamiento y aclarado de determinadas proteínas. La huntingtina, cuando muta, produce fragmentos tóxicos que al llegar al núcleo producen cuerpos de inclusión y lo destruye, ¿o protege?

En las modificaciones proteicas influye: genotipo, fenotipo y ambiente. Y factores epigenéticos (factores propios celulares que permiten que se exprese un gen).

Revisión de la enfermedad de Huntington

- Con trastornos cognitivos: bradifrenia, alteración de la planificación, de la conceptualización, defecto de la planificación, etc... no depende del nº de tripletes.

- Porque hay una selectividad lesional córtico estriatal: por la vulnerabilidad neuronal del territorio al glutamato. El número de tripletes puede estar expandido más en unas muestras que en otras (más en mucosa lingual, menos en sangre, etc. (en el laboratorio se intenta frenar la expansión con doxici-

clina). Se intentan frenar las expansiones inyectando autoanticuerpos (virus, etc.) que intenten unirse a los fragmentos proteicos y evitar su expansión; o actuar contra las chaperonas, incrementar los mecanismos de defensa (déficit de BDNF).

- Los nuevos tratamientos: los resultados de los trasplantes estriatales de células fetales han sido un desastre. El levetiracetan para mejorar la corea, pero puede empeorar el parkinsonismo. En la rigidez: L-dopa y pramipexole. Antiepilépticos gabaérgicos, anticolinesterásicos. Otros fármacos mencionados son: CoQ, creatina, minociclina, cisteamina, etc.

Actualización en distonía

Dr. P. García Ruiz

De las distonías ocupacionales cada vez hay más tipos: distonía del cantante, o de la plegaria (rezador mahometano). Existe la distonía aislada de la pierna como forma idiopática que puede no progresar.

Hay gran heterogeneidad genética de la distonía parkinsonismo de comienzo rápido, que además puede fluctuar algo clínicamente a lo largo de la evolución, al contrario de esa forma estática que se describió al inicio.

Curiosidades

- La distonía que responde a la dopa (DRD) o enfermedad de Segawa (ciclohidrolasa deficiencia) produce distonía fluctuante + ataxia + alteraciones del sueño + trastorno obsesivo compulsivo.

- Las neuroferritinopatías producen corea o distonía que comienza en la edad adulta (4ª o 5ª década).

- Ojo a los aparentemente nuevos neurolépticos: aripiprazol, ziprasiona, escitalopran... que pueden producir distonías paroxísticas o tardías.

Neurofisiología en trastornos del movimiento

Dr. Valls

El temblor de un hemisferio sólo se inhibe al realizar un movimiento con la otra mano cuando se trata de un temblor psicógeno. En la EP el temblor aumenta al realizar un movimiento. Contralateral, lo mismo ocurre en el temblor esencial.

La estimulación cortical magnética se utiliza para la EP, y distonía principalmente... en AMS hay mayor retraso de transmisión que en la enfermedad de Parkinson.

Agenda

JULIO

- **Multidisciplinary care in Parkinson's disease and parkinsonism from science to practice - the 12th National Conference**

Ciudad: Londres (Reino Unido).
Fecha: 4 julio 2007.
Más información: http://www.mepltd.co.uk/conference_pd_2007.html

- **5th Annual Young-Onset Parkinson Network Conference**

Ciudad: Chicago, Illinois (USA).
Fecha: 5-7 julio 2007.
Más información: <http://www.parkinson.org/NET-COMMUNITY/Page.aspx?&pid=238&srcid=179>

- **I Reunión Anual de Neuroepidemiología**

Ciudad: Pedraza, Segovia (España).
Fecha: 7 julio 2007.
Más información: <http://www.sen.es/noticias/index.htm>

- **New Frontiers in Basic and Clinical research in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies**

Ciudad: Queensland (Australia).
Fecha: 8-9 julio 2007.
Más información: <http://www.movementdisorders.org/meetings>

- **Movement Disorders: Focus on the Thalamus and Basal Ganglia**

Ciudad: Sydney (Australia).
Fecha: 10-11 julio 2007.
Más información: <http://www.ibrosatellite.com>

- **1er congreso Psicogeriatría, demencias y enfermedad de Alzheimer de la República Dominicana**

Ciudad: Santo Domingo (República Dominicana).
Fecha: 11-13 julio 2007.
Más información: <http://www.1congresopsicogeriatriad.com>

- **Third Congress of the International Society for Vascular and Cognitive Disorders (VAS-COG)**

Ciudad: San Antonio, Texas (USA).
Fecha: 11-15 julio 2007.
Más información: <http://vas-cog.org/vas-cog2007/vas-cog-2007-link.html>

- **Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease**

Ciudad: Toronto (Canadá).
Fecha: 12-13 julio 2007.
Más información: www.movementdisorders.org/meetings/impulsecontrol07

- **IBRO World Congress of Neuroscience**

Ciudad: Melbourne (Australia).
Fecha: 12-17 julio 2007.
Más información: <http://www.ibro2007.org>

- **International Society for Posture and Gait Research. 18th International Conference**

Ciudad: Burlington, VT (USA).
Fecha: 14-18 julio 2007.
Más información: <http://ispgr.org/conferences/vermont-2007>

- **Motor Control**

Ciudad: Darwin (Australia).
Fecha: 18-20 julio 2007.
Más información: <http://www.movementdisorders.org/meetings>

- **First "Ramon y Cajal" French-Spanish Summer Course on Neurodegenerative Diseases. Topic: Basal Ganglia and Parkinson's disease**

Ciudad: París (Francia).
Fecha: 23-27 julio 2007.
Más información: <http://www.sen.es/agenda07.htm>

- **A Comprehensive Review of Movement Disorders for the Clinical Practitioner**

Ciudad: Aspen, CO (USA).
Fecha: 30 julio - 2 agosto 2007.
Más información: <http://www.columbiacme.org>

AGOSTO

- **21st Biennial Meeting of the International Society of Neurochemistry (ISN). American Society Neurochemistry Joint Meeting**

Ciudad: Cancún (México).
Fecha: 19-25 agosto 2007.
Más información: <http://www.isn-asn2007cancun.org.mx/index.html>

- **11th Congress of the European Federation of Neurological Societies**

Ciudad: Bruselas (Bélgica).
Fecha: 25-28 agosto 2007.
Más información: <http://www.efns.org/efns2007>

ENVÍO DE MANUSCRITOS

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

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

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

SECCIONES DE LA REVISTA

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

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

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

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

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

PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

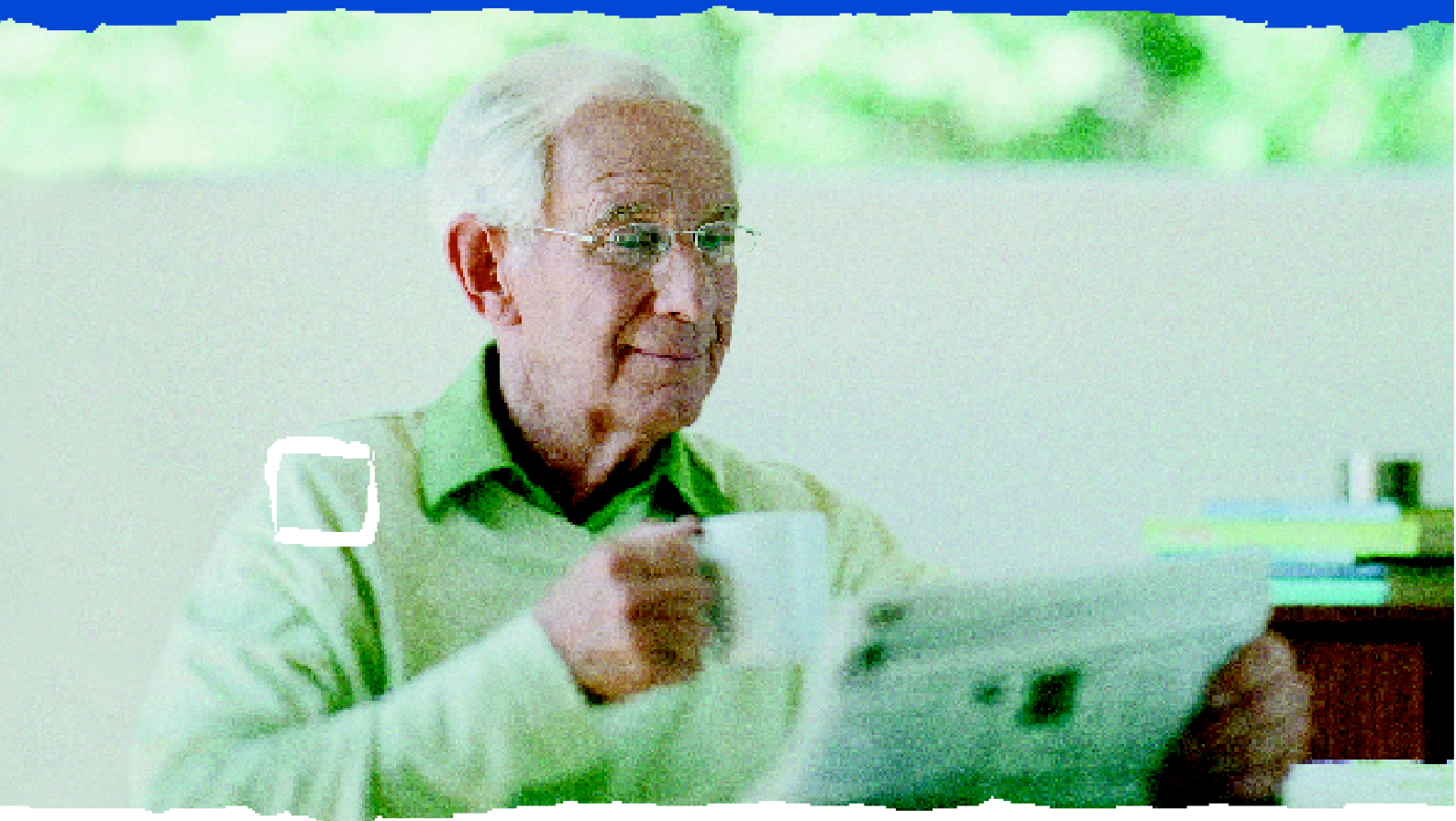
ILUSTRACIONES DIGITALES: si puede aportar las ilustraciones en formato digital, es recomendable utilizar formato bmp, jpg o tiff, con un mínimo de 300 puntos por pulgada.

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

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Neupro® 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h, 8 mg/24 h. **Parque transdérmico. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Neupro 2 mg/24 h **parque transdérmico:** Cada parche libera 2 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 10 cm² contiene 4,5 mg de rotigotina. Neupro 4 mg/24 h **parque transdérmico:** Cada parche libera 4 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 20 cm² contiene 9,0 mg de rotigotina. Neupro 6 mg/24 h **parque transdérmico:** Cada parche libera 6 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 30 cm² contiene 13,5 mg de rotigotina. Neupro 8 mg/24 h **parque transdérmico:** Cada parche libera 8 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 40 cm² contiene 18,0 mg de rotigotina. Para la lista completa de excipientes, ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Parque transdérmico. Parque fino de tipo matriz con forma cuadrada y esquinas redondeadas, compuesto por tres capas. La parte exterior de la capa cubradora es de color tostado y lleva impreso Neupro 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h u 8 mg/24 h. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Neupro está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia (es decir, sin L-dopa) o en combinación con levodopa, es decir, a lo largo de la enfermedad, durante los estadios finales, cuando se reduce el efecto de la levodopa o se vuelve incoherente y se producen fluctuaciones de su efecto terapéutico (fin de dosis o fluctuaciones "on-off"). **Posología y forma de administración.** Neupro se aplica una vez al día. El parche se debe aplicar aproximadamente a la misma hora todos los días y se deja sobre la piel durante 24 horas, para ser sustituido después por otro nuevo en otro lugar de aplicación diferente. Si el paciente se olvida de aplicarse el parche a su hora habitual, o si se desprende el parche, se debe aplicar otro parche nuevo para el resto del día. **Posología.** Las recomendaciones posológicas se basan en las dosis nominales. **Posología en pacientes con enfermedad de Parkinson en etapas iniciales:** La administración debe comenzar con una única dosis diaria de 2 mg/24 h, con incrementos semanales de 2 mg/24 h, pudiéndose alcanzar una dosis efectiva máxima de 8 mg/24 h. La dosis de 4 mg/24 h puede ser efectiva en algunos pacientes. En la mayoría de los casos la dosis efectiva se alcanza en 3 ó 4 semanas, con dosis de 6 mg/24 h u 8 mg/24 h, respectivamente. La dosis máxima es de 8 mg/24 h. **Posología en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada con fluctuaciones:** La administración debe comenzar con una dosis única diaria de 4 mg/24 h y después aumentarse en incrementos semanales de 2 mg/24 h hasta una dosis efectiva no superior a la dosis máxima de 16 mg/24 h. Una dosis de 4 mg/24 h ó 6 mg/24 h puede ser eficaz en algunos pacientes. Para la mayoría de los pacientes, la dosis efectiva se alcanza de 3 a 7 semanas, con dosis de 8 mg/24 h hasta una dosis máxima de 16 mg/24 h. En el caso de dosis mayores de 8 mg/24 h pueden usarse varios parches para alcanzar la dosis final, por ejemplo, se puede alcanzar la dosis de 10 mg/24 h combinando un parche de 6 mg/24 h y otro de 4 mg/24 h. El envase de inicio del tratamiento de Neupro contiene 4 envases diferentes (uno de cada concentración), cada uno con 7 parches, para las primeras cuatro semanas de tratamiento. En algunos casos no es necesario seguir todos los pasos siguientes, dependiendo de la respuesta del paciente, o pueden ser necesarias dosis mayores después de la semana 4, que no están incluidas en este envase. En el primer día de tratamiento el paciente comienza con Neupro 2 mg/24 h. Durante la segunda semana utiliza Neupro 4 mg/24 h. Durante la tercera semana utiliza Neupro 6 mg/24 h y durante la cuarta semana utiliza Neupro 8 mg/24 h. Los envases se presentan marcados con "Semana 1 (2, 3 o 4)". **Insuficiencia hepática y renal:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada ni en pacientes con insuficiencia renal leve o grave, incluso cuando precisa diálisis (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Niños y adolescentes:** Neupro no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Interrupción del tratamiento.** El tratamiento con Neupro debe retirarse gradualmente. La dosis diaria debe reducirse en 2 mg/24 h, preferentemente en días alternos, hasta la retirada completa de Neupro (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Forma de administración.** El parche debe aplicarse sobre la piel limpia, seca, intacta y sana en el abdomen, la zona del estómago, muslo, cadera, costado, hombro o parte superior del brazo. Se debe evitar la aplicación en la misma zona antes de 14 días. Neupro no debe aplicarse sobre piel enrojecida, irritada o dañada (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Uso y manipulación:** Cada parche se presenta envasado en un sobre y debe aplicarse directamente después de abrirlo. Se debe retirar la mitad de la cubierta protectora y aplicar el lado adherente sobre la piel, presionando firmemente. A continuación, se dobla el parche y se retira la segunda parte de la cubierta protectora, evitando tocar el lado adherente del parche. Después, se presionará firmemente el parche sobre la palma de la mano durante unos 20-30 segundos, para que se adhiera bien. Si el parche se desprende, aplique un parche nuevo para el resto del periodo de administración de 24 horas. No se debe cortar el parche en trozos. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Estudios de imagen por resonancia magnética o cardioversión (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Si un paciente no está suficientemente controlado durante el tratamiento con rotigotina, el cambio a otro agonista dopaminérgico puede proporcionar beneficios adicionales. La capa de acondicionamiento de Neupro contiene aluminio, por lo que se debe retirar el parche de Neupro para evitar quemaduras en la piel cuando el paciente se someta a un estudio de imagen por resonancia magnética (RM) o cardioversión. Los agonistas de la dopamina alteran la regulación sistémica de la presión arterial, por lo que pueden provocar hipotensión postural u ortostática. Estos episodios también han aparecido durante el tratamiento con Neupro, si bien con una incidencia similar a la de los pacientes tratados con placebo. Asimismo, se han descrito síncope asociados a Neupro, aunque con una tasa similar a la de los pacientes tratados con placebo. Se recomienda vigilar la presión arterial, en especial al comienzo del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión ortostática relacionado con el tratamiento dopaminérgico. El tratamiento con Neupro se ha asociado a somnolencia y episodios de inicio repentino del sueño, en particular en pacientes con enfermedad de Parkinson. El inicio repentino del sueño puede aparecer durante las actividades cotidianas, a veces sin signos previos de aviso. El médico responsable deberá reevaluar continuamente la aparición de somnolencia o adormecimiento, ya que los pacientes no reconocen su presencia hasta que se les interroga directamente. En este caso, se podría plantear disminuir la dosis o terminar el tratamiento. Asimismo, en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para la enfermedad de Parkinson, incluyendo Neupro se han descrito juego patológico, aumento de la libido e hipersexualidad. Aunque no en el tratamiento con Neupro, tras la retirada brusca del tratamiento dopaminérgico se han descrito síntomas indicativos de un síndrome neuroleptico maligno. Por lo tanto, se recomienda ir disminuyendo gradualmente el tratamiento (ver sección "Posología y forma de administración"). Se ha descrito la aparición de alucinaciones, por lo que los pacientes deben ser informados al respecto. **Complicaciones fibróticas:** En algunos pacientes tratados con fármacos dopaminérgicos derivados de la ergotamina se han descrito casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatía cardíaca. Aunque estas complicaciones pueden desaparecer cuando se interrumpe la administración del fármaco, la resolución no siempre es completa. Si bien parece que estas reacciones adversas están relacionadas con la estructura ergolina de estos compuestos, se desconoce si hay otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergotamina que también los produzcan. No se debe administrar neurolepticos como antieméticos a pacientes tratados con agonistas de la dopamina (ver también sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Se recomienda la monitorización oftalmológica a intervalos periódicos o si aparecen problemas de visión. No debe aplicarse calor externo (luz solar excesiva, compresas calientes y otras fuentes de calor, como la sauna o un baño caliente) en la zona del parche. Pueden producirse reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, habitualmente leves o moderadas. Se recomienda rotar el lugar de aplicación cada día (p. ej., desde el lado derecho al lado izquierdo y desde la parte superior del cuerpo a la inferior). Se debe evitar usar la misma zona antes de 14 días. Se debe realizar un estudio del balance riesgo-beneficio si aparecen reacciones en el lugar de aplicación que duren más de algunos días o que sean persistentes, si aumenta su intensidad o si la reacción cutánea se extiende fuera del lugar de aplicación. Si se produce un exantema cutáneo o irritación debido al sistema transdérmico, se debe evitar la exposición a la luz solar directa hasta que cure la piel. La exposición podría provocar cambios de coloración cutánea. Se debe interrumpir el uso de Neupro si se observa una reacción cutánea generalizada (p. ej., exantema alérgico de tipo eritematoso, macular o papular o prurito) asociada al uso de emparejamiento de la insuficiencia hepática se debe disminuir la dosis. Durante el emparejamiento agudo de la función renal también se puede producir una acumulación inesperada de las concentraciones de rotigotina (ver sección "Posología y forma de administración"). La incidencia de algunas reacciones adversas dopaminérgicas, como alucinaciones, discinesia y edema periférico es, generalmente, mayor cuando se administra en combinación con L-dopa, lo que debe ser tenido en cuenta cuando se prescriba rotigotina. En estudios clínicos, las tasas específicas de 6 meses de edema periférico permanecieron alrededor del 4% durante todo el periodo de observación de hasta 36 meses. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Como rotigotina es un agonista dopaminérgico, se supone que los antagonistas dopaminérgicos como los neurolepticos (p. ej., las fenotiazinas, butirofenonas o tioxantenos) o metoclopramida disminuyen la eficacia de Neupro, por lo que debería evitarse su administración simultánea. Debido a los posibles efectos aditivos, se deben tomar precauciones durante el tratamiento con sedantes u otros depresores del SNC (sistema nervioso central) (p. ej., benzodiazepinas, antipsicóticos o antidepresivos) o al tomar alcohol junto a rotigotina. No se ha investigado la administración simultánea de principios activos inductores enzimáticos (como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o hipérico). La administración simultánea de L-dopa y carbidopa con rotigotina no afectó a la farmacocinética de rotigotina, y la administración de rotigotina no afectó a la farmacocinética de L-dopa y carbidopa. La administración de Neupro puede potenciar la reacción adversa dopaminérgica de L-dopa y provocar o exacerbar una discinesia preexistente, como se describe con otros agonistas dopaminérgicos. **Embarazo y lactancia.** No hay datos suficientes en relación con la administración de Neupro a embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos teratogénicos en ratas y conejos, pero se ha observado toxicidad embrionaria en ratas y ratones a dosis tóxicas en la madre. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Rotigotina no se debe usar durante el embarazo. Como rotigotina disminuye la secreción de prolactina en el ser humano, se espera la inhibición de la lactancia. En los estudios con ratas se ha demostrado que rotigotina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a la ausencia de datos en el ser humano, se debe interrumpir la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Rotigotina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con rotigotina que presenten somnolencia y/o episodios de inicio repentino del sueño que se abstengan de conducir o participar en actividades (p. ej., manejo de máquinas) en las que la reducción del estado de alerta pueda suponer un riesgo de lesión grave o muerte para ellos o para los demás, hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido (ver también las secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Reacciones adversas.** A partir del análisis de los estudios clínicos controlados con placebo, en los que se incluyeron 1083 pacientes tratados con Neupro y 508 tratados con placebo, se calculó que el 73,0% de los pacientes tratados con Neupro y el 56,3% de los tratados con placebo presentaron al menos una reacción adversa. Al comienzo del tratamiento pueden presentarse reacciones adversas dopaminérgicas como náuseas y vómitos, que suelen ser leves o moderadas y transitorias aunque continúe el tratamiento. Las reacciones adversas (RA) descritas en más del 10% de los pacientes tratados con Neupro parche transdérmico son náuseas, mareos, sopor y reacciones en el lugar de aplicación. En los estudios en los que se rotó el lugar de aplicación como está indicado en las instrucciones incluidas en el RCP y en el prospecto del envase, el 35,7% de los 830 pacientes el tratamiento con Neupro. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia. A continuación se incluyen las reacciones adversas de todos los estudios realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson. Las reacciones adversas se presentan por órganos y sistemas según MedDRA y las frecuencias se definen como: muy frecuentes: (≥1/10), frecuentes: (≥1/100, <1/10), poco frecuentes: (≥1/1000, <1/100) y raras: (≥1/10000, <1/1000). **Trastornos del sistema inmunológico.** Poco frecuente: hipersensibilidad. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Poco frecuentes: anorexia, pérdida del apetito. **Trastornos psiquiátricos.** Frecuentes: trastornos de la percepción* (alucinaciones*, alucinaciones visuales*, alucinaciones auditivas, ilusiones) estado confusional, sueño anormal*, insomnio*. Poco frecuentes: crisis de sueño*, trastorno psicótico (incluyendo psicosis paranoide), trastornos compulsivos (incluyendo el juego patológico, actos compulsivos), aumento de la libido (incluyendo hipersexualidad), ansiedad, trastorno del sueño*, pesadillas, desorientación. **Trastornos del sistema nervioso.** Muy frecuentes: somnolencia*, mareos*. Frecuentes: discinesia*, mareos posturales, cefalea*. Poco frecuentes: síncope, síncope vasovagal, distonía, hipersomnia, letargo, trastorno de la atención, pérdida de memoria, parestesia, disgeusia, trastorno del equilibrio, temblor. Raras: convulsiones, pérdida de conciencia. **Trastornos oculares** (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Poco frecuentes: trastornos visuales, fotopsia, visión borrosa. **Trastornos del oído y del laberinto.** Poco frecuentes: vértigo (incluyendo posicional). **Trastornos cardíacos.** Poco frecuentes: fibrilación auricular, aumento de la frecuencia cardíaca, palpitaciones. Raras: taquicardia supraventricular. **Trastornos vasculares.** Frecuentes: hipotensión ortostática (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Poco frecuentes: hipertensión*, hipotensión. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Poco frecuentes: tos, hipo*, disnea. **Trastornos gastrointestinales.** Muy frecuentes: náuseas*. Frecuentes: vómitos*, diarrea*, estreñimiento*, dispepsia*, sequedad de boca*. Poco frecuentes: dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal alto), molestias gástricas. **Trastornos hepatobiliares.** Frecuentes: aumento de enzimas hepáticas (GGT, GPT y GOT). **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Frecuentes: exantema (incluyendo exantema alérgico, exantemamacular, erupción) (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo") eritema*, prurito, hiperhidrosis*. Poco frecuentes: prurito generalizado, dermatitis de contacto, irritación cutánea. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Poco frecuente: tumefacción articular. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** Poco frecuente: disfunción eréctil. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Muy frecuentes: reacciones en el lugar de aplicación* (incluyendo eritema*, prurito*, irritación*, sensación de quemazón*, dermatitis*), inflamación, pápulas, vesículas, ampollas, dolor. **Hipersensibilidad** (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Frecuentes: edema periférico*, problemas de astenia* (incluyendo cansancio*, astenia, malestar), descenso de peso. Poco frecuentes: anomalías de la marcha*, sensación de anomalía, aumento de peso*. **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.** Frecuentes: caídas. *En estudios controlados con placebo combinados estas reacciones adversas han sido al menos un 1% más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo. [†] Término de alto nivel. El uso de Neupro se ha asociado a somnolencia, incluyendo somnolencia diurna excesiva y episodios de inicio súbito de sueño. En casos aislados, el "inicio súbito del sueño" se produjo mientras se conducía un vehículo, provocándose accidentes de tráfico. Ver también secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e "Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas". En los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para la enfermedad de Parkinson, incluyendo Neupro se han descrito signos de juego patológico, aumento de la libido e hipersexualidad, generalmente reversible tras una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. **Sobredosis.** Las reacciones adversas más probables serían las relacionadas con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, como náuseas, vómitos, hipotensión, movimientos involuntarios, alucinaciones, confusión, convulsiones y otros signos de estimulación dopaminérgica central. No hay antídoto conocido para la sobredosis de los agonistas dopaminérgicos. Si se sospecha sobredosis, se deben retirar inmediatamente los parches del paciente, después de lo cual disminuyen las concentraciones de rotigotina. Antes de interrumpir completamente el tratamiento con rotigotina ver sección "Posología y forma de administración". Se debe vigilar estrechamente la frecuencia y el ritmo cardíacos y la presión arterial. Como la rotigotina se usa a proteínas en más del 90%, la diálisis no parece ser útil. El tratamiento de la sobredosis puede requerir medidas de soporte general para mantener las constantes vitales. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Capa cubradora: Lámina de políester, siliconizada, aluminizada y coloreada con una capa de pigmento (dióxido de titanio (E171), pigmento amarillo 95 y pigmento rojo red 166) e impresa (pigmento rojo 144, pigmento amarillo 95 y pigmento negro 7). **Matriz autoadhesiva:** Poli (dimetilsiloxano, trimetilsilil silicato) copolimerizado, Povidona K90, Metabisulfito sódico (E223), Palmitato de ascorbilo (E304) y DL- α -tocoferol (E307). **Recubrimiento protector:** Lámina de políester transparente recubierta de fluoropolímero. **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 2 años. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el embalaje original. **Naturaleza y contenido del envase.** Sobre rasgable en un embalaje. Un lado está compuesto por un copolímero de etileno (capa más interna), una lámina de aluminio, una película de polietileno de baja densidad y papel; el otro lado está compuesto por polietileno (capa más interna), aluminio, copolímero de etileno y papel. El embalaje contiene 7, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ó 100 parches transdérmicos sellados individualmente en sobres. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. En envase de inicio del tratamiento contiene 28 parches transdérmicos en 4 embalajes, cada uno de ellos con 7 parches de 2 mg, 4 mg, 6 mg u 8 mg, sellados en sobres individuales. **Precauciones especiales de eliminación.** Una vez utilizado, el parche aún contiene principio activo. Después de retirarlo se debe plegar por la mitad, con los lados adhesivos hacia dentro de forma que la capa de la matriz no quede expuesta, introduciéndolo en el sobre original y después desechándolo fuera del alcance de los niños. La eliminación de los parches, tanto los utilizados como los no utilizados, se establecerá de acuerdo con las normativas locales o serán devueltos a la farmacia. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. SCHWARZ PHARMA Ltd.** Shannon, Irlanda. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** De EU/1/05/331/001 a EU/1/05/331/037. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN.** 15/02/2006. **P.V.P. IVA.** Neupro 2 mg/24 h, 7 parches: 40,21 €; Neupro 4 mg/24 h, 28 parches: 105,19 €; Neupro 6 mg/24 h, 28 parches: 136,74 €; Neupro 8 mg/24 h, 28 parches: 158,81 €; Neupro 2 mg/24 h + 4 mg/24 h + 6 mg/24 h + 8 mg/24 h, 7+7+7+7 parches: 128,87 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Neupro 4 mg/24 h, 6 mg/24 h y 8 mg/24 h, 28 parches, y Neupro 2 mg/24 h + 4 mg/24 h + 6 mg/24 h + 8 mg/24 h, 7+7+7+7 parches, incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, aportación reducida del beneficiario. Neupro 2 mg/24 h, 7 parches, no incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** Enero/2007.

Bibliografía: 1.- Ficha técnica de Neupro. 2.- Olivier Rascol, MD, PhD. Administración transdérmica de fármacos Dopaminérgicos. Neurology 2005;65 (Suppl 1): S1-S2. 3.- Ronald F.Pfeiffer, MD. Una nueva tecnología prometedora para la enfermedad de Parkinson. Neurology 2005;65 (Suppl 1): S6-S10. 4.- Braun M et al.; "Steady-state Pharmacokinetics of Rotigotine in patients with Early-Stage Parkinson's Disease"; 9th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Athens, Greece, September 17-20 (2005).

Un nuevo tratamiento para la enfermedad de Parkinson ha tomado forma



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

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

 **Neupro[®]**

El parche transdérmico.

El parche del Parkinson

EMPRESA
COLABORADORA CON:



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEUROLOGÍA

Patrocinador de los proyectos ELEP
y VIP del Consorcio Parkinson.

SCHWARZ
P H A R M A