REVISTA ESPAÑOLA DE

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Volumen I – Número 7 – Septiembre de 2007

Enfermedad de Wilson: actualización en genética, fisiopatología y tratamiento
Ángel Sesar, Begoña Ares, Alfonso Castro
Unidad de Trastornos del Movimiento.
Servicio de Neurología.
Hospital Clínico Universitario.
Santiago de Compostela (A Coruña).

Aspectos clínicos, mecanismos etiopatogénicos y estrategias terapéuticas en enfermedad de Huntington
Ana Rojo
Servicio de Neurología.
Hospital Mútua de Terrassa.
Terrassa (Barcelona).

Infusión de Duodopa® en la enfermedad de Parkinson
Rosa Yánez Baña
Servicio de Neurología.
Complejo Hospitalario de Ourense.
Ourense.

Distonía del trompetista
Esther Cancho García, José Chacón Peña, Yolanda Morgado Linares, Violeta Sánchez Sánchez, María Fernández Recio
Servicio de Neurología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

AGENDA DE CONGRESOS

GETM
Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento

Sociedad Española de Neurología

EDITA: Línea de Comunicación

Unidos
con la ciencia

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

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

www.ucb-group.com

El líder biofarmacéutico de la próxima generación

REVISTA ESPAÑOLA DE
TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Director

Luis Javier López del Val
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Comité editorial

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

Comité asesor

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

EDITA

Línea de Comunicación

C/ Concha Espina, 8 - 1º Dcha. 28036 Madrid. Teléfono: 91 411 00 32 - Fax: 91 411 01 46
E-mail: informacion@lineadecomunicacion.com
Depósito Legal: M-13448-2006 - ISSN: 1886-2268 - © 2007

VOLUMEN I – NÚMERO 7 – SEPTIEMBRE DE 2007

REVISTA ESPAÑOLA DE
TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

SUMARIO

Enfermedad de Wilson: actualización en genética, fisiopatología y tratamiento
Ángel Sesar, Begoña Ares, Alfonso Castro
Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela (A Coruña). 6

Aspectos clínicos, mecanismos etiopatogénicos y estrategias terapéuticas en enfermedad de Huntington
Ana Rojo
Servicio de Neurología. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa (Barcelona). 14

Infusión de Duodopa® en la enfermedad de Parkinson
Rosa Yánez Baña
Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense. 21

CASO CLÍNICO
Distonía del trompetista
Esther Cancho García, José Chacón Peña, Yolanda Morgado Linares, Violeta Sánchez Sánchez, María Fernández Recio
Servicio de Neurología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla. 26

AGENDA DE CONGRESOS 28

NORMAS DE PUBLICACIÓN 30

Vuelta a empezar...

Luis Javier López del Val

Qué difícil es el regreso y cómo se va haciendo más y más cuesta arriba volver al trabajo diario tras las merecidas vacaciones. Y sin quererlo hemos entrado ya en la última parte del año.

En un abrir y cerrar de ojos tendremos encima la reunión anual de la SEN y las próximas Navidades... Parece claro que quien así os escribe ya ha pasado la barrera de los …enta, porque dicen los sabios que a partir de esa década "los días no corren, sino que vuelan".

Pero no es importante que el tiempo pase rápido sino que sepamos vivir ilusionados, aprovechando todo lo científico y, por qué no, todo lo lúdico que pase a nuestro lado.

A lo largo de estos meses tendremos: la reunión sobre "Avances en la Enfermedad de Parkinson", que, dirigida por los Dres. M. Noya y A. Castro, se celebrará en La Toja los días 21 y 22 de septiembre 2007; y será organizada por la Fundación Neurológica Compostelana y el Servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Y ya, sin solución de continuidad, el XIV Curso Anual de Trastornos del Movimiento, a celebrar en San Sebastián los días 5 y 6 de octubre; y el I Congreso Iberoamericano sobre Enfermedad de Parkinson, dirigido por los Dres. Francisco Micheli y Charo Luquin, que se celebrará en Buenos Aires (Argentina) del 16 al 19 de octubre. Acabando las más importantes citas con la reunión y actividades ordinarias del GETM, a celebrar en Barcelona durante la Reunión Nacional de la SEN a finales de noviembre.

¡Uff! Vaya calendario, pero sin ninguna duda tremendamente atractivo y lleno de citas para poder aprender y crecer más científicamente.

Éste es el 8º número de la Revista Española de Trastornos del Movimiento (siete más el número cero). Vio la luz en febrero del 2006 y estamos acabando el 2007. Parece que los neurólogos empiezan a despertar y ya se deciden a enviar a la Revista sus propias experiencias en forma de revisiones, de originales o de casos clínicos de interés.

A través de estas líneas os animo a todos a seguir enviando vuestros trabajos, vuestros proyectos y vuestros resultados terapéuticos, para que el resto de los miembros del Grupo podamos aprender de ellos y disfrutar con ellos.

Vamos ya a por el número 8. Un abrazo a todos.

Enfermedad de Wilson: actualización en genética, fisiopatología y tratamiento

Ángel Sesar, Begoña Ares, Alfonso Castro
Unidad de Trastornos del Movimiento.
Servicio de Neurología.
Hospital Clínico Universitario.
Santiago de Compostela (A Coruña).

RESUMEN. El conocimiento sobre la genética y la fisiopatología de la enfermedad de Wilson ha aumentado notablemente en los últimos años. Estos nuevos datos aún no se han traducido en la aparición de nuevos tratamientos, pero sí en un replanteamiento de las indicaciones de los actuales. El trasplante hepático aún no se considera de elección en pacientes con síntomas preferentemente neurológicos.
Palabras clave: enfermedad de Wilson, genética, metabolismo del cobre, tratamiento médico, fisiopatología, trasplante hepático.

ABSTRACT. Over the last few years new data about genetics and pathophysiology of Wilson's disease have arisen. These data have not meant the availability of new therapies. Nevertheless, different indications of the current drugs have been considered. Liver transplant is still not an option when neurological manifestations are predominant.
Key words: Wilson's disease, genetics, cupper metabolism, medical therapies, pathophysiology, liver transplant.

Correspondencia
Ángel Sesar
Servicio de Neurología – Hospital Clínico Universitario
Travesía da Choupana, s/n – 15706 Santiago de Compostela (A Coruña)
E-mail: asesari@medynet.com

La degeneración hepatolenticular fue descrita por Samuel Alexander Kinnier Wilson, neurólogo británico que trabajaba en Nacional Hospital del Londres, en 1912[1]. Es una enfermedad monogénica que se hereda de forma autosómica recesiva. La alteración genética se encuentra en el brazo largo del cromosoma 13, en el gen *ATP7B*, que codifica una ATPasa tipo P. Su defecto produce una alteración en la unión del cobre a la ceruloplasmina y en la excreción biliar de cobre, lo que provoca su acumulación en el hígado y, posteriormente, en otros órganos como el cerebro, riñón, esqueleto o córnea. La enfermedad afecta preferentemente al hígado y al sistema nervioso central. Es más frecuente en niños y adultos jóvenes y muy rara después de la sexta década.

Las manifestaciones clínicas son variables. Las más frecuentes son las hepáticas, neurológicas, psiquiátricas y oftalmológicas. Con menos frecuencia se observan síntomas hematológicos, renales, reumatológicos, dermatológicos, cardíacos o endocrinológicos. En niños predominan las manifestaciones hepáticas, y en adolescentes y adultos las neurológicas y psiquiátricas. El diagnóstico debe hacerse lo antes posible, pues la eficacia del tratamiento depende de la precocidad con que se administre.

Las manifestaciones neurológicas pertenecen en su mayoría a la esfera de los trastornos del movimiento. Esto se debe a la afectación preferente de los ganglios de la base. Se ha observado temblor, disartria, distonía, coreatetosis, parkinsonismo, ataxia, deterioro intelectual y, con menor frecuencia, crisis convulsivas.

El cuadro clínico puede ser difícil diferenciar de otros procesos neurológicos frecuentes como la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple o la distonía, dada la similitud de los síntomas. Algunas particularidades pueden hacer sospechar la enfermedad, tales como el temblor postural aleteante con brazos extendidos hacia los lados, la postura distónica con el brazo detrás de la espalda o la pseudosonrisa permanente, denominada *risa sardónica*. Casi la totalidad de los pacientes cursan con temblor y disartria. La distonía es muy frecuente e importante en la enfermedad. No hay que olvidar que manifestaciones menos frecuentes como la ataxia, o las convulsiones, pueden ser muy evidentes en unos pocos casos.

Algunos pacientes comienzan con manifes-

taciones psiquiátricas, en ocasiones psicosis similares a la esquizofrenia. Es muy importante tener en cuenta la enfermedad de Wilson en el diagnóstico diferencial de la esquizofrenia. El error puede prolongarse al atribuir al tratamiento de la presunta esquizofrenia los trastornos del movimiento que pueden aparecer en la enfermedad de Wilson.

Pese al avance en el conocimiento de los mecanismos patogénicos de la enfermedad, sigue sin existir un marcador biológico, salvo el estudio genético, difícil de llevar a cabo por el enorme número de mutaciones causales. Por otra parte, las manifestaciones clínicas iniciales pueden ser muy inespecíficas, lo que dificulta aun más el correcto diagnóstico, con el consiguiente retraso en la administración del tratamiento apropiado. Algunos datos[2] que deben llevar a descartar la enfermedad de Wilson son:

1.- Enfermedad hepática en menores de 40 años, sobre todo si la serología viral es negativa, hay cirrosis o fallo hepático agudo.

2.- Cualquier trastorno del movimiento, incluyendo ataxia, en un paciente menor de 40 años, o incluso de 50.

3.- Alteraciones del comportamiento en menores de 40 años.

El diagnóstico se realiza mediante un conjunto de datos clínicos y paraclínicos. Los procedimientos empleados son: visualización del anillo de Kayser-Fleischer, determinación de la concentración de la ceruloplasmina sérica y del cobre libre en plasma, excreción de cobre en orina, concentración de cobre en tejido hepático, determinación de la capacidad de incorporación de cobre radiactivo a la ceruloplasmina y análisis de ADN (Tabla I).

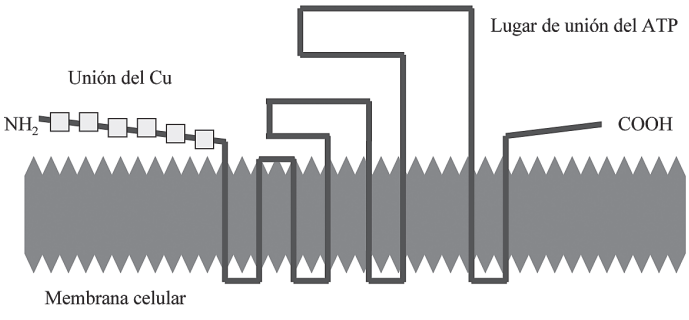
El anillo de Kayser-Fleischer es el signo diagnóstico más importante de la enfermedad de Wilson. Está presente en casi el 100% de los pacientes con manifestaciones clínicas extrahepáticas, aunque puede no aparecer si la enfermedad se limita al hígado[3]. Este anillo es habitualmente de color dorado o marrón verdoso y está localizado alrededor del limbo de la córnea. Consiste en un depósito granular de cobre en la membrana de Descemet[4]. Casi siempre es bilateral, pero ocasionalmente puede ser unilateral[5].

En los últimos años el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad de Wilson, de las alteraciones genéticas de la enfermedad y del metabolismo del cobre en condiciones fisiológicas ha experimentado un gran avance que ha permitido una mejor caracterización de la enfermedad. Por otra parte, aunque el tratamiento médico disponible no ha variado, hay una tendencia al cambio en las indicaciones de cada uno de los fármacos. Finalmente, la generalización del

TABLA I **Enfermedad de Wilson. Pruebas diagnósticas**

- Exploración del anillo de Kayser-Fleischer con la lámpara de hendidura.
- Concentración de ceruloplasmina menor de 200 mg/L.
- Cobre libre en plasma mayor de 0,10 mg/L (1,6 µmol/L).
- Excreción de cobre en orina de 24 horas mayor de 0,10 mg (1,6 µmol).
- Concentración de cobre en tejido hepático mayor de 250 mcg/g tejido seco.
- Disminución de la incorporación de cobre radiactivo a la ceruloplasmina.
- Análisis de ADN.

FIGURA 1



Esquema de la proteína ATPasa tipo P transportadora de cobre. Obsérvense los 6 lugares de unión al cobre y los dominios transmembrana.

trasplante hepático para el tratamiento de otras enfermedades que afectan al hígado, ha hecho que algunos autores se planteen la conveniencia de aplicarlo a la enfermedad de Wilson.

A continuación se exponen con más detalle los últimos avances en la genética, la fisiopatología y el tratamiento de la enfermedad.

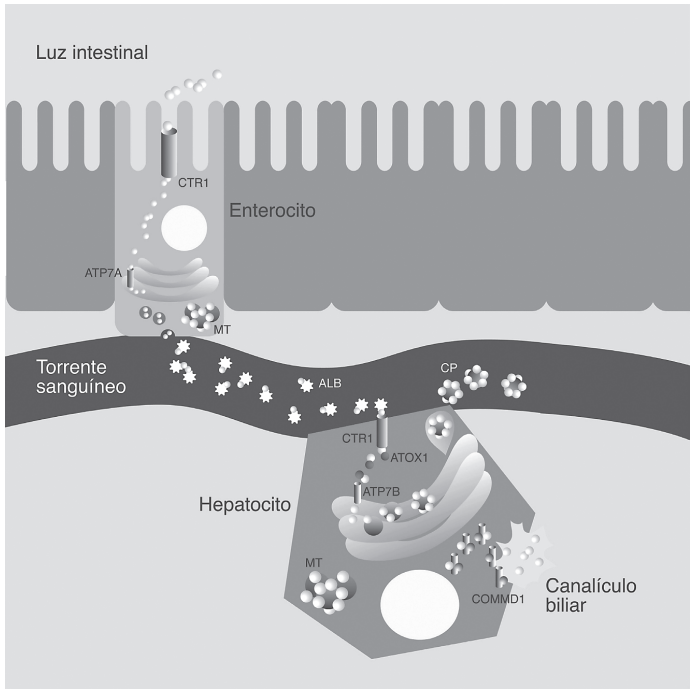
Genética

El gen alterado, llamado *ATP7B*[6], se encuentra en el brazo largo del cromosoma 13[7], próximo al gen de la esterasa D y al del retinoblastoma, en la región 13q14.3[8]. Consta de 21 exones de entre 77 y 2.355 pares de bases[6].

El producto del gen es una ATPasa tipo P transportadora de cobre[8, 9], perteneciente a una familia de proteínas que utilizan ATP para el transporte intracelular de cationes. Consta de 6 a 10 dominios transmembrana y de 6 sitios de unión para el cobre[10] (Figura 1). Esta proteína guarda gran similitud con la codificada por el gen alterado en la enfermedad de Menkes (en la que también hay un trastorno del metabolismo del cobre). Ambas son las únicas ATPasas transportadoras de cobre en las células eucariotas.

Se han descrito más de 300 mutaciones distintas del gen *ATP7B*[3]. La mayor parte de ellas son poco frecuentes. Un paciente que padezca la enfermedad puede ser homocigoto para la misma mutación o poseer un par de alelos con dos

FIGURA 2



Transporte y metabolismo del cobre (explicación en el texto). MT: metalotioneína. ALB: albúmina. CO: eruloplasmina.

mutaciones diferentes (heterocigotos compuestos).

Una mutación puede anular la función del gen o permitirle sintetizar una proteína defectuosa que conserve parte de su actividad[11, 12]. Existe una cierta relación entre la función residual de la proteína sintetizada y el fenotipo de la enfermedad (edad de comienzo, gravedad de las manifestaciones, predominio neurológico o hepático). Por ejemplo, los pacientes homocigotos para la mutación H714Q desarrollan la enfermedad hacia los 20 años, con síntomas predominantemente neurológicos; los heterocigotos para el gen lo hacen a los 17 años, con síntomas neurológicos o hepáticos[13]. Los pacientes homocigotos para la mutación His1069Gln manifiestan síntomas, predominantemente neurológicos, a los 24 años[12].

Los portadores heterocigotos del gen no desarrollan la enfermedad ni requieren tratamiento específico, pero pueden mostrar leves alteraciones en el metabolismo del cobre[14, 15].

Metabolismo del cobre. Patogenia de la enfermedad

El cobre es un oligoelemento esencial. Forma parte de numerosas proteínas (ceruloplasmina, dopamina β-hidroxilasa, monoaminooxidasa, citocromo c oxidasa, superóxido dismutasa). Actúa en procesos como la oxidación mitocondrial, formación de melanina, neutralización de radicales de oxígeno y unión de colágeno y elastina[16].

En condiciones normales la ingesta diaria es de 1 a 2 mg, de los que aproximadamente 0,6 mg se absorben en la parte alta del tracto intestinal. El cobre entra en el enterocito mediante la proteína CTR1 (transportador de cobre 1)[17]. Una vez dentro, parte se une a la metalotioneína, proteína cuya síntesis estimula[18]. A su vez, la metalotioneína bloquea la absorción del cobre.

La metalotioneína se encuentra también en el hígado, riñón y células de la glía (ver más adelante). Establece uniones fuertes con el cobre y desempeña un papel clave en su almacenamiento y destoxificación, evitando el daño tisular[10, 18].

La ATPasa defectuosa en la enfermedad de Menkes, codificada por el gen *ATP7A*, también interviene en el almacenamiento del cobre en el aparato del Golgi del enterocito[3, 19].

Del enterocito, el cobre se libera al plasma, lugar en que es captado por la albúmina e histidina, con las que forma uniones débiles. La mayor parte del cobre así transportado pasa al hepatocito, donde entra mediante la CTR1, proteína situada en la parte sinusoidal del hepatocito. Dentro de la célula, la proteína ATP7B se encuentra en la membrana del aparato de Golgi. El cobre se une a esta proteína con la ayuda de una chaperona específica denominada ATOX1. La ATP7B facilita la introducción del cobre en el aparato de Golgi, donde se une a la apoceruloplasmina, transformándola en holoceruloplasmina, que es la forma activa que pasa a la circulación, donde constituye el 95% del cobre circulante. Cada molécula de ceruloplasmina se une a seis átomos de cobre[20]. La ceruloplasmina interviene en la movilización de los depósitos de hierro y en la protección celular contra la oxidación[3]. El exceso de cobre se almacena en el citoplasma unido a la metalotioneína, cuya capacidad es limitada. Si el cobre supera la capacidad de la metalotioneína, el metal sobrante se elimina por la bilis. Mediante vesículas formadas en el aparato de Golgi, unidas a ATPA7B, el cobre alcanza el canalículo biliar y se incorpora a la bilis. Para este proceso es necesario el concurso de la proteína COMMD1[3, 11].

Aproximadamente, el 40% del cobre absorbido se excreta por la vía biliar. El resto del cobre se pierde por la piel y el sudor[22]. Una mínima fracción (1%) se filtra por el riñón. En la Figura 2 se muestra un esquema del metabolismo del cobre.

A la ceruloplasmina se le atribuía el papel de proteína transportadora de cobre del hígado a los tejidos. Esta idea quedó invalidada cuando se demostró que los pacientes afectos de acerulo-

plasminemia, un trastorno en que se altera la síntesis de ceruloplasmina, mostraban en los tejidos una cantidad normal de cobre. No se ha identificado una proteína sérica cuyo papel primario sea el transporte del cobre. Es probable que el cobre unido a la albúmina o a la histidina sea el que llegue a todos los tejidos, además de al hígado[23].

Además de formar parte de enzimas como la citocromo oxidasa, la superóxido dismutasa o la dopa β-descarboxilasa, el cobre desempeña otros papeles en la función del sistema nervioso, que aún no se conocen con exactitud. Se ha relacionado con los mecanismos excitatorios dependientes de los receptores glutamatérgicos NMDA[24]. También se han descrito lugares de unión para el cobre en las proteínas priónica (PrP) y precursora del amiloide (APP)[25].

En la enfermedad de Wilson hay una alteración de la ATP7B, lo que da lugar a un déficit de la excreción biliar del cobre y de la formación de ceruloplasmina.

El mecanismo de absorción del cobre en el intestino está conservado. El déficit de ceruloplasmina y de excreción biliar provocan que el cobre se almacene en el hígado y pase al plasma, donde se une a la albúmina de forma débil. Parte del cobre circulante en exceso se elimina por el riñón. Esta cantidad no es, sin embargo, suficiente para compensar la deficiencia de excreción biliar. El resto permanece en el plasma, donde puede provocar crisis hemolíticas[26], o se incorpora a diversos tejidos (sistema nervioso, riñón, córnea, piel, huesos), en los que resulta tóxico.

El exceso de cobre en los tejidos hace que aumenten los radicales libres (hidroxilo y superóxido), lo que da lugar a muerte celular, hemólisis y hepatotoxicidad[16, 26]. Los grupos sulfhidrilo de las proteínas de membrana reducen el ion cobre a su forma cuprosa (Cu^{+}), muy inestable. Rápidamente reacciona con el oxígeno para dar ion cúprico (Cu^{++}) y radicales superóxido. Estos, mediante una reacción de peroxidación, se unen a los fosfolípidos de la membrana plasmática celular, mitocondria, peroxisomas y lisosomas, provocando destrucción celular.

Para explicar las alteraciones tisulares en el sistema nervioso central, Hoogenraad[16] propone que el exceso de cobre da lugar a un aumento de la síntesis de metalotioneína por parte de los astrocitos protoplásmicos, tras lo que estas células degeneran. La acumulación de cobre en el SNC también provoca la autooxidación de la dopamina. Finalmente el aumento de cobre dentro de la célula hace que se inhiba la síntesis de proteínas[16].

En las enfermedades degenerativas del sistema nervioso se han descrito dos proteínas que se unen al cobre: la proteína precursora del amiloide (APP) y la proteína priónica (PrP). En el primer caso, la APP presenta un dominio que se une al cobre (CuBD), similar al de las chaperonas del cobre[27].

Los trastornos celulares consecuencia del exceso de cobre son reversibles siempre que la enfermedad se diagnostique en estadios iniciales. La administración temprana de la terapia permite que se pongan en marcha los mecanismos de reparación para recuperar la función celular.

Tratamiento

Tanto los pacientes sintomáticos como los asintomáticos requieren tratamiento durante toda su vida. Con la terapia adecuada los enfermos asintomáticos permanecen sin síntomas y la mayoría de los sintomáticos tienen una mejoría parcial o total de su enfermedad.

El tratamiento de la enfermedad de Wilson puede hacerse de varias formas, con agentes farmacológicos o trasplante hepático. La finalidad del tratamiento consiste en prevenir o disminuir los efectos tóxicos del exceso de cobre, mediante la excreción y bloqueo de la absorción del cobre y normalización del exceso del cobre no ligado.

Existen algunos problemas a la hora de recomendar uno u otro tratamiento. Por un lado, la mayoría de los tratamientos se han ensayado de forma empírica y no mediante estudios aleatorizados doble ciego[3], por otra parte, cualquiera de los tratamientos disponibles en la actualidad puede dar lugar a un deterioro de la función neurológica (ver más adelante).

Agentes que bloquean la absorción del cobre

Cinc

En la actualidad se recomienda como tratamiento a largo plazo tras la utilización de un agente quelante y en pacientes presintomáticos[26]. El cinc actúa directamente inhibiendo la absorción del cobre intestinal o mediante la inducción de la síntesis de metalotioneína en los enterocitos, proteína que tiene una alta afinidad para ligar cobre (ver patogenia). Posteriormente, de 3 a 6 días después, el cobre es eliminado por las heces al desprenderse la mucosa intestinal[28].

El acetato de cinc se administra por vía oral en tabletas o en forma líquida, una hora antes o una hora después de las comidas, en tres o cinco tomas al día. La dosis total oscila entre 150 a 250 mg/día. Se sugiere administrar cuatro dosis de 25 mg y una última nocturna de 50 mg. Otra manera práctica de administrarlo es con tomas de 50 mg tres vedes al día. La dosis de sulfato de cinc reco-

mendada es de 200 a 300 mg tres veces al día, y se administra siempre fuera de las comidas.

Una de las ventajas del tratamiento con cinc es su menor toxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes son las gastrointestinales, sobre todo ardor intestinal, menos intenso con el acetato de cinc. Otro efecto secundario es la anemia microcítica, debido a la interferencia con el metabolismo del hierro[29]. Raramente produce empeoramiento de la sintomatología neurológica. Puede utilizarse en mujeres embarazadas, aunque debe considerarse la disminución de la dosis.

Agentes que bloquean la absorción de cobre y lo eliminan de los tejidos

Tetratiomolibdato

El tetratiomolibdato de amonio se descubrió como resultado de ciertas observaciones en rumiantes. Cuando éstos ingieren pastos con molibdeno se producen síndromes de deficiencia de cobre. Su mecanismo de acción es doble: cuando se ingiere con las comidas, en la luz intestinal disminuye la absorción del cobre uniéndose al cobre y a las proteínas de la dieta; dado fuera de las comidas, forma en el plasma complejos con el cobre y la albúmina en la sangre, movilizando el cobre de los tejidos[30]. Estos complejos, no tóxicos, entran en el hepatocito y se eliminan por la bilis[31].

Este tratamiento se ha propuesto como terapia inicial de la enfermedad de Wilson y en aquellos pacientes con déficit neurológico agudo[2, 32] debido a su rapidez de acción. En un ensayo clínico aleatorizado contra trientine, en ambos grupos en combinación con cinc, se observó que de los 23 pacientes tratados con tetratiomolibdato, sólo uno sufrió deterioro neurológico, frente a cinco de 25 en el grupo del trientine. Otros tres pacientes del primer grupo sufrieron anemia o leucopenia, reversibles[33].

La dosis recomendada es de 2 a 3 mg/kg/día en seis dosis, tres con las comidas para obtener un efecto bloqueante en la luz intestinal. Presenta pocos efectos secundarios. Se han descrito en dos casos depresión de la médula ósea[32]. También se ha visto en ratas que puede interferir en el crecimiento óseo, por lo que se recomienda precaución en niños y adolescentes[34].

Agentes quelantes

Trientine

El dihidrocloruro de trietilentetramina moviliza el cobre y aumenta su eliminación por la orina. Asimismo, puede disminuir la absorción intestinal del cobre[35].

El trientine se administra por vía oral, entre 750 y 2.000 mg por día, divididos en tres dosis. Los alimentos dificultan su absorción intestinal, por lo que se debe tomar con el estómago vacío. El trientine es menos tóxico que la penicilamina; sin embargo se ha descrito lupus eritematoso[20] y anemia sideroblástica en un paciente tratado a largo plazo[36]. En dos casos se ha observado un empeoramiento de los síntomas neurológicos cuando se ha iniciado tratamiento con trientine[37]. En animales se ha observado que el trientine es teratogénico[38].

Penicilamina

Es un derivado del aminoácido dimetilcisteína hallado inicialmente en la orina de los pacientes que están tomando penicilina. Moviliza el cobre formando complejos penicilamina-cobre que son excretados por la orina. Otro mecanismo de acción es la posible inducción de la síntesis de metalotioneína en el hígado (ver patogenia), proteína que liga el cobre formando un complejo no tóxico[39]. El beneficio clínico puede ser rápido, pero en algunos casos se produce entre los tres o seis meses[40].

La dosis inicial de penicilamina es de 1 gr diario dividido en cuatro dosis (250 mg cada 6 h) o en 2 dosis de 0,5 g. Debe administrarse 30 ó 45 minutos antes o dos horas después de cada comida. Si se produce un empeoramiento de los síntomas neurológicos debe reducirse la dosis a 250 mg por día con aumento gradual a razón de 250 mg cada cuatro días o incluso semanas, hasta llegar a una eliminación de 2 mg de cobre en orina en 24 horas. A los pacientes sin síntomas neurológicos se les pueden dar dosis de 3-4 gr por día durante breves períodos de tiempo. Debido al efecto antipiridoxina de la penicilamina debe administrarse piridoxina oral entre 25 y 50 mg al día[41]. En niños la dosis diaria de penicilamina es de 20 mg/kg de peso día[20].

Los efectos secundarios de la administración de penicilamina son frecuentes. Entre la primera y tercera semana de tratamiento, aproximadamente el 20% de los pacientes desarrollan una reacción de hipersensibilidad, que se caracteriza por fiebre, erupción maculopapular generalizada y linfadenopatía. Es necesario el tratamiento con corticoesteroides y la supresión temporal del fármaco[42]. Posteriormente puede introducirse la penicilamina a dosis bajas a razón de 250 mg/día e incrementarla gradualmente hasta 1gramo diario en un período de un mes, con reducción paulatina de los corticoesteroides. Con menos frecuencia se puede producir aplasia de la médula ósea con granulocitopenia y trombocitopenia. Otro efecto secundario precoz es el empeoramien-

to de los síntomas neurológicos, como son la anartria, afonía, distonía, temblor, incontinencia esfinteriana o la aparición de los síntomas neurológicos en pacientes asintomáticos. Este deterioro paradójico es atribuido a la movilización y redistribución del cobre, que da lugar a niveles elevados de cobre en sangre y en SNC. Su frecuencia es aproximadamente del 10% en pacientes con manifestaciones neurológicas[20]. Algunos autores recomiendan comenzar el tratamiento con dosis menores de 250 mg e ir aumentando 250 mg cada dos semanas hasta alcanzar la dosis deseada. Con esta pauta disminuyen los efectos secundarios, pero no se consiguen los efectos terapéuticos hasta pasado un tiempo[43].

Las reacciones adversas tardías al tratamiento con penicilamina ocurren entre el 3 y el 7% de casos[20, 14], generalmente después del primer año de tratamiento. Debido a que pueden ser graves, y comprometer la vida del paciente, es necesaria la revisión periódica del paciente durante toda su vida. Las más frecuentes son las reacciones dérmicas como la dermatopatía hemorrágica, elastosis perforante serpinginosa, pénfigo o lesiones penfigoides, liquen plano, estomatis aftosa y anafilaxis[20]. Otras reacciones tardías inducidas por la penicilamina son el síndrome nefrótico, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Goodpasture, miastenia gravis, depresión de los niveles de IgA, neuritis óptica, polineuropatía, epilepsia, aplasia de la médula ósea y artropatía[16]. Sólo el 2% interrumpen el tratamiento con penicilamina debido a reacciones adversas intolerables, una frecuencia menor que en el uso del fármaco para otros procesos como la cirrosis biliar primaria o la artritis reumatoide.

Los beneficios clínicos del tratamiento generalmente se aprecian durante los primeros tres meses, pero pueden tardar hasta seis meses e incluso un año. Generalmente se observa una disminución o desaparición del anillo de Kayser-Fleischer, pero no es un indicador terapéutico fiable, debido a que no siempre está presente y a que, a veces, no disminuye a pesar de una buena evolución clínica. Sin embargo, la disminución después del tratamiento es buen signo evolutivo. De igual forma que su reaparición es un dato de un inadecuado tratamiento.

La mejoría clínica con penicilamina es globalmente del 70%; es del 60% en los pacientes con enfermedad hepática, del 80% en los que presentan síntomas neurológicos y del 95% en los pacientes asintomáticos[16]. La supervivencia después de 15 años de tratamiento con penicilamina fue del 74%, menor que la esperada para un grupo similar en edad, sexo y distribución, que era del 99%[44].

TABLA II Propuesta de Brewer de tratamiento de la enfermedad de Wilson

Síntomas de presentación	Tratamiento
Neurológicos	Tetratiomolibdato
Psiquiátricos	Tetratiomolibdato
Hepáticos	Tientrine y cinc
Terapia de mantenimiento	**Tratamiento**
Tras terapia de choque	Cinc
Presintomáticos	Cinc
Embarazo	Cinc
Niños	Cinc

Situaciones especiales. El embarazo

El embarazo no produce empeoramiento de la enfermedad de Wilson, exceptuando las pacientes que presentan varices esofágicas, por el riesgo de hemorragia[45]. En pacientes sin tratamiento es raro un embarazo a término, mientras que las tratadas pueden tener un embarazo sin complicaciones[46]. Algunos autores[16] prefieren utilizar sulfato de cinc en mujeres embarazadas.

Recomendaciones terapéuticas

Como se ha indicado, la falta de ensayos clínicos aleatorizados hace que sea complicado establecer pautas y recomendaciones terapéuticas. Aunque la penicilamina sigue siendo el fármaco más empleado, algunos autores prefieren el tratamiento inicial con trientine[3]. Otros, incluso, recomiendan desterrar el uso de penicilamina[2], ya que consideran que hay alternativas igual de efectivas y menos tóxicas.

El cinc se recomienda en sujetos homocigotos asintomáticos, como terapia de mantenimiento, una vez corregido el exceso de cobre, como terapia añadida al agente quelante y en el embarazo[2, 3].

Pese a que no está comercializado, el tetratiomolibdato de amonio puede ser una buena opción, incluso como fármaco de elección en las formas neurológicas[2]. En España puede conseguirse como fármaco de uso compasivo.

En la Tabla II se exponen las recomendaciones de Brewer[2] para el tratamiento de la enfermedad de Wilson. Aunque no considera en ningún caso el tratamiento con penicilamina, este fármaco puede aplicarse como una segunda opción.

Si el tratamiento médico no es efectivo, especialmente en las formas de predominio neurológico, habitualmente por mala tolerabilidad, las

opciones terapéuticas se reducen notablemente. A continuación se trata la alternativa del trasplante hepático.

Trasplante hepático

El trasplante hepático representa un tratamiento curativo para la enfermedad de Wilson, si bien obliga a la toma continuada de inmunosupresores. El trasplante hepático está indicado en aquellos pacientes con fallo hepático fulminante y cirrosis hepática descompensada con hipertensión portal refractaria, coagulopatía, encefalopatía e ictericia, que no responden al tratamiento convencional[3]. Este grupo de pacientes puede incluir aquellos que tienen manifestaciones hepáticas y neurológicas, pero en los que predomina el primer grupo. El anillo de Kayser-Fleischer puede desaparecer completamente después de la realización de un trasplante hepático con éxito y constituye un buen marcador del éxito de la cirugía.

Respecto al tratamiento de la enfermedad de Wilson con manifestaciones predominantemente neurológicas y mala respuesta al tratamiento médico, hay algunos casos a los que se le ha hecho transplante hepático con buenos resultados[47, 48]. En otros casos los síntomas neurológicos no han mejorado[49]. Probablemente si los síntomas neurológicos son de larga evolución dejen de ser reversibles. Es difícil determinar el momento en el que considerar que el tratamiento médico es inefectivo, pues la mejoría puede tardar hasta 4 años en manifestarse[3].

Debido a esta circunstancia, a la mortalidad de la técnica y a la toma indefinida de inmunosupresores en caso de trasplante, de momento no se recomienda aplicar esta técnica de rutina, al menos mientras no se descubra un marcador pronóstico de respuesta al tratamiento médico.

Bibliografía

- 1.- Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain* 1912; 34: 295-507.
- 2.- Brewer GJ. Recognition, diagnosis, and management of Wilson's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223: 39-46.
- 3.- Ala A, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Shilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369: 397-408.
- 4.- Harry J, Tripathi R. Kayser-Fleischer ring, a pathological study. *Brit J Ophtal* 1970: 54: 794-800.
- 5.- Innes JR, Strachan IM, Triger DR. Unilateral Kayser-Fleischer ring. *Br J Ophtalmol* 1986; 70: 469-470.
- 6.- Petrukhin K, Lutsenko S, Chernov Y, Ross BM, Kaplan JM, Gilliam TC. Characterization of the Wilson disease gene encoding a P-type copper transporting ATPase: genomic organization, alternative splicing, and structure functions predictions. *Hum Mol Gen* 1994; 3: 1647-1656.
- 7.- Frydman M, Batsheva BT, Farrer LA, Conneally PM, Magazanik A, Ashbel S, *et al.* Assignment of the gene for Wilson's disease to chromosome 13: linkage to esterase D locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 1819-1821.
- 8.- Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes,JR, Cox DW. The Wilson's disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327-337.
- 9.- Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross B, *et al.* The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993; 5: 344-350.
- 10.- Vulpe CD, Packman S. Cellular copper transport. *Ann Rev Nutr* 1995; 15: 293-322.
- 11.- Thomas GR, Forbes JR, Roberts EA, Walshe JM, Cox DW. The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. *Nat Genet* 1995; 9: 210-217.
- 12.- Maier-Dobersberger T, Ferenci P, Polli C, Balac P, Dienes HP, Kaserer K, *et al.* Detection of the His1069Gln mutation in Wilson disease by rapid polymerase chain reaction. *Ann Intern Med* 1997; 127: 21-26.
- 13.- Houwen RH, Juyn J, Hoogenraad TU, Ploos JK, Berger R. H714Q mutation in Wilson disease is associated with late, neurological presentation. *J Med Genet* 1995; 32: 480-482.
- 14.- Yarze JC, Martin P, Muñoz SJ.. Wilson`s disease: current status. *Am J Med* 1992; 92: 643-654.
- 15.- Vidaud D, Assouline B, Lecoz P, Cadranel JF, Chappuis P. MIsdiagnosis revealed by genetic linkage analysis in a family with Wilson's disease. *Neurology* 1996; 46: 1485-1487.
- 16.- Hoogenraad TV. Wilson's disease: clinical manifestations. WB Sanders Company Ltd. London 1996.
- 17.- Madsen E, Gitlin JD. Copper deficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 187-192.
- 18.- Zhou P, Thiele DJ. Rapid transcriptional autoregulation of a yeast metalloregulatory transcription factor is essential for high-level copper detoxification. *Genes Dev* 1993; 7: 1824-1835.
- 19.- Menkes JH. Disorders of copper metabolism: Wilson's disease and Menkes disease. En Rosenberg

RN, Prusiner SB, Di Mauro S, Barchi RL, Nestler EJ (Eds). The molecular and genetic bases of neurologic and psychiatric disease. Butterworth Heinemann. Filadelfia 2003. Pags 687-692.

20.- Scheinberg I, Sternlieb I. Wilson's disease. Vol 23. Major problems in Internal Medicine. W.B. Sanders Philadelphia 1984.

21.- Bertinato J, L'Abbé MRL. Maintaining copper homeostasis: regulation of copper-traffiking proteins in response to copper deficiency or overload. *J Nutr Biochem* 2004; 15: 316-322.

22.- Jacob RA, Sandstead HH, Muñoz JM, Klevay LM, Milne DB. Whole body surface loss of trace metals in normal males. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1379-1383.

23.- Shim H, Harris L. Genetic defects in copper metabolism. *J Nutr* 2003; Suppl 1: 1527S-1531S.

24.- Schlief ML, Gitlin JD. Copper homeostasis in the CNS. *Mol Neurobiol* 2006; 33: 81-90.

25.- Inestrosa NC, Cerpa W, Varela Nallar L. Copper brain homeostasis: role of amyloid precursor protein and prion protein. *IUBMB life* 2005; 57: 645-650.

26.- Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson disease. *Medicine* (Baltimore) 1992; 71: 139-164.

27.- Kirtzberger R, Madl C, Ferenci P. Wilson disease. *Metabol Brain Dis* 2005; 20: 295-302.

28.- Menard MD, McCormick CC, Cousins RJ. Regulation of intestinal metallothionein biosyntesis in rats by dietary cinc. *J Nutr* 1981; 111: 1351-1361.

29.- Fosmire JM. Cinc toxicty. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 225-227.

30.- Walshe JM. Tetramolybdate (MoS_4) as an anticopper agent in man. En: Schiemberg IH, Walshe JM (eds). Orphan disease and orphan drugs. Manchester University Press, 1986, pp 76-86.

31.- Brewer GJ. Tetrathiomolybdate anticopper therapy for Wilson's disease inhibits angiogenesis, fibrosis and inflammation. *J Cell Mol Med* 2003; 7: 11-20.

32.- Walshe JM. Tetramolybdate (MoS_4) as an anti-copper agent in man. En Orphan Diseases and Orphan Drugs (ed IH Sheimberg and JM Wlshe), 1986; pp 76-86. University Press Manchester.

33.- Brewer GJ, Askari F, Lorincz MT, Carlson M, Schilsky M, Kluin KJ, *et al*. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate: IV. Comparison tetrathiomolybdate and trientine in a double-blind study of treatment of the neurologic presentation of Wilson disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 521-527.

34.- LeWitt P, Pfeiffer R. Neurologic aspects of Wilson's disease: clinical manifestations and clinical considerations. En: Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's disease and movement disorders. Lippincott, Williams & Wilkins. Filadelfia 2007. Págs 254-270.

35.- Walshe JM. Copper chelation in patients with Wilson's disease. A comparison of penicillamine and triethylene tetramine dihydrochloride. *Q J Med* 1973; 42: 441-452.

36.- Condamine L, Hermine O, Alvin P, Levine M, Rey C, Courtemisse V. Acquired sideroblastic anaemia during treatment of Wilson´s disease with triethylene tetramine dihydrochloride. *Br J Haematol* 1993; 83: 166-168.

37.- Dahlman T, Hartvig P, Löfholm M, Nordlinder M, Loof L, Westermark K. Long-term treatment of Wilson´s disease with triethylene tetramine dihydrochloride (trientine). *Q J Med* 1995; 88: 609-616.

38.- Keen CL, Lonnerdal B. Hurley LS. Teratogenic effect of copper deficiency and excess. En: Sorenson JRJ, Ed, Inflamatory diseases and copper. Clifton NJ: Humana Press, págs 109-121. 1982.

39.- Heilmaier HE, Jiang JL, Greim H, Schramer P. Mummer KH. D-Penicillamine induced rat hepatic metallothioneim. *Toxicology* 1986; 42: 23-31.

40.- Gollan JL. Copper metabolism, Wilson's disease and hepatic copper toxicosis. En: Zakin D, Boyer TD, eds. Hepatology: a textbook of liver disease, and es. Saunders Philadelphia, 1990; pp. 1249-1272.

41.- Akil M, Schwartz JA, Dutchak D, Yuzbasiyan-Gurkan V, Brewer GJ. The psychiatric presentations of Wilson's disease. *J Neuropsychiatry Clinl Neurosci* 1991; 3: 337-382.

42.- Chan CY, Baker AL. Penicillamine hypersensitivity: successful desentization of a patient with severe hepatic Wilson's disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 442-443.

43.- Das SK, Ray K. Wilson's disease: an update. *Nat Clin Pract Neurol* 2006: 2: 482-493.

44.- Gross JB, Balan V, Scolapio JS. Survival in treated patients with Wilson's disease: long-term follow-up of 127 patients. *Z Gastroenterol* 1995; 33: 485.

45.- Gordon AG, Johnston GW. Portal hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1963; 70: 1056-1059.

46.- Messner U, Günter HH, Niesert S. Wilson's disease and pregnancy. Review of the literature and case report (abstract). *Z Gertburtshilfe Neonat* 1998: 102: 77-79.

47.- Mason AL, Marsh W, Alpers DH. Intractable neurological Wilson's disease treated with orthotopic liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1746-1750.

48.- Bax RT, Hässler A, Luck W, Hefter H, Krägeloh-Mann I, Neuhaus P, Emmrich P. Cerebral manifestation of Wilson's disease succesfully treated with liver transplantation. *Neurology* 1998; 51: 863-865.

49.- Guarino M, Stracciari A, D'Alessandro R, Pazzaglia P. No neurological improvement after liver transplantation for Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 405-408.

Aspectos clínicos, mecanismos etiopatogénicos y estrategias terapéuticas en enfermedad de Huntington

Ana Rojo
Servicio de Neurología.
Hospital Mútua de Terrassa.
Terrassa (Barcelona).

RESUMEN. La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo progresivo causado por una expansión de CAG en el gen que codifica la proteína huntingtina. En la actualidad no existe una cura para esta enfermedad y los tratamientos sintomáticos de los que se disponen tienen una eficacia limitada. En esta revisión se actualizan conceptos sobre enfermedades por repetición de DNA, sobre mecanismos etiopatogénicos implicados en la EH, se analizan resultados de recientes ensayos clínicos farmacológicos y se revisan nuevas estrategias terapéuticas en investigación.
Palabras clave: enfermedades por repetición de DNA, enfermedad de Huntington, avances, tratamiento, revisión, etiología, patogenia, ensayos.

ABSTRACT. Huntington's disease is a progressive neurodegenerative disorder caused by a CAG expansion on huntingtin gene. At present a neuroprotective therapies does not exist for this disease and the symptomatic treatments have a limited efficiency. This review describes updates on DNA repeat sequences diseases, the Huntington´s disease etiology and pathology and addresses many of the past and emerging therapeutic strategies.
Key words: DNA repeat sequences disease, Huntington´s disease, advances, therapy, treatment, review, etiology, pathogenic, clinical trials.

Correspondencia
Ana Rojo
Servicio de Neurología – Hospital Mútua de Terrassa
C/ Castell, 25 – 08221 Terrassa (Barcelona)
E-mail: Ufissdemencies@mutuaterrassa.es

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado clínicamente por alteraciones motoras, cognitivas y psiquiátricas (Tabla I). Tiene una prevalencia aproximada de 8/100.000 habitantes y se hereda de forma autosómica dominante con una penetrancia completa. Suele iniciarse en la edad adulta y el tiempo medio de supervivencia es de unos 15 años en los que se alcanza un estado de gran dependencia[1].

El diagnóstico de sospecha se establece ante la presencia de un cuadro clínico bastante característico y la presencia de historia familiar, y se confirma mediante la determinación de una expansión en un gen denominado IT*15*, localizado en el cromosoma 4 (4p16.3) que condiciona la síntesis de una proteína denominada huntingtina.

En condiciones normales existe en esa zona un número de repeticiones de tres nucleótidos (CAG) que oscila entre 9 y 29. Cuando ese número de repeticiones es mayor de 36 se produce la EH. La huntingtina codificada es anormal (contiene secuencias de poliglutamina en el extremo amino terminal), se agrega y constituye el principal componente de los depósitos proteínaceos anormales que se encuentran las neuronas de estos pacientes. Se produce una degeneración predominante de las neuronas estriatales espinosas GABA-érgicas y frontales y existe también un marcado déficit dopaminérgico.

Los datos macroscópicos más relevantes son la atrofia de caudado y del lóbulo frontal, que pueden observarse en el TAC y la RMI craneales. La expresión fenotípica es variable. La carga mutacional condiciona sobre todo la edad de inicio de la enfermedad (hasta un 50% de la varianza).

No existe un tratamiento que haya demostrado frenar la evolución de esta enfermedad. Como tratamiento sintomático del corea, problema que muchas veces es poco invalidante, se emplean frecuentemente neurolépticos, fármacos que pueden empeorar la bradicinesia y la marcha.

Otras enfermedades por repetición de secuencias de DNA. Conceptos genéticos

La EH pertenece al grupo cada vez más numeroso de enfermedades denominadas enfermedades por repetición de secuencias de DNA. La alternancia de las denominadas bases o nucleótidos en el DNA es la base de la codificación de la información genética. Cuando esa información almacenada ha de expresarse se crea una hebra complementaria de RNA mensajero. El ribosoma lee el RNA mensajero y, con los aminoácidos suministrados por los RNA de transferencia, va ensamblando la cadena proteica. Cada aminoácido está codificado por uno o más codones (o *tripletes*). Por ejemplo, la lectura del triplete CAG (citosina, adenina, guanosina) condiciona la síntesis del aminoácido glutamina. Aunque en la mayoría de zonas del DNA la secuencia de esos nucleótidos no parece seguir ningún orden, existen zonas en condiciones normales en las que determinada secuencia comienza a aparecer de manera repetitiva (por ejemplo zonas Alu).

Normalmente, la extensión de esas zonas repetitivas no es igual en todas las personas, es decir, existe un rango polimórfico de repeticiones. Las enfermedades denominadas por repetición de las secuencias de DNA se caracterizan porque esas zonas repetitivas son más extensas de lo normal[1, 2, 3]. En la mayoría de ellas la secuencia repetitiva es de tres nucleótidos pero pueden ser más (por ejemplo, en la ataxia espinocerebelosa dominante (SCA) tipo 10 es un pentanucleótido y en el mioclonus báltico 12 nucleótidos).

Las repeticiones pueden encontrarse en las zonas exónicas del gen (las que se traducen en proteínas) o en zonas intrónicas. En este último caso el rango polimórfico en la población normal es mucho mayor y las repeticiones en el estado de enfermedad son mucho más extensas. Además suelen provocar enfermedades donde la afectación extra neuronal es también marcada (como por ejemplo la alteración cardiaca y endocrinológica en la ataxia de Friedreich) (Tabla II). Cuando la mutación se sitúa en un exón se produce una proteína anormal que muchas veces se deposita dentro de determinadas neuronas formando cuerpos de inclusión.

En ambas situaciones, entre el rango considerado normal y el rango claramente patológico, existen unos estados intermedios que pueden provocar una enfermedad de menor penetrancia y/o severidad y que puede predisponer a que los hijos desarrollen un cuadro clínico completo porque se expansionan en generaciones posteriores. Esta capacidad de cambiar en el paso de una generación a otra es uno de los motivos que condicionó el nombre de mutaciones inestables o dinámicas.

Son constantes los avances en la caracterización de estas enfermedades; por ejemplo, algunas formas de esquizofrenia, de autismo o de infertilidad masculina, se han asociado a repetición de tripletes. También algunas malformaciones

TABLA I Rasgos clínicos en la enfermedad de Huntington

Presencia de movimientos anormales	– Corea. – Distonía. – Tics...
Alteración movimientos normales	– Movimientos oculares. – Bradicinesia. – Impersistencia. – Perseverancia. – Marcha y equilibrio...
Trastornos anímicos y conductuales	– Depresión, apatía y abulia. – Impulsividad, desinhibición, suspicacia, poca perseverancia, alteración del juicio, pérdida del auto-cuidado. – Embotamiento afectivo, agitación, irritabilidad, obsesiones. – Agresividad, trastornos psicóticos o suicidio...
Trastornos cognitivos	– Bradifrenia, atención, planificación, conceptualización, secuenciación, organización. – Flexibilidad mental. – Inhibición respuestas automáticas. – Tareas visuoconstructivas. – Memoria...
Otros	– Pérdida de peso. – Alteraciones musculares. – Espasticidad. – Crisis epilépticas. – Mioclonías. – Ataxia...

TABLA II Clasificación de las enfermedades por repetición de tripletes en función de si la alteración afecta o no a la síntesis de una proteína

	Repetición afecta a la síntesis de una proteína	
	Sí	**No**
Zona del gen afecta	Exón	Intrón
Inestabilidad	Moderada	Alta
Tamaño de la mutación	<100	100-2000
Afectación	Neuronal	Multisistémica
Ejemplos	– Atrofia bulbo espinal (Enf. de Kennedy). – Distrofia oculofaríngea. – Paraparesia espástica dominante SPG4. – Atrofia dentato rubro pálido luysiana. – Huntington 1 & 2. – SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17.	– *Mioclonus* báltico. – Ataxia, temblor y deterioro cognitivo. – Ataxia Friedreich. – Distrofia miotónica 1 y 2. – SCA 8, 10 y 12.

TABLA III Malformaciones congénitas asociadas a repeticiones de DNA

- Síndrome hipoventilación congénita.
- Holoprosencefalia.
- Síndrome de espasmos infantiles.
- Retraso mental con déficit de hormona de crecimiento.
- Displasia cleido craneal.
- Síndrome mano-pie-genital.
- Síndrome blefarofimosis, ptosis y epicanto invertido.

congénitas esqueléticas y del sistema nervioso se han relacionado con expansiones de DNA (Tabla III)[4]. Cada vez son más los *locus* y genes implicados en formas familiares de ataxias espinocerebelosas y se intentan caracterizar mejor los rasgos fenotípicos de cada subtipo. Por ejemplo, recientemente se ha descrito SCA2O, cuyo locus se ha localizado en la región pericentromérica del cromososma 11 y que entre sus rasgos fenotípicos incluye la presencia de temblor palatino y la calcificación de los núcleos dentados[5].

Etiopatogenia y cuerpos de inclusión

Las más recientes hipótesis en cuanto a los eventos etiopatogénicos incluyen el hecho de que la proteína con exceso de poliglutaminas no puede cumplir con su función normal. La huntingtina es vital en el desarrollo, modula la trascripción de muchos genes y tiene funciones antiapoptóticas. Además, el exceso de glutaminas hace que cambie su estado conformacional y que sea más susceptible a la rotura por caspasas. Se forman fragmentos que son transportados al núcleo mediante mecanismos no claramente establecidos y es allí donde se forman agregados mediante reacciones transglutaminasa.

La huntingtina puede ser fragmentada y agregada de diversas formas y así pueden encontrarse monómeros, dímeros, oligómeros, agregados amorfos, protofibrillas, fibrillas o en los denominados cuerpos de inclusión nucleares. Estos cúmulos pueden que también secuestren proteína normal y provoquen que se alteren el plegamiento y aclarado de otras proteínas a través de alteración del sistema ubiquitina/proteasoma. En el núcleo se produce una disregulación transcripcional y no se sintetizan adecuadamente otras proteínas.

Hay datos de que muchas otras proteínas están alteradas en la EH: proteínas sinápticas y de transporte vesicular (p. ej. de glutamato, de BDNF), proteínas implicadas en rutas metabólicas energéticas (p. ej. PGC-1a) e implicadas en envejecimiento y apoptosis. Así se llega a provocar el inicio de una serie de mecanismos celulares de stress muchas veces interrealacionados que pueden conducir a alteraciones bioenergéticas, a provocar una mayor susceptibilidad neuronal, favorecer la apoptosis... y finalmente provocar la muerte neuronal[6].

Inicialmente se hipotetizó que las inclusiones intranucleares provocaban la muerte neuronal dado que se localizan sobre todo en las regiones más alteradas y de las que dependen las alteraciones clínicas. También porque se observaban en los modelos antes del desarrollo del fenotipo clínico y de manera más numerosa en aquellos modelos con mayor carga mutacional y clínica más severa. Pero cada vez son más los datos que apoyan que la presencia de los cuerpos de inclusión son un epifenómeno e incluso que pueden ejercer un papel protector, como por ejemplo, el hecho de que sean más numerosos en subtipos de neuronas resistentes en la EH o que no haya correlación entre abundancia de inclusiones y muerte neuronal[7].

Influencias ambientales y genéticas. Objetivos terapéuticos sintomáticos

La EH es una enfermedad monogénica pero tanto la edad de inicio como la severidad y las características fenotípicas son muy variables, posiblemente fruto de interacción de factores de riesgo y protectores tanto genéticos como ambientales. Muchos estudios aislados han descrito implicación de algunos polimorfismos. Recientemente, el grupo cooperativo venezolano ha publicado la replicación de muchos de éstos en una gran cohorte de 443 pacientes y los únicos que se han objetivado significativos en cuanto a modificación de la edad de inicio son uno que afecta a una subunidad de un receptor del glutamato (GRIN2A) y otro que implica un activador transcripcional denominado CA150[8]. Otros estudios inicialmente positivos no han sido confirmados, como por ejemplo, los relativos a la implicación de un polimorfismo en el gen del BDNF [9-11].

Como ya ha sido mencionado la EH se caracteriza por la presencia de diferentes combinaciones de alteraciones motoras, cognitivas y conductuales. El corea es uno de los signos más evidentes y característicos de la enfermedad y ha constituido el objetivo primario de tratamiento en la mayoría de ensayos farmacológicos pero muchas veces es poco invalidante y no debe ser tratado, sobre todo porque muchos de los fármacos empleados como anticoreicos empeoran la lentitud.

Estudios de seguimiento cooperativos que agrupan datos de muchos pacientes han intentado valorar cuáles son los problemas que mayor repercusión aportan a la discapacidad y depen-

dencia que sufren estas personas. La depresión es el factor más condicionante de la pérdida de independencia y la distonía es, junto a la bradicinesia, uno de los problemas que provoca más incapacidad en estas personas[12]. El trastorno de la marcha y la bradicinesia son los mayores predictores de institucionalización[13]. Parece pues evidente que los esfuerzos terapéuticos deben encaminarse al tratamiento de estos síntomas y signos mientras no se establezcan claramente cuáles son los principales condicionantes de la calidad de vida en estas personas[14].

La intensidad de los trastornos conductuales no guarda relación ni con la carga mutacional ni con la severidad motora o cognitiva por lo que se postula que dependan más del estrés ambiental provocado por la gran disrupción familiar y social que produce la enfermedad. Mejorando el entorno social podríamos entonces prevenir y mejorar las alteraciones conductuales. El condicionamiento genético determina en gran medida cuándo se va a iniciar la enfermedad pero el principal determinante de la evolución es la calidad del cuidado, factor ambiental difícilmente cuantificable pero no por ello de menor importancia.

Selectividad del daño neuronal y progresión

Si la alteración genética es heredada por igual en todas las células del organismo ¿por qué degeneran selectivamente las neuronas estriales y corticales en la EH? Se postuló que quizás eran neuronas más vulnerables o sometidas a un mayor estrés como, por ejemplo, un exceso de glutamato. Recientemente se está detallando más la hipótesis de que la selectividad lesional es debida a que no todas las células en el organismo adulto portan la misma carga mutacional, es decir, que existe una inestabilidad somática de los tripletes CAG. Mediante estudios con *small pool* PCR se puede determinar el número de tripletes en pocas moléculas de DNA. Se ha comprobado que el tamaño del alelo constitucional (el más frecuente) es similar entre los diferentes tejidos pero también existen tanto contracciones como expansiones en determinados grupos celulares[15]. Es decir, que el tamaño de los tripletes CAG cambia entre y dentro de los diferentes tejidos, apareciendo mayor variabilidad en las zonas de mayor afectación. Además, esta variabilidad es muy precoz y dependiente de la edad. No sólo se ha observado en modelos sino en cerebro de humanos. En una persona presintomática se observó mayor inestabilidad en estriado, donde en un 10% de las células existía un incremento mayor de 20CAG, e incluso en algunas más de mil. En una persona fallecida 10 años tras el diagnóstico se observó una mayor variabilidad en el córtex[16]. Esta inestabilidad se produce en neuronas más que en glía, y sobre todo en los subtipos que selectivamente degeneran en la EH (interneuronas estriatales NOS+). Un condicionante de esta variabilidad es el tamaño de la mutación heredada[17].

Este fenómeno de inestabilidad somática del tamaño de las repeticiones se ha observado también en otras enfermedades por repetición de secuencias de DNA, como en la Ataxia de Friedreich donde igualmente se ha comprobado que el porcentaje de grandes expansiones es mayor en individuos de mayor edad[18]. En este caso es en el ganglio dorsal, área de mayor lesión, donde se encuentran una mayor frecuencia de grandes expansiones y menor de contracciones que en otros tejidos.

Dianas terapéuticas neuroprotectoras en investigación

El principal objetivo en la investigación en EH es encontrar un tratamiento que cambie el perfil evolutivo de esta enfermedad y, conociendo mejor los mecanismos etiopatogénicos, se están diseñando estrategias que intentan frenar esta cascada de eventos deletéreos de la forma más inicial posible. Estas estrategias se evalúan inicialmente en modelos experimentales, por ejemplo en levaduras, moscas y ratones transgénicos, que cada vez están siendo mejor caracterizados.

Un problema para la extrapolación a humanos es, al igual que en otras enfermedades neurodegenerativas, la inexistencia de un biomarcador que permita cuantificar si se produce un cambio evolutivo con determinado tratamiento. Por ello es crucial también la búsqueda de estos marcadores, bien periféricos (por ejemplo, niveles de 8 hidroxi 2 deoxiguanosina en suero...), bien centrales (técnicas de neuroimagen funcional analizando consumo de glucosa o unión a receptores dopaminérgicos, técnicas de neuroimagen estructural que evalúan el adelgazamiento progresivo córtex...) para poder después evaluar la eficacia de estas posibles terapias.

El evento más inicial que podría plantearse es el evitar la síntesis de la huntingtina mutada (Tabla IV). Esto se ha conseguido mediante empleo de RNAs de interferencia, y así se ha observado que introduciendo estas moléculas (anti huntigntin small hairpin RNA) mediante adenovirus en ratones trangénicos se consigue una disminución del RNAm de huntingtina y se previenen las alteraciones comportamentales y anatomo pa-

TABLA IV Mecanismos implicados en la etiopatogenia de la enfermedad de Huntington y terapéuticas en investigación

Mecanismos etiopatogénicos	Estrategias terapéuticas
Evitar síntesis de huntingtina	RNA interferencia...
Bloqueo de huntingtina	Anticuerpos intracelulares...
Evitar fragmentación de huntingtina	Inhibidores de caspasas...
Promover agregación de fragmentos tóxicos	B2
Regular mecanismos celulares de estrés	Moduladotes de *heat shock* proteínas y chaperonas...
Mejorar la transcripción de otras proteínas	Inhibidores de las deacetilasas de histonas, adenovirus REST...
Reponer otras proteínas alteradas	Infusión, adenovirus o moléculas que incremeten BDNF, inyección de PGC-1ª...
Evitar neurotoxicidad por glutamato	Riluzole, amantadine, memantine...
Mejorar función mitocondrial y evitar apoptosis	Ethyl-EPA, minociclina...
Suplementos bionergéticos	Coenzima Q, creatina...

tológicas. Pero es difícil disminuir la síntesis de huntingtina mutante sin afectar a la normal (que posiblemente tiene funciones vitales no sólo en el desarrollo) y se puede producir también una inhibición de otros RNAm no deseados[19].

Si la huntingtina mutada ya ha sido sintetizada otro planteamiento terapéutico podría ser intentar bloquearla y facilitar su destrucción mediante el empleo de anticuerpos intracelulares (intrabodies). Pero el uso de intrabodies VL12.3 exacerbó la toxicidad y no variaban la cantidad de fragmentos. Esto concuerda con la hipótesis mencionada de que la formación de inclusiones es más un mecanismo celular de defensa, y que lo verdaderamente tóxico para la célula es la presencia de determinados fragmentos. Otros anticuerpos contra la región prolina (Happ Intrabodies) sí que diminuyen la toxicidad en cultivos celulares, en moscas y en *slice models*. Se están desarrollando anticuerpos selectivos contra los fragmentos más tóxicos de huntingtina.

Otra aproximación terapéutica puede ser el evitar la fragmentación de huntingtina evitando la acción de las proteasas. En ratón se ha logrado evitar el desarrollo de clínica mediante la supresión de la fragmentacion por caspasa 6[20].

Existe una molécula (5-4-4-clorobenzoil-1-piperazinil-8-nitroquinoline) con un perfil de actuación muy interesante: ha demostrado en modelos gran efectividad neuroprotectora mediada por un incremento de los niveles poliQ y la promoción de formación de inclusiones. Esta molécula también protege de neurotoxicidad por sinucleína e incrementa los agregados de esta proteina[21].

Otra opción terapéutica sería focalizar el tratamiento en los mecanismos celulares de estrés. Por ejemplo, regulando *heat shock proteins* que actúan como chaperonas implicadas en el plegado y oligomerización de proteínas. En este sentido, por ejemplo, se ha observado que la sobreexpresión de CCT chaperonina evita la agregación y la muerte celular en cultivos[22].

Otros fenómenos celulares afectados en la EH son la regulación por las histonas de la conformación de la cromatina y la alteración de reguladores de transcripción. Moléculas que actúan como inhibidores de las deacetilasas de histonas han demostrado eficacia en modelos de EH[23].

En cuanto a la posible terapia con factores tróficos parece relevante el posible papel que puede jugar el BDNF *(brain derived neurotrophic factor)*. La reducción en la expresión cortical de BDNF está muy asociada con la patología característica de la EH. Los cambios patológicos en el ratón en el que se ha suprimido la expresión de BDNF son muy similares a los apreciados en los *knock in* de EH, y en los dobles transgénicos (ratones con alteración de huntingtina y sin expresión de BDNF) se acelera la patología. La infusión de BDNF o su aporte mediante vectores virales ha mejorado cambios patológicos en modelos. Algunas moléculas activas vía oral como cisteamina incrementan los niveles de BDNF y mejoran alteraciones en modelos de EH[24].

Mientras estas moléculas están siendo estudiadas en modelos, en humanos se han realizado distintos ensayos, por ejemplo con moléculas con efecto antiglutamatérgico que pueden tener tanto un efecto sintomático anticoreico como un papel neuroprotector como amantadine, memantine[25] y riluzole. Resultados iniciales alentadores no fueron confirmados a mayor plazo con riluzole. Otros fármacos ensayados han sido antiapoptóticos (minociclina), moduladores de la función mitocondrial y potenciadores energéticos (coenzima Q10, creatina) que mostraron eficacia en modelos y en pequeños estudios pero que no demostraron una eficacia estadística en ensayos fase III. También a largo plazo se han mostrado resultados desalentadores de transplantes celulares[26].

Un metanálisis de los estudios farmacológicos realizados en afectos de EH (revisando 20 ensayos de nivel I, 55 de nivel II, 54 de nivel III y 89 *case reports*)[27] concluye que son posiblemente eficaces como anticoreicos: haloperidol, flufenacine y olanzapina, mientras que amantadine, riluzole y tetrabenazina sólo pueden ser considerados investigacionales. Son posiblemente eficaces contra la rigidez levodopa y pramipexole; como tratamiento de la depresión, amitriptilina y mirtazapina; risperidona, para la psicosis; y olanzapina, haloperidol y buspirona, para las alteraciones conductuales.

Otros fármacos que pueden ser de utilidad en la EH son los antiepilépticos, empleados frecuentemente en la inestabilidad emocional, impulsividad o como euforizantes. Además, el ácido valproico es también un inhibidor de deacetilasas de histonas y se ha cuantificado que puede mejorar la hiperkinesia en estas personas[28]. También se han comunicado recientemente datos de un ensayo abierto con rivastigmina a dos años en el que se apreciaba una mejoría motora global y una tendencia a la mejoría cognitiva y funcional en la EH[29].

Otro fármaco con efectos sobre la membrana mitocondrial e inhibidor de mecanismos proapoptóticos y con pocos efectos secundarios que parecía tener un papel prometedor en la EH es el ETHYL-EPA[30]. Es la prodgroga de EPA (ácido eicosapentanoico) perteneciente a la familia de los ácidos grasos insaturados omega 3 y que se metaboliza a DPA (docosapentanoico) y DHA (docohexosanoico). Un pequeño ensayo en EH avanzada demostró eficacia. Un segundo estudio doble ciego mostró únicamente efecto significativo en el subgrupo de personas con un número de repeticiones de tripletes menor a 44 por lo que se diseñó un nuevo estudio centrado sólo en población no muy afectada pero que desgraciadamente ha sido suspendido por no mostrar eficacia anticoreica.

Actualmente se encuentran en activo ensayos con coenzima Q 10 (cofactor de la cadena transporte electrones) a dosis altas, creatina (regula niveles de ATP por su transformación a fosfocreatina, disminuye la liberación de glutamato y estabiliza el poro mitocondrial), minociclina (inhibe caspasas y otras moléculas proapoptóticas; inhibe activación microglial), cysteamine (incrementa niveles de BDNF e inhibe reacciones transglutaminasa), vorinostat (SAHA; ácido suberoylanilide) (inhibidor de deacetilasas de histonas aprobado para tratamiento de cáncer y eficaz en modelos en ratones) y con Dimebon (antihistamínico que ha demostrado recientemente eficacia en enfermedad de Alzheimer).

En resumen, la cooperación entre grandes grupos de investigadores de América y Europa (US-Venezuela Collaborative Research Project Huntington Study Group y European Huntington Disease Network) se encuentra en fase de gran actividad. Se están aportando continuamente nuevos avances tanto específicos para la enfermedad de Huntington como en otras enfermedades por repetición de DNA o caracterizadas por otros depósitos proteínicos anormales (sinucleinopatías y tauopatías) que pueden generar beneficios compartidos para poder plantear en un futuro, que esperamos no muy lejano, terapias enfocadas a frenar los eventos etiopatogénicos iniciales en las enfermedades neurodegenerativas.

Bibliografía

- 1.- López del Val JL, Burguera JA, editores. Enfermedad de Huntington: un clásico renovado. Madrid: Linea de Comunicación; 2003.
- 2.- Lutz RE. Trinucleotide repeat disorders. Semin Pediatr Neurol. 2007; 14: 26-33.
- 3.- Mirkin SM. DNA structures, repeat expansions and human hereditary disorders. *Curr Opin Struct Biol* 2006; 16: 351-358.
- 4.- Albrecht A, Mundlos S. The other trinucleotide repeat: polyalanine expansion disorders. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15: 285-293.
- 5.- Knight MA, Gardner RJ, Bahlo M, Matsuura T, Dixon JA, Forrest SM, *et al.* Dominantly inherited ataxia and dysphonia with dentate calcification: spinocerebellar ataxia type 20. *Brain* 2004; 127: 1172-1181.
- 6.- Ramaswamy S, Shannon KM, Kordower JH. Huntington's disease: pathological mechanisms and therapeutic strategies. *Cell Transplant* 2007; 16: 301-312.
- 7.- Slow EJ, Graham RK, Hayden MR. To be or not to be toxic: aggregations in Huntington and Alzheimer disease. *Trends Genet* 2006; 22 (8): 408-411.
- 8.- Andresen JM, Gayan J, Djousse L, Roberts S, Brocklebank D, Cherny SS, *et al.* The relationship between CAG repeat length and age of onset differs for Huntington's disease patients with juvenile onset or adult onset. *Ann Hum Genet* 2007; 71 (Pt 3): 295-301.
- 9.- Alberch J, López M, Badenas C, Carrasco JL, Mila M, Munoz E, Canals JM. Association between

BDNF Val66Met polymorphism and age at onset in Huntington disease. *Neurology* 2005; 65: 964-965.
10.- Di Maria E, Marasco A, Tartari M, Ciotti P, Abbruzzese G, Novelli G, *et al.* No evidence of association between BDNF gene variants and age-at-onset of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2006; 24: 274-279.
11.- Metzger S, Bauer P, Tomiuk J, Laccone F, Didonato S, Gellera C, *et al.* Genetic analysis of candidate genes modifying the age-at-onset in Huntington's disease. *Hum Genet* 2006; 120: 285-292.
12.- Marder K, Zhao H, Myers RH, Cudkowicz M, Kayson E, Kieburtz K, *et al.* Rate of functional decline in Huntington's disease. Huntington Study Group. *Neurology* 2000; 54: 452-458. Erratum in: *Neurology* 2000; 54: 1712.
13.- Wheelock VL, Tempkin T, Marder K, Nance M, Myers RH, Zhao H, *et al.* Huntington Study Group. Predictors of nursing home placement in Huntington disease. *Neurology* 2003; 60: 998-1001.
14.- Nance MA. Comprehensive care in Huntington's disease: a physician's perspective. *Brain Res Bull* 2007 Apr 30; 72 (2-3): 175-178. Epub 2006 Nov 20.
15.- Kennedy L, Evans E, Chen CM, Craven L, Detloff PJ, Ennis M, *et al.* Dramatic tissue-specific mutation length increases are an early molecular event in Huntington disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 3359-3367.
16.- Shelbourne PF, Keller-McGandy C, Bi WL, Yoon SR, Dubeau L, Veitch NJ, *et al.* Triplet repeat mutation length gains correlate with cell-type specific vulnerability in Huntington disease brain. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 1133-1142.
17.- Veitch NJ, Ennis M, McAbney JP; The US-Venezuela Collaborative Research Project, Shelbourne PF, Monckton DG. Inherited CAG.CTG allele length is a major modifier of somatic mutation length variability in Huntington disease. *DNA Repair (Amst.)* 2007; 6: 789-796.
18.- De Biase I, Rasmussen A, Monticelli A, Al-Mahdawi S, Pook M, Cocozza S, Bidichandani SI. Somatic instability of the expanded GAA triplet-repeat sequence in Friedreich ataxia progresses throughout life. *Genomics* 2007; 90: 1-5.
19.- Harper SQ, Staber PD, He X, Eliason SL, Martins IH, Mao Q, *et al.* RNA interference improves motor and neuropathological abnormalities in a Huntington's disease mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 5820-5825.
20.- Graham RK, Deng Y, Slow EJ, Haigh B, Bissada N, Lu G, *et al.* Cleavage at the caspase-6 site is required for neuronal dysfunction and degeneration due to mutant huntingtin. *Cell* 2006; 125: 1179-1191.
21.- Bodner RA, Outeiro TF, Altmann S, Maxwell MM, Cho SH, Hyman B, *et al.* Pharmacological promotion of inclusion formation: a therapeutic approach for Huntington's and Parkinson's diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 2006; 103: 4246-4251.
22.- Kitamura A, Kubota H, Pack CG, Matsumoto G, Hirayama S, Takahashi Y, *et al.* Cytosolic chaperonin prevents polyglutamine toxicity with altering the aggregation state. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 1163-1170.
23.- Butler R, Bates GP. Histone deacetylase inhibitors as therapeutics for polyglutamine disorders. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 784-796.
24.- Borrell-Pages M, Canals JM, Cordelieres FP, Parker JA, Pineda JR, Grange G, *et al.* Cystamine and cysteamine increase brain levels of BDNF in Huntington disease via HSJ1b and transglutaminase. *J Clin Invest* 2006; 116: 1410-1424.
25.- Beister A, Kraus P, Kuhn W, Dose M, Weindl A, Gerlach M. The N-methyl-D-aspartate antagonist memantine retards progression of Huntington's disease. *Neural Transm Suppl* 2004; 68: 117-122.
26.- Bachoud-Levi AC, Gaura V, Brugieres P, Lefaucheur JP, Boisse MF, Maison P, *et al.* Effect of fetal neural transplants in patients with Huntington's disease 6 years after surgery: a long-term follow-up study. *Lancet Neurol* 2006 Apr; 5 (4): 303-309.
27.- Bonelli RM, Hofmann P. A systematic review of the treatment studies in Huntington's disease since 1990. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 141-153.
28.- Saft C, Lauter T, Kraus PH, Przuntek H, Andrich JE. Dose-dependent improvement of myoclonic hyperkinesia due to Valproic acid in eight Huntington's Disease patients: a case series. *BMC Neurol* 2006; 6: 11.
29.- de Tommaso M, Difruscolo O, Sciruicchio V, Specchio N, Livrea P. Two years' follow-up of rivastigmine treatment in Huntington disease. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 43-46.
30.- Murck H, Manku M. Ethyl-EPA in Huntington disease: potentially relevant mechanism of action. *Brain Res Bull* 2007; 30; 72: 159-164.

Infusión de Duodopa® en la enfermedad de Parkinson

Rosa Yánez Baña
Servicio de Neurología.
Complejo Hospitalario de Ourense.
Ourense.

RESUMEN. En la enfermedad de Parkinson, la aparición de fluctuaciones en la respuesta a la medicación dopaminérgica altera de forma sustancial la calidad de vida de los pacientes y la de su entorno familiar. En esta situación, las estrategias terapéuticas habituales se hacen generalmente insuficientes, teniendo que recurrir a opciones invasivas como la DBS del núcleo subtalámico o la infusión continua de apomorfina o duodopa. La infusión intraduodenal de duodopa reduce substancialmente las fluctuaciones, disminuyendo el tiempo *off* y aumentando el tiempo *on* sin discinesias.
Palabras clave: duodopa, tratamiento, fluctuaciones, enfermedad de Parkinson.

ABSTRACT. The appearance of fluctuations in dopaminérgic therapy response strikes sustantially the quality of life of our patients and their familiar enviroment in Parkinson´s disease. In this context ordinary therapeutic strategies often turn out not to be enough, therefore invasive options should be needed, as DBS of the STN or duodopa infusion. Intraduodenal duodopa infusion reduce substantially the fluctuations, reduces *off* time and increase *on* time without dyskinesias.
Key words: duodopa, treatment, fluctuations, Parkinson´s disease.

Correspondencia
Rosa Yánez Baña
Servicio de Neurología – Complejo Hospitalario de Ourense
C/ Ramón Puga, 52 – 32005 Ourense
E-mail: ryanezb@telefonica.net

Desde que Cotzias y colaboradores[1] comunican en 1967 la espectacular mejoría de los síntomas parkinsonianos en sus pacientes utilizando grandes dosis de levodopa oral (LD), la LD continúa siendo el fármaco más eficaz para el control de los síntomas parkinsonianos y el patrón de referencia farmacológica[1-7].

La LD administrada por vía oral alcanza su máxima concentración después de 45-120 minutos, dependiendo de varios factores como la formulación de la tableta y el vaciado gástrico. Se absorbe en el duodeno y yeyuno proximal; siendo la biodisponibilidad muy baja, al metabolizarse por acción de la enzima dopadecarboxilasa (DC) presente en la mucosa intestinal que se inhibe de forma eficaz al administrar conjuntamente un inhibidor de la DC (carbidopa o benzeracina). Un porcentaje menor se metaboliza por acción de la enzima MAO. Se trasporta a través de la mucosa intestinal y barrera hemato-encefálica (BHE) compartiendo un sistema de transporte con otros aminoácidos de cadena larga, siendo por lo tanto muy variable la cantidad de LD que alcanza el SNC.

Inicialmente, estos factores no repercuten en la respuesta terapéutica observada tras cada dosis de LD, pero a medida que avanza la enfermedad y la degeneración neuronal es mayor, disminuye la capacidad de síntesis y el almacenamiento de dopamina en las vesículas de las terminales presinápticas, teniendo entonces una gran importancia los factores farmacocinéticos periféricos, evidenciándose fluctuaciones claramente relacionadas con oscilaciones de las concentraciones plasmáticas. En esta situación, la administración de fármacos dopaminérgicos de corta vida media (CVM) va a producir una estimulación pulsátil de receptores postsinápticos, induciendo cambios moleculares con expresión de genes y proteínas que generan modificaciones en los patrones de descarga neuronal a nivel de los circuitos motores de salida de los ganglios basales.

Todos estos factores se relacionan con la aparición de fluctuaciones y discinesias[8-11]. La medicación antiparkinsoniana debería mantenerse, por tanto, a concentraciones plasmáticas suficientes y estables para garantizar niveles adecuados en el SNC, permitiendo la estimulación dopaminérgica continua (EDC) de receptores dopaminérgicos, reproduciendo lo más posible el funcionamiento normal de los ganglios basales para evitar los

cambios moleculares inducidos por la estimulación pulsátil[12, 13].

Infusión de levodopa en la enfermedad de Parkinson

Los primeros estudios con infusión de LD fueron realizados por I. Shulson en 1975[14]. Se determinaron los niveles plasmáticos de LD en 7 pacientes tras la administración de varias dosis por vía oral y durante la infusión intravenosa, demostrando que los niveles de LD estaban claramente relacionados con la situación clínica de paciente. Durante la infusión los niveles se mantuvieron estables y desaparecieron prácticamente las fluctuaciones, lo que pone en evidencia la importancia de mecanismos fármacocinéticos periféricos en la génesis de las fluctuaciones.

Posteriores trabajos reprodujeron también estos datos[15-20]. Las fluctuaciones Wearing-off desaparecen prácticamente al inicio de la infusión de LD iv pero es más prolongada en el tiempo la mejoría de las fluctuaciones tipo *on-off*, más relacionadas con alteración de mecanismos centrales[17, 19]. Mouradian y col.[21] observan en un estudio de 12 pacientes severamente fluctuantes, que la infusión de levodopa durante 7-12 días reduce gradualmente las fluctuaciones motoras sin aumento de discinesias, persistiendo esta situación varios días después de retirar la infusión y volver al tratamiento con LD oral. La infusión continua de levodopa podría revertir los cambios inducidos por la estimulación pulsátil a nivel de los receptores postsinápticos manteniéndose el efecto terapéutico transitoriamente tras la retirada de la infusión.

Kurlan y col. en 1986[22] publican las primeras experiencias con infusión enteral de LD en una solución de ácido ascórbico al 2% en 3 pacientes a través de una sonda nasoduodenal conectada a sistema de infusión portátil, durante 18 horas al día. Todos los pacientes mejoraron espectacularmente, reduciéndose las fluctuaciones. Desde entonces, otros autores publican sus experiencias con infusión enteral de LD y los datos de seguimiento a más largo plazo[23-28]. De todos los estudios, sólo uno de ellos es doble ciego controlado con placebo[24]. En este estudio, Kurt y col. comparan en 10 pacientes el tratamiento oral y la infusión intraduodenal de LD. La infusión mejoró el tiempo *on* y la variabilidad de niveles plasmáticos en un 47% (p = 0,01).

Infusión de duodopa en la enfermedad de Parkinson avanzada

En el Hospital Universitario de Uppsala (Suecia) se desarrolló una nueva fórmula galénica de LD (Duodopa®) para la infusión enteral en los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada; publicándose los resultados de los primeros pacientes en 1993[29].

La Duodopa® es una suspensión de LD micronizada en un gel espesante (carmelosa sódica) que se presenta en contenedores de 100 ml (LD 2000 mg/carbidopa 500 mg) que se ajustan a un sistema portátil para la infusión intraduodenal (Bomba CADD-Legacy Duodopa) a través de un tubo de gastrostomía endoscópica percutánea. La infusión generalmente se mantiene durante 16 horas (tiempo de vigilia), pero en pacientes especialmente incapacitados, que no toleran la retirada del tratamiento durante la noche, se puede mantener durante las 24 horas[30]. Aunque el desarrollo de tolerancia, con disminución de la eficacia terapéutica a lo largo del tiempo, es un fenómeno reconocido en los casos de infusión enteral de LD de forma ininterrumpida[31], en los pacientes tratados por Nyholm y col. no se objetivó este efecto en el tiempo de seguimiento, y a pesar de utilizarse dosis altas de LD (entre 2002 mg/día a 4.320 mg/día) ninguno de los pacientes presentó complicaciones importantes[32].

Estudios con Duodopa®

Desde los 5 primeros casos publicados por Bredberg E. en 1993[29] se han presentado varias series con pequeño número de casos. Se destacan los 3 estudios que aportan el mayor número de pacientes:

Estudio comparativo farmacocinético (Estudio NPP-001-99)[33]

Es un estudio abierto, cruzado de tres semanas de duración, donde se compara la variabilidad en las concentraciones plasmáticas de LD con comprimidos de LD de liberación sostenida y Duodopa® en infusión en 12 pacientes con fluctuaciones y discinesias incapacitantes. La variabilidad en los niveles LD alcanzó el 14% durante la infusión y el 34% con LD oral (p <0,01). Los pacientes, durante la infusión, presentaron mayor tiempo *on* sin discinesias y menor tiempo *off*.

Estudio comparativo de eficacia (Estudio DIREQT)[34]

Estudio multicentrico, cruzado, abierto, de tres semanas de duración, donde se comparó la eficacia del tratamiento con Duodopa® y el tratamiento combinado oral convencional (se incluyó también apomorfina sc), en 24 pacientes con EP avanzada con fluctuaciones motoras. La Duodopa® fue significativamente más eficaz que el tra-

tamiento oral optimizado. Se objetivó aumento del tiempo *on* entre 2-8 horas (ganancia media 4,5 horas), desapareciendo prácticamente las situaciones de parkinsonismo moderado-severo. El tiempo *off* se redujo significativamente durante la infusión (1,8 ± 5%) con respecto a la terapia oral (19,2 ± 17,9%) p <0,01. También mejoró de forma significativa la calidad de vida, medida por escala PDQ-39.

Estudio de eficacia a largo plazo[35]
Seguimiento de 28 pacientes tratados con duodopa durante 4-7 años. La infusión continua siguió aportando beneficios con respecto a la terapia oral al final del seguimiento, fundamentalmente en cuanto al aumento del tiempo *on*. No se presentaron complicaciones graves y 6 pacientes abandonaron la infusión volviendo a la terapia oral (2 desarrollaron síntomas de AMS, 3 desarrollaron demencia y 1 lo suspendió por falta de eficacia).

Aprobación en España

En España se aprobó el tratamiento con Duodopa® en septiembre del año 2006 para pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada con fluctuaciones motoras graves no controladas con medicación oral. La Duodopa® representa una importante alternativa terapéutica para los pacientes que no son candidatos o no asumen los potenciales riesgos de la cirugía funcional (estimulación de núcleo subtalámico -DBS-NST-).

Como ocurre en otras modalidades de tratamiento, la buena selección del paciente garantiza la mayor eficacia. Los pacientes con mayor afectación en la UPDRS mostraron una mayor mejoría, según los datos analizados por Westin y col.[36]. Esto podría insinuar un perfil para los candidatos a la infusión, pero se necesita la realización de estudios comparativos entre la infusión de duodopa y DBS-NST que permitan determinar los criterios más adecuados para la selección de los pacientes, los beneficios, riesgos y momento idóneo para cada uno de los tratamientos. Mientras tanto, se debería informar ampliamente a los pacientes de los beneficios, riesgos, ventajas e inconvenientes de las distintas opciones terapéuticas disponibles (Tablas I y II).

TABLA I — **Ventajas de la infusión de Duodopa®**

- No existe mortalidad asociada (1% con la DBS-NST).
- Carece de efectos secundarios irreversibles (*vs* hemorragia intracraneal DBS-NST).
- Monoterapia (la mayoría de las veces).
- Tolerabilidad similar a la LD.
- Demostrada eficacia: mejoría espectacular de las fluctuaciones, incremento del tiempo *on* sin aumento de discinesias, reducción de la UPDRS, mejoría de calidad de vida (PDQ-39).
- Menores criterios de exclusión que con DBS-NST (ej. posible en >70 años).
- Mecanismo terapéutico más "limpio", similar al fisiológico.
- Acciones terapéuticas limitadas no sólo a los aspectos motores sino también a los no motores. Se ha evidenciado respuesta en el humor en estudios de infusión[37]. La dopamina regula también las emociones (ej. sentimientos de placer), controla sistema retiniano, regula secreciones hormonales y conecta con el córtex frontal y con estructuras del sistema límbico e influye en la liberación de otros neurotrasmisores.
- Cálculo optimizado y regulación individual de ritmo de infusión y posibilidad de autoadministración de dosis adicionales (extradosis) si lo precisa.

TABLA II — **Inconvenientes de la infusión de Duodopa®**

- Necesidad de PEG y cuidados diarios de estoma (limpieza con suero fisiológico y antiséptico).
- Necesidad de soporte familiar o cuidador.
- Inconveniencia de llevar bomba externa para la infusión (posible estigma para los pacientes jóvenes).
- Efectos adversos relacionados con sistema de infusión (ej. dislocación u oclusión de catéter).
- Aumento del número de exploraciones radiológicas (radiografía simple, radioscopia...).
- No abolición completa de las fluctuaciones: pueden aparecer en respuesta a emociones, stress, etc.
- Coste económico.

Bibliografía

1.- Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276: 374-379.

2.- Olanow CW Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, Albanese A, Bonuccelli U, Damier P, De Yebenes J, Gershanik O, Guttman M, Grandas F, Hallett M, Hornykiewicz O, Jenner P, Katzenschlager R, Langston WJ, LeWitt P, Melamed E, Mena MA, Michel PP, Mytilineou C, Obeso JA, Poewe W, Quinn N, Raisman-Vozari R, Rajput AH, Rascol O, Sampaio C, Stocchi F. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Mov Disord* 2004; 19: 997-1005.

3.- LeWitt PA, Nyholm D. New developments in levodopa therapy. *Neurology* 2004; 62 (suppl 1); S9-S16.

4.- Schapira AH. Present and future drug treatment for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1472-1475.

5.- Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease:

an evidence based assessment. *Lancet* 2002; 359: 1589-1598.

6.- Jankovic J. Levodopa strengths and weaknesses. *Neurology* 2002; 58 (suppl1): S19-S32.

7.- Pfeiffer RF. A promising new technology for Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 65 (suppl1); S6-S10.

8.- Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, Schlegel J, Bartko JJ, Chase TN. Motor fuctuations in Parkinson´s disease: Central pathophysiological mechanisms, Part II. *Ann Neurol* 1998; 24: 372-378.

9.- Chase TN. The significance of continuous dopaminergic stimulation in the trearment of Parkinson´s disease. *Drugs* 1998; 55 (suppl1): 1-9.

10.- Chase TN. Levodopa therapy: consequences of the nonphysiologic replacement of dopamine. *Neurology* 1998; 50 (suppl 5): S17-S25.

11.- Widnell K. Pathophysiology of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20 Suppl 11: S17-22.

12.- Sage JI, Mark MH. The rationale for continuous dopaminérgic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1992 Jan; 42 (Suppl 1): 23-28.

13.- Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson´s disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol* 2006; 5: 677-687.

14.- Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN. On-Off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology* 1975; 25: 1144-1148.

15.- Quinn N, Parkes JD, Marsden CD. Control of on/off phenomenon by continuous intravenous infusion of levodopa. *Neurology* 1984 Sep; 34 (9): 1131-1136.

16.- Nutt JG, Woodward WR. Levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics in fluctuating parkinsonian patients. *Neurology* 1986; 36: 739-744.

17.- Chase TN, Juncos J, Serrati C, Fabrinni G, Bruno G. Fluctuation in response to chronic levodopa therapy: pathogenetic and therapeutic considerations. *Adv Neurol* 1987; 45: 477-480.

18.- Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, Chase TN-Motor fluctuations in Parkinson's disease: pathogenetic and therapeutic studies. *Ann Neurol* 1987; 22: 475-479.

19.- Juncos J, Serrati C, Fabrinni G, Chase TN. Fluctuanting concentrations and Parkinson´s disease. *Lancet* 1985; 2: 440.

20.- Fabbrini G, Juncos J, Mouradian MM, Serrati C, Chase TN. Levodopa pharmacokinetic mechanisms and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 21: 370-376.

21.- Mouradian MM, Heuser IJE, Baronti F, Chase TN. Modification of central diopaminergic mechanisms by continuous levodopa therapy for advanced Parkinson´s disease. *Ann Neurol* 1990; 27: 18-23.

22.- Kurlan R, Rubin AJ, Millar C, Rivera-Calimlim L. *Ann Neurol* 1986; 20: 262-265.

23.- Sage JL, Trooskin S, Sonsalla PK, Heikkila R, Duvoisin RC. Long-term duodenal infusion of levodopa for motor fluctuctuations in parkinsonism. *Ann Neurol* 1988b; 24: 87-89.

24.- Kurth MC, Tetruc JW, Tanner CM, Irwin I, Stebbins GT, Goetz CG, Langston JW. *Neurology* 1993; 43: 1698-1703.

25.- Nutt JG, Carter JH, Lea ES, Woodward WR. Motor fluctuations during continuos levodopa infusions in patients with Parkinson´s disease. *Mov Disord* 1997; 12: 285-292.

26.- Syed N, Murphy J, Zimmerman T, Mark MH, Sage JI. Ten years´experience with enteral levodopa infusions for motor fluctuations in Parkinson´s disease. *Mov Disord* 1998; 13: 336-338.

27.- Sage JL, Sonsalla PK, McHale DM, Heikkila RE, Duvoisin RC. Clinical experience with infusion of levodopa for the treatment of motor fluctuctuations in parkinson´s disease. *Adv Neurol* 1990; 53: 383-387.

28.- Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow W. Intermittent vs continuos levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease. A clinical and Pharmacokinetic Study. *Arch Neurol* 2005; 62: 905-910.

29.- Bredberg E, Nilson D, Aquilonius SM, Johnels B, Nystrom C, Paalzow L. Intraduodenal infusion of a water-based levodopa dispersion for optimisation of the therapeutic effect in severe Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 117-122.

30.- Nyholm D, Jansson R, Willows T, Remahl IN. Long-term 24-hour duodenal infusión of levodopa outcome and dose requirements. *Neurology* 2005; 65: 1506-1507.

31.- Deleu D, Hanssens Y. Long-term 24-hour duodenal infusion of levodopa: outcome and dose requirements. *Neurology* 2006 May 23; 66 (10): 1611-1612; author reply 1611-1612.

32.- Nutt JG. Long-term 24-hour duodenal infusion of levodopa: outcome and dose requirements. *Neurology* 2006; 66: 1611-1612; author reply 1611-1612.

33.- Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernas H, Nystrom C, Aquilonius SM. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 156-163.

34.- Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, Aquilonius SM, Askmark H. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216-223.

35.- Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal

levodopa infusión in Parkinson´s disease-long-term experience. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 343-348.

36.- Westin J, Nyholm D, Groth T, Dougherty MS, Yerramsetty PK, Palhagen SE. Outcome prediction of enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12: 509-513.

37.- Maricle RA, Nutt JG, Carter JH. Mood and Anxiety Fluctuation in Parkinson,s Disease Associated with levodopa Infusion: Preliminary Findings. *Mov Disord* 1995; 10: 329-332.

Distonía del trompetista

Esther Cancho García, José Chacón Peña, Yolanda Morgado Linares,
Violeta Sánchez Sánchez, María Fernández Recio
Servicio de Neurología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

RESUMEN. El caso que presentamos ilustra una distonía focal en un músico de viento. Comienza presentando una incapacidad en el ajuste de los labios a boquilla del instrumento y el movimiento incoordinado de la lengua. La evolución de nuestro paciente fue satisfactoria con el uso de anticolinérgicos, sin registrarse efectos secundarios de forma significativa.
Palabras clave: trastorno del movimiento, distonía focal, músicos de viento, tratamiento, evolución.

ABSTRACT. The case we present illustrates a focal distonia in a wind musician. It begins presenting an inability in the adjustment from the lips to mouthpiece of the instrument and the uncoordinated movement of the language. Our patient's evolution was satisfactory with the use of anticolinergicos without registering secondary effects in a significant way.
Key words: movement disorders, focal distonía, wind musician, treatment, evolution.

Entre los profesionales de la música no es infrecuente la aparición de las distonías, afección que se manifiesta como la pérdida del control motor voluntario de alguno de los patrones de movimientos en el instrumento, con lo cual la interpretación resulta más difícil.

Suele aparecer en el profesional con muchos años de experiencia. Esto implica que el músico, en un momento determinado de su carrera, no es capaz de reproducir de una forma natural, automática y eficiente alguno de los gestos técnicos propios de su actividad y que, hasta ese momento, ejecutaba sin ningún tipo de dificultad ni necesidad de concentración.

No sólo afecta a la mano o al brazo, sino también a los músculos de la lengua y boca en los instrumentistas de viento, lo que origina dificultades para llegar a algunas notas o cambiar con rapidez.

Una de las características más curiosas de esta afección es su selectividad: suelen verse afectados gestos técnicos que realizados fuera del instrumento no suelen comportar la misma dificultad o alteración (comer, beber, silbar, deglutir, cantar…).

Material y método

Acude a consulta en octubre de 2002 un varón de 42 años, músico profesional, primer trompetista de una importante banda de música municipal, que comienza en febrero de ese mismo año con dificultad para golpear la boquilla del instrumento con los labios ("ligar") y mover la lengua con la velocidad que debiera ("picar"), saliendo por tanto un sonido deformado "como si fuera un principiante".

Correspondencia
Esther Cancho García
C/ Luis de Morales Nº 1, Blq 1, 3º D – 41005 Sevilla
E-Mail : dresthercg@hotmail.com

El trastorno progresó rápidamente y en unos 15 días ya no podía ejecutar ninguna pieza musical, comenzando a obsesionarse y presentar dificultades en la concentración.

En otro orden de cosas, es capaz de hacer su vida normal (hablar, silbar, comer, etc…).

- Exploración física general: tensión arterial: 160/120.

- Exploración neurológica: sin hallazgos patológicos.

- Pruebas complementarias: analítica completa incluyendo hemograma, bioquímica, con perfiles hepático, renal, hormonas tiroideas, lípidos, estudio del hierro, cobre y ceruloplasmina que resultaron normales a excepción de una discreta hipercolesterolemia. RMN cerebral: se aprecian lagunas isquémicas en cápsula interna y varias subcorticales.

- Tratamiento: se aconseja control estricto de factores de riesgo vascular (tensión arterial e hiperlipemia) empezando a tomar captopril 25 mg al día. Comienza el tratamiento con anticolinérgicos, Artane®, 2 mg en pauta ascendente. Los efectos secundarios durante los tres años de seguimiento consistieron en sequedad de boca y leve dificultad en el comienzo de la micción.

Resultados

Respuesta satisfactoria en cuanto a tocar el instrumento con el mismo nivel que lo hacía antes de enfermar. Muy buena tolerabilidad del fármaco sin apenas efectos adversos. Los efectos inherentes a este tratamiento, de expresión mínima en nuestro paciente, no han supuesto un inconveniente.

Discusión

Actualmente todavía no se dispone de suficientes evidencias para poder determinar con exactitud las causas concretas de la distonía.

Las distonías pueden clasificarse en primarias si no se halla un claro origen o, por el contrario, secundarias, si subyace una alteración etopatogénica que lo justifique tales como procesos isquémicos-metabólicos en sitios anatómicos clave.

Como mínimo, entre los precipitantes finales, existe un cambio en la rutina de trabajo en el contexto de estrés psíquico más o menos importante.

El reto es hallar una explicación de cómo un profesional de la música puede perder una habilidad conseguida con tantos años de dedicación.

Conclusiones

El desconocimiento de la fisiopatología de las distonías de acción conduce, como tantas veces ocurre, a tratamientos meramente sintomáticos o empíricos.

Creemos que en pacientes jóvenes con similar patología debe ensayarse con anticolinérgicos, partiendo de que sabemos que se trata de un trastorno neurológico que afecta, básicamente, a la organización y conexiones somatosensoriales dentro del proceso de aprendizaje.

Bibliografía

- Rosset-Llobert J, Fábregas I, Molas S. Análisis clínico de la distonía focal en los músicos. Revisión de 86 casos. *Neurología* 2005; 20: 108-115.

- Steven J, Frucht, MD. The natural history of embouchure distonia. *Mov Disord* 2001; 5: 899-906.

- Frucht S. French horn embouchure distonia. *Mov Disord* 1999; 14: 833-886.

Agenda

OCTUBRE

- **21st Annual Symposium on the Etiology, Pathogenesis and Treatment of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders**
  Ciudad: Washington (USA).
  Fecha: 7 octubre 2007.
  Más información: www.parkinsons.org.uk/pdf/ParkinsonsNewsIssue28Summer2007.pdf

- **132nd Annual Meeting of the American Neurological Association**
  Ciudad: Washington (USA).
  Fecha: 7-10 octubre 2007.
  Más información: www.aneuroa.org

- **XII Congreso Panamericano de Neurología**
  Ciudad: Santo Domingo (República Dominicana).
  Fecha: 7-11 octubre 2007.
  Más información: www.kenes.com/neuro-congresos

- **Multiple Sclerosis Advanced Course 2007**
  Ciudad: Praga (República Checa).
  Fecha: 10 octubre 2007.
  Más información: www.seronosymposia.org/en/Neurology/Symposia/MSAcademia07/content.pdf

- **23ª Conferencia Internacional de Alzheimer**
  Ciudad: Caracas (Venezuela).
  Fecha: 10-13 octubre 2007.
  Más información: www.asocius.net/Alzheimer2007_es/index.cfm

- **Second Joint Meeting of the European Federation of Autonomic Societies & American Autonomic Society Meeting**
  Ciudad: Viena (Austria).
  Fecha: 10-13 octubre 2007.
  Más información: www.efasweb.com/2007

- **Frontiers of Science and Clinical Advances in Quality of Life**
  Ciudad: New York (USA).
  Fecha: 11-12 octubre 2007.
  Más información: www.pdf.org/50th

- **Abnormal Plasticity in Basal Gangila: From Dyskinesia to Deviant Behavior**
  Ciudad: Quebec (Canadá).
  Fecha: 11-13 octubre 2007.
  Más información: www.pdf.org/News/eventcal.cfm

- **Parkinson's Disease Foundation's 50th Anniversary Educational Symposium: Frontiers of Science and Clinical Advances in Quality of Life**
  Ciudad: New York (USA).
  Fecha: 11-12 octubre 2007.
  Más información: www.pdf.org/50th

- **23rd Congress of the European Committee for Treatment and Research of Multiple Sclerosis (ECTRIMS) and the 12th Conference of Rehabilitation in Multiple Sclerosis (RIMS)**
  Ciudad: Praga (República Checa).
  Fecha: 11-14 octubre 2007.
  Más información: www.akm.ch/ectrims2007

- **4th International Meeting of the Brain Stem Society**
  Ciudad: Mainz (Alemania).
  Fecha: 12-13 octubre 2007.
  Más información: www-klinik.uni-mainz.de/Neurologie/aktuelles/VorprogrammBrainStemMeeting.pdf

- **National Spasmodic Torticollis Association Symposium**
  Ciudad: Orlando, FL (USA).
  Fecha: 13-14 octubre 2007.
  Más información: www.torticollis.org/Symposium%20advertisment.html

- **20th European College of Neuropsychopharmacology Congress**
  Ciudad: Viena (Austria).
  Fecha: 13-17 octubre 2007.
  Más información: www.ecnp.eu/emc.asp

- **54th Annual Scientific Meeting of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM)**
  Ciudad: Phoenix, Arizona (USA).
  Fecha: 17-20 octubre 2007.
  Más información: www.aanem.org/meetings/2007/2007.cfm

- **American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Annual Meeting**
  Ciudad: Phoenix, Arizona (USA).
  Fecha: 17-20 octubre 2007.
  Más información: www.aanem.org

- **XXX Reunión anual de la Sociedad Andaluza de Neurología**
  Ciudad: Roquetas de Mar, Almería (España).
  Fecha: 18-20 octubre 2007.
  Más información: www.neurologia.com/img/eventos/100_XXX_Reunion_Anual_SAN_Programa.pdf

- **1st Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress (AOPMC)**
  Ciudad: Singapur (Singapur).
  Fecha: 20-22 octubre 2007.
  Más información: www.aopmc.com.sg

- **5th International Course on the Hand**
  Ciudad: Bodrum (Turquía).
  Fecha: 21-25 octubre 2007.
  Más información: www.rheumatology.org.uk/education/event/ich

- **VIII Curso de Neurocirugía para personal de enfermería**
  Ciudad: Barcelona (España).
  Fecha: 25-26 octubre 2007.
  Más información: www.suportserveis.es/pdf/comunicacions07.pdf

- **VII Congreso de la Sociedad Española de Médicos de Residencias (SEMER)**
  Ciudad: Bilbao (España).
  Fecha: 26-27 octubre 2007.
  Más información: www.sen.es/pdf/2007/semer_2007.pdf

NOVIEMBRE

- **21 Congreso Peruano de Neurología**
  Ciudad: Cuzco (Perú)
  Fecha: 1-4 noviembre 2007.
  Más información: www.spneurologia.org.pe/congreso

- **Dopamine Transporter Imaging in Neurological Practice**
  Ciudad: University of Marburg (Alemania).
  Fecha: 2 noviembre 2007.
  Más información: www.movementdisorders.org

- **Annual PSP Research Symposium. American Academy of Neurology Dystonia/Spactiticy Workshop (in conjunction with the Fall Conference)**
  Ciudad: Las Vegas (USA).
  Fecha: 2 noviembre 2007.
  Más información: www.aan.com

- **American Academy of Neurology Fall Conference**
  Ciudad: Las Vegas (USA).
  Fecha: 2-4 noviembre 2007.
  Más información: www.aan.com/fall07

- **37th annual meeting of the Society for Neuroscience**
  Ciudad: San Diego, CA (USA).
  Fecha: 3-7 noviembre 2007.
  Más información: www.sfn.org/am2007

- **Annual PSP Research Symposium**
  Ciudad: San Diego, CA (USA).
  Fecha: 8 noviembre 2007.
  Más información: www.curepsp.org

- **Mayo Clinic 2007 Parkinson's Disease & Other Movement Disorders for the Practitioner**
  Ciudad: Hawaii (USA).
  Fecha: 8-10 noviembre 2007.
  Más información: www.mayo.edu/cme

- **5th International Congress on Vascular Dementia**
  Ciudad: Budapest (Hungría).
  Fecha: 8-11 noviembre 2007.
  Más información: www.kenes.com/vascular

- **Society for Neuro-Oncology 12th Annual Scientifc Meeting**
  Ciudad: Dallas, Texas (USA).
  Fecha: 15-18 noviembre 2007.
  Más información: www.soc-neuro-onc.org/spps/ahpg.cfm?spgid=6

- **IV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neuromodulación**
  Ciudad: Madrid (España).
  Fecha: 16 noviembre 2007.
  Más información: www.sen.es/pdf/2007/neuromodulacion_2007.pdf

- **The 12th Asian-Australasian Society of Neurological Surgeons / World Federation of Neurosurgical Societies, 13th Interim Meeting**
  Ciudad: Nagoya (Japón).
  Fecha: 18-21 noviembre 2007.
  Más información: www.aacns07.umin.ne.jp/index.htm

- **LIX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología**
  Ciudad: Barcelona (España).
  Fecha: 20-24 noviembre 2007.
  Más información: www.sen.es/reunion2007/index.htm

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 Parche transdérmico. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche libera 2 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 10 cm^2 contiene 4,5 mg de rotigotina. Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche libera 4 mg de rotigotina en 24 horas.Cada parche de 20 cm^2 contiene 9,0 mg de rotigotina. Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche libera 6 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 30 cm^2 contiene 13,5 mg de rotigotina. Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche libera 8 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 40 cm^2 contiene 18,0 mg de rotigotina. Para la lista completa de excipientes, ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Parche transdérmico. Parche fino de tipo matriz con forma cuadrada y esquinas redondeadas, compuesto por tres capas. La parte exterior de la capa cobertora es de color tostado y lleva impreso Neupro 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h 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 estadíos 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 ó 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 piel con la palma de la mano durante unos 20-30 segundos, para que se adhiera bien. Si el parche se desprende, aplique un parche nuevo para el resto del periodo de administración de 24 horas. No se debe cortar el parche en trozos. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al 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 síncopes 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 debería 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 neuroléptico 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 cardiaca. 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 ergolínica de estos compuestos, se desconoce si hay otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergotamina que también los produzcan. No se debe administrar neurolépticos como antieméticos a pacientes tratados con agonistas de la dopamina (ver también 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 este medicamento. Se aconseja precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática severa, ya que puede disminuir el aclaramiento de rotigotina. No se ha investigado el uso de Neupro en este grupo de pacientes. En caso de empeoramiento de la insuficiencia hepática se debe disminuir la dosis. Durante el empeoramiento agudo de la función renal también se puede producir una acumulación inesperada de las concentraciones de rotigotina (ver 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 neurolépticos (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 teratógenos 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 enlos que se rotó el lugar de aplicación como está indicado en las instrucciones incluidas en el RCPy en el prospecto del envase, el 35,7% de los 830 pacientes que usaron Neupro parche transdérmico presentó reacciones en el lugar de aplicación, la mayoría de las cuales fueron leves o moderadas y limitadas a las zonas de aplicación, y en sólo el 4,3% de todos los casos se tuvo que interrumpir el tratamiento con Neupro. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia. A continuación se incluyen las reacciones adversas de todos los estudios realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson. 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[b] (alucinaciones[a], alucinaciones visuales[a], alucinaciones auditivas, ilusiones) estado confusional, sueños anormales[a], insomnio[a]. Poco frecuentes: crisis de sueño[a], trastorno psicótico (incluyendo psicosis paranoide), trastornos compulsivos (incluyendo el juego patológico, actos compulsivos), aumento de la libido (incluyendo hipersexualidad), ansiedad, trastorno del sueño[a], pesadillas, desorientación. Trastornos del sistema nervioso. Muy frecuentes: somnolencia[a], mareos[a]. Frecuentes: discinesia[a], mareos posturales, cefalea[a]. 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 cardiaca, palpitaciones. Raras: taquicardia supraventricular. Trastornos vasculares. Frecuentes: hipotensión ortostática (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Poco frecuentes: hipertensión[a], hipotensión. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Poco frecuentes: tos, hipo[a], disnea. Trastornos gastrointestinales. Muy frecuentes: náuseas[a]. Frecuentes: vómitos[a], diarrea[a], estreñimiento[a], dispepsia[a], sequedad de boca[a]. 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, exantema macular, erupción) (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo") eritema[a], prurito, hiperhidrosis[a]. 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[b] (incluyendo eritema[a], prurito[a], irritación[a], sensación de quemazón[a], dermatitis[a], inflamación, pápulas, vesículas, ampollas, dolor, hipersensibilidad) (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Frecuentes: edema periférico[a], problemas de astenia[b] (incluyendo cansancio[a], astenia, malestar), descenso de peso. Poco frecuentes: anomalías de la marcha[a], sensación de anormalidad, aumento de peso[a]. Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos. Frecuentes: caídas. [a] En estudios controlados con placebo combinados estas reacciones adversas han sido al menos un 1% más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo. [b] 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" y "Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máq uinas". 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 cardiacos y la presión arterial. Como la rotigotina se une a proteínas en más del 90%, la diálisis no parece ser útil. El tratamiento de la sobredosis puede requerir medidas de soporte general para mantener las constantes vitales. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** *Capa cobertora:* Lámina de poliéster, 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-£\-tocoferol (E307). *Recubrimiento protector:* Lámina de poliéster 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. El 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 desechándol o 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, Industrial Estate, Co. Clare, 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 (rev03).

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).

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

- Indicado en monoterapia en Parkinson Inicial (1)
- Indicado en combinación con Levodopa en Parkinson Avanzado (1)
- Proporciona estimulación dopaminérgica continua durante 24 h. (2)
- Niveles plasmáticos constantes y predecibles sin picos ni valles (3,4)
- Aplicación única diaria (1)

Neupro®

rotigotina parche transdérmico

El parche del Parkinson

06-NEU-74-10-07

EMPRESA COLABORADORA CON:

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA

Patrocinador de los proyectos ELEP y VIP del Consorcio Parkinson.

ucb

SCHWARZ PHARMA