

REVISTA ESPAÑOLA DE

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Volumen III – Número 1 – Marzo de 2011

Parece que fue ayer

Luis Javier López del Val
*Servicio de Neurología. Unidad de Trastornos del Movimiento.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.*

Imitadores de la enfermedad de Huntington: síndromes Huntington-like y otras fenocopias

Diego Santos-García
Sección de Neurología. Hospital A. Marcide. Ferrol (A Coruña).

Tratamiento del trastorno de conducta del sueño REM en la enfermedad de Parkinson

José Manuel Aldrey Vázquez, Begoña Ares Pensado
Ángel Sesar Ignacio, Alfonso Castro García
*Sección de Enfermedades Neurodegenerativas. Servicio de Neurología.
Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela (A Coruña).*

Reposición dopaminérgica en el síndrome de piernas inquietas. "¿Hacia una estrategia más parkinsoniana?"

Víctor M. Campos-Arillo
*Unidad de Trastornos del Movimiento. Área de Neurociencias. Hospital Xanit.
Benalmádena (Málaga).*

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

AGENDA DE CONGRESOS



Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento



Sociedad Española de Neurología

Por fin llega la tetrabenazina a España

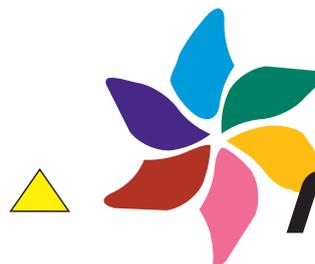


Comportamiento
Emociones
Alimentarse
Hablar
Caminar
Moverse

Rompiendo Barreras

Primer y único fármaco aprobado en España para los trastornos del movimiento de la Enfermedad de Huntington

- ✿ Fármaco de primera elección en la reducción de la corea en pacientes con Enfermedad de Huntington⁽¹⁾
- ✿ Eficacia demostrada a largo plazo a más de 2 años⁽¹⁾
- ✿ Buen perfil de seguridad y tolerabilidad con el ajuste de dosis adecuado⁽²⁾



NITOMAN[®] 25 mg
tetrabenazina

Director

Luis Javier López del Val
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Comité editorial

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

Comité asesor

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

EDITA



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

E-mail: informacion@lineadecomunicacion.com

Depósito Legal: M-13448-2006 - ISSN: 1886-2268 - © 2011

REVISTA ESPAÑOLA DE
**TRASTORNOS
DEL MOVIMIENTO**

Parece que fue ayer

Luis Javier López del Val
*Servicio de Neurología. Unidad de Trastornos del Movimiento.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Zaragoza.*

5

**Imitadores de la enfermedad de Huntington:
síndromes Huntington-like y otras fenocopias**

Diego Santos-García
*Sección de Neurología. Hospital A. Marcide.
Ferrol (A Coruña).*

6

**Tratamiento del trastorno de conducta del sueño
REM en la enfermedad de Parkinson**

José Manuel Aldrey Vázquez, Begoña Ares Pensado
Ángel Sesar Ignacio, Alfonso Castro García
*Sección de Enfermedades Neurodegenerativas. Servicio de Neurología.
Hospital Clínico Universitario de Santiago.
Santiago de Compostela (A Coruña).*

17

**Reposición dopaminérgica en el síndrome
de piernas inquietas. "¿Hacia una estrategia
más parkinsoniana?"**

Víctor M. Campos-Arillo
*Unidad de Trastornos del Movimiento. Área de Neurociencias. Hospital Xanit.
Benalmádena (Málaga).*

25

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

30

AGENDA DE CONGRESOS

32

Parece que fue ayer

Luis Javier López del Val

Queridos lectores y amigos: comenzamos por medio de este número de la Revista un paso más desde su comienzo, el volumen número III. Parece que fue ayer, pero cumplimos 5 años (CINCO), ya que el primer número vio la luz el mes de febrero de 2006. Y en él participaron el Dr. Bergareche, que hizo una espléndida revisión de *La demencia en la enfermedad de Parkinson*; el Dr. Linazasoro, que firmó un artículo titulado sagazmente *Genética versus gen-ética en la EP*; y el que entonces era uno de los mejores equipos médico-quirúrgicos en el tratamiento quirúrgico de la EP, encabezado por el desaparecido Dr. Menéndez Guisasola y el Dr. Salvador, que hicieron una excelente revisión quirúrgica de *La estimulación cerebral profunda en el tratamiento de la EP*.

Bueno, pues después de estos cinco años, seguimos ahí en la brecha, con una revista en la que independientemente de la opinión de este humilde editor, que cada número va creciendo en experiencia, en profundidad científica y que se va asentando dentro de los miembros del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la S.E.N. como "la revista de cabecera" de muchos de ellos. Tras estos cinco años, la meta siguiente de la revista es conseguir su inclusión en el "índice médico".

Desde el comienzo del año, hemos asistido a dos eventos de relevancia en el panorama científico del Grupo: el primero de ellos fue el Vº *Seminario canario sobre enfermedad de Parkinson*, dirigido por el Dr. Arbelo, que tuvo lugar en el Puerto de Mogán (Gran Canaria) los pasados 4 y 5 de febrero de 2011. En estas dos intensas jornadas se revisaron los aspectos básicos de la EP, sus manifestaciones motoras y no motoras en la fase avanzada, *los parkinsonismos atípicos* (incluyendo los avances en su patogenia, biomarcadores y diagnóstico precoz), que darán lugar a uno de los próximos números de la Revista de Trastornos del Movimiento de forma monográfica. Finalizando el Seminario con una interesante mesa de debate sobre toxina botulínica y con una sesión de presentación de casos clínicos participativa y de contenido muy interesante.

Y por último, el 19 de Febrero tuvo lugar en Madrid, bajo la dirección del Dr. Obeso, la XIIIª *Reunión de Controversias en Neurología*, que sigue demostrando año tras año el interés que concierne (más de trescientos asistentes) y en la que en el apartado de *revisión de la literatura 2010* se vieron aspectos en neurociencias básicas y clínicas; en el apartado de *controversias* se revisaron los temas de: la exactitud del diagnóstico inicial de EP (profundizando en el tema de los SWEEDS) y el reconocimiento y tratamiento de los trastornos del control de impulsos en la EP.

En el apartado de *temas de actualidad*, el Prof. Bolam realizó una revisión de los avances en la organización de los ganglios basales, para posteriormente, y a cargo de la Dra. Luquin, realizar una revisión de las novedades terapéuticas, a través de los resultados de los ensayos clínicos (PROUD, Stride PD y Estudio 228). Por último, se realizó la revisión y discusión de los tradicionales casos clínicos, y finalizó la reunión con la conferencia de clausura impartida por el Dr. Lehericy con el título *Structural and functional mapping of the basal ganglia and movement disorders*. *Controversias* fue un año más un éxito de ciencia y asistencia de la mano del Dr. Obeso y Glaxo-Smith-Kline, a los que animamos a seguir otros tantos años con la misma ilusión y éxito.

En este segundo trimestre tendrá lugar el XXVIº *Seminario Nacional Neurológico de Invierno*, la *Reunión de la Academia Americana de Neurología*, la *Reunión de primavera del GETM*, y alguna más, de la que intentaremos dar puntual información en los próximos números de la Revista.

Un saludo a todos.

Imitadores de la enfermedad de Huntington: síndromes Huntington-like y otras fenocopias

Diego Santos-García

Sección de Neurología. Hospital A. Marcide.

Ferrol (A Coruña).

RESUMEN. Entre el 1 y 7% de los pacientes con fenotipo Huntington presentan una fenocopia de la enfermedad de Huntington (EH), es decir, un cuadro clínico que imita a la propia EH, pero con estudio genético negativo para la misma. Sólo en el 3% de los casos de fenocopia de la EH se llega a un diagnóstico genético. Entre las fenocopias de la EH se incluyen los síndromes Huntington-like (HDL, Huntington Disease Like: HDL1, HDL2, HDL3, y HDL4), otras ataxias espinocerebelosas distintas de HDL4 (SCA-17), ataxia de Friedreich, atrofia dentadorubropalidoluisiana (ADRPL), trastornos del metabolismo del hierro (NBIA2 y PKAN) o neuroacantocitosis (corea-acantocitosis y síndrome de McLeod). En el presente trabajo revisamos lo más relevante acerca de los síndromes Huntington-like y otras fenocopias de la EH, y presentamos un algoritmo sencillo sobre el manejo en el diagnóstico genético de estas entidades.

Palabras clave: acantocitosis, corea, enfermedad de Huntington, fenocopia, Huntington-like, poliglutaminopatía.

ABSTRACT. About 1 to 7% of patients with phenotype of Huntington's disease (HD) present a HD phenocopy, a syndrome resembling HD that is produced by anything -including genetic causes- other than HD trinucleotide expansion. But in only a minority of cases -about 3%- a genetic diagnosis is currently reached. HD phenocopies include Huntington Disease Like syndromes (HDL1, HDL2, HDL3, and HDL4 [SCA-17]), SCA1, SCA2, SCA3, Friedreich's ataxia, dentatorubral-pallidoluisian atrophy (DRPLA), neuroferritinopathy (NBIA2), pantothenate-kinase-associated neurodegeneration (PKAN) and neuroacanthocytosis (chorea-acanthocytosis and McLeod syndrome). We review the most relevant about HD phenocopies and present an evidence-based framework for the genetic testing of HD phenocopy cases.

Key words: acanthocytosis, chorea, phenocopy, Huntington's disease, Huntington disease like, polyglutaminopathies.

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa de origen genético-molecular con una herencia autosómica dominante (AD), de inicio habitualmente en la edad media de la vida, que cursa típicamente con corea y/o otros trastornos del movimiento, deterioro cognitivo y síntomas psiquiátricos, y para la cual no hay un tratamiento curativo en el momento actual¹. Su prevalencia en Norteamérica y Europa varía entre 4 y 8 casos por 100.000 habitantes². El defecto genético responsable consiste en una expansión de repeticiones del triplete CAG en el exón 1 del gen IT15 (ahora denominado huntingtin/HD), situado en el brazo corto del cromosoma 4³.

El diagnóstico de la EH se basa en 3 pilares: cuadro clínico compatible, patrón familiar AD y el estudio genético de la mutación. Asociado o no a la corea, los pacientes con EH pueden presentar parkinsonismo, distonía, temblor, tics, mioclonías, ataxia, disartria, disfagia, piramidalismo o crisis comiciales, y en ocasiones el diagnóstico resulta complejo. Además, hasta en el 8% de los casos no hay antecedentes familiares conocidos de clínica sugestiva de EH⁴, y enfermedades hereditarias con un patrón autosómico recesivo (AR), que en ocasiones imitan a la EH, deben incluirse en el diagnóstico diferencial. Ante la sospecha de EH, la detección del número de repeticiones CAG mediante análisis molecular permite confirmar el diagnóstico, tiene un coste relativamente bajo y presenta una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%⁵. Se considera patológico cuando el número de tripletes es ≥ 39 , normal ≤ 30 , y rango premutacional entre 31 y 35⁶. Los sujetos con cadenas de tripletes entre 36 y 38 son considerados como ambiguos y desarrollarán o no síntomas en función de otros factores moduladores de carácter genético y ambiental. Cuando el cuadro clínico es compatible con la EH, el análisis molecular confirma el diagnóstico entre el 93 y 99% de los casos según las series⁷⁻⁹. En la serie mundial más extensa de pacientes con fenotipo de EH

Correspondencia

Diego Santos García

Sección de Neurología – Hospital A. Marcide – C/ San Pedro Leixa, s/n

15405 Ferrol – Teléfono: 981 334 000 – Fax: 981 334015

E-mail: diegosangar@yahoo.es

Declaración

El autor no reporta ningún conflicto de intereses y reconoce no haber recibido ningún honorario por la realización del presente trabajo.

TABLA I Enfermedades AD causantes de corea

Enfermedad	Cromosoma	Gen	Proteína	Edad inicio (años)	Características clínicas/PC	Distribución geográfica
EH	4p15	IT15/HD/ Huntingtin	Huntingtina	<30	Corea, parkinsonismo, distonía, demencia, síntomas psiquiátricos	
HDL1	20p12	PRNP	PrP	20-40	Fenotipo EH + prionopatía (demencia, piramidalismo, mioclonías, síntomas psiquiátricos)	Suecia
HDL2	16q24.3	JPH3	Junctofilina-3	25-45	Fenotipo EH, distonía sin corea Algunas formas fenotipo Westphal 10% acantocitos	Raza negra de África del Sur
HDL4 (SCA-17)	6q27	TBP	TATA-box binding proteína	25-40	Ataxia, 20% corea, demencia, epilepsia, piramidalismo, Δ PESS, Δ PET/SPECT RM: atrofia cerebelo y ribeteado palidal	Alemania Japón
SCA1	6p23	ATXN1	Ataxina 1	30-40	ADCA-I, PNP, atrofia cerebelo (RM)	
SCA2	12q24	ATXN2	Ataxina 2	30-40	ADCA-I, PNP, atrofia cerebelo (RM)	
SCA3 (Machado-Joseph)	14q32.1	ATXN3	Ataxina 3	20-50	ADCA-I, PNP, atrofia cerebelo (RM)	
SCA7	3p	ATXN7	Ataxina 7	20-50	ADCA-II, atrofia cerebelo (RM)	
ADRPL	12p13.31	Atrophin 1	Atrofina 1	<20 >40	Epilepsia mioclónica progresiva Ataxia, corea, demencia Atrofia cerebelo y tronco (RM)	Japón
Neuroferritinopatía	19q13	FTL	Polipéptido ligando del Fe	40	Asimetría, distonía oromandibular, corea, parkinsonismo, demencia, ataxia Ferritina sérica baja, Δ RM, biopsia m.	Gran Bretaña
Corea hereditaria benigna	14q13	TIF-1 (y otros)	Factor de transcripción tiroideo 1	Infancia	Corea no progresiva Δ pulmonares y tiroides	

*ADRPL: atrofia dentadorubropalidoluisiana; EH: enfermedad de Huntington; HDL: Huntington disease like; SCA: atrofia espinocerebelosa. ADCA-I: ataxia cerebelosa autosómica dominante tipo I: ataxia cerebelosa progresiva con oftalmoplejía, demencia, atrofia óptica, signos extrapiramidales, o amiotrofia (SCA1-4, SCA8, SCA12, SCA13, SCA17, SCA21, SCA27, SCA28). ADCA-II: Ataxia cerebelosa autosómica dominante tipo II: semiología superponible a ADCA-I + degeneración pigmentaria retina (SCA7). Las entidades ADCA-III cursan con ataxia pura de inicio tardío y no producen corea (SCA5, SCA6, SCA10, SCA11, SCA14-16, SCA19, SCA22, SCA25, SCA26).

publicada⁹ (1.007 pacientes, 565 familias, 43 naciones, 113 controles), sólo el 1,2% presentaron un estudio genético negativo para EH, y parece que porcentajes más elevados podrían deberse a errores en la asignación⁸. Es en estos casos poco habituales -el paciente tiene un fenotipo compatible con la EH pero el estudio genético resulta negativo- cuando estaríamos ante una fenocopia de la EH, es decir, una enfermedad distinta a la EH pero que imita a la propia EH produciendo un cuadro clínico compatible con Huntington^{4, 10}.

Concepto de fenocopia en la EH

Una fenocopia es un síndrome fenotípicamente característico de un genotipo determinado, pero producido por causas no genéticas. En el caso de la EH, se consideraría como fenocopia un síndrome fenotípicamente simulador de la EH, pero producido por cualquier otra causa diferente a la mutación genética que origina la EH, ya sea ésta genética o no¹⁰. Aunque no hay una definición establecida de fenocopia de la EH, en una revisión reciente Wild EJ y cols.¹⁰ definieron fenocopia de la EH como un síndrome que debe cumplir 3 criterios: 1.- Trastorno del movimiento compatible con EH cuando el paciente

es valorado por un neurólogo con experiencia en pacientes con EH; 2.- Estudio genético negativo para la EH; 3.- Al menos uno de estos tres puntos: a) Patrón familiar AD; b) Deterioro cognitivo; c) Síntomas psiquiátricos. Por lo tanto, puede haber fenocopias con un patrón hereditario AR, no es imprescindible que haya deterioro cognitivo o síntomas psiquiátricos, y si confirmar previamente que el estudio genético para la EH es negativo.

Fenocopias de la EH

Diferentes enfermedades hereditarias se pueden comportar como una fenocopia de la EH, ya sean AD (Tabla I) o AR (Tabla II). Existen 4 entidades genéticas concretas que se les ha denominado síndromes Huntington-like (HDL, Huntington Disease Like): HDL1, HDL2, HDL3 y HDL4^{4, 10}. Sin embargo, esta terminología es confusa, y, por ejemplo, HDL-3 no es una verdadera fenocopia de la EH. Además, varias de las fenocopias de la EH son, al igual que la propia EH, poliglutaminopatías. HDL-2, SCA-1, SCA-2, SCA-3, SCA-6, SCA7, SCA 12, SCA-17 (HDL-4), ADRPL (atrofia dentadorubropalidoluisiana) y la atrofia bulboespinal ligada al cromosoma X (enfermedad de Kennedy) son, junto con la EH, po-

TABLA II Enfermedades AR y ligadas a X causantes de corea

Enfermedad	Cromosoma	Gen	Proteína	Edad inicio (años)	Características clínicas/paraclínicas	Distribución geográfica
HDL3 (AR)	4p15.3	No conocido	No conocida	3-4	Corea, parkinsonismo, distonía, retraso psicomotor, demencia, piramidalismo, ataxia y otras Δ marcha	Arabia Saudí (2 familias)
Corea-acantocitosis (AR)	9q21	VPS13A	Coreína	20-30	Distonía oromandibular y mutilaciones Corea, tics, parkinsonismo, demencia Acanocitos, \uparrow CK, \uparrow PH, Δ RM	
Síndrome de McLeod (ligado a X)	Xp21	XK	Ag Kell eritrocito	40-60	Corea, parkinsonismo, distonía, s. psiquiátricos, demencia, epilepsia, NP, miopatía, cardiopatía, anemia	
PKAN (AR)	20p13	PANK2	PANK2	Infancia	Distonía oromandibular, parkinsonismo, espasticidad, demencia, corea 10% acantocitos; RM: "ojo de tigre"	
Enfermedad de Wilson (AR)	13q14.3	ATP7B	ATP7B	20-30	Distonía, parkinsonismo, demencia, s. psiquiátricos, raro corea, hepatopatía Anillo Kayser-Fleischer, \downarrow ceruloplasmina \downarrow cupremia, \uparrow cupruria; Δ RM, biopsia h.	
Ataxia de Friedreich (AR)	p9	X25	Frataxina	<20	Ataxia cerebelosa, nistagmo, arreflexia, escoliosis, pie cavo, cardiopatía, DM	

liglutaminopatías producidas por una expansión del triplete CAG con aspectos etiopatogénicos comunes: mecanismo etiopatogénico por ganancia de función tóxica, correlación negativa entre el número de tripletes y la edad de aparición de los síntomas, mutación dinámica, fenómeno de anticipación e inclusiones intranucleares que se tiñen positivas para poliglutamina¹¹. De ellas, SCA1, SCA2, SCA3, SCA17 y la ADRPL se consideran verdaderas fenocopias de la EH (Tabla I). Finalmente, en el diagnóstico diferencial de la EH siempre se deben considerar otras causas de corea, ya sean hereditarias (enfermedad de Fahr, aminoacidurias, déficit de creatina, porfirias, gangliosidosis, leucodistrofias, mucopolisidosis, enfermedades mitocondriales) o esporádicas (endocrinas y metabólicas, infecciosas y parainfecciosas, inmunológicas, vasculares, por fármacos, tóxicos o drogas), así como entidades que pueden cursar con otros síntomas que presentan los pacientes con EH distintos de corea, como demencia, distonía, parkinsonismo, piramidalismo, o epilepsia (demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, atrofia multisistémica, etc.).

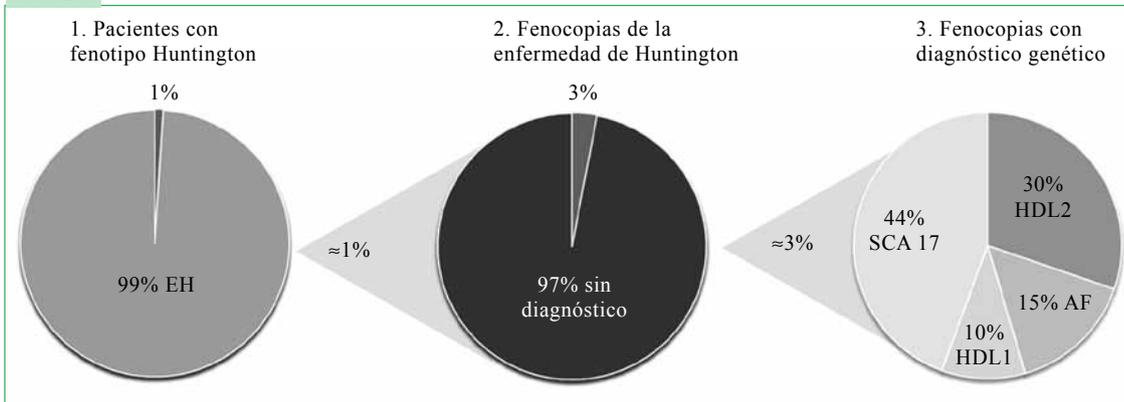
Frecuencia relativa de las fenocopias de la EH

La frecuencia de las fenocopias de la EH de causa genética conocida identificadas en las diferentes series es muy baja. Stevanin G y cols.¹² realizaron *screening* genético para HDL1, HDL2, SCA-17 y ADRPL en 252 pacientes franceses con fenocopia de EH, identificando dos casos de HDL2 y otros dos de SCA17. Ningún caso fue

identificado en 107 pacientes portugueses y 48 yugoslavos que habían sido testados para SCA1 y neuroferritinopatía, y HDL1, HDL2 y neuroferritinopatía, respectivamente^{13, 14}. Seis casos de 538 pacientes norteamericanos con ancestros africanos presentaron mutación en el gen de la junctofilina-3 compatible con HDL2¹⁵. Rosenblatt A y cols.¹⁶ no identificaron ningún caso en su serie de 15 pacientes testados para SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 y ADRPL. Wild EJ y cols.¹⁷ testaron a 285 pacientes británicos para HDL1, HDL2, SCA1, SCA2, SCA3, SCA17, ADRPL, neuroferritinopatía y ataxia de Friedrich (AF), identificando 8 casos: 5 SCA17, 1 HDL1, 1 HDL2 y 1 AF.

La Figura 1 muestra los datos sobre la frecuencia en el diagnóstico de las diferentes fenocopias de la EH según Wild EJ y cols.¹⁰ en relación con su experiencia y las diferentes series publicadas. Sólo en el 3% de los casos de fenocopia de la EH se llega a un diagnóstico genético, y cuando éste se obtiene, SCA-17 es la más frecuente, seguida de HDL2 y HDL1 u otras priopatías diferentes de HDL1. Factores como el tamaño muestral, el origen racial y distribución geográfica de la muestra, y los estudios genéticos de *screening* condicionan los datos actuales. Para disponer de datos reales de prevalencia, lo ideal sería poder reclutar una muestra global lo más amplia posible representativa de las diferentes etnias y origen geográfico y realizar *screening* genético para todas las causas conocidas de fenocopia priorizando el estudio en función de los datos clínicos (semiología, exploración, patrón de herencia) o de pruebas complementarios (neuroimagen, marcadores séricos, etc.) que orienten hacia una entidad u otra.

FIGURA 1



Frecuencia relativa de las distintas fenocopias de la EH según Wild EJ y cols. (Curr Opin Neurol 2007;20:681-7). *AF: ataxia de Friedreich; EH: enfermedad de Huntington.

Síndromes Huntington-like (HDL, Huntington Disease Like)

Huntington-like 1 (HDL1, Huntington Disease Like 1)

HDL1 es una enfermedad genética hereditaria con patrón AD producida por una mutación en el gen de la proteína priónica (PrP) (PRNP, 20p12)¹⁸. Fue descrita en el año 2001 en una familia con corea, demencia y trastorno de la personalidad. La mutación consiste en la inserción de 192 pares de bases en PRNP que codifican para 8 extra-octapéptidos. También hay casos de inserción de pares de bases que codifican para 5, 6 y 7 extra-octapéptidos^{19, 20}, y de ratones transgénicos expresando 14 octapéptidos que desarrollaron ataxia precoz, pero sin ser transmitida a la descendencia²¹. El descubrimiento del gen PrP-like en animales (Prnd) y humanos (PRND) sugirió inicialmente un posible gen candidato para mutaciones en casos de fenocopia de la EH que no se ha constatado²². En general, hay variabilidad en cuanto al genotipo y se sabe que mutaciones distintas en PRNP de la que produce HDL1 pueden originar prionopatías que imitan a la EH. Por ello, lo recomendable es hacer el estudio genético completo de PRNP (15 Kb) y no sólo buscar la mutación responsable de HDL1¹⁰.

La función de la PrP no es claramente conocida²³. En el caso de la PrP mutada parece ser que se producen cambios conformacionales en su estructura que condicionarían su precipitación y acumulación que, en función del lugar de distribución, condicionaría una prionopatía con un fenotipo u otro²⁴. En HDL1 existe atrofia cortical global de predominio frontal y temporal, en los ganglios de la base y en cerebelo²⁰. Placas multicéntricas que se tiñen para anticuerpos

anti-PrP han sido demostrados en los estudios anatomopatológicos^{24, 25}. Sin embargo, y a pesar de ser una prionopatía, la espongiosis no es tan prominente como en la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob⁴.

Los síntomas en HDL1 comienzan entre los 20 y los 45 años. Es característica la presencia de deterioro cognitivo, trastornos de personalidad y otros síntomas psiquiátricos, signos piramidales y mioclonías^{4, 24}. Algunos casos pueden cursar con epilepsia²⁰. Como en el resto de estas entidades, el tratamiento es sintomático.

Huntington-like 2 (HDL2, Huntington Disease Like 2)

HDL2 es una poliglutaminopatía AD producida por la expansión del triplete CAG en el gen JPH3 que codifica para la junctofilina-3 (16q24.3)²⁶. El rango patológico varía entre 44 y 57 repeticiones, normal entre 6 y 28, e incierto entre 29 y 43²⁷. Fue descrita inicialmente en negros norteamericanos con ancestros africanos²⁸. Representa la segunda causa más frecuente de fenocopia de la EH por detrás de SCA-17^{7, 10, 12}. Se le presupone un origen en la población negra africana hace unos 300 a 2.000 años²⁹, y en algunas comunidades de raza negra del sur de África representa una causa de fenotipo Huntington más frecuente incluso que la propia EH²⁹⁻³. Sin embargo, hay descrita una familia brasileña con ancestros españoles y portugueses blancos³², así como el caso de un paciente kuwaití¹⁷.

La junctofilina-3 parece comportarse como una proteína estructural de membrana y pudiera estar implicada en la regulación del transporte de calcio intracelular³³. En los estudios patológicos de pacientes con HDL2 se ha observado atrofia cortical global de predominio occipital y

subcortical con afectación del estriado, con pérdida neuronal, astrogliosis, e inclusiones intranucleares que se tiñen positivas para poliglutamina y ubiquitina de localización predominantemente cortical^{27, 30}. Como en la EH, la distribución de las inclusiones no se corresponde con el grado de neurodegeneración³⁴, y se ha sugerido que el secuestro de estas proteínas mutadas que precipitan y forman agregados con otras proteínas podría tener una función protectora frente a la muerte neuronal^{34, 35}.

Los síntomas en HDL2 se inician entre la tercera y cuarta década. El cuadro simula al fenotipo de la EH^{36, 37}. Algunas formas cursan con distonía y sin corea, y hay fenotipos que pueden imitar a la variante Westphal de la EH²⁷. En hasta el 10% de los casos pueden detectarse acantocitos en sangre periférica⁴, y se ha sugerido la implicación de la pérdida o alteración de la función de la junctofilina-3 en la acantocitosis asociada a HDL2³³.

Huntington-like 3 (HDL3, Huntington Disease Like 3)

HDL3 es una fenocopia de la EH con patrón familiar AR. Sólo hay dos familias descritas en Arabia Saudí^{38, 39}. La mutación no se conoce, pero se ha ligado al cromosoma 4 (4p15.3)⁴⁰. Los síntomas comienzan entre los 3-4 años de edad, y cursa con deterioro mental precoz, piramidalismo, disartria, distonía, ataxia y alteraciones de la marcha. Atrofia del lóbulo frontal y del núcleo caudado han sido demostradas por neuroimagen. Aunque se la ha catalogado como un síndrome Huntington-like, en realidad no es ni por la clínica, edad de debut, ni patrón hereditario una verdadera fenocopia de la EH.

Huntington-like 4 (HDL4, Huntington Disease Like 4)

HDL4 ha sido identificada como SCA-17 y es la causa más frecuente de fenocopia de la EH. Es una enfermedad genética AD originada por la expansión del triplete CAG en el gen TBP (6q27), que codifica para la proteína de unión a la TATA-BOX, implicada en el proceso de transcripción del ADN⁴¹. El rango normal de repeticiones varía entre 25 y 42, siendo patológico ≥ 48 , y con penetrancia variable entre 43 y 48⁴². Existe atrofia de cerebelo, así como del neocórtex, ganglios basales e hipocampos. Han sido descritos inclusiones intranucleares que se tiñen para anticuerpos anti-TBP y anti-poliglutamina en la inmunohistoquímica.⁴³

Los síntomas debutan entre los 19 y 48 años, siendo raro en la adolescencia⁴⁴. La corea es poco

frecuente y sólo se da en el 20% de los casos. Otros síntomas frecuentes son ataxia cerebelosa (94%), demencia (76%), signos extrapiramidales (73%), epilepsia (50%), signos piramidales (37%) o síntomas psiquiátricos (27%)⁴⁵. Los fenotipos que simulan la EH se presentan en algunas familias, pero habitualmente como un caso esporádico distinto del resto, aunque un fenotipo homogéneo persistente en todos los miembros de una misma familia con SCA-17 ha sido descrito⁴⁶. En estudios de RM craneal se puede observar atrofia de claro predominio cerebeloso (Figura 2A). Una hiperseñal en T2 en ambos putámenes ha sido descrita como un signo radiológico característico (Figura 2B)⁴⁷. Igualmente, se ha observado una disminución de la captación del trazador en estudios de SPECT y PET cerebral⁴⁸. Los estudios electrofisiológicos son todos normales (ENG, EMG, PEV, PEATC y EMT), excepto los PESS, que puede mostrar un retraso en la latencia de las ondas P14 y P31⁴⁹.

Otras fenocopias de la EH distintas de HDL

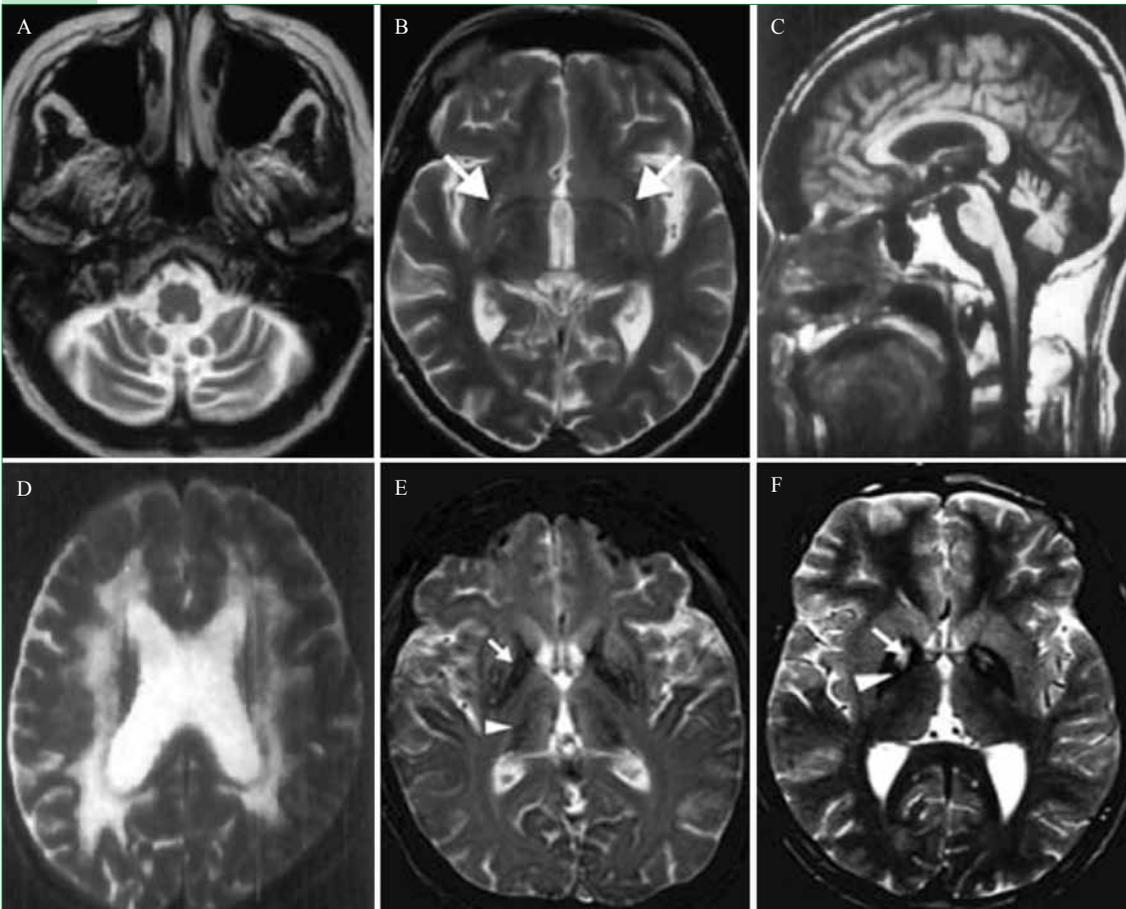
Autosómico dominante

Otras ataxias espinocerebelosas distintas de SCA-17, y particularmente la SCA-1, SCA-2, SCA-3, así como la ataxia-telangiectasia pueden cursar con corea y otros síntomas extrapiramidales, por lo que hay que considerarlas en el diagnóstico diferencial. Sin embargo, la clínica cerebelosa o espinocerebelosa suele dominar el cuadro clínico, en ocasiones hay datos de neuropatía periférica asociada, y predomina la atrofia cerebelosa en las pruebas de neuroimagen⁵⁰.

La ADRPL es una enfermedad genética AD producida por la expansión del triplete CAG en el gen que codifica para la atrofina-1 (ATN1, 12p13.31)⁵¹. Es más prevalente en Japón⁵², aunque en España se han descrito varios casos⁵³. El rango normal de repeticiones varía entre 8 y 25, resultando patológico entre 49 y 88⁵⁴. Los síntomas suelen debutar entre los 20 y 30 años, y existen tres fenotipos en los cuales predomina una sintomatología diferente: corea, ataxia y mioclonías^{4, 55}. Casos con epilepsia mioclónica progresiva y deterioro cognitivo, en pacientes con un inicio precoz, han sido documentados⁵⁶. En la neuroimagen, lo típico es la atrofia de cerebelo y tronco cerebral (Figura 2C)⁵⁷. En pacientes evolucionados o con un elevado número de repeticiones pueden observarse hiperseñales subcorticales bilaterales en sustancia blanca en T2 (2D)⁵⁷.

La neuroferritinopatía (NBIA2) es un tras-

FIGURA 2



A y B: atrofia cerebelosa y ribeteado putaminal bilateral observado en secuencia T2 en la SCA-17 (Wild EJ et al. *Curr Opin Neurol* 2007;20:681-7). C y D: atrofia de tronco cerebral y cerebelo observado en corte sagital en T1 y leucoencefalopatía subcortical bilateral en T2 en la ADRPL (Koide R et al. *Neurology* 1997;49:1605-12). E: hiposeñal palidal bilateral en la neuroferritinopatía (Wild EJ et al. *Curr Opin Neurol* 2007;20:681-7). D: imagen típica de "ojo de trigre" de la PKAN (Wild EJ et al. *Curr Opin Neurol* 2007;20:681-7).

torno AD ocasionado por mutaciones en el gen FTL (19q13), que codifica para un polipéptido ligando del hierro⁵⁸. Se produce un trastorno del metabolismo del hierro con acúmulo de éste a nivel cerebral. La edad de presentación suele ser en torno a los 40 años. Es particularmente prevalente de la región de Cumbria del Reino Unido⁴. Clínicamente cursa con síntomas típicamente asimétricos, distonía facial que, en ocasiones, se presenta como discinesias oromandibulares llamativas, corea, parkinsonismo sin temblor, disartria, espasticidad, signos cerebelosos, síndrome frontal y demencia⁵⁹. Los niveles de ferritina sérica suelen estar bajos^{4, 60}. En la RM craneal puede observarse hiposeñal en T2, cambios quísticos o necrosis palidal bilateral que traduce el daño provocado por los depósitos de hierro (Figura 2E)⁶¹. Estos hallazgos de neuroimagen incluso pueden estar presentes en portadores pre-sinto-

máticos⁶². Anormalidades en la cadena respiratoria mitocondrial pueden observarse igualmente en la biopsia de músculo⁶².

La corea hereditaria benigna está causada por una mutación del gen TITF-1 que codifica el factor de transcripción tiroideo-1. Es AD, cursa con corea leve a moderada, no progresiva y de inicio en la infancia⁶³.

Autosómico recesivas

La corea-acantocitosis es un trastorno AR secundario a una mutación en el gen VPS13A (9q21), que codifica para la coreína⁶⁴. Debuta entre la segunda y tercera décadas, con corea, tics, parkinsonismo, deterioro cognitivo y síntomas psiquiátricos. Es muy característica la distonía orofacial con protusión lingual y mordeduras automutilantes de la lengua y labios⁶⁵. La mitad de

los pacientes cursan con crisis comiciales y pueden presentar neuropatía periférica o miopatía con amiotrofia distal⁶⁵⁻⁶⁷. Otros hallazgos típicos son: acantocitos en sangre periférica, elevación de los niveles séricos de creatinquinasa (CK) y de enzimas hepáticas (GOT, GPT, GGT), hepatomegalia en pruebas de imagen y atrofia del núcleo caudado en RM con afectación típicamente prominente de la cabeza del mismo⁶⁸. Pérdida neuronal y gliosis afectando al estriado, pálido y sustancia negra ha sido evidenciada en los estudios *postmortem*⁶⁹.

El síndrome de McLeod es un trastorno ligado al cromosoma X asociado a mutaciones en el gen XK que codifica el antígeno Kell del eritrocito⁷⁰. Los síntomas debutan generalmente a partir de la cuarta década. La corea es típica y, en ocasiones, puede imitar a la EH. La distonía es menos prominente que en la corea-acantocitosis. También puede haber neuropatía axonal, miopatía, cardiopatía que en ocasiones produce arritmias y muerte súbita, anemia hemolítica, crisis comiciales y demencia subcortical. Se detectan en sangre periférica acantocitos, así como niveles elevados de CK y enzimas hepáticas⁷¹. El diagnóstico se confirma demostrando la ausencia de antígeno kx y reducción del antígeno eritrocitario de kell. Ambas entidades, corea-acantocitosis y síndrome de McLeod, forman parte de lo que se denomina neuroacantocitosis, que etimológicamente engloba a toda entidad que cursa con síntomas neurológicos, incluyendo corea y acantocitos en sangre periférica. HDL2, PKAN (neurodegeneración asociada a pantotenato-kinasa) y abetalipoproteinemia se incluyen también dentro de las causas de neuroacantocitosis⁷².

La PKAN (NBIA) es una enfermedad genética AR descrita en 1922 por Halleorden y Spatz originada por una mutación en el gen PANK2 (20p13)⁷³. La sintomatología debuta precozmente, entre los 3 y 4 años⁷⁴. Cursa con síntomas extrapiramidales en el 98% de los casos, siendo característica la distonía generalizada con afectación oromandibular. Otros síntomas son parkinsonismo y espasticidad (25%), alteraciones de conducta y demencia (29%), y degeneración retiniana pigmentaria^{4, 67, 75}. En ocasiones, puede debutar más tardíamente, cursando con corea e imitando a la EH⁷⁶. Existen depósitos de hierro fundamentalmente en *globus pálido* interno demostrados en estudios patológicos. En la RM es altamente específica la imagen en "ojo de tigre" (Figura 2F), que puede estar presente de forma precoz^{74, 75, 77}. De hecho, pacientes con depósitos de hierro en pálido secundario a otras mutaciones, como en el gen PLA2G6 (*Karak syndrome*), presentan hiposeñal en *globus pálido*, pero sin

"ojo de tigre"⁷⁸. El 10% de los casos pueden presentar acantocitos en sangre periférica^{4, 75, 79}. Algunos pacientes con PKAN presentan acantocitosis, hipoprebetalipoproteinemia, retinitis pigmentosa y degeneración palidal (*HARP syndrome*, hipoprebetalipoproteinemia, acanthocytosis, retinitis pigmentosa, pallidal degeneration)⁸⁰.

La AF se produce por una expansión intrónica y homocigótica del triplete GAA. Típicamente los síntomas debutan por debajo de los 20-25 años, y cursa con ataxia cerebelosa, disartria, nistagmo, arreflexia, cifoescoliosis y pie cavo, inversión de la onda T en el ECG, hipertrofia ventricular y/o arritmias, y diabetes mellitus en el 10% de los casos. Sin embargo, en una cuarta parte, el cuadro clínico es atípico, y puede llegar a simular una EH^{4, 10, 81}.

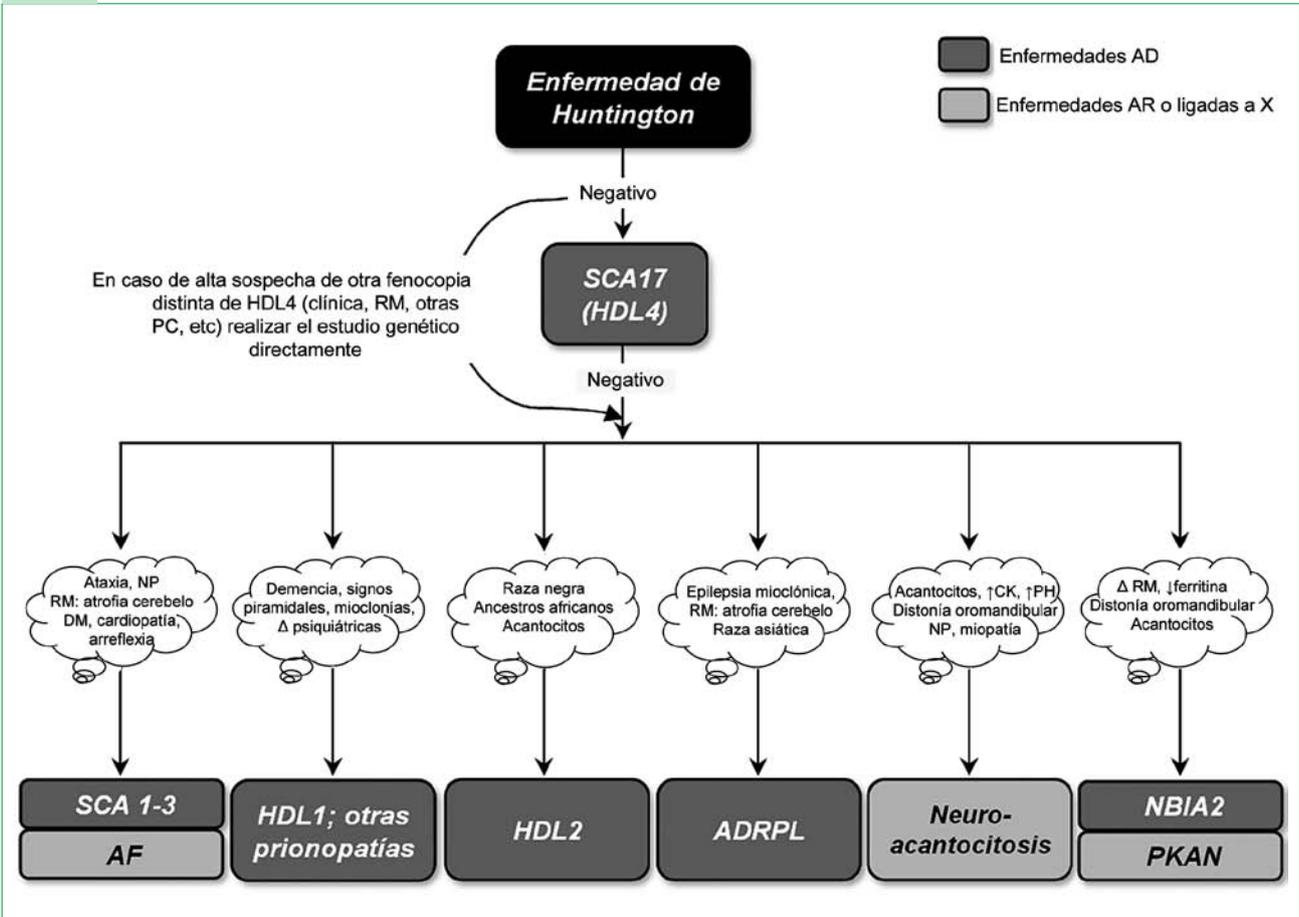
Finalmente, el diagnóstico en la enfermedad de Wilson se realizará mediante estudio hepático, niveles séricos de ceruloplasmina, cupremia y cupruria, estudio oftalmológico (anillo de Kayser-Fleischer) y RM craneal^{4, 10, 82}.

Manejo diagnóstico de un paciente con fenocopia de la EH

En la Figura 3 se muestra el manejo diagnóstico ante un paciente con fenocopia de la EH. Según Wild EJ y cols.¹⁰, una vez confirmado genéticamente que el estudio de un paciente con fenotipo Huntington es negativo para la EH, se debería realizar el estudio genético para descartar SCA-17 (HDL4), ya que es la entidad más prevalente dentro de las causas de fenocopia. Si éste resultase negativo, se debería orientar el estudio genético en función de los datos clínicos o que nos aporten las pruebas complementarias para pensar en una entidad u otra: acantocitosis en corea-acantocitosis, síndrome de McLeod, HDL2, y PKAN; distonía oromandibular en corea-acantocitosis, neuroferritinopatía o PKAN; ataxia en SCA1, SCA2, SCA3, AF, o ADRPL; mioclonías, demencia, piramidismo y síntomas psiquiátricos en HDL1 u otras prionopatías; epilepsia mioclónica progresiva en ADRPL; raza negra con ancestros africanos en HDL2; imagen en "ojo de tigre" en RM en PKAN; o hiposeñal palidal en RM con hipoferritinemia en NBIA2.

Posiblemente, y si la sospecha según estos datos clínicos y/o paraclínicos es alta para alguna entidad concreta distinta de SCA17, debería realizarse el diagnóstico genético para la misma sin descartar previamente SCA17. Aun así, el porcentaje de casos de fenocopia de la EH en los cuales alcanzamos el diagnóstico es todavía muy bajo. En el futuro, probablemente, nuevas mutaciones en genes que se están estudiando

FIGURA 3



Algoritmo de diagnóstico genético en las fenocopias de la EH (extraído y modificado de Wild EJ y cols., Curr Opin Neurol 2007;20:681-7). *AF: ataxia de Friedreich; ADRPL: atrofia dentadorubropalidoluisiana; DM: diabetes mellitus; NP: neuropatía periférica; PH: perfil hepático.

como posibles candidatos (CREBBP, POU3F2, STH, y otros) nos permitan conocer nuevas fenocopias de la EH.

Conclusiones

- 1.- Las fenocopias de la EH representan en torno al 1% de los fenotipos compatibles con EH.
- 2.- Sólo en el 3% de los casos de fenocopia de la EH se llega a un diagnóstico.
- 3.- Las fenocopias de la EH más frecuentes (por este orden) son: HDL4 (SCA-17), HDL2, y HDL1.
- 4.- La prevalencia varía en función de la distribución geográfica y origen étnico: HDL1 en Sue-

cia, HDL2 en África, HDL3 en Arabia Saudí, HDL4 en Alemania y Japón, o ADRPL en Japón.

5.- HDL3 realmente no es una fenocopia de la EH (edad, clínica, AR).

6.- Es fundamental un estudio diagnóstico con posibilidad de screening genético razonado para poder llegar a identificar la frecuencia relativa de las distintas fenocopias de la EH.

7.- En el futuro irán surgiendo probablemente nuevas mutaciones que darán lugar a nuevas fenocopias.

8.- El término HDL es, en cualquier caso, confuso, y parece más acertado denominar a las fenocopias según el origen de la mutación (ej: HDL4 vs SCA-17).

Agradecimientos

Al Dr. Javier López del Val, por la invitación para publicar el presente trabajo como Revisión en la Revista Española de Trastornos del Movimiento.

Abreviaturas

AD: autosómico dominante; ADCA: ataxia cerebelosa autosómica dominante; ADN: ácido desoxirribonucleico; ADRPL: atrofia dentadorubropalidoluisiana; AR: autosómico recesivo; CK: creatinquinasa; ECG: electrocardiograma; EH: enfermedad de Huntington; ENG: electroneurografía; EMG: electromiografía; EMT: estimulación magnética transcranial; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; PEATC: potenciales evocados auditivos de tronco cerebral; PESS: potenciales evocados somatosensoriales; PET: tomografía por emisión de positrones; PEV: potenciales evocados visuales; PKAN: neurodegeneración asociada a pantotenatokinasa; SCA: atrofia espinocerebelosa; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotones individuales.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Roze E, Bonnet C, Betuing S, Caboche J. Huntington's disease. *Adv Exp Med Biol* 2010;685:45-63.
- 2.- Harper PS. The epidemiology of Huntington's disease. *Hum Genet* 1992;89:365-76.
- 3.- The Huntington's Disease Collaborative Research Group (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993;72:971-83.
- 4.- Schneider SA, Walker RH, Bathia KP. The Huntington's disease-like syndromes: what to consider in patients with a negative Huntington's disease gene test. *Nature Clinical Practice* 2007;9:517-25.
- 5.- Harper PS, Gevers S, de Wert G, Creighton S, Bombard Y, Hayden MR. Genetic testing and Huntington's disease: issues of employment. *Lancet Neurol* 2004;3:249-52.
- 6.- Ramos Arroyo MA. Estudios genéticos. En Lopez del Val, ed. *Enfermedad de Huntington: Claves y respuestas para un desafío singular*. Madrid: Editorial Médica Panamericana 2010; Cap 13. p115-23.
- 7.- Stevanin G, Camuzat A, Holmes SE, et al. CAG/CTG repeat expansions at the Huntington's disease-like 2 locus are rare in Huntington's disease patients. *Neurology* 2002;58:965-7.
- 8.- Andrew SE, Goldberg P, Kremer B, et al. Huntington Disease without CAG expansions: Phenocopies or errors in assignment? *Am J Hum Genet* 1994;54:852-63.
- 9.- Kremer B, Goldberg P, Andrew SE, et al. A worldwide Study of the Huntington's Disease Mutation: the sensitivity and specificity of measuring CAG repeats. *N Engl J Med* 1994;330:1401-6.
- 10.- Wild EJ, Tabrizi SJ. Huntington's disease phenocopy syndromes. *Curr Opin Neurol* 2007;20:681-7.
- 11.- Stevanin G, Brice A. Spinocerebellar ataxia (SAC17) and Huntington's disease like 4 (HDL4). *Cerebellum* 2008;7:170-8.
- 12.- Stevanin G, Fujigasaki H, Anne-Sophie L, et al. Huntington's disease-like phenotype due to trinucleotide repeat expansions in the TBP and JPH3 genes. *Brain* 2003;126:1599-603.
- 13.- Costa Mdo C, Magalhães P, Guimarães L, Maciel P, Sequeiros J, Sousa A. The CAG repeat at the Huntington disease gene in the Portuguese population: insights into its dynamics and to the origin of the mutation. *Am J Hum Genet* 2006;51:645-51.
- 14.- Keckarevi M, Savi D, Svetel M, Kosti V, Vukosavi S, Romac S. Yugoslav HD phenocopies analyzed on the presence of mutations in PrP, ferritin, and Jp-3 genes. *Int J Neurosci* 2005;115:299-301.
- 15.- Margolis RL, Holmes SE, Rosenblatt A, Gourley L, O'Hearn E, Ross CA. Huntington's Disease-like 2 (HDL2) in North America and Japan. *Ann Neurol* 2004;56:670-4.
- 16.- Rosenblatt A, Ranen NG, Rubinsztein DC, et al. Patients with features similar to Huntington's disease, without CAG expansion in huntingtin. *Neurology* 1998;51:215-20.
- 17.- Wild EJ, Mudanohwo EE, Sweeney MG, et al. Huntington's disease phenocopies are clinically and genetically heterogeneous. *Mov Disord* 2008;23:716-20.
- 18.- Moore RC, Xiang F, Monaghan J, et al. Huntington's disease phenocopy is a familial prion disease. *Am J Hum Genet* 2001;69:1385-8.
- 19.- Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P, et al. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 35;513-29.
- 20.- Xiang F, Almqvist EW, Huq M, et al. A Huntington disease-like neurodegenerative disorder maps to chromosome 20p. *Am J Hum Genet* 1998;63:1431-8.
- 21.- Chiesa R, Piccardo P, Ghetti B, Harris DA. Neurological illness in transgenic mice expressing a prion protein with an insertional mutation. *Neuron* 1998;21:1339-51.
- 22.- Moore RC, Lee IY, Silverman GL, et al. Ataxia in prion protein (PrP)-deficient mice is associated with upregulation of the novel PrP-like protein doppel. *J Mol Biol* 1999;292:797-817.

- 23.- Caughey B, Baron GS. Prions and their partners in crime. *Nature* 2006;443:803-10.
- 24.- Laplanche JL, Hachimi KH, Durieux I, et al. Prominent psychiatric features and early onset in an inherited prion disease with a new insertional mutation in the prion protein gene. *Brain* 1999;122:2375-86.
- 25.- Lewis V, Collins S, Hill AF, et al. Novel prion protein insert mutation associated with prolonged neurodegenerative illness. *Neurology* 2003;60:1620-4.
- 26.- Holmes SE, O'Hearn E, Rosenblatt A, et al. A repeat expansion in the gene encoding junctophilin-3 is associated with Huntington disease-like 2. *Nat Genet* 2001;29:377-8.
- 27.- Greenstein PE, Vonsattel JP, Margolis RL, Joseph JT. Huntington's disease neuropathology. *Mov Disord* 2007;22:1416-23.
- 28.- Margolis RL, O'Hearn E, Rosenblatt A, et al. A disorder similar to Huntington's disease is associated with a novel CAG repeat expansion. *Ann Neurol* 2001;50:373-80.
- 29.- Krause A, Hetem C, Holmes SE, Margolis RL. HDL2 mutations are an important cause of Huntington's disease in patients with African ancestry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(Suppl4):A16-A26.
- 30.- Margolis RL, Rudnicki DD, Holmes SE. Huntington's disease like-2: review and update. *Acta Neurol Taiwan* 2005;14:1-8.
- 31.- Bauer I, Gencik M, Laccone F, et al. Trinucleotide repeat expansions in the junctophilin-3 gene are not found in Caucasian patients with a Huntington's disease-like phenotype. *Ann Neurol* 2002;51:662.
- 32.- Teive HAG, Becker N, Munhoz RP. Huntington's disease-like 2: the first case report in Latin America in a patient without African ethnic origin. *Mov Disord* 2007;22(Suppl16):S27.
- 33.- Walker RH, Rasmussen A, Rudnicki D, et al. Huntington's disease-like 2 can present as chorea-acanthocytosis. *Neurology* 2003;61:1002-4.
- 34.- Kuemmerle S, Gutekunst CA, Klein AM. Huntington aggregates may not predict neuronal death in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1999;46:842-9.
- 35.- Zhang X, Smith DL, Meriin AB, et al. A potent small molecule inhibits polyglutamine aggregation in Huntington's disease neurons and suppresses neurodegeneration in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:892-7.
- 36.- Walker RH, Jankovic J, O'Hearn E, Margolis RL. Phenotypic features of Huntington's disease-like 2. *Mov Disord* 2003;18:1527-30.
- 37.- Rodrigues GGR, Walker RH, Brice A, et al. Huntington's disease-like 2 in Brazil--report of 4 patients. *Mov Disord* 2008;23:2244-7.
- 38.- Al-Tahan AY, Divakaran MP, Kambouris M, et al. A novel autosomal recessive 'Huntington disease-like' neurodegenerative disorder in a Saudi family. *Saudi Med J* 1999;20:85-9.
- 39.- Kambouris M, Bohlega S, Al-Tahan A, Meyer BF. Localization of the gene for a novel autosomal recessive neurodegenerative Huntington-like disorder to 4p15.3. *Am J Hum Genet* 2000;66:445-52.
- 40.- Lesperance MM, Burmeister M. Interpretation of linkage data for a Huntington-like disorder mapping o 4p15.3. *Am J Hum Genet* 2000;67:262-3.
- 41.- Nakamura K, Jeong SY, Uchihara T, et al. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum Mol Genet* 2001;10:1441-8.
- 42.- Zuhlke C, Gehlken U, Hellenbroich Y, Schwinger E, Bürk K. Phenotypical variability of expanded alleles in the TATA-binding protein gene. Reduced penetrance in SCA17? *J Neurol* 2003;250:161-3.
- 43.- Rolfs A, Koeppen AH, Bauer I, et al. Clinical features and neuropathology of autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA17). *Ann Neurol* 2003;54:367-75.
- 44.- Maltecca F, Filla A, Castaldo I, et al. Intergenerational instability and marked anticipation in SCA17. *Neurology* 2003;61:1441-3.
- 45.- Craig K, Keers SM, Walls TJ, Curtis A, Chinnery PF. Minimum prevalence of spinocerebellar ataxia 17 in the north east of England. *J Neurol Sci* 2005;239:105-9.
- 46.- Schneider SA, van de Warrenburg BP, Hughes TD, et al. Phenotypic homogeneity of the Huntington disease-like presentation in a SCA17 family. *Neurology* 2006;67:1701-3.
- 47.- Loy CT, Sweeney MG, Davis MB, et al. Spinocerebellar ataxia type 17: extension of phenotype with putaminal rim hyperintensity on magnetic resonance imaging. *Mov Disord* 2005;20:1521-3.
- 48.- Gunther P, Storch A, Schwarz J, et al. Basal ganglia involvement of a patient with SCA 17--a new form of autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *J Neurol* 2004;251:896-7.
- 49.- Manganelli F, Perretti A, Nolano M, et al. Electrophysiologic characterization in spinocerebellar ataxia 17. *Neurology* 2006;66:932-4.
- 50.- Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2004;3:291-304.
- 51.- Takano T, Yamanouchi Y, Nagafuchi S, Yamada M. Assignment of the dentatorubral and pallidolusian atrophy (DRPLA) gene to 12p 13.31 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics* 1996;32:171-2.
- 52.- Le Ber I, Camuzat A, Castelnovo G, et al. Prevalence of dentatorubral-pallidolusian atrophy in a

- large series of white patients with cerebellar ataxia. *Arch Neurol* 2003;60:1097-9.
- 53.- Muñoz E, Milá A, Sánchez M, et al. Dentatorubropallidoluysian atrophy in a spanish family: a clinical, radiological, pathological, and genetic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:811-4.
 - 54.- Nagafuchi S, Yanagisawa H, Ohsaki E, et al. Structure and expression of the gene responsible for the triplet repeat disorder, dentatorubral and pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 1994;8:177-82.
 - 55.- Becher MW, Rubinsztein DC, Leggo J, et al. Dentatorubral and pallidoluysian atrophy (DRPLA). Clinical and neuropathological findings in genetically confirmed North American and European pedigrees. *Mov Disord* 1997;12:519-30.
 - 56.- Kanazawa I. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy or Naito-Oyanagi disease. *Neurogenetics* 1998;2:1-17.
 - 57.- Koide R, Onodera O, Ikeuchi T, et al. Atrophy of the cerebellum and brainstem in dentatorubral pallidoluysian atrophy. Influence of CAG repeat size on MRI findings. *Neurology* 1997;49:1605-12.
 - 58.- Curtis AR, Fey C, Morris CM, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 2001;28:350-4.
 - 59.- Maciel P, Cruz VT, Constante M, et al. Neuroferritinopathy: missense mutation in FTL causing early-onset bilateral pallidal involvement. *Neurology* 2005;65:603-5.
 - 60.- Chinnery PF, Curtis AR, Fey C, et al. Neuroferritinopathy in a French family with late onset dominant dystonia. *J Med Genet* 2003;40:e69.
 - 61.- Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22:2171-9.
 - 62.- Chinnery PF, Crompton DE, Birchall D, et al. Clinical features and natural history of neuroferritinopathy caused by the FTL1 460InsA mutation. *Brain* 2007;130:110-9.
 - 63.- Breedveld GJ, Percy AK, MacDonald ME, et al. Clinical and genetic heterogeneity in benign hereditary chorea. *Neurology* 2002;59:579-84.
 - 64.- Rubio JP, Danek A, Stone C, et al. Chorea-acanthocytosis: genetic linkage to chromosome 9q21. *Am J Hum Genet* 1997;61:899-908.
 - 65.- Hardie RJ. Acanthocytosis and neurological impairment--a review. *Q J Med* 1989;71:291-306.
 - 66.- Gradstein L, Danek A, Grafman J, Fitzgibbon EJ. Eye movements in chorea-acanthocytosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1979-87.
 - 67.- Schneider SA, Aggarwal A, Bhatt M, et al. Severe tongue protrusion dystonia: clinical syndromes and possible treatment. *Neurology* 2006;67:940-3.
 - 68.- Henkel K, Danek A, Grafman J, Butman J, Kassubek J. Head of the caudate nucleus is most vulnerable in chorea-acanthocytosis: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 2006;21:1728-31.
 - 69.- Alonso ME, Teixeira F, Jimenez G, Escobar A. Chorea-acanthocytosis: report of a family and neuropathological study of two cases. *Can J Neurol Sci* 1989;16:426-31.
 - 70.- Danek A, Rubio JP, Rampoldi L, et al. McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype. *Ann Neurol* 2001;50:755-64.
 - 71.- Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis. *Curr Opin Neurol* 2005;18:386-92.
 - 72.- Walker RH, Morgello S, Davidoff-Feldman B, et al. Autosomal dominant chorea-acanthocytosis with polyglutamine-containing neuronal inclusions. *Neurology* 2002;58:1031-7.
 - 73.- Halleorden J and Spatz H. A peculiar illness of the extrapyramidal system predominantly affecting the globus pallidus and the substantia nigra: a contribution to the relationship between these two nuclei. *Z Ges Neurol Psychiatr* 1922;79:254-302.
 - 74.- Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation: from genes to pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13:182-5.
 - 75.- Haylick SJ. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Halleorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:33-40.
 - 76.- Grimes DA, Lang AE, Bergeron C. Late adult onset chorea with typical pathology of Halleorden-Spatz syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:392-5.
 - 77.- Sethi KD, Adams RJ, Loring DW, el Gammal T. Halleorden-Spatz syndrome: clinical and magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol* 1988;24:692-4.
 - 78.- Hayflick SJ, Hartman M, Coryell J, Gitschier J, Rowley H. Brain MRI in neurodegeneration with brain iron accumulation with and without PANK2 mutations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1230-3.
 - 79.- Walker RH, Jung HH, Dobson-Stone C, et al. Neurologic phenotypes associated with acanthocytosis. *Neurology* 2007;68:92-8.
 - 80.- Ching KH, Westaway SK, Gitschier J, Higgins JJ, Hayflick SJ. HARP syndrome is allelic with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology* 2002;58:1673-4.
 - 81.- Pandolfo M, Pastore A. The pathogenesis of Friedreich ataxia and the structure and function of frataxin. *J Neurol* 2009;256(Suppl 1):S9-17.
 - 82.- Pfeiffer RF. Wilson's Disease. *Semin Neurol* 2007;27:123-32.

Tratamiento del trastorno de conducta del sueño REM en la enfermedad de Parkinson

José Manuel Aldrey Vázquez
Begoña Ares Pensado
Ángel Sesar Ignacio
Alfonso Castro García

Sección de Enfermedades Neurodegenerativas.

Servicio de Neurología.

Hospital Clínico Universitario de Santiago.

Santiago de Compostela (A Coruña).

RESUMEN. El trastorno de conducta del sueño REM es una parasomnia que se asocia con frecuencia a la enfermedad de Parkinson y otras alfa-sinucleinopatías. Además de contribuir a la disminución de la calidad y eficiencia del sueño, puede ser causa de lesiones físicas de consideración. El clonazepam es el fármaco más eficaz para controlar los síntomas.

Palabras clave: trastorno de conducta del sueño REM, enfermedad de Parkinson, sinucleinopatía, parasomnia, polisomnografía, lesiones relacionadas con el sueño, clonazepam, melatonina.

ABSTRACT. REM sleep behaviour disorder is a parasomnia frequently associated with Parkinson's disease and other alfa-synucleinopathies.

It reduces quality and efficacy of sleep and may be the cause of serious physical injuries. Clonazepam is the most effective drug for improving the symptoms.

Key words: REM behavior disorder, Parkinson's disease, synucleinopathy, parasomnia, polysomnography, sleep-related injury, clonazepam, melatonin.

El trastorno de conducta del sueño REM (TCSR) es una parasomnia que se caracteriza por la ausencia de la atonía muscular fisiológica propia de esa fase del sueño y la aparición de conductas motoras de expresividad variable en consonancia con el contenido onírico, en general desagradable, como si la persona que lo padece escenificase sus sueños. Se manifiesta como conductas motoras enérgicas que aparentan tener un propósito defensivo (golpear con las manos, empujar, dar patadas, correr, saltar de la cama...) asociadas o no a vocalizaciones anormales (generalmente en forma de gritos o chillidos no pocas veces de contenido soez), que pueden presentarse también de forma aislada¹⁻³. El paciente suele recordar los sueños, incluso días o semanas después, en los que a menudo se ve envuelto en situaciones amenazantes causadas por personas o animales.

Su expresividad clínica es variable entre pacientes y en un mismo paciente, tanto por su frecuencia, pudiendo presentarse muy ocasionalmente o varias veces en la misma noche, como por su intensidad. Dado que la mayor parte del tiempo REM sucede en la segunda mitad del sueño, el TCSR se manifiesta con mayor frecuencia en la madrugada, en las horas previas al despertar matutino¹⁻⁴.

El TCSR contribuye a la fragmentación del sueño y reduce su eficiencia, pero su efecto más negativo radica en el riesgo que supone para la integridad física tanto del paciente como de la persona que comparte su cama, de forma que se han descrito contusiones, heridas, fracturas e incluso hematomas subdurales como resultado de golpes durante la intensa actividad física desplegada^{1, 2, 5, 6}.

El incremento del tono muscular durante la fase REM (sueño REM sin atonía) constituye el correlato electromiográfico del TCSR, y en algunos pacientes se observa de forma aislada^{2, 3, 4, 7}. Aunque algunos autores se refieren a esta situación como TCSR subclínico, no es un término aceptado universalmente ya que algunos casos no llegan a presentar nunca alteraciones motoras durante el sueño³.

Epidemiología

Los pocos estudios epidemiológicos realizados en población general no seleccionada muestran

Correspondencia

José Manuel Aldrey Vázquez
Hospital Clínico Universitario de Santiago
Travesía da Choupana s/n – 15706 Santiago de Compostela (A Coruña)
E-mail: jose.manuel.aldrey.vazquez@sergas.es

TABLA I Criterios diagnósticos del TCSR (Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, 2005)²

- 1.- Presencia de sueño REM sin atonía*
- 2.- Evidencia de trastorno motor durante el sueño
 - a) obtenida mediante datos de la historia clínica o
 - b) documentada mediante PSG
- 3.- Ausencia de actividad epileptiforme durante el sueño REM**
- 4.- El trastorno del sueño no puede explicarse mejor por otro trastorno distinto del TCSR

*Elevación intermitente o sostenida del tono muscular en EMG submentoniano o excesiva actividad muscular fásica en el EMG de extremidades. **Excepto si el TCSR puede distinguirse claramente de un trastorno epiléptico concomitante asociado al sueño.

que es más frecuente en varones, que comienza en la mayoría de los casos entre los 40 y 70 años y que su prevalencia es del 0,38 al 0,5 %^{2,3,5}. Aunque en algunos casos se considera primario o idiopático, en la mayoría constituye un síntoma de una enfermedad asociada.

Diagnóstico del TCSR

Según los criterios establecidos en la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, el diagnóstico de certeza debe apoyarse en la presencia de signos clínicos compatibles y la demostración de que estos aparecen durante el sueño REM, coincidiendo con episodios de ausencia de atonía muscular en el registro electromiográfico realizado durante una polisomnografía (PSG)^{2,3,5,7}. La PSG permite, además, el diagnóstico diferencial con otras entidades que pueden producir síntomas similares, como la epilepsia o el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). En aquellos casos con síntomas compatibles en los que no es posible realizar una PSG, no se registra suficiente tiempo de sueño REM, o el aumento de tono muscular no es claro en el registro, puede establecerse el diagnóstico de TCSR probable y realizar un ensayo terapéutico³. En la Tabla I se recogen los criterios diagnósticos actuales del TCSR.

Otros procesos pueden cursar con manifestaciones motoras anormales durante el sueño, y constituyen entidades a considerar en el diagnóstico diferencial del TCSR. Entre ellas figuran el SAOS, las parasomnias de sueño no REM, el síndrome de solapamiento de parasomnias REM y no REM y la epilepsia con crisis nocturnas del lóbulo frontal^{2,3,8}.

Clasificación del TCSR por su causa

Actualmente se cuestiona la existencia de una forma idiopática del trastorno ya que se ha constatado que hasta el 70% de estos pacientes desarrollan en los años siguientes al diagnóstico una

enfermedad neurodegenerativa, generalmente una alfa-sinucleinopatía^{2-4,9-12}. Los pacientes con TCSR idiopático presentan algunas manifestaciones propias de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), como dificultades en la identificación de olores y colores, disfunción visuoespacial, disprosexia, trastorno de memoria, alteración de funciones ejecutivas y anomalías en pruebas de función autonómica^{2-4,13-16}. Además, la neuroimagen funcional ha demostrado reducción del transportador presináptico de dopamina estriatal en algunos de estos casos^{2-4,13,14,17,18}. Se ha estimado que el riesgo de que un paciente con TCSR "idiopático" desarrolle una enfermedad neurodegenerativa es elevado (mayor del 50% en los siguientes 12 años)^{2,3,16,19}, y por ello algunos autores sugieren emplear el término TCSR criptogénico^{4,13}.

El TCSR secundario puede asociarse a diversas condiciones y enfermedades. Con mayor frecuencia constituye un síntoma de una alfa-sinucleinopatía (hasta en el 70% de los casos), y se presenta a menudo años antes del diagnóstico en una enfermedad de Parkinson (EP), lo más habitual, una demencia con cuerpos de Lewy o una atrofia multisistema^{1-4,9-12,20,21}. Por su frecuencia en la demencia con cuerpos de Lewy, el TCSR forma parte de los criterios diagnósticos actuales de esta entidad²². Es infrecuente en otras enfermedades neurodegenerativas. Puede asociarse a lesiones focales del SNC y trastornos del sueño como la narcolepsia^{1,2,4,5,23}. Se ha constatado también que ciertos fármacos, entre los que destacan los inhibidores de la recaptación de serotonina y de noradrenalina, inducen en algunos casos la aparición de TCSR^{3-5,12,23-25}. En la Tabla II se expone una amplia relación de enfermedades y situaciones a las que puede asociarse el TCSR.

Fisiopatología

El control del sueño REM reside en una compleja red de interacciones entre estructuras encefálicas que confluye en una vía común en la que parece desempeñar un papel clave el equivalente en humanos del núcleo sublaterodorsal (SLD) de la rata, localizado a nivel del tegmento protuberancial (Figura 1)^{3,4,23}. Esta estructura proyecta directa e indirectamente sobre neuronas espinales provocando de forma activa su inhibición y favoreciendo la atonía muscular durante el sueño REM. Las motoneuronas espinales reciben, además, proyecciones de los centros generadores de los movimientos de locomoción, bajo cuyo estímulo inducen el desarrollo de actividad muscular espontánea y voluntaria. El desequilibrio provocado por las lesiones del núcleo SLD tiene

TABLA II Clasificación del TCSR según su causa o asociación^{1, 2, 4, 5, 23, 24}

I) Idiopático o criptogénico	
II) Sintomático	
A) Asociado a trastornos neurológicos	
1.- Enfermedades neurodegenerativas	
a)	Alfa-sinucleinopatías: EP, AMS, DCL, FAP
b)	Taupaías: enfermedad de Pick, PSP, EA, SCB, DFT-parkinsonismo ligada a cromosoma 17, enfermedad con granos argirófilos, parkinsonismo atípico de Guadalupe
c)	Otras
	SCA3, mutaciones del gen Parkin, enfermedad de Huntington, mutaciones DJ-1, complejo parkinsonismo-demencia-ELA, sdme de Möebius, xeroderma pigmentosum, prionopatías
2.- Lesiones neurológicas focales	
a)	Tumores del SNC
b)	Esclerosis múltiple
c)	Ictus isquémico y hemorrágico
3.- Otras enfermedades neurológicas	
	Encefalitis límbica, epilepsia, autismo, sdme Guilles de la Tourette, ELA, sdme Guillain-Barré, HSA
B) Asociado a trastornos del sueño	
1.- Narcolepsia	
2.- Movimientos periódicos de las piernas	
3.- Sdme de piernas inquietas	
4.- Bruxismo	
C) Asociado a fármacos y otras sustancias	
1.- Antidepresivos tricíclicos, ISRS e IRSN	
	Venlafaxina, paroxetina, mirtazapina, citalopram, fluoxetina, clomipramina, imipramina
2.- IMAO	
	Selegilina, fenelcina
3.- Anticolinesterásicos	
	Rivastigmina
4.- Anticomociales	
	Carbamacepina
5.- Opiáceos	
	Tramadol
6.- Antagonistas NA	
	Bisoprolol
7.- Estimulantes	
	Café, chocolate
8.- Sdme de abstinencia	
	Barbitúricos, alcohol, meprobamato

EP: enfermedad de Parkinson; AMS: atrofia multisistema; DCL: demencia con cuerpos de Lewy; FAP: fallo autonómico puro; PSP: parálisis supranuclear progresiva; EA: enfermedad de Alzheimer; SCB: síndrome córtico-basal; DFT: demencia frontotemporal; SCA: atrofia espino-cerebelosa; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; SNC: sistema nervioso central; HSA: hemorragia subaracnoidea; ISRS: inhibidores selectivos de recaptación de serotonina; IRSN: inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina; IMAO: inhibidores de monoamino-oxidasa; NA: noradrenalina.

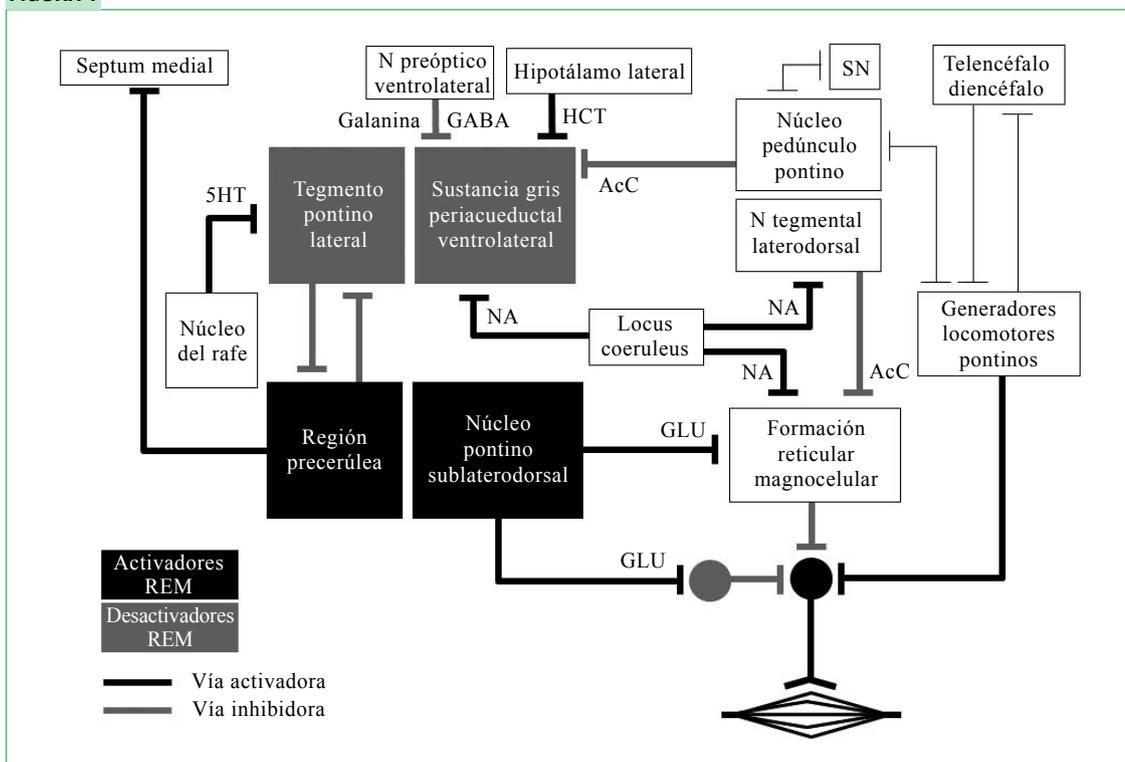
como efecto final la ausencia de inhibición del tono muscular y el incremento de activación de las neuronas espinales, y constituye probablemente el mecanismo que permite la expresión clínica del TCSR^{3, 4}. Una especial vulnerabilidad de las estructuras del tronco cerebral al depósito de alfa-sinucleína explica por qué el TCSR es más frecuente en las alfa-sinucleinopatías^{3, 4, 9, 13}, y justifica también que este se presente como síntoma extríntrico prodrómico en este grupo de entidades por afectación de núcleos del tronco

cerebral inframesencefálicos en correspondencia con el estadio II de la clasificación histológica de extensión topográfica de Braak^{4, 13, 14, 26}.

TCSR y EP

En algún momento de la evolución de su enfermedad, más del 50% de los pacientes con EP presentan TCSR (el porcentaje aumenta si se considera además la presencia aislada de sueño REM sin atonía)^{2, 4, 9}. Es habitual que se manifieste

FIGURA 1



Fisiopatología del TCSR^{3, 4, 5, 23}. Se postula la existencia de un sistema REM-activador, constituido por el complejo región precerúlea/núcleo sublaterodorsal (SLD), y un sistema REM-supresor, del que forman parte al menos el tegmento pontino lateral y la sustancia gris periacueductal ventrolateral. Bajo la influencia de otras estructuras encefálicas, en una compleja red de interacciones en la que intervienen varios neurotransmisores, se produce la activación o inhibición de estos centros y como resultado la conmutación del estado no REM al estado REM y viceversa. El papel clave del sistema REM-activador parece residir en el núcleo SLD, que inhibe de forma directa e indirecta las motoneuronas espinales con la consiguiente supresión del tono muscular durante el sueño REM. La lesión del núcleo SLD constituiría según esta hipótesis el mecanismo fisiopatológico final del TCSR. El efecto contradictorio de ciertos fármacos que pueden inducir un TCSR o ser eficaces en su tratamiento podría explicarse por su actuación potenciadora o inhibitoria de diferentes vías, dosis dependiente, con un efecto final neto distinto según el grado de afectación de la red y su localización predominante. HCT: hipocretina; AcC: acetilcolina; 5HT: serotonina; NA: noradrenalina; GLU: glutamato; SN: sustancia negra.

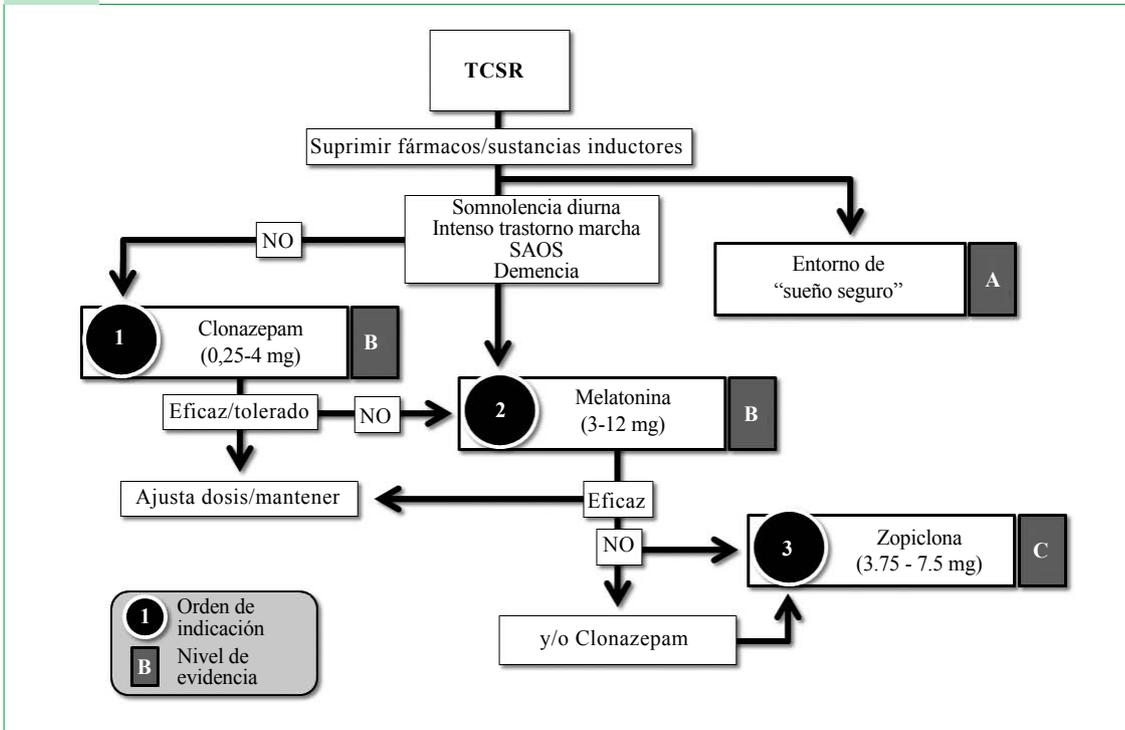
te antes, incluso años, de que se desarrollen los síntomas motores, y se ha detectado con mayor frecuencia en varones^{2, 4, 8, 10, 27}. Parece asociarse en mayor medida a formas de predominio rígido-ácinético, a peor respuesta al tratamiento con L-Dopa, a la presencia de hipotensión ortostática y a una mayor tendencia a las caídas²⁷⁻²⁹. Los pacientes con TCSR desarrollan con mayor frecuencia alucinaciones y deterioro cognitivo, y responden peor al tratamiento mediante estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (NST) con mayor rigidez axial residual²⁸. En los pacientes con EP, de forma característica, la clínica suele disminuir conforme la enfermedad progresa^{12, 27, 29}.

Tratamiento del TCSR en la EP y otras alfa-sinucleinopatías

1.- Incremento de la seguridad del entorno de sueño

Proporcionar un entorno de sueño seguro constituye una medida no farmacológica eficaz para prevenir lesiones físicas derivadas del TCSR. Utilizar alfombras, acolchar superficies duras expuestas, establecer barreras físicas no peligrosas, retirar muebles de la proximidad de la cama, proteger ventanas y eliminar objetos peligrosos de la habitación son medidas de sentido común que incrementan la seguridad y de-

FIGURA 2



Algoritmo terapéutico para el TCSR en EP.

ben recomendarse siempre (nivel de evidencia A)^{2, 3, 5}. Es aconsejable, además, que la persona que comparte cama o habitación deje de hacerlo, al menos temporalmente hasta el control de los síntomas.

2.- Tratamiento farmacológico

Clonazepam (CNZ)

Su efecto beneficioso se constató ya en los primeros casos descritos de TCSR³⁰. Aunque no existen ensayos controlados, desde entonces se han publicado varias series de casos y algunos casos aislados. Hasta en el 90% de más de 300 pacientes se ha observado una remisión completa (en más del 70% de los casos) o parcial de los síntomas en monoterapia con CNZ^{1-5, 8, 11, 12}. En función de la evidencia acumulada, constituye hoy en día el fármaco de elección. Su efecto debe residir en la inhibición de los centros generadores de locomoción y posiblemente en la modificación del contenido de los sueños, ya que no revierte la ausencia de atonía en sueño REM^{4, 5}. Se emplea en dosis única de 0,25 a 4 mg antes de acostarse (generalmente son suficientes menos de 2 mg), con ajuste gradual. Los efectos secundarios más frecuentes consisten en sedación matutina, incoordinación, impotencia y disfunción mnésica, y se recomienda especial

precaución en pacientes con deterioro cognitivo, tendencia a las caídas, hepatopatía y apnea obstructiva del sueño^{5, 12}.

Melatonina (MLT)

Aunque no se dispone de ensayos controlados, la MLT ha mostrado eficacia en el control del TCSR en series prospectivas y retrospectivas y en casos aislados, a dosis única diaria entre 3 y 12 mg media hora antes de acostarse^{2, 3, 5, 12}. Más del 85% de los pacientes obtuvieron una respuesta favorable, persistente en más del 80%. La MLT promueve y resincroniza el sueño, mejorando, además, su arquitectura global, a la vez que disminuye los episodios REM sin atonía^{4, 5}. No repercute negativamente sobre los síntomas motores ni el rendimiento cognitivo y, en general, es bien tolerada^{5, 31}, aunque algunos pacientes presentan como efectos secundarios somnolencia o cefalea matutinas y alucinaciones o ilusiones, en relación directa con la dosis. A pesar de que la evidencia de la eficacia de MLT en el tratamiento del TCSR es menos robusta que para CNZ, su mejor tolerancia la configura, al menos, como segunda opción terapéutica.

Fármacos dopaminérgicos

El hallazgo de alteraciones dopaminérgicas nigroestriatales en pacientes con TCSR idiopático

y la elevada asociación del TCSR con EP ha sugerido un potencial efecto beneficioso de los fármacos dopaminérgicos en este trastorno. Sin embargo, los tratamientos con pramipexol y L-Dopa no han mostrado eficacia sobre el TCSR en pacientes con EP^{3, 5, 8, 32, 33}.

Otros fármacos

Se han ensayado varios fármacos en los casos que no responden al tratamiento con CNZ. La zopiclona, aunque cuenta con un reducido nivel de evidencia, ha mostrado cierta eficacia sola o asociada a CNZ, en una única dosis diaria de entre 3,75 y 7,5 mg antes de acostarse^{2, 3, 5, 12}. Escaso beneficio, mejoría anecdótica o resultados contradictorios se han comunicado con inhibidores de acetilcolinesterasa (donepezilo y rivastigmina), otras benzodiazepinas distintas de CNZ (temazepam, triazolam y alprazolam), desipramina, clozapina, carbamacepina, oxibato sódico, Yi-Gan San (un fitoterápico de parafarmacia) e incluso con paroxetina, de la que se ha publicado algún caso de inducción de TCSR^{2, 3, 5, 12, 25, 34}. Puede ensayarse alguno de estos fármacos en casos refractarios.

3.- Estimulación cerebral profunda

Los pacientes con EP sometidos a estimulación cerebral profunda del NST presentan mejoría subjetiva global y reducción de la fragmentación del sueño, pero no experimentan ningún cambio respecto al TCSR^{8, 32, 35-37}.

Algoritmo terapéutico

El fármaco de primera elección es CNZ (nivel de evidencia B)⁵, si no existen contraindicaciones absolutas o relativas para su uso, como hipersomnia diurna, tendencia a las caídas, SAOS concomitante o deterioro cognitivo. Si está contraindicado, no ha sido tolerado o es ineficaz, el fármaco de segunda elección es MLT (nivel de evidencia B)⁵, que puede administrarse en asociación con CNZ. Si el resultado obtenido con CNZ y MLT, en monoterapia o en asociación, no es satisfactorio, puede ensayarse zopiclona (nivel de evidencia C)⁵ en asociación con CNZ, MLT o ambos. En la Figura 2 se expone de forma gráfica el algoritmo terapéutico propuesto.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000;123(2):331-9.
- 2 - Frenette E. REM sleep behavior disorder. *Med Clin North Am* 2010;94(3):593-614.
- 3 - Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:15-54.
- 4 - Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Benarroch EE, Ahlskog JE, Smith GE, Caselli RC, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin SC, Young T, Wszolek Z, Schenck CH, Mahowald MW, Castillo PR, Del Tredici K, Braak H. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130(11):2770-88.
- 5 - Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, Auerbach SH, Casey KR, Chowdhuri S, Karippot A, Ramar K, Kristo DA, Morgenthaler TI. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med* 2010;6(1):85-95.
- 6 - Comella CL, Nardine T, Diederich N, Stebbins G. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51(2):526-529.
- 7 - Montplaisir J, Gagnon JF, Fantini ML, Postuma RB, Dauvilliers Y, Desautels A, Rompré S, Paquet J. Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2010; 25(13):2044-51.
- 8 - Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, Valldeoriola F, Martí MJ, Muñoz E, Vilaseca I, Tolosa E. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* 2005;65(2):247-52.
- 9 - Arnulf I, Leu S, Oudiette D. Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2008;21(4):472-7.
- 10 - Wood LD, Neumiller JJ, Setter SM, Dobbins EK. Clinical review of treatment options for select nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8(4):294-315.
- 11 - Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996;46(2):388-93.
- 12 - Anderson KN, Shneerson JM. Drug treatment of REM sleep behavior disorder: the use of drug therapies other than clonazepam. *J Clin Sleep Med* 2009;15;5(3):235-9.
- 13 - Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller JC, Höffken H, Behr TM, Oertel WH, Mayer G. Combination

- of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain* 2005; 128(1): 126-37.
- 14 - Focke NK, Trenkwalder C. Idiopathic REM sleep behavior disorder and Parkinson's disease--two sides of one coin? *Sleep* 2010;33(6):731-2.
 - 15 - Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, Suzuki K, Inoue Y, Hirata K. Odor identification test as an indicator of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2009;24(2):268-73.
 - 16 - Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology* 2010;75(6):494-9.
 - 17 - Iranzo A, Lomeña F, Stockner H, Valldeoriola F, Vilaseca I, Salamero M, Molinuevo JL, Serradell M, Duch J, Pavia J, Gallego J, Seppi K, Högl B, Tolosa E, Poewe W, Santamaria J. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol* 2010;9(11): 1070-7.
 - 18 - Eisensehr I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tatsch K. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 2000;123(6):1155-60.
 - 19 - Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72(15):1296-300.
 - 20 - Pellicano C, Benincasa D, Pisani V, Buttarelli FR, Giovannelli M, Pontieri FE. Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3(1):145-52.
 - 21 - Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Martí MJ, Valldeoriola F, Tolosa E. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572-577.
 - 22 - McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korszyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Lodos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65(12):1863-72.
 - 23 - Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. *Indian J Med Res* 2010;131:126-40.
 - 24 - Hoque R, Chesson AL Jr. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med* 2010;6(1):79-83.
 - 25 - Yeh S, Yeh P, Schenk CH. Rivastigmine-Induced REM Sleep Behavior Disorder (RBD) in a 88-Year-Old Man with Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Disease. J Clin Sleep Med* 2010;6(2):192-5.
 - 26 - Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
 - 27 - Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(4):387-91.
 - 28 - Zibetti M, Rizzi L, Colloca L, Cinquepalmi A, Angrisano S, Castelli L, Lanotte M, Lopiano L. Probable REM sleep behaviour disorder and STN-DBS outcome in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010;16(4):265-9.
 - 29 - Bugalho P, da Silva JA, Neto B. Clinical features associated with REM sleep behavior disorder symptoms in the early stages of Parkinson's disease. *J Neurol* 2011;258(1):50-5.
 - 30 - Schenk CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986;9:293-308.
 - 31 - Medeiros CA, Carvalhede Bruin PF, Lopes LA, Magalhães MC, de Lourdes Seabra M, de Bruin VM. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2007;254(4):459-64.
 - 32 - Martínez-Pueyo A, Berrocal-Izquierdo N, Castriello-Sanz A, Rodríguez-Vico JS. Estimulación dopaminérgica en los trastornos no motores de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol (Barc)* 2010;50(supl2):S854-94.
 - 33 - Kumru H, Iranzo A, Carrasco E, Valldeoriola F, Martí MJ, Santamaria J, Tolosa E. Lack of effects of pramipexole on REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Sleep* 2008;31(10):1418-21.
 - 34 - Parish JM. Violent dreaming and antidepressant drugs: or how paroxetine made me dream that I was fighting Saddam Hussein. *J Clin Sleep Med* 2007;3(5):529-531.
 - 35 - Monaca C, Ozsancak C, Jacquesson JM, Poirat

- I, Blond S, Destee A, Guieu JD, Derambure P. Effects of bilateral subthalamic stimulation on sleep in Parkinson's disease. *J Neurol* 2004;251(2):214-8.
- 36 - Arnulf I, Bejjani BP, Garma L, Bonnet AM, Houeto JL, Damier P, Derenne JP, Agid Y. Improvement of sleep architecture in PD with subthalamic nucleus stimulation. *Neurology* 2000;55(11):1732-4.
 - 37 - Iranzo A, Valldeoriola F, Santamaría J, Tolosa E, Rumià J. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(5):661-4.

Reposición dopaminérgica en el síndrome de piernas inquietas. “¿Hacia una estrategia más parkinsoniana?”

Víctor M. Campos-Arillo

Unidad de Trastornos del Movimiento.

Área de Neurociencias. Hospital Xanit.

Benalmádena (Málaga).

RESUMEN. El augmentation (o “potenciación”) es la complicación más grave del tratamiento dopaminérgico del SPI. Aunque no se pueda afirmar que sean entidades similares, existen analogías suficientes entre la EP y el SPI como para justificar un abordaje terapéutico parecido. Una estimulación dopaminérgica más constante podría reducir la frecuencia de esta manifestación. La rotigotina es, en la actualidad, el agonista dopaminérgico que más evidencia aporta en este sentido.

Palabras clave: síndrome de piernas inquietas, tratamiento dopaminérgico, enfermedad de Parkinson, potenciación.

ABSTRACT. Augmentation is the most serious problem in restless legs syndrome dopaminergic treatment. Although we can't state that they are similar entities, enough analogies exist between Parkinson's disease and restless legs syndrome to justify an alike therapeutic approach. A more steady stimulation could decrease complication frequency. At present rotigotine is the dopamine agonist that brings the most evidence in this sense. **Key words:** restless legs syndrome, dopaminergic treatment, Parkinson's disease, augmentation.

Desde hace años se vienen planteando en la literatura médica similitudes y diferencias entre la enfermedad de Parkinson (EP) idiopática y el síndrome de piernas inquietas idiopático (SPI). Ambas entidades constituyen ejemplos clásicos de trastornos primarios del sistema dopaminérgico central capaces de ser puestos en evidencia con técnicas de neuroimagen funcional, al menos en la primera de las entidades. En el SPI, trabajos iniciados al sugerir algunos autores un déficit en la captación dopaminérgica en estudios de PET con F-dopa¹ han concluido sin resultados definitivos². Es, por tanto, que al evitable déficit de dicho sistema propio de la EP (preferentemente el nigroestriatal) se opone el relativamente modesto y oculto del SPI (medular) y a la discreta afectación sensitiva, sobre todo en fases iniciales, de la EP, la importante sintomatología derivada de la anormal integración sensoriomotora y la hiperexcitabilidad de vías sensitivas a nivel medular³.

Aunque la relación entre una entidad de elevada prevalencia como el SPI, y otra de baja como la EP no está clara, sí se sugiere una asociación en múltiples estudios³⁻⁶, tendencia de pensamiento no desdeñable dada la reconocida eficacia terapéutica en ambos procesos de idénticas sustancias, encuadradas en el término “tratamientos dopaminérgicos”, que incluyen tanto levodopa (LD) como agonistas dopaminérgicos (AD) de diversos tipos (ropinirol, pramipexol, rotigotina, cabergolina, etc.)⁷. Al igual que en EP, la prevalencia del SPI aumenta en relación con la edad, pero tiene mayor relación con ser del sexo femenino, algo que no se observa en parkinsonianos⁸. La prevalencia de este trastorno en la EP es mayor que entre la población general, entre el 11%⁹ y el 21,9%¹⁰, frente al 8-10% actualmente aceptado como prevalencia global del SPI¹¹. Parece, sin embargo, aceptado el hecho de que padecer un SPI no predispone a padecer en el futuro una EP⁴.

Consideraciones fisiopatológicas

En la EP está comprobado un déficit del sistema dopaminérgico nigroestriatal que es inútil recor-

Correspondencia

Víctor M. Campos-Arillo

Hospital Xanit de Benalmádena – Secretaría del Área de Neurociencias

Av. de los Argonautas s/n – 29630 Benalmádena (Málaga)

E-mail: victor.campos@xanit.net

dar aquí. De forma similar se considera como mecanismo fisiopatológico básico del SPI una disfunción de las neuronas dopaminérgicas diencefálicas A1, consecuencia de una reducción en la reactividad de los receptores dopaminérgicos túbulo-infundibulares demostrada en estudios de ciencias básicas¹² y clínicas¹³.

Por otro lado, el papel del hierro (Fe) parece demostrado: desde hace años se sugiere que la deficiencia de este metal puede afectar a la transmisión dopaminérgica al disminuir la densidad de los receptores D1 y D2 estriatales y reducir la actividad de la tiroxina hidroxilasa, enzima básica en la formación de dopamina³. Su severidad puede tener relación con los niveles bajos de ferritina y asociarse la deficiencia de Fe que ella conlleva a un déficit de receptores dopaminérgicos D3 espinales¹⁴. Un muy reciente trabajo experimental usando un modelo combinado de ratones deficientes en receptores D3 y dieta pobre en Fe ha confirmado alteraciones en el ritmo circadiano del patrón motor, sugiriendo una relación estrecha de ambos factores en la producción en el modelo de síntomas similares al SPI¹⁵. Curiosamente estos trastornos en el metabolismo del Fe tan importantes y ya clásicamente aceptados como decisivos en la fisiopatología del SPI no se han encontrado en la EP aunque se relacione con un déficit dopaminérgico global de mucha mayor entidad.

Las "complicaciones sensitivas"

En pacientes con SPI tratados con agentes dopaminérgicos en un plazo más o menos largo de tiempo, aparecen complicaciones que modifican la cronología de los síntomas y los exacerban de una forma que podríamos comparar a alguna de las fluctuaciones motoras graves identificadas en la EP, tales como los "superoffs", el "freezing en on" o las "discinesias bifásicas". Parecen originarse en la pulsatilidad del estímulo a largo plazo, que sumado a la denervación crónica estriatal condiciona una sensibilización de los receptores anormal¹⁶. Tampoco pueden olvidarse otros efectos secundarios clásicamente descritos en EP y remedados en el SPI por influencia del estímulo de receptores dopaminérgicos en los sistemas de control de impulsos^{17,18}. De otro lado, muchas de las complicaciones "no motoras" tan en boga en la actualidad en la EP se refieren a la esfera sensitiva (dolor, parestesias, curiosamente sintomatología específica de un síndrome de piernas inquietas, etc.)¹⁹.

El fenómeno conocido como potenciación o "augmentation" constituye la principal complicación del tratamiento dopaminérgico del SPI

a largo plazo. Inicialmente descrito en relación con el tratamiento con el uso de carbidopa-levodopa²⁰ se ha comprobado con posterioridad que puede aparecer con cualquier otro tipo de agente dopaminérgico, aunque en menor medida. Su promedio de tiempo de producción es de 13,8 meses²¹, por lo que su relación con un fármaco potencialmente causal solo podría analizarse adecuadamente en estudios de largo seguimiento. Probablemente sea esta razón y no otra la que condiciona que hasta hace bien poco en muchas de las publicaciones analizadas no existiera referencia alguna a este aspecto o se comentara anecdóticamente en el apartado "discusión" tanto en lo referente a su producción por el AD ropinirole^{22, 23} o pramipexole²⁴. Del mismo modo que los AD no producen complicaciones motoras si usan en el tratamiento de enfermedades sin base dopaminérgica, no hay evidencia hasta el momento actual que otros tipos de tratamientos no dopaminérgicos del SPI (opioides sobre todo) produzcan esta complicación, hecho comprobado en estudios muy recientes de seguimiento prolongado -10 años- en el que la tasa de abandono secundaria a augmentation con metadona fue del 0% frente al 7% anual con pramipexole²⁵, orientando hacia una especificidad del tratamiento dopaminérgico como origen de la complicación.

Desde el punto de vista clínico, esta complicación se caracteriza por un incremento sintomático con alejamiento del horario circadiano característico del SPI²⁶. Sus criterios clínicos están bien establecidos²⁷ y existe una escala de medición (ASRS) recientemente validada que dará calidad y precisión a los ensayos clínicos diseñados para su mejor caracterización de ahora en adelante²⁸. La hiperestimulación dopaminérgica, la deficiencia de Fe, los mecanismos cronobióticos y una predisposición genética que nunca falta cuando se analiza cualquier proceso biológico se sugieren como factores determinantes de su aparición²⁹.

Influencia del tratamiento dopaminérgico en las complicaciones del SPI

En cualquier caso, la influencia farmacológica en el desarrollo de estas alteraciones es evidente. Resulta interesante, aunque quizá obvio, recordar que a una conclusión similar se ha llegado desde la EP en la que se conoce que el tratamiento inicial con agonistas dopaminérgicos reduce la incidencia de fluctuaciones -preferentemente discinesias- comparado con el tratamiento inicial con LD. Son ya clásicos estudios comparativos entre AD que evidenciaban este

interesante hallazgo terapéutico sugiriendo un efecto de clase, dado que todos podían conseguir el mismo efecto final³⁰.

Asimismo se ha sugerido una posible relación de su aparición con la pulsatilidad del estímulo dependiente de una corta vida media en plasma del fármaco en cuestión, dado que se observa más con levodopa (de vida media entre 1-2 horas), con cifras que oscilan entre el 30 y el 72%. Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo multicéntrico³¹ en el que se ha tratado un grupo de pacientes con cantidades de hasta 600 mg de levodopa en monoterapia con 6 meses de seguimiento. Los autores comunican un 60% de aparición de augmentation que condicionaron un 17,7% de abandonos con un tiempo medio de aparición de 71 días. Por todo ello parece probable que esta opción terapéutica es la que más riesgo de producción de augmentation asume. Como ha sido previamente referido, los AD también pueden producirla, quizás en una proporción similar a la de su vida media plasmática: con pramipexole (de vida media plasmática entre 8-12 h) se ha encontrado hasta un 32%²¹; con cabergolina (con vida media de 65 horas)³², hasta el 3%; y con ropinirole (de vida media de 6 horas) no existen datos claros en la literatura. Valorando este aspecto farmacocinético concreto, el fármaco que proporciona niveles plasmáticos más estables de los existentes en el mercado actual es la rotigotina³³, un AD de administración transdérmica cuya eficacia ha sido comprobada en diversos estudios doble ciego controlados con placebo³⁴⁻³⁶. A pesar de ser el último introducido en el mercado, esta complicación se reconoce ya desde estudios iniciales, como en el denominado SP792, con seguimiento a 6 meses, en el que la frecuencia de augmentation fue del 1,5%³⁴. Sin embargo, aunque se cita en la discusión en el trabajo, no se aportan resultados de forma clara, quizás porque se utilizó una versión preliminar de la escala de medición de la complicación (ASRS).

Recientemente han aparecido datos de la extensión de un estudio denominado SP710 que había concretado en el primer año una frecuencia de aparición del 2,9%³⁷; a los dos años esa frecuencia era del 2,4%³¹, aunque sin datos comparativos disponibles, por lo que sugieren completarlo a 5 años. Esto apoya la idea previamente comunicada por algunos autores de que la capacidad de producción de augmentation es menor con rotigotina, dada su peculiar forma de estímulo de los receptores³⁸, y serían, pues, la forma de estímulo y el fármaco corresponsables de la complicación³⁹. En esta línea aportarán datos muy útiles futuros ensayos comparativos con los novedosos AD orales de acción prolongada

(ropinirol prolib o pramipexol de liberación retardada). Por último, y por continuar con el ejercicio analógico, no debe olvidarse la eficacia de la rotigotina en el control de una sintomatología de matiz circadiano (o relacionada con el sueño) de la EP complicada: la nicturia (¿que podríamos denominar "síndrome de la vejiga inquieta"?)⁴⁰.

Para aclarar estas ideas y aprovechando la simultaneidad de aparición de SPI en algunos pacientes con EP, algún dato podemos obtener de los estudios en los que se usan otras estrategias de estimulación no pulsátil de las estructuras dopaminérgicas llevadas a cabo obviamente con el objetivo de minimizar sus complicaciones. La duodopa, por ejemplo, mejora el SPI asociado a la enfermedad de Parkinson⁴¹, pasando de 9,6% en situación basal a 8,6% tras 5 años de seguimiento, si bien no hay que olvidar que las dosis estaban ajustadas a las necesidades de levodopa de pacientes parkinsonianos evolucionados, muy diferentes a las usadas en el control de los síntomas del SPI. En este sentido, es posible que las dosis tengan una influencia decisiva al poder enmascarar la aparición de augmentation.

Además, el análisis no es comparable por el tiempo previo de exposición a la levodopa, desde luego mucho mayor en el grupo de parkinsonianos tratados con duodopa que en cualquier estudio realizado hasta la fecha con paciente de SPI tratados con LD oral. Otro estudio de seis meses de duración sobre síntomas no motores llevado a cabo en 22 pacientes con EP avanzada en tratamiento con duodopa⁴², además de reducir las complicaciones motoras, ha mostrado beneficios en parámetros de calidad de vida relacionada con la salud, deduciendo mejoría en la sintomatología sensitiva de las piernas que estos pacientes sufren. En cuanto a la estimulación cerebral profunda en núcleo subtalámico, un muy reciente estudio en un pequeño número de pacientes (17) ha confirmado la mejoría de SPI en pacientes parkinsonianos (6 en la serie) en los 6 meses de seguimiento tras la intervención⁴³.

Conclusiones

Hasta el momento actual no sabemos cuál es la mejor estrategia terapéutica para evitar las complicaciones que los tratamientos a largo plazo con AD pueden producir. Los datos analizados parecen sugerir que la estimulación continuada de los receptores podría minimizarlas, aunque la incidencia de complicaciones "sensitivas" asociadas al uso de estas sustancias en el SPI deberá ser evaluada a más largo plazo para obtener datos reales.

De todos modos, aunque no se pueda con-

cluir que sean entidades similares, existen analogías suficientes entre la EP y el SPI como para justificar un abordaje terapéutico similar al ampliamente desarrollado y sancionado por el uso en la

EP, potenciando una estimulación dopaminérgica más constante como la estrategia menos nociva posible. La rotigotina es, en la actualidad, el fármaco que más evidencia aporta en este sentido.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Rinne JO. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorders and restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54(2):502-4.
- 2.- Linke R, Eissensehr I, Wetter T-C, Gildehaus F-J, Pöpperl G, Trenkwalder C, Noachtar S, Tatsch K. Presynaptic dopaminergic function in patients with restless legs syndrome: Are the common features with early Parkinson's disease? *Mov Disord* 2004;19(10):1158-62.
- 3.- Garcia-Borreguero D, Odin P, Serrano C. Restless legs syndrome and PD: a review of the evidence of posible association. *Neurology* 2003;61(Suppl 3): S49-55.
- 4.- Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol* 2002;59(3):421-4.
- 5.- Guerreiro TM, Nishikawa DR, Ferreira L, Melo HA, Prado RC. Restless legs syndrome in Parkinson's disease: clinical characteristics and biochemical correlations. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68(6): 869-72.
- 6.- Möller JC, Unger M, Stiasny-Koster K, Oertel WH. Restless legs syndrome (RLS) and Parkinson's disease PD-related disorders or different entities? *J Neurol Sci* 2010;189(1-2):135-7.
- 7.- Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P, Garcia-Borreguero D, Kaynak D, Liesiene V, Trenkwalder C, et al. Guideline on management of restless legs syndrome and periodic limb movements. *Eur J Neurol* 2006;13(10):1049-65.
- 8.- Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, Skeidsvoll H, et al. Prevalence, severity and risks factors of restless legs syndrome in the general adult population in two scandinavian countries. *Sleep Med* 2005;6(4): 307-12.
- 9.- Verbaan D, van Rooden SM, van Hilten JJ, Rijsman SM. Prevalence and clinical profile of restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(13):2142-7.
- 10.- Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ, Tijero B, Velasco F, Barcena J, Rouco I, Lezcano E, et al. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(13):1912-6.
- 11.- Ondo WG. Restless legs syndrome. *Neurol Clin* 2007;27(3):779-99
- 12.- Qu S, Ondo WG, Zhang X, Xie WJ, Pan TH, Le WD. Projections of diencephalic dopamine neurons into the spinal cord in mice. *Exp Brain Res* 2006;168(1-2):152-6.
- 13.- Högl B, Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Geisler P, Benes H, Garcia-Borreguero D, Trenkwalder C, et al. Treatment of moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: A 2 years safety and efficacy of rotigotine transdermal patch. *BMC Neurol* 2010 Sept.28;10:86.
- 14.- Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E, El-Deimerdasch E, Kaneider M, Rückler L, Poewe W, et al. The severity range of restless legs syndrome (RLS) and augmentation in a prospective patients cohort: association with ferritine levels. *Sleep Med* 2009;10(6):611-5.
- 15.- Dowling P, Klinkler F, Stadelman C, Hasan K, Paulus W, Liebetanz D. Dopamine D3 receptor specifically modulates motor and sensory symptoms in iron-deficiency mice. *J Neurosci* 2011;31(1):70-7.
- 16.- Cenci MA. Dopamine dysregulation of movement control in L-DOPA induced dyskinesia. *Trends Neurosci* 2007;30(5):236-43.
- 17.- Quickfall J, Suchowersky O. Pathological gambling associated with dopamine agonist use in restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Dis* 2007;13(8):535-6.
- 18.- Cornelius JA, Tippmann-Peickert M, Slocumb NL, Frerichs CF, Silber MH. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep* 2010; 33(1):81-7.
- 19.- Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8(5):464-74.
- 20.- Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa-levodopa. *Sleep* 1996;19(3):205-13.
- 21.- Silver MH, Girish M, Izurieta R. Pramipexole in the management of restless legs syndrome: an extended study. *Sleep* 2003;26(7):819-21.
- 22.- Walters AS, Ondo WG, Dreykluft T, Grunstein R, Lee D, Sethi K, et al. Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. *TREAT RLS 2: a 12-week, double-blind, randomized parallel-group placebo controlled study. Mov Disord* 2004; 19(12):1414-23.
- 23.- Giorgi L, Ritchie SY, Kirsch J. Efficacy and tolerability of ropinirole in patients with restless legs syndrome and a baseline IRLS total score > 24 points-

- data from the ropinirole clinical trial programme. *Curr Med Reserch Opin* 2006;22(10):2867-77.
- 24.- Montplaisir J, Denesle R, Petit D. Pramipexole in the treatment of restless legs syndrome: a follow-up study. *Eur J Neurol* 2000 (Suppl.7):S27-31.
 - 25.- Silver N, Allen RP, Senerth J, Earley CJ. A 10-year, longitudinal assessment of dopamine agonists and metadone in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2011, (epub ahead of print).
 - 26.- Michaud M, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J, Fantini ML, Montplaisir J. Circadian rhythm of restless legs syndrome: relationship with biological markers. *Ann Neurol* 2004;55(3):372-80.
 - 27.- Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R, Högl B, Trenkwalder C, Oertel W, Hening WA, et al. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: Report from a world association of sleep medicine – International restless legs syndrome study group consensus conference at de Max Planck Institute. *Sleep Med* 2007;8(5):520-30.
 - 28.- Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Högl B, Ferini-Strambi L, Hadjigeorgiou GM, Hornyak M, et al. Validation of the augmentation severity rating scale (ASRS): a multicentric prospective study with levodopa on restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007;8(5):445-63.
 - 29.- Garcia-Borreguero D, Williams AM. Dopaminergic augmentation in restless legs syndrome. *Sleep Med Rev* 2010;14(5):339-46.
 - 30.- Hubble JP. Long term study of dopamine agonist. *Neurology* 2002; 58(4 Suppl.1):S42-50.
 - 31.- Högl B, Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Ferini-Strambi L, Hadjilgeorgiu G, HorniakM, De Weerd A, et al. Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multi-center study. *J Neurol* 2010;257(2):230-7.
 - 32.- Porter MC, Appiah-Kubi LS, Chaudhuri KR. Treatment of Parkinson's disease and restless legs syndrome with cabergoline, a long-acting dopamine agonist. *Int J Clin Practice* 2002;56(6):468-74.
 - 33.- Serafini A, Lorenzut S, Gigli GL, Merlino G, Valente M. The use of Rotigotine in the treatment of restless legs syndrome. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3(4):241-8.
 - 34.- Hening WA, Allen RP, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Becker Ph, Bogan R, et al. Rotigotine improves restless legs syndrome: A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial in the United States. *Mov Disord* 2010;25(11): 1675-83.
 - 35.- Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, Högl B, Poewe W, Montagna P, Ferini-Strambi L, et al. Rotigotine transdermal patch in moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: A randomised, placebo-controlled polysomnographic study. *Sleep Med* 2010;11(9):848-56.
 - 36.- Trenkwalder C, Benes H, Oertel WH, Garcia-Borreguero D, WdeWeerd A, Ferini-Strambi L, Montagna P, Odin P, Stiasny-Kolster K, et al. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;7(7):595-604.
 - 37.- Sixel-Döring F, Trenkwalder C. Rotigotine transdermal delivery for the treatment of restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(4): 649-56.
 - 38.- Baldwin CM, Keating GM. Rotigotine transdermal patch: in restless legs syndrome. *CNS Drug* 2008; 22(10):797-806.
 - 39.- Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet neurol* 2006;5(10):878-86.
 - 40.- Chaudhuri KR, Logishetty K. Dopamine receptors agonist and sleep disturbances in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(Suppl.4): S101-4.
 - 41.- Nyholm D, Lewander T, Johansson A, LeWitt PA, Lundqvist Ch, Aquilonius SM. Enteral levodopa/ cardibopa infusion in advanced Parkinson's disease: Long-term exposure. *Clin Neuropharmacol* 2008;31(2):63-73.
 - 42.- Honig G, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, Mancini F, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord* 2009;24(10): 1468-74.
 - 43.- Chahine LM, Ahmed A, Sun Z. Effects onf STN DBS for Parkinson's disease on restless legs syndrome and other sleep-relates measures. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 7 Jan (epub ahead of print).

Comentarios bibliográficos

► **Course in Parkinson disease subtypes:**

A 39-year clinicopathologic study

Rajput AH, Voll A, Rajput ML,

Robinson CA, Rajput A.

Neurology 2009; 73: 206-12.

La enfermedad de Parkinson presenta heterogeneidad clínica tanto en su presentación como en su progresión, con cambios en el patrón motor a lo largo de su curso clínico. Diferentes trabajos han clasificado los pacientes en subtipos en función de la sintomatología motora predominante y han intentado comparar el curso clínico entre ellos. Los resultados han sido dispares, unos trabajos sugieren evolución más benigna en el subtipo tremórico, pero otros no han encontrado diferencias.

La falta de uniformidad en los resultados podría justificarse por la ausencia de un criterio común para la clasificación de los pacientes, así como que la mayoría de estos estudios se basan en observaciones a corto plazo y/o clasifican los pacientes en función de la sintomatología al inicio del estudio. Todo esto conllevaría resultados sesgados, dado lo cambiante del patrón motor durante el curso clínico de la enfermedad. A todo lo anterior habría que añadir la posibilidad, cada vez menor, de error diagnóstico en las fases iniciales de valoración. Este estudio solventa estos "puntos débiles" de trabajos anteriores al tratarse de un estudio observacional de seguimiento longitudinal con confirmación diagnóstica por autopsia en todos los pacientes.

Objetivo

Comparar el curso clínico en tres subtipos de enfermedad de Parkinson. Predominio tremórico (TD), mixto (MX) y subtipo rígido-acinético (AR).

Método

Estudio observacional de seguimiento longitudinal con autopsia en todos los pacientes. Período de seguimiento largo (1968-2006). Se incluyeron 166 pacientes. Valoraciones cada 6-12 meses por mismos observadores (1-2 neurólogos). Se clasificaron en subtipos basándose en el síntoma predominante a lo largo del seguimiento del paciente (síntoma predominante en mayor o igual al 75% del curso clínico). Sólo se valoró la sintomatología en la extremidad superior. Las escalas utilizadas antes de 1980 eran Webstern y escala de Hoehn-Yahr, y después de 1980 la escala UPDRS y la de Hoehn-Yahr modificada. Discinesias, fluctuaciones motoras, *freezing* de la marcha y demencia se registraron como incidencia acumulada.

Resultados

De los 166 pacientes incluidos, el 66% (110) se clasificó como subtipo mixto (TM), el 26% (43) como subtipo rígido-acinético (TAR), y el 8% (12) como subtipo tremórico (TT). Desde el punto de vista demográfico, de severidad y duración de la enfermedad se objetivó que los pacientes presentaban un estadio de Hoehn-Yahr similar al inicio del estudio para los tres subtipos; que la edad de inicio más joven en el inicio tremórico (55 años; $p=0.001$); que la edad de fallecimiento más joven ocurría en el subtipo tremórico ($p=0.0036$); que la progresión más lenta hasta el estadio 4 de Hoehn-Yahr ocurría en la forma tremórica ($p=0.016$).

Con respecto a indicadores de demencia y respuesta a L-dopa se obtuvieron los siguientes resultados: la demencia era significativamente mayor en subtipo TAR respecto a TT y TM (TAR >TT, TAR > TM, TM >TT, $p=0.039$). Se encontró una mayor incidencia acumulada de fluctuaciones motoras en subtipos TM y TT ($p=0.038$). Y la mayor tasa de respondedores a l-dopa en subtipos TM y TT ($p<0.0001$).

Conclusión

Los subtipos de la enfermedad de Parkinson en este trabajo presentan diferente evolución, siendo más favorable para el subtipo de predominio tremórico (TT). Estos resultados estarían reforzados frente a estudios previos por el largo tiempo de seguimiento y la confirmación diagnóstica por autopsia.

► **Cartografía de las alteraciones de la acetilcolinesterasa cerebral en la enfermedad por cuerpos de Lewy mediante PET**

Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, Aotsuka A,

Sato K, Tanaka N, Ota T, Asahina M, Fukushi K,

Kuwabara S, Hattori T, Suhara T, Irie T.

Neurology 2009; 73: 273-8.

Un estudio que trata de caracterizar los déficits colinérgicos que se producen en enfermedades como la enfermedad de parkinson (PD), la demencia asociada a enfermedad de Parkinson (PDD) y la demencia por cuerpos de Lewy (DLB).

Metodología

Consiste en la exploración con PET, mediante un análogo de la acetilcolina marcado, el MP4A, que permite medir la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE). Los sujetos estudiados fueron un grupo de pacientes con PD (18 pacientes: 9 en fase precoz y 9 en fase avanzada), otro con PDD (10 pacientes) y

finalmente otro con DLB (11 pacientes). Además se estudió un grupo de 26 controles sanos. Se realizó un análisis de los datos basado en "voxels" y en "volumenes de interés".

La comparación frente al grupo control demostró una disminución significativa de la actividad AChE en el córtex cerebral en la PD (12%), especialmente en la corteza occipital medial; dicha alteración ya es evidente en las fases precoces de la enfermedad y no se modifica a lo largo de la evolución (PD precoz versus PD avanzado sin demencia). Los pacientes con PDD/DLB presentan una disminución todavía mayor (27%) sin que haya diferencias significativas entre ambas entidades.

Conclusiones

El déficit colinérgico ocurre de una manera precoz en la enfermedad de Parkinson, especialmente en el córtex occipital medial, y que es mucho más amplio y intenso en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson y en la demencia por cuerpos de Lewy, no se observa progresión en los casos de PD avanzada sin demencia.

La aparición de demencia se relaciona con un déficit colinérgico más severo y extenso (PDD / DLB), sin que haya diferencias entre PDD y DLB.

Diagnóstico diferencial del parkinsonismo: un estudio de imagen basado en el análisis del patrón metabólico

Tang CC, et al.

Lancet Neurol 2010; 9: 149-58.

Introducción

Los diferentes síntomas parkinsonianos se solapan, especialmente al inicio de la enfermedad. Hasta el 80% de los pacientes diagnosticados inicialmente como EP tienen otro diagnóstico final. Por otro lado, el diagnóstico preciso de estas enfermedades es importante para el pronóstico y tratamiento de las mismas. Además, los ensayos clínicos introducen pacientes con diagnósticos incorrectos (15% errores en EP inicial). Por otro lado, los métodos de neuroimagen no son suficientemente precisos para mejorar el diagnóstico diferencial en fases iniciales.

Material y métodos

La técnica utilizada en este estudio es la *Voxel-based spatial covariance mapping applied to FDG-PET*, una técnica ya usada previamente para discriminar parkinsonismo de normalidad. Se analiza de manera computerizada la posibilidad de cada caso para cada enfermedad siguiendo una técnica de multi-patrón. Se observan los valores que cuantifican la expresión de la covarianza de patrones metabóli-

cos específicos. Matemáticamente: valor del voxel x peso del voxel en cada patrón específico de covarianza. Posteriormente transforman en cada caso con respecto a una población sana de referencia (siendo 0.0 el valor de normalidad. Se pretende el desarrollo actual para diferenciar entre distintos síndromes parkinsonianos (EP, MSA y PSP).

Se incluyeron 167 pacientes, los cuales fueron analizados según la técnica descrita. Todos los pacientes cumplían el criterio de presentar un parkinsonismo de diagnóstico incierto. Fueron seguidos por un especialista en trastornos del movimiento, que estaba encargado de llegar finalmente a un diagnóstico clínico.

También un segundo especialista en trastornos del movimiento efectuaría un diagnóstico tras revisar las historias clínicas de estos pacientes, siendo completamente ciego al procedimiento de imagen. Finalmente se efectuó un análisis comparativo de los diagnósticos obtenidos por el método clínico y de imagen. A algunos pacientes (parkinsonismos atípicos) se les realizó una segunda imagen confirmatoria del diagnóstico.

Resultados

La clasificación de imágenes en los pacientes clínicamente diagnosticados con atrofia multisistémica mostró un 85% de sensibilidad, con un valor predictivo positivo (VPP) del 97% y un valor predictivo negativo (VAN) del 83%. Para los pacientes con atrofia multisistémica con corta duración de los síntomas, el VPP fue del 88%. La clasificación de imágenes para los pacientes con parálisis supranuclear progresiva dio como resultado un 88% de sensibilidad, 91% de PPV y 92% de VAN. El VPP fue del 100% para los pacientes con PSP y una duración de los síntomas menor.

Como otros hallazgos de interés se encontró una muy buena concordancia entre primera y segunda imagen. No se observó alteración de la imagen por tratamiento con l-dopa. Algunos pacientes (clínicamente diagnosticados de EP) mostraron un patrón parecido al de los controles normales.

Conclusiones

La clasificación por la imagen fue correcta, con un alto PPV varios años antes del diagnóstico clínico definitivo. Se considera útil para definir qué pacientes refractarios al tratamiento médico deben recibir DBS y para pacientes en ensayos clínicos. La especificidad fue alta incluso en pacientes con duración de los síntomas menor a 2 años. Los criterios diagnósticos actuales para PSP y MSA han mejorado la especificidad, pero no la sensibilidad, por lo que esta técnica puede ser de ayuda en la búsqueda de una mayor sensibilidad diagnóstica al inicio de los síntomas de la enfermedad.

Agenda

ABRIL

- **8th Annual World Health Care Congress (WHCC)**
Ciudad: Washington (USA).
Fecha: 4-6 abril 2011.
Más información: www.worldcongress.com/events/HR11000
- **American Association of Neurological Surgeons (AANS) 79th Annual Meeting**
Ciudad: Denver (USA).
Fecha: 9-13 abril 2011.
Más información: www.aans.org/Annual%20Meeting/2011.aspx
- **63rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology**
Ciudad: Honolulu. Hawai (USA)
Fecha: 9-16 abril 2011.
Más información: www.aan.com/index.cfm?axon=redirect&&path=/go/am11
- **7th Annual World Health Care Congress - Europe 2011**
Ciudad: Bruselas (Bélgica)
Fecha: 13-14 abril 2011.
Más información: www.worldcongress.com/events/HR11015
- **II International Symposium on Disorders of Consciousness**
Ciudad: Santiago de Cuba (Cuba).
Fecha: 26-28 abril 2011.
Más información: www.engraciacal.com
- **6th World Congress World Institute of Pain – WIP 2011**
Ciudad: Seúl (Corea).
Fecha: 29 abril - 1 mayo 2011.
Más información: www2.kenes.com/wip/Pages/Home.aspx

MAYO

- **Joint EANS Annual Meeting - 4th International ICH Conference**
Ciudad: Newcastle Gateshead (United Kingdom).
Fecha: 2-5 mayo 2011.
Más información: www.kenes.com/eans-ich

- **9th Quadrennial congress of the European Association of Neuroscience Nurses**
Ciudad: Blankenberge (Bélgica).
Fecha: 4-7 mayo 2011.
Más información: www.eann2011.com
- **IV Congrés Nacional de Radiòlegs de Catalunya**
Ciudad: Lleida (España).
Fecha: 12-14 mayo 2011.
Más información: www.revneurolog.com/sec/eventosInfo.php?ev=466
- **25th Annual PSG Symposium. Four Seasons Resort**
Ciudad: Irving (USA).
Fecha: 13 mayo 2011.
Más información: www.parkinson-study-group.org/parkinson-research/meeting-welcome
- **ACR Annual Meeting and Chapter Leadership Conference**
Ciudad: Washington (USA).
Fecha: 14-18 mayo 2011.
Más información: www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/MeetingsandEvents/Featured-Categories/acr_meetings/AMCLC2011.aspx
- **The 30th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society**
Ciudad: Austin (USA).
Fecha: 18-21 mayo 2011
Más información: <http://www.touchneurology.com/events/30th-annual-scientific-meeting-american-pain-society>
- **Pre-Parkinson's disease – potential markers**
Ciudad: Tübingen (Alemania).
Fecha: 19-21 mayo 2011.
Más información: www.movementdisorders.org/announcements
- **Dystonia and Parkinson's disease: the dopamine connection**
Ciudad: Roma (Italia).
Fecha: 20 mayo 2011.
Más información: <http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/dystonia/news/index.htm>
- **XV Congreso Nacional de Neurología**
Ciudad: Bilbao (España).
Fecha: 25-28 mayo 2011.
Más información: <http://sen2011bilbao.com>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Nitoman 25 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 25 mg de tetrabenazina. **Excipientes:** Lactosa monohidrato (64 mg), almidón de maíz (33 mg). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1 **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimidos de color beige-amarillento, cilíndricos, bipianos, con borde biselado, ranurados y con la marca "CL25". **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Trastornos del movimiento asociados a Corea de Huntington. **4.2. Posología y forma de administración.** Los comprimidos se administran por vía oral. **Adultos.** Las dosis y forma de administración pueden ser variables por lo que se facilitan pautas orientativas. Se recomienda una dosis inicial de 25 mg tres veces al día. Esta dosis puede aumentarse cada 3 ó 4 días, a razón de 25 mg al día hasta un máximo de 200 mg/día o bien si se alcanza el límite de tolerancia marcado por efectos no deseados, cualquiera que sea la dosis. Si no se observa mejoría a la dosis máxima dentro de los siete días siguientes, es poco probable que el tratamiento sea beneficioso para el paciente, ni aumentando la dosis ni prolongando la duración del tratamiento. **Pacientes de edad avanzada.** No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada, si bien, se ha administrado Nitoman a pacientes de edad avanzada a dosis normales, sin efecto dañino aparente. **Pacientes con insuficiencia renal.** Si se administra tetrabenazina a pacientes con una función renal disminuida, se recomienda que el aumento gradual de la dosis de tetrabenazina sea lento. Además, puede ser necesaria una dosis diaria más baja. **Pacientes con insuficiencia hepática.** Si se administra tetrabenazina a pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda que el aumento gradual de la dosis de tetrabenazina sea lento. Además, puede ser necesaria una dosis diaria más baja. **Niños.** Nitoman no está recomendado para su uso en niños. **4.3. Contraindicaciones.** Este medicamento está contraindicado en los siguientes casos: - Hipersensibilidad al principio activo (tetrabenazina) o alguno de los excipientes, - durante la lactancia, - pacientes con depresión clínica mal controlada. Tetrabenazina no debe administrarse en las dos semanas posteriores al tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) (ver secciones 4.4, 4.5 y 4.8), - en asociación con levodopa o medicamentos dopaminérgicos anti-Parkinson (ver secciones 4.4 y 4.5), - pacientes tratados con reserpina (ver sección 4.5), - en pacientes con parkinsonismo y síndrome hipocinético rígido (parkinsonismo). - uso en niños. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se debe ajustar la dosis para determinar la dosis más adecuada a cada paciente. El tratamiento se debe reevaluar periódicamente en el contexto de la condición subyacente del paciente. Este medicamento debe emplearse con precaución en los siguientes casos: **Depresión:** Nitoman puede causar depresión o empeorar la depresión preexistente. Se han notificado casos de pensamientos y comportamiento suicidas en pacientes que toman este medicamento. Se debe tener especial precaución en el tratamiento de pacientes con un historial de depresión o intentos previos de suicidio o pensamientos suicidas. Si la depresión o los pensamientos suicidas se producen, se pueden controlar reduciendo la dosis de tetrabenazina y/o iniciando el tratamiento con antidepresivos. Si la depresión o los pensamientos suicidas son profundos, o persisten, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Nitoman y el comienzo del tratamiento con antidepresivos. No se deben utilizar los antidepresivos inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) hasta que hayan transcurrido dos semanas desde la última dosis de tetrabenazina, para evitar interacciones potencialmente graves entre medicamentos (ver secciones 4.3, 4.5 y 4.8). **Parkinsonismo:** Nitoman puede inducir parkinsonismo y agravar los síntomas preexistentes del la enfermedad de Parkinson. Se debe ajustar clínicamente la dosis de Nitoman para minimizar los efectos secundarios. **Síndrome Neuroléptico Maligno:** El tratamiento con Nitoman debe retirarse gradualmente. La interrupción brusca del mismo podría inducir un síndrome neuroléptico maligno (SNM). Este síndrome también puede aparecer inmediatamente después de comenzar el tratamiento, tras aumentar la dosis o en caso de tratamientos prolongados. Las características clínicas, por lo general, incluyen hipertermia, síntomas extrapiramidales graves con rigidez muscular, disfunción autónoma y niveles de conciencia alterados. También pueden aparecer daños a nivel de músculo esquelético. Si se sospechase la existencia de SNM debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Nitoman e instaurar las medidas de soporte adecuadas. **Insuficiencia hepática:** En caso de insuficiencia hepática, se puede reducir sustancialmente el metabolismo de primer paso de la tetrabenazina. **QTc:** Tetrabenazina produce una ligera prolongación del QTc (8 ms). Se debe tener precaución cuando se administre tetrabenazina con otros medicamentos que incrementen el intervalo QTc, y en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del QT y un historial de arritmias cardíacas (ver sección 4.5). La tetrabenazina aumenta las concentraciones séricas de prolactina en humanos. Aunque la amenorrea, galactorrea, ginecomastia y la impotencia pueden ser causadas por un aumento de las concentraciones de prolactina en suero, se desconoce la importancia clínica de las concentraciones de prolactina en suero para la mayoría de los pacientes. **Información importante sobre alguno de los componentes del medicamento.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Nitoman inhibe la acción de la levodopa y puede reducir sus efectos. Nitoman bloquea la acción de la reserpina (ver sección 4.3). No se debe administrar tetrabenazina con IMAOs debido al riesgo de posibles interacciones graves que resultan en crisis hipertensiva (ver secciones 4.3 y 4.8). Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción del tratamiento con IMAO y el inicio del tratamiento con tetrabenazina. La tetrabenazina puede potenciar los efectos sedantes del alcohol. Los ensayos in vitro e in vivo indican que los metabolitos de la tetrabenazina, α -DTBZ y β -DTBZ son sustratos del CYP2D6. Se debe tener precaución cuando se administre un inhibidor de CYP2D6 a un paciente que ya está recibiendo una dosis estable de tetrabenazina y se debe considerar la reducción de la dosis de tetrabenazina. Se debe tener precaución si se administra tetrabenazina concomitantemente con otros medicamentos que incrementen el intervalo QTc, incluyendo fármacos antipsicóticos (por ejemplo, clorpromazina, tioridazina), antibióticos (por ejemplo, gatifloxacino, moxifloxacino) y fármacos antiarrítmicos clase I y II (por ejemplo, quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol). **4.6. Embarazo y lactancia.** No existen datos suficientes sobre la utilización de tetrabenazina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos (ver sección 5.3). Nitoman no debe utilizarse durante el embarazo. Se desconoce si la tetrabenazina se elimina por la leche materna. No se puede excluir el riesgo para los lactantes. Nitoman está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Nitoman sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe informar a los pacientes que Nitoman puede causar somnolencia y por tanto, afectar a su capacidad de realizar tareas específicas (conducir, utilizar maquinaria, etc) en un grado que dependerá de la dosis y de la susceptibilidad de cada individuo. **4.8. Reacciones adversas.** En un 45 % de los casos, las reacciones adversas que ocurren están relacionadas con la dosis. Las reacciones adversas incluyen somnolencia, depresión (la cual está asociada con pensamientos y comportamientos suicidas) y parkinsonismo. Estas reacciones adversas generalmente desaparecen tan pronto como el tratamiento se interrumpe. Las reacciones adversas notificadas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (muy frecuentes: \geq 1/10; frecuentes: \geq 1/100 a $<$ 1/10; poco frecuente: \geq 1/1.000 a $<$ 1/100; raras: \geq 1/10.000 a $<$ 1/1.000; muy raras: \leq 1/10.000; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)). Trastornos de la sangre y del sistema linfático: *Muy rara:* leucopenia. Trastornos psiquiátricos: *Muy frecuente:* depresión. *Frecuente:* agitación, ansiedad, confusión, insomnio. *Frecuencia no conocida:* desorientación, trastornos del sueño, inquietud nerviosa, nerviosismo. Trastornos del sistema nervioso: *Muy frecuentes:* somnolencia, parkinsonismo (puede incluir problemas del equilibrio), temblor o exceso de salivación. *Muy rara:* síndrome neuroléptico maligno (SNM). *Frecuencia no conocida:* ataxia, acatisia, distonía, pérdida de memoria, mareo. Trastornos oculares: *Muy raras:* crisis oculogiras, fotofobia. Trastornos cardíacos: *Frecuencia no conocida:* bradicardia. Trastornos vasculares: *Frecuencia no conocida:* hipotensión postural, crisis hipertensivas. Trastornos gastrointestinales: *Frecuencia no conocida:* problemas con la deglución, náusea, vómito, dolor epigástrico, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca. Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo: *Frecuencia no conocida:* sudoración. Trastornos del aparato reproductor y de la mama: *Frecuencia no conocida:* ciclo menstrual irregular. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: *Frecuencia no conocida:* fatiga, debilidad, hipertermia. En raras ocasiones, se ha descrito un síndrome neuroléptico maligno (SNM) asociado al tratamiento con tetrabenazina (ver sección 4.4). Este se puede producir después de que se inicie el tratamiento, tras cambios en la dosis o después de un tratamiento prolongado. Los síntomas principales son trastornos mentales, rigidez, hipertermia, disfunción autonómica elevados niveles de creatinina fosfoquinasa. Si se sospecha de la existencia de SNM, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Nitoman y se debe instaurar el tratamiento de soporte adecuado (ver sección 4.4). Para evitar el riesgo de interacciones potencialmente graves que aparecen en forma de crisis hipertensiva, deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción del tratamiento con un IMAO y la iniciación del tratamiento con tetrabenazina, así como entre la interrupción del tratamiento con tetrabenazina y el inicio del tratamiento con el IMAO. Durante el tratamiento con neurolépticos se han notificado alteraciones cardíacas incluyendo prolongación del QT y arritmias ventriculares (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación ventricular) que conllevan a una parada cardíaca o muerte súbita no explicada. **4.9. Sobredosis.** Los síntomas asociados a una sobredosis incluyen: náuseas, vómitos, diarrea, sudoración, somnolencia, hipotensión e hipertermia, confusión y alucinación. Se debe interrumpir el tratamiento con Nitoman y se debe iniciar el tratamiento sintomático. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico:** Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, código ATC: N07XX06. La tetrabenazina es un derivado sintético de la bencilquinolizina que produce la depleción de la dopamina y otras monoaminas a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC). Se diferencia de la reserpina por su acción específica sobre el SNC, por una menor actividad periférica y por una menor duración de acción. Los estudios in vitro han mostrado que la tetrabenazina es un inhibidor selectivo del transporte de monoaminas hacia el interior de las vesículas neuronales presinápticas debido a la unión reversible y de corta duración a la proteína VMAT (Transportador Vesicular de monoaminas). La tetrabenazina tiene una mayor afinidad por VMAT2, que se localiza principalmente a nivel del SNC, que por el VMAT1. Los estudios han mostrado que la dihidrotetrabenazina, el principal metabolito de la tetrabenazina, tiene una afinidad similar y una selectividad más importante por la proteína VMAT2. Es probable que este metabolito sea el principal agente terapéutico. Atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa, preferentemente, a nivel del núcleo estriado. **5.2. Propiedades farmacocinéticas. Absorción:** Tetrabenazina se absorbe rápida y casi completamente a través del tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad oral es baja y muy variable, porque sufre mayoritariamente efecto primer paso hepático. La biodisponibilidad de su principal metabolito, dihidrotetrabenazina, es del 80 %. Tras la administración de dosis únicas de 12,5, a 50 mg de tetrabenazina, la concentración plasmática máxima aumenta de forma proporcional a la dosis, indicando una cinética lineal. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente a la hora y media. **Distribución:** Se une a proteínas entre el 83-85 %. El volumen de distribución es alto. Tras la administración normal no se ha observado que se produzca acumulación significativa. **Metabolismo:** Los metabolitos de tetrabenazina se forman a nivel hepático. Los datos in vitro han mostrado que la tetrabenazina se metaboliza principalmente vía CYP2D6. Se han encontrado nueve metabolitos en orina, 4 de ellos conjugados con ácido glucurónico. Los principales metabolitos de la tetrabenazina son α y β -dihidrotetrabenazina, ambos son activos. El AUC de α -dihidrotetrabenazina es 0,8-4,2 veces mayor (media de 2,9) que el AUC de β -dihidrotetrabenazina. **Eliminación:** La eliminación de la tetrabenazina se realiza, mayoritariamente, a través de la orina, en forma de metabolitos (menos del 2 % de la tetrabenazina administrada se elimina de forma inalterada). La semivida de eliminación de la α -dihidrotetrabenazina es, aproximadamente, 4-5 horas y de la β -dihidrotetrabenazina 2-4 horas. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad. Toxicidad:** En animales se han observado efectos neuronales y hormonales relacionados con la actividad farmacológica de la tetrabenazina. Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción. Los efectos observados a los niveles plasmáticos de los principales metabolitos en ratones, los cuales fueron varias veces mayores a los esperados a la dosis máxima recomendada en humanos, fueron un aumento en el peso del hígado y una disminución en el peso del timo, bazo, glándulas adrenales y corazón. Tras la administración de tetrabenazina a ratas embarazadas, se observó un mayor número de crías nacidas muertas y crías con bajo peso al nacer a las dosis maternas tóxicas. Durante la lactancia hubo un porcentaje bajo de supervivencia, se observó un retraso en el crecimiento de las crías jóvenes y un número de crías mostró rasgos de desarrollo retardado. Parte de estos datos pueden justificarse por un cuidado materno insuficiente. En cultivos de células de hámster solo se observó genotoxicidad a concentraciones citotóxicas. En vista de la concentración y la ausencia de cualquier efecto observable in vivo, estos hallazgos probablemente no son significativos para el uso de tetrabenazina en humanos. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con tetrabenazina. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Lactosa monohidrato. Almidón de maíz. Talco. Estearato de magnesio. Óxido de hierro amarillo (E 172). **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Período de validez.** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Frasco y tapón a prueba de niños, de HDPE blanco, que contiene 112 comprimidos. **6.6. Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** UCB Pharma, S.A. Pº de la Castellana 141, Planta 15 - 28046 Madrid. **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 70.142. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Octubre 2008. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Diciembre 2010. **PRESENTACIÓN Y PRECIO.** Nitoman 25 mg. Envase con 112 comprimidos: PVP: 177,81€ y PVP IVA: 184,92€. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Aportación Normal.

Rev 01(22/12/2010)

BIBLIOGRAFÍA:

1. Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology*. 1997;48:358-362.
2. Marshall FJ: Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. Et al for the Huntington Study Group. *Neurology* 2006; 66: 366-372.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico. Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico. Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico. Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 2 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 10 cm² contiene 4,5 mg de rotigotina. *Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 4 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 20 cm² contiene 9,0 mg de rotigotina. *Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 6 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 30 cm² contiene 13,5 mg de rotigotina. *Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 8 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 40 cm² contiene 18,0 mg de rotigotina. Para consultar 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 impresa la leyenda Neupro 2 mg/24 h Neupro 4 mg/24 h Neupro 6 mg/24 h o Neupro 8 mg/24 h. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. Enfermedad de Parkinson.** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico.* Neupro está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia (es decir sin L-dopa) o en combinación con levodopa, es decir, a lo largo de la enfermedad, durante los estadios finales, cuando se reduce el efecto de la levodopa o se vuelve incoherente y se producen fluctuaciones de su efecto terapéutico (fin de dosis o fluctuaciones "on-off"). **Posología y forma de administración. Posología:** Neupro se aplica una vez al día. El parche se debe aplicar aproximadamente a la misma hora todos los días. Debe dejarse sobre la piel durante 24 horas y después de ese tiempo, sustituirlo por otro nuevo que debe colocarse en un lugar de aplicación diferente. Si el paciente olvida ponerse el parche a su hora habitual, o si se desprende el parche que se ha puesto, se debe aplicar otro parche nuevo para el resto del día. **Dosis:** Las recomendaciones posológicas se basan en las dosis nominales. **Enfermedad de Parkinson. Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico. 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 en 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. **Interrupción del tratamiento: Enfermedad de Parkinson. Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico.** 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"). **Poblaciones especiales. Insuficiencia hepática y renal:** No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada ni en pacientes con insuficiencia renal leve o grave, incluso en aquellos que requieren diálisis. Se aconseja precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que puede disminuir el aclaramiento de rotigotina. No se ha estudiado el uso de Rotigotina en este grupo de pacientes. Se debe disminuir la dosis de Rotigotina en el caso de que se produzca un empeoramiento de la insuficiencia hepática del paciente. Un empeoramiento agudo de la función renal del paciente puede producir la acumulación inesperada de las concentraciones de rotigotina. **Población pediátrica:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de rotigotina en la población pediátrica. No hay datos disponibles. **Método de administración:** El parche debe aplicarse sobre piel limpia, seca, intacta y sana en el abdomen, muslo, cadera, costado, hombro o en la parte superior del brazo. No se debe aplicar un parche en la misma zona antes de que hayan pasado 14 días desde la anterior aplicación. 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 cualquiera de los excipientes. Pacientes que vayan a someterse a estudios de imagen por resonancia magnética o cardioversión (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo. Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico.** Si un paciente con la enfermedad de Parkinson no está suficientemente controlado durante el tratamiento con rotigotina, el cambio a otro agonista dopaminérgico puede proporcionar beneficios adicionales. **Imagen por resonancia magnética (RM) y cardioversión:** 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. **Hipotensión ortostática:** 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 rotigotina, si bien con una incidencia similar a la de los pacientes tratados con placebo. Asimismo, se han descrito síncope asociados a rotigotina, aunque también con una tasa similar a la de los pacientes tratados con placebo. Se recomienda monitorizar la presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión ortostática relacionado con el tratamiento dopaminérgico. **Inicio repentino del sueño y somnolencia:** El tratamiento con rotigotina se ha asociado a somnolencia y episodios de inicio repentino del sueño. El inicio repentino del sueño puede aparecer durante las actividades cotidianas, a veces sin signos previos de aviso. El médico responsable debería evaluar continuamente la aparición de somnolencia o adormecimiento, ya que los pacientes no reconocen su presencia hasta que se les interroga directamente. En caso de que se produzca, debe considerarse la posibilidad de disminuir la dosis o suspender el tratamiento. **Trastornos compulsivos:** Asimismo, en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo rotigotina, se han notificado casos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad. **Síndrome neuroléptico maligno:** Tras la retirada brusca del tratamiento dopaminérgico se han descrito síntomas indicativos de síndrome neuroléptico maligno. Por lo tanto, se recomienda interrumpir gradualmente el tratamiento (ver sección "Posología y forma de administración"). **Alucinaciones:** 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 el tratamiento, no siempre se produce la desaparición completa. Aunque parece que estas reacciones adversas están relacionadas con la estructura ergolínic de estos compuestos, se desconoce si otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergotamina también pueden producirlos. **Neurolépticos:** No se debe administrar neuroléptico como antiemético a pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos (ver también sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Monitorización oftalmológica:** Se recomienda realizar una monitorización oftalmológica a intervalos periódicos, especialmente si aparecen problemas de visión. **Aplicación de calor:** No se debe aplicar calor externo en la zona del parche (por ejemplo, luz solar excesiva, compresas calientes y otras fuentes de calor, como la sauna o un baño caliente). **Reacciones en el lugar de aplicación:** Pueden producirse reacciones cutáneas en el lugar de aplicación y normalmente son leves o moderadas. Se recomienda rotar el lugar de aplicación diariamente (p. ej., cambiar del lado derecho al lado izquierdo y de la parte superior del cuerpo a la inferior). Se debe evitar aplicar el parche en el mismo sitio antes de que hayan pasado 14 días desde la última aplicación en dicha zona. Se debe realizar un estudio del balance riesgo-beneficio de la administración de Neupro al paciente en los siguientes casos: si aparecen reacciones en el lugar de aplicación que duren más de varios días o que sean persistentes; si aumenta la intensidad de las reacciones o si la reacción cutánea se extiende fuera del lugar de aplicación. Si se produce un exantema cutáneo o irritación debido al parche transdérmico, se debe evitar la exposición a la luz solar directa hasta que desaparezca completamente. La exposición podría provocar cambios en la coloración cutánea. Se debe interrumpir el tratamiento con Neupro si se observa una reacción cutánea generalizada asociada al uso de este medicamento (p. ej., exantema alérgico de tipo eritematoso, macular o papular o prurito). **Reacciones adversas dopaminérgicas:** La incidencia de algunas reacciones adversas dopaminérgicas, como alucinaciones, discinesia y edema periférico es, generalmente, mayor cuando se administra en combinación con L-dopa en pacientes con Parkinson, lo que debe ser tenido en cuenta cuando se prescriba rotigotina. **Edema periférico:** En estudios clínicos en pacientes con Parkinson, las tasas específicas de 6 meses de edema periférico permanecieron alrededor del 4% durante todo el periodo de observación de hasta 36 meses. **Hipersensibilidad a sulfito:** Neupro contiene metabisulfito de sodio, un sulfito que puede producir reacciones alérgicas incluyendo síntomas anafilácticos y, en algunas personas susceptibles, episodios asmáticos que pueden poner en peligro la vida o no ser tan graves. **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 conjunta. Debido a los posibles efectos aditivos, se recomienda precaución durante el tratamiento concomitante de rotigotina junto con sedantes u otros depresores del SNC (sistema nervioso central) (p. ej., benzodiazepinas, antipsicóticos o antidepresivos) o junto con alcohol. La administración concomitante de L-dopa y carbidopa con rotigotina no afectó a la farmacocinética de rotigotina, y la administración de rotigotina tampoco afectó a la farmacocinética de L-dopa y carbidopa. La administración concomitante de domperidona con rotigotina no afectó a la farmacocinética de rotigotina. La administración concomitante de omeprazol (inhibidor del CYP2C19), a dosis de 40 mg/día, no afectó a la farmacocinética ni al metabolismo de rotigotina en voluntarios sanos. 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. La administración concomitante de rotigotina (3 mg/24 h) con anticonceptivos orales, no afectó ni a la farmacodinamia ni a la farmacocinética de los anticonceptivos orales (0,03 mg etinilestradiol, 0,15 mg levonorgestrel). No se han estudiado las interacciones con otras formas hormonales anticonceptivas. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo:** No hay datos adecuados acerca de la administración de rotigotina a embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos teratógenos ni en ratas ni en conejos, pero se ha observado toxicidad embrionaria en ratas y ratones a dosis tóxicas para la madre. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No se debe utilizar rotigotina durante el embarazo. **Lactancia:** Como rotigotina disminuye la secreción de prolactina en el ser humano, se espera que se produzca una inhibición de la lactancia. En los estudios con ratas se ha demostrado que rotigotina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se debe interrumpir la lactancia debido a la ausencia de datos en el ser humano. **Fertilidad:** Para información sobre estudios de fertilidad. **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 de sueño recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido (ver también secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Reacciones adversas. Enfermedad de Parkinson. Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche**

transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico. A partir del análisis conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se incluyeron 1.307 pacientes tratados con Neupro y 607 tratados con placebo, se calculó que el 72,3% de los pacientes tratados con Neupro y el 57,8% de los tratados con placebo presentaron al menos una reacción adversa. Al inicio 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, vómitos, reacciones en el lugar de aplicación, somnolencia, mareos y cefalea. En los ensayos en los que se rotó el lugar de aplicación como se indica en las instrucciones incluidas en la ficha técnica y 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. Las reacciones en el lugar de aplicación produjeron la interrupción del tratamiento en el 4,3% de los pacientes. En la Tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas notificadas en todos los estudios realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan listadas por frecuencias (número de pacientes que se espera padezcan la reacción) de acuerdo con las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Órganos y sistemas según el MedDRA	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$, $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos psiquiátricos		Trastornos de la percepción* (incluyendo alucinaciones, alucinaciones visuales, alucinaciones auditivas, ilusiones), Insomnio, Trastorno del sueño, Pesadillas, Sueños anormales	Crisis de sueño/ Episodios de sueño repentino, Paranoia, Trastornos del deseo sexual (incluyendo hipersexualidad, aumento de la libido), Trastornos compulsivos* (incluyendo ludopatía, actos compulsivos como el jugueteo), Estado de confusión	Trastorno psicótico, Trastorno obsesivo compulsivo
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareos, Cefalea	Alteraciones de la conciencia NEC* (incluyendo síncope, síncope vasovagal, pérdida de conciencia), Discinesia, Mareos posturales, Letargo		Convulsión
Trastornos oculares			Visión borrosa, Trastornos visuales, Fotopsia	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	Fibrilación auricular	Taquicardia supraventricular
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática, Hipertensión	Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hipo		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, Vómitos	Estreñimiento, Sequedad de boca, Dispepsia	Dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema, Hiperhidrosis, Prurito	Prurito generalizado, Irritación cutánea, Dermatitis de contacto	Rash generalizado
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción eréctil	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de aplicación e instilación* (incluyendo eritema, prurito, irritación, rash, dermatitis, vesículas, dolor, eccema, inflamación, hinchazón, decoloración, pápulas, excoりaciones, urticaria, hipersensibilidad)	Edema periférico, Problemas de astenia* (incluyendo fatiga, astenia, malestar),		Irritabilidad
Exploraciones Complementarias		Disminución de peso	Aumento de enzimas hepáticas (incluyendo GGT, GPT y GOT), Aumento de peso, Aumento de la frecuencia cardíaca	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caidas		

* Término de Alto Nivel (HLT según diccionario MedDRA). Descripción de algunas reacciones adversas: Inicio repentino del sueño y somnolencia. El uso de rotigotina se ha asociado a somnolencia, incluyendo excesiva somnolencia diurna y episodios de sueño repentino. En casos aislados, los "episodios de sueño repentinos" se produjeron mientras se conducía un vehículo, provocando accidentes de tráfico. Ver también secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas". Trastornos compulsivos: En los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo rotigotina, se han descrito síntomas de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad, generalmente reversibles tras una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. **Sobredosis.** Las reacciones adversas que pueden producirse con mayor probabilidad en caso de sobredosis, son 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 se conoce ningún antídoto para la sobredosis de los agonistas dopaminérgicos. Si se sospecha que se ha producido una sobredosis, se deben retirar inmediatamente el/los parche/s del paciente. Tras la retirada del parche disminuyen las concentraciones de rotigotina. Antes de interrumpir completamente el tratamiento con rotigotina ver sección "Posología y forma de administración". Se debe monitorizar cuidadosamente la frecuencia cardíaca, el ritmo cardíaco y la presión arterial. Como la rotigotina presenta un porcentaje de unión a proteínas superior al 90%, la realización de diálisis no parece tener utilidad. El tratamiento de la sobredosis puede requerir medidas de soporte generales para mantener las constantes vitales. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes:** *Capa cobradora:* Lámina de poliéster, siliconada, aluminizada y coloreada con una capa de pigmento (dióxido de titanio (E171), pigmento amarillo 95 y pigmento rojo 166) e impresa (pigmento rojo 144, pigmento amarillo 95 y pigmento negro 7). *Matriz autoadhesiva:* Poli (dimetilsiloxano, trimetilsilil silicato) copolimerizado, povidona K90, metabisulfito sódico (E223), palmitato de ascorbilo (E304) y DL α tocoferol (E307). *Recubrimiento protector:* Lámina de poliéster transparente recubierta de fluoropolímero. **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 18 meses. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Naturaleza y contenido del envase. Cada envase contiene sobres que pueden abrirse despegando los bordes: Un lado del sobre 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. Cada envase contiene 7, 20, 28, 30, 56, 60, 84 (2x42), 90 ó 100 (2x50) parches transdérmicos sellados individualmente en sobres. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación.** Una vez utilizado, el parche todavía contiene principio activo. Después de retirarlo se debe plegar por la mitad, con los lados adhesivos hacia dentro de forma que la capa de la matriz no quede expuesta, introduciéndolo en el sobre original y después desechándolo fuera del alcance de los niños. La eliminación de los parches, tanto los utilizados como los no utilizados y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local 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/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 15.02.2006/29.11.2010. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** Febrero/2011. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **P.V.P. IVA.** Neupro 2 mg/24 h, 28 parches: 65,74 €; 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: 159,86 € 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.** 2mg/24h 28 parches, 4 mg/24 h 28 parches, 6 mg/24 h 28 parches 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.

En todos los estadios de la Enfermedad de Parkinson!



09:00
Paseo por la mañana
con el perro

16:00
Reunión con
los amigos

23:00
Preparados para
dormir bien

Mejores días, mejores noches

24 horas de eficacia con
liberación continua y
uniforme de Neupro®

 **Neupro®**

rotigotina parche transdérmico

Mejores días, mejores noches

NEUPD1880311



I. Ficha Técnica Neupro.

© UCB S.A. 2008. Todos los derechos reservados.
Neupro® es una marca registrada de UCB Group de compañías.