

REVISTA ESPAÑOLA DE

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Volumen III – Número 2 – Junio de 2011

Ultrasonografía de la sustancia negra: ventana temporal en la población española

Antonio Arjona-Padillo^{1,2}, María Teresa García-López^{1,2}, Manuel Payan-Ortiz¹

¹Clínica Neurodem. Almería.

²Unidad de Neurología Clínica y Diagnóstica. Hospital Torrecárdenas. Almería.

Fisiopatología de los trastornos de sueño en la enfermedad de Parkinson

Carles Gaig

Unidad Multidisciplinar de Sueño.

Servicio de Neurología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Afectación extra-SNC en la enfermedad de Parkinson

Ernest Balaguer

Servicio de Neurología. Capió Hospital General de Catalunya.

Sant Cugat del Vallès (Barcelona).

Evolución de la estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson a largo plazo

Esther Suárez¹, Sonia González¹, Renée Ribacoba¹, Jorge Mier¹,

Raúl Merino², Fernando Seijo³

¹Servicio de Neurología. Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital

Universitario de Asturias. ²Facultad de Psicología. ³Servicio de Neurocirugía.

Unidad de Cirugía Funcional. Hospital Universitario de Asturias.

Oviedo.

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

AGENDA DE CONGRESOS



Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento



Sociedad Española de Neurología

EDITA:

Línea
de Comunicación

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⁾



Director

Luis Javier López del Val
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Comité editorial

José Matías Arbelo González	Hospital Universitario	Las Palmas de Gran Canaria
Ernest Balaguer Martínez	Hospital General de Cataluña	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
Pedro García Ruiz Espiga	Fundación Jiménez Díaz	Madrid
Rosario Luquin Puidó	Clínica Universitaria de Navarra	Pamplona
Gurutz Linazasoro Cristóbal	Policlínica Guipúzcoa	San Sebastián
Juan Carlos Martínez Castrillo	Hospital Ramón y Cajal	Madrid
Luis Menéndez Guisasola †	Hospital Central de Asturias	Oviedo

Comité asesor

Manuel Arias Gómez	Hospital Universitario	Santiago de Compostela (La Coruña)
Alberto Bergareche Yarza	Hospital Bidasoa	Hondarribia (Guipúzcoa)
Ernesto Cebrían Pérez	Complejo Hospitalario de Pontevedra	Pontevedra
Matilde Calopa Garriga	Hospital de Bellbitge	Barcelona
Ignacio Fernández Manchola	Hospital Aránzazu	San Sebastián
Santiago Giménez Roldán	Hospital Gregorio Marañón	Madrid
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
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
Laura Martínez Martínez	Hospital Reina Sofía	Tudela (Navarra)
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
Renée Ribacoba Montero	Hospital Álvarez Buylla	Mieres (Asturias)
Ana Rojo Sebastián	Hospital Universitario Príncipe de Asturias	Alcalá de Henares (Madrid)
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
Diego Santos García	Hospital A. Marcide	Ferrol (La Coruña)
Pilar Sanz Cartagena	Hospital de Mataró	Mataró (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**

S
 U
 M
 A
 R
 I
 O

**Ultrasonografía de la sustancia negra:
 ventana temporal en la población española**

Antonio Arjona-Padillo^{1,2}, María Teresa García-López^{1,2}, Manuel Payan-Ortiz²

¹*Clínica Neurodem. Almería.*

²*Unidad de Neurología Clínica y Diagnóstica. Hospital Torrecárdenas. Almería.*

6

**Fisiopatología de los trastornos de sueño
 en la enfermedad de Parkinson**

Carles Gaig

Unidad Multidisciplinar de Sueño.

Servicio de Neurología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

7

**Afectación extra-SNC en la enfermedad
 de Parkinson**

Ernest Balaguer

Servicio de Neurología. Capió Hospital General de Catalunya.

Sant Cugat del Vallès (Barcelona).

17

**Evolución de la estimulación cerebral profunda
 en enfermedad de Parkinson a largo plazo**

Esther Suárez¹, Sonia González¹, Renée Ribacoba¹, Jorge Mier¹,

Raúl Merino², Fernando Seijo³

¹*Servicio de Neurología. Unidad de Trastornos del Movimiento.
 Hospital Universitario de Asturias. Oviedo.*

²*Facultad de Psicología. Oviedo.*

³*Servicio de Neurocirugía. Unidad de Cirugía Funcional.
 Hospital Universitario de Asturias. Oviedo.*

22

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

27

AGENDA DE CONGRESOS

30

Los actos del GETM se multiplican...

Luis Javier López del Val

Amigos y compañeros: ¡Cómo pasa el tiempo y a qué velocidad! Aún me parece que fue la semana pasada cuando os emplazaba a daros noticias de los eventos siguientes que iban a tener lugar en el Grupo de Estudios de Trastornos del Movimiento de la SEN y... de repente ya han pasado casi todos ellos y estamos próximos al verano.

En primer lugar, el pasado 8 de abril, y dentro del marco del XXVI Seminario Nacional Neurológico de Invierno, el GETM presentó una sesión científica titulada "Trastornos del Movimiento, Conducta - Demencias y calidad de vida". En ella intervinieron los Dres. J. Pagonabarraga (Enfermedad de Parkinson y demencia), A. Alonso Cánovas (Trastornos del control de impulsos en E.P.), R. Luquin Puido (¿El parkinsonismo vascular existe en realidad?), R. Ribosa (Enfermedad de Huntington. Calidad de vida. Estudio Registry), y un servidor (¿Realmente hacemos buen uso de la levodopa en nuestros pacientes?). Finalizando la sesión el Dr. Valldeoriola con su tradicionales vídeos inusuales. La jornada resultó interesante y el contenido científico adecuado.

Solo unos pocos días después, y alguno después de haber cruzado el charco para asistir a la Reunión de la Academia Americana de Neurología en Hawaii, volvimos a encontrarnos en una apretada y maratónica sesión dentro de la "Reunión Anual de Vídeos del GETM", que, patrocinada por Laboratorios GSK y magníficamente dirigida por la Dra. Renné Ribacoba, nos llevó en un viaje relámpago de fin de semana a Oviedo, donde se presentaron y discutieron numerosos vídeos de distintos trastornos del movimiento. La jornada fue excelente y la presentación e interés de los casos, notable.

El pasado 6 de mayo tuvo lugar, en Palma de Mallorca, una reunión ya consolidada y magníficamente dirigida por Eduardo Tolosa. El *VII Simposium de la Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento*. En ella se revisaron temas como *Update on the genetics of Parkinson's Disease*, a cargo del Dr. V. Bonifati (Holanda), y otros aspectos clínicos de la enfermedad (dolor, alteraciones visuales, caídas). También se revisaron el síndrome de piernas inquietas, los trastornos del movimiento asociados a síntomas paraneoplásicos, las taupatías asociadas a parkinsonismo y las formulaciones terapéuticas de agonistas dopaminérgicos de liberación prolongada. En la segunda parte de la reunión se presentaron diferentes casos clínicos de interés, y coordinaron la reunión tanto la neuróloga local Dra. Inés Legarda como el propio Eduardo Tolosa, que ejerció sus dotes de director-coordinador-impulsor para llevar adelante una excelente reunión científica.

Y finalmente, la esperada reunión de *Neurofarmacología y terapéutica de Trastornos del Movimiento*, en su sexta edición, tuvo lugar en el hotel Vincci Soma de Madrid el pasado 13 de Mayo. Los temas desarrollados fueron: cannabinoides y su relación con las enfermedades neurológicas, controversias en neuroprotección (realidad o mito), controversias en Swedd (realidad o mito), diagnóstico y tratamiento de las alteraciones de conducta en la EP, el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del movimiento psicógenos, distonía del músico, luces y sombras del tratamiento de la enfermedad de Parkinson y límites y futuro de la estimulación cerebral profunda en trastornos del movimiento. Toda la reunión, organizada y coordinada por Pedro García Ruiz y Juan Carlos Martínez Castrillo, resultó un éxito de asistencia y científico, y por ello les damos las gracias desde estas líneas.

Y aún ha habido más cosas: la reunión de la ENS en Lisboa (Portugal), la reunión de la Academia americana de Neurología, pero... eso será otro día. Nos acercamos a los meses de verano que nos van a dar una mínima tregua, pero seguiremos en septiembre con nuevas reuniones y encuentros de los que intentaremos daros puntual información.

Como siempre, os animo a enviar y publicar vuestras experiencias, casos clínicos o trabajos en la revista del GETM.

Un saludo.

Ultrasonografía de la sustancia negra: ventana temporal en la población española*

Antonio Arjona-Padillo^{1,2}, María Teresa García-López^{1,2}, Manuel Payan-Ortiz²

¹Clínica Neurodem. ²Unidad de Neurología Clínica y Diagnóstica. Hospital Torrecárdenas. Almería.

La ultrasonografía de la sustancia negra es una novedosa técnica diagnóstica utilizada principalmente en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos. Entre sus limitaciones, quizá la más importante, es la ausencia de ventana temporal adecuada para la visualización del mesencéfalo y ganglios basales en porcentaje de sujetos que varía entre un 5-20% en los estudios realizados en países occidentales¹. Sin embargo, se estima que en la población asiática este porcentaje se eleva hasta un 15-60%², lo que sin duda condiciona su aplicación clínica. El objetivo de nuestro trabajo es evaluar la idoneidad de ventana temporal en una muestra de población española

Entre enero de 2008 y enero de 2011 hemos realizado, por un mismo explorador, 245 estudios ultrasonográficos de la sustancia negra y ganglios basales de acuerdo a la técnica recomendada por Berg et al.¹. Los pacientes fueron evaluados de manera consecutiva por sospecha de parkinsonismo y el estudio se realizó mediante un equipo Siemens Acuson. Se consideró ausencia de ventana temporal cuando no pudo valorarse de forma cuantitativa la ecogenicidad de la sustancia negra ipsi ni contralateral por ninguna de las dos ventanas temporales (derecha e izquierda).

Se establecieron tres puntos de corte temporales para la valoración de los sujetos con

**Parte de este trabajo fue presentado en la XXXI Reunión Anual de la Sociedad Andaluza de Neurología celebrada en Málaga en octubre de 2008.*

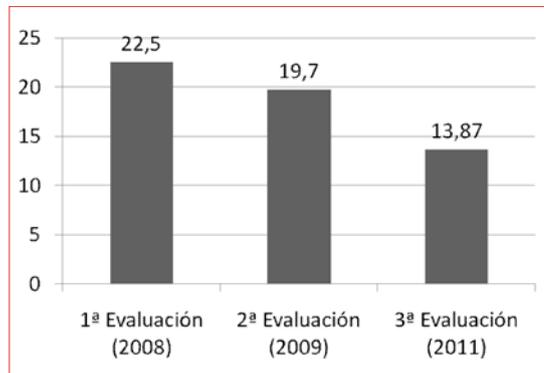


Figura 1.- Evolución de la ausencia de ventana temporal (%) en 245 sujetos estudiados.

ausencia de ventana temporal, obteniendo los siguientes resultados de acuerdo al total de estudios realizados hasta la fecha indicada (Figura 1): 22,5% (diciembre 2008), 19,7 % (diciembre 2009) y 13, 87% (enero de 2011). De este modo, el último porcentaje representa el total de sonografías realizadas, por lo que finalmente hubo 34 pacientes sin ventana.

En España solo hay un estudio publicado³ sobre ultrasonografía de la sustancia negra en el cual se observó adecuadamente el mesencéfalo en 40 de los 42 sujetos estudiados (95%). Sin embargo, en un trabajo publicado en forma de resumen⁴, hasta un 21% de las ventanas estudiadas no fueron adecuadas. Estas discrepancias pueden explicarse por el tipo de equipo utilizado (Toshiba y General Electric, respectivamente) y por la experiencia del investigador. En nuestro trabajo hemos observado una mejora de los resultados cuando acumulamos un mayor número de estudios.

En conclusión, la ultrasonografía de la sustancia negra es una técnica diagnóstica que puede realizarse adecuadamente en un amplio grupo de la población española y que además aumenta de forma paralela a la experiencia del explorador.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008; 7:1044-55.
- 2 - Godau J, Berg D. Role of transcranial ultrasound in the diagnosis of movement disorders. *Neuroimag Clin N Am* 2010;20:87-101.
- 3 - Hernández-Vara J, Rubiera M, Lorenzo C, Castell J, Molina CA, Miquel F. Utilidad de la sonografía del parénquima cerebral en la enfermedad de Parkinson. Estudio comparativo con ¹²³I-FP-CIT SPECT. *MedClin* 2008;131:285-9.
- 4 - Espejo-Martínez B, Mínguez-Castellanos A, Ortega-León T, Santos-Martín L, Piñana-Plaza C, Escamila-Sevilla F, et al. Estudio sonográfico de la sustancia negra: factibilidad y valores normales. *Neurología* 2008;23:864.

Correspondencia

Antonio Arjona Padillo - C/ Violeta, 70 - 04720 Aguadulce (Almería) - E-mail: aarjonap@gmail.com

Fisiopatología de los trastornos de sueño en la enfermedad de Parkinson

Carles Gaig

Unidad Multidisciplinar de Sueño.

Servicio de Neurología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

RESUMEN. La enfermedad de Parkinson (EP) se asocia con frecuencia a somnolencia diurna excesiva (SDE), insomnio y al trastorno de conducta durante el sueño REM. La fisiopatología de estos trastornos de sueño en la EP está aún por esclarecer, si bien es probable que sea multifactorial. El proceso neurodegenerativo de la EP puede afectar a diversas estructuras encefálicas que regulan la vigilia y el sueño y causar estos trastornos de sueño. Además, otros factores podrían precipitar, incrementar o incluso causar por sí mismos algunos trastornos de sueño en la EP, como los fármacos dopaminérgicos y la SDE, o como una depresión o un mal control de los síntomas motores y no motores nocturnos en el insomnio.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, trastornos de sueño, somnolencia diurna excesiva, insomnio, trastorno de conducta durante el sueño REM.

ABSTRACT. Sleep disturbances like excessive daytime sleepiness (EDS), insomnia and REM Sleep Behavior disorder, occur commonly in Parkinson's disease (PD). The physiopathology of these sleep disturbances in PD is likely multifactorial, although the exact pathogenic mechanisms remain to be clarified. The neurodegenerative process of PD could affect brain structures involved in sleep-wake cycle regulation and may cause these sleep disturbances. In addition other factors could trigger, increase, or even cause sleep disturbances in PD, as occurs with dopaminergic treatments in EDS, or depression or poor control of nocturnal motor and non-motor symptoms in insomnia.

Key words: Parkinson's disease, sleep disturbances, excessive daytime sleepiness, insomnia, REM sleep behavior disorder.

La enfermedad de Parkinson (EP) es una de las pocas enfermedades que con frecuencia se asocia a los tres principales trastornos de sueño: la somnolencia diurna excesiva (SDE), el insomnio y una parasomnia como es el trastorno de conducta durante el sueño REM (TCSR). Si bien trabajos previos ya describían que las alteraciones del sueño podían ser frecuentes en la EP¹⁻³, fueron dos trabajos a finales de los años 90 los que despertaron el interés por los trastornos de sueño en la EP^{4,5}. En uno de ellos, Schenck y colaboradores describieron que un porcentaje significativo de pacientes con un TCSR idiopático desarrollaban un parkinsonismo tras varios años de seguimiento⁴, lo que sugería que el TCSR podía ser un alteración del sueño que podía anteceder a la EP. En el otro trabajo, Frucht y colaboradores describieron diversos pacientes con EP que habían desarrollado una SDE en la forma de "ataques de sueño" coincidiendo con el inicio o incremento de la dosis de pramipexol o ropiridol, dos agonistas dopaminérgicos no ergóticos que habían sido introducidos recientemente en el mercado⁵, lo que causó gran alarma y controversia, sobre todo porque algunos de estos "ataques de sueño" causaron diversos accidentes de tráfico⁶. En este artículo vamos a revisar la SDE, el insomnio y el TCSR en la EP, centrándonos sobre todo en lo que hoy sabemos sobre la fisiopatología de estos tres trastornos de sueño en el contexto de esta enfermedad.

Somnolencia diurna excesiva en la enfermedad de Parkinson

La somnolencia es una sensación fisiológica subjetiva que no es fácil definir, pero que, como el hambre o la sed, toda persona experimenta en algún momento u otro. Muchas personas describen la somnolencia como "ganas de dormir", pero quizás la forma más fácil de definirla sería como "aquella sensación que a menudo precede al sueño"⁷. La SDE puede definirse como una tendencia a quedarse dormido en circunstancias de la vida cotidiana en las que se requiere estar en alerta-despierto. Existirían dos tipos de SDE, una más continua y perceptible, que se acompañaría de episodios de sueño en situaciones monótonas y sedentarias, como por ejemplo sentado, mirando la televisión o leyendo, y otra SDE

Correspondencia

Carles Gaig

Unidad Multidisciplinar de Sueño – Servicio de Neurología
Hospital Clínic de Barcelona – C/ Villarroel, 170 – 08036 Barcelona
Teléfono: 93 227 5413 – E-mail: cgaig@clinic.ub.es

TABLA I Frecuencia de la somnolencia diurna excesiva (SDE) y los “ataques de sueño” en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y controles

Autor (año)	SDE		“Ataques de sueño”	
	EP % (n)	Controles % (n)	EP % (n)	Controles % (n)
Factor (1990)	49% (78)	26% (43)		
Van Hilten (1993)	44,4% (90)	31% (71)		
Tandberg (1999)	15,5% (239)	1% (100) / 4% (100%)*		
Ondo (2001)	50% (303)			
Montastruc (2001)			30,5% (236)	
Hobson (2002)			3,8% (638)	
Tan (2002)	19,9% (201)	9,8% (214)	13,9% (201)	1,9% (214)
Fabbrinni (2002)	84% (50) / 12% (25)**	4% (25)		
Högl (2003)	33% (99)	11,4% (44)		
Brodsky (2003)	76% (101)	47% (100)	20,8% (48)	6,5% (61)
Kumar (2003)	21% (149)	3% (115)		
Paus (2003)			4,6% (2952)	
Schlesinger (2003)			34,7% (70)	
Körner (2004)			1,7% (6620)	
Wegelin (2005)	59% (22)	31% (16)		
Ferreira (2006)	33,5% (176)	16,1% (174)	27,5% (176)	32% (174)
Monaca (2006)			28,4% (222)	
Ghorayeb (2007)	29% (1625)		0,5% (1625)	
Boddy (2007)	42% (31)	16% (37)		
Verbaan (2008)	43% (420)	10% (150)	67% (420)	38% (150)

*Controles con una enfermedad crónica (diabetes mellitus). **Pacientes de “novo”, no tratados con fármacos antiparkinsonianos. Ver referencias en el texto.

más episódica, pero que con frecuencia sería más intensa e imprevisible y en la que el sujeto se podría quedar dormido en situaciones menos monótonas y más activas, como conduciendo, comiendo o hablando. Este último tipo de SDE incluiría los “ataques de sueño”, que podrían definirse como aquellos episodios de sueño incoercible e irresistible que ocurrirían, o bien sin aviso previo (es decir, sin somnolencia previa), o bien con un pródromo lo suficientemente breve o intenso para impedir que el sujeto tome las medidas correctoras y protectoras apropiadas (p. ej. si está conduciendo, detener el coche y evitar un accidente)⁵. La SDE se puede medir de forma subjetiva, mediante diversos cuestionarios autoadministrados, siendo la escala de somnolencia de Epworth el más utilizado⁸, o bien con pruebas más objetivas, basadas en técnicas polisomnográficas, como el test de latencias múltiples de sueño (*Multiple Sleep Latency Test: MSLT*) o el test de mantenimiento de la vigilia (*Maintenance of Wakefulness Test: MWT*)⁹.

Diversos trabajos indican que la frecuencia de la SDE en la EP varía entre el 12 y el 84%, mientras que la de los “ataques de sueño” sería del 0,5 hasta el 67% (Tabla I)^{2, 3, 10-27}. Estas frecuencias de SDE y “ataques de sueño” dispares entre los diferentes estudios se explicarían por diversos factores, como por ejemplo qué población

de pacientes es estudiada (pacientes con una EP de “novo” versus pacientes con una enfermedad más avanzada), pero quizás el factor más importante sería cómo se define o se evalúa la SDE y los “ataques de sueño” (cuestionarios no estandarizados versus escalas de somnolencia validadas como la de Epworth versus pruebas más objetivas como el MSLT).

Las causas de SDE en la EP son múltiples y variadas (Tabla II)²⁸. La SDE puede estar en relación a la propia medicación antiparkinsoniana. Tras el trabajo ya comentado anteriormente de Frucht y colaboradores, algunos autores consideraron que la SDE y los “ataques de sueño” podían ser un efecto secundario específico de los agonistas dopaminérgicos no ergóticos⁵. Posteriormente se observó que la SDE y los “ataques de sueño” eran también un efecto adverso que ocurría con frecuencia con los agonistas dopaminérgicos ergóticos, como la pergolida o la bromocriptina, o incluso con la levodopa en monoterapia^{6, 29-31}, por lo que la SDE y los “ataques de sueño” serían un efecto adverso común a todos aquellos fármacos con un efecto dopaminomimético²⁸.

Se ha propuesto que el efecto de los fármacos dopaminérgicos sobre la vigilia-sueño dependería de la dosis y el tipo de receptores dopaminérgicos estimulados. A dosis bajas, los fármacos dopaminérgicos promoverían el sueño actuando

a través de los autorreceptores presinápticos D2, mientras que a dosis altas promoverían la vigilia y suprimirían el sueño, probablemente mediante los receptores D1 postsinápticos³². Sin embargo, la SDE en la EP aparece con frecuencia a dosis altas de fármacos dopaminérgicos, mejorando o desapareciendo cuando esta se reduce. El mecanismo exacto a través del cual los fármacos dopaminérgicos causan somnolencia es desconocido, y además hay que considerar que en la EP estos mecanismos actúan en el contexto de una degeneración de las vías dopaminérgicas nigroestriatal y mesocorticolímbica, siendo esta última vía especialmente relevante en la fisiología del mantenimiento de la vigilia³².

En algunos pacientes con EP la relación entre la SDE y los fármacos dopaminérgicos es clara, pues la SDE aparece al introducir o incrementar la dosis del fármaco, y desaparece o se reduce al retirarlo o disminuir la dosis²⁸. Sin embargo, en muchos estudios con largos grupos de pacientes con EP, y tras estratificar el análisis estadístico por edad, sexo y duración de la enfermedad, la asociación o la correlación encontrada entre la SDE y los fármacos dopaminérgicos (es decir, el uso de agonistas dopaminérgicos, la dosis de levodopa o la dosis equivalente de levodopa diaria) es en muchos casos débil o incluso ausente^{11, 18, 33-37}. Este dato indicaría que la SDE en la EP no se explica únicamente por el efecto adverso de los fármacos antiparkinsonianos y que otros factores jugarían un papel (Tabla II).

En algunos casos, la SDE podría ser una consecuencia de una mala calidad del sueño nocturno. Si embargo, no parece existir una correlación entre la calidad de sueño nocturno y el grado de SDE en la EP^{12, 15}. En diversos estudios se ha observado que la eficiencia del sueño nocturno, es decir, el número de horas dormidas en un polisomnograma nocturno, no se correlaciona con la latencia media de sueño en el MSLT realizado al día siguiente^{36, 37}. Es más, en algunos de estos estudios, incluso se ha observado una correlación positiva entre el tiempo total de sueño nocturno y la latencia media de sueño en el MSLT, sugiriendo que aquellos pacientes con mayor somnolencia durante el día son también los que más duermen por la noche^{35, 36}, lo que indicaría que el insomnio o la mala calidad del sueño nocturno no es una causa importante o frecuente de SDE en la EP.

La SDE en la EP también puede estar en relación a la presencia de una depresión, una causa frecuente de SDE en la población general^{28, 38} y un síntoma no-motor frecuente en la EP, estando presente en un 50% de los pacientes^{39, 40}. Por otro lado, en algunos pacientes con EP la SDE podría

TABLA II Causas de somnolencia diurna excesiva en la enfermedad de Parkinson

Factores asociados a la enfermedad
- Medicación antiparkinsoniana: agonistas dopaminérgicos, levodopa. - Mala calidad sueño nocturno (baja eficiencia y sueño fragmentado).
Factores comórbidos y patología de sueño
- Fármacos con efecto sedante: neurolépticos, hipnóticos, antidepresivos. - Depresión. - Síndrome de las apneas obstructivas del sueño (SAOS).
Hipersomnia central
- Degeneración de los sistemas dopaminérgicos (mesocorticolímbicos) y no dopaminérgicos que regulan el sueño (<i>locus coeruleus</i> , núcleo pedúnculo-pontino, núcleos del rafe, hipotálamo)?

ser causada por la administración de fármacos no dopaminérgicos con efecto sedante, como neurolépticos, antidepresivos o hipnóticos²⁸. La coexistencia de un síndrome de las apneas obstructivas del sueño (SAOS), otra causa frecuente de SDE en la población general⁴¹, también puede ser la causa de una SDE en un paciente con EP, siendo importante considerar y excluir su presencia, si bien es un tema controvertido si las apneas obstructivas ocurren con más frecuencia en la EP (a consecuencia de una supuesta disfunción de la musculatura de la vía aérea superior causada por la propia enfermedad) que en la población general, con diversos estudios mostrando resultados dispares⁴²⁻⁴⁵.

La SDE en la EP podría tener también un origen central. Es decir, ser un síntoma propio de la enfermedad, causado por el proceso neurodegenerativo de la EP que afectaría a las estructuras encefálicas que promueven la vigilia^{28, 32}. Estas estructuras incluyen el hipotálamo y estructuras del tronco encefálico como el *locus coeruleus*, la área ventral-tegmental mesencefálica (que corresponde al área de origen de la vía dopaminérgica mesocorticolímbica), el núcleo pedúnculo-pontino o los núcleos del rafe. Un dato que sugiere que el proceso neurodegenerativo de la EP podría afectar a estas estructuras encefálicas provocando o favoreciendo la aparición de una SDE sería el hecho de que la SDE es más frecuente en los pacientes con una EP de mayor duración o con demencia que en aquellos con una enfermedad inicial^{10, 26, 46-48}. En una cohorte de 239 pacientes con EP de Noruega y con duración media de la enfermedad de 9,1 años, se observó que la frecuencia de SDE era del 15,5%, incrementándose al 29% a los 4 años de seguimiento, y al 40,8% a los 8 años^{10, 46, 47}. En este estudio, la gran mayoría de pacientes que presentaban una SDE en una evaluación seguían presentándola en la siguiente, indicando que una vez que la SDE aparece, esta persiste y no desaparece.

Por otro lado, un estudio epidemiológico observó que en sujetos de edad avanzada (mayores de 70 años), aquellos con SDE tenían un ries-

go tres veces mayor de desarrollar una EP que aquellos sujetos sin somnolencia⁴⁹. Por lo tanto, la SDE podría ser un síntoma premotor de la EP. Según la hipótesis propuesta por Braak y colaboradores, el proceso neurodegenerativo de la EP se iniciaría en el bulbo y seguiría un curso ascendente hacia el puente hasta finalmente llegar al mesencéfalo, afectando a la sustancia negra y apareciendo entonces los síntomas motores de la enfermedad⁵⁰. La afectación temprana del tegmento pontino, donde se localizan varios núcleos importantes en promover la vigilia, podría explicar la SDE como síntoma premotor de la EP.

Otro dato a favor de la existencia de una hipersomnia central en la EP sería, tal y como ya hemos comentado anteriormente, la observación de que aquellos pacientes con EP que más horas duermen por la noche son también aquellos con más somnolencia diurna, una dato típico de las hipersomnias de origen central^{35, 36}. Se ha sugerido que algunos pacientes con EP y SDE podrían presentar un fenotipo similar a la narcolepsia con cataplejía, pues entre un 15 y un 39% de los pacientes con EP presenta dos o más episodios de inicio de sueño en REM en el MSLT^{36, 37}, tal y como ocurre en la narcolepsia. Además, en un estudio se observó que los pacientes con EP presentaban unos niveles reducidos de hipocretina-1 en líquido cefalorraquídeo (LCR) ventricular en comparación con controles⁵¹. En este estudio, los niveles de hipocretina-1 en LCR ventricular era más reducidos en aquellos pacientes con una mayor puntuación en la parte motora de la escala UPDRS, sugiriendo que el déficit de hipocretina-1 estaría en relación con un proceso neurodegenerativo más avanzado.

La hipocretina es un neuropéptido sintetizado en el hipotálamo lateral cuya función sería regular la vigilia-sueño. La hipocretina actuaría estimulando las áreas del tronco encefálico que promueven la vigilia e inhibiendo los centros que activan el sueño, en especial el sueño REM⁵². La narcolepsia con cataplejía es una enfermedad neurológica caracterizada por una SDE junto con otros síntomas relacionados con una disfunción del sueño REM, como serían la cataplejía, la parálisis de sueño y las alucinaciones hipnagógicas y hipnopómpicas⁵³. La fisiopatología de estos síntomas está en relación a un déficit de hipocretina. Más del 95% de los pacientes con narcolepsia con cataplejía presentan unos niveles muy bajos o indetectables de hipocretina-1 en LCR lumbar. Este déficit de hipocretina está en relación a una pérdida masiva, de más del 90%, de las neuronas productoras de hipocretina en el hipotálamo lateral^{54, 55}. La causa de la pérdida de estas neuronas hipocretinérgicas es desconocida, pero se cree que puede ser inmunomediada, pues hasta

el 95% de los pacientes con narcolepsia con cataplejía presentan un haplotipo específico del HLA, el DQB1*0602⁵³.

Dos estudios recientes han demostrado una reducción de hasta el 50-60% de las neuronas hipocretinérgicas en el hipotálamo lateral de pacientes con EP^{56, 57}. En estos dos estudios con tejido cerebral *postmortem* se observó que la pérdida de estas neuronas era mayor cuanto más avanzado era el parkinsonismo, siendo del 23% en los pacientes en un estadio I de Hoehn & Yahr y de un 62% en los pacientes en un estadio V. Además, algunos pacientes presentaban inclusiones positivas para alfa-sinucleína en el hipotálamo, algunas de ellas en las neuronas hipocretinérgicas. Sin embargo, y a diferencia de la narcolepsia, en estos pacientes con EP, la pérdida neuronal no afectaba únicamente a las neuronas hipocretinérgicas, sino también al resto de neuronas del hipotálamo lateral, como por ejemplo las neuronas MCH ("*Melanin-concentrating hormone*")^{56, 57}. Si bien en estos dos estudios no existían datos clínicos sobre las alteraciones del sueño de los pacientes estudiados, sus resultados sugerirían que el proceso neurodegenerativo de la EP afectaría al hipotálamo, pudiendo causar una pérdida de neuronas hipocretinérgicas y quizás ser la causa de una SDE en algunos pacientes con EP.

Diversos datos irían en contra de la existencia de un fenotipo narcoléptico en la EP con SDE. Por un lado, no se ha descrito ningún paciente con EP que presente cataplejía, un síntoma característico del déficit de hipocretina. Por otro lado, la EP no se asocia al haplotipo HLA DQB1*0602 típico de la narcolepsia con cataplejía. Finalmente, la gran mayoría de pacientes con EP y somnolencia presentan unos niveles de hipocretina-1 en LCR lumbar normales^{48, 58-61}.

Aun así, el papel de un posible déficit de hipocretina en la SDE de la EP es controvertido y está aún por esclarecer. La SDE en la EP podría estar en relación a un déficit parcial de hipocretina, tal y como parece ocurrir en la narcolepsia sin cataplejía. En este tipo de narcolepsia, los pacientes no presenta cataplejía, solo el 40% de ellos son HLA DQB1*0602 positivos, y tan solo el 20% tienen unos niveles de hipocretina-1 en LCR lumbar bajos⁵³. En el único estudio *postmortem* de un paciente con narcolepsia sin cataplejía se ha objetivado una pérdida del 33% de las neuronas hipocretinérgicas, siendo este déficit muy focal, afectando sobre todo a la parte posterior del hipotálamo lateral, donde la pérdida neuronal llegaría hasta el 95%⁶². Así pues, en la narcolepsia sin cataplejía podría existir un déficit parcial de hipocretina que sería suficiente para causar una SDE, pero no para causar cataplejía ni unos

niveles reducidos de hipocretina-1 en LCR. En la EP podría suceder lo mismo, un déficit de hasta el 60% de las neuronas hipocretinérgicas podría ser suficiente para causar una SDE, pero no para reducir los niveles de este neuropéptido en LCR. En este sentido, un estudio en modelos animales de narcolepsia sugiere que sería necesaria una pérdida del 70% de las neuronas hipocretinérgicas para que los niveles de hipocretina-1 en LCR se reduzcan en un 50%⁶³.

Insomnio en la enfermedad de Parkinson

Entre un 27 y un 98% de los pacientes con EP presentan alteraciones del sueño nocturno^{1, 27, 64}. Diversos estudios demuestran que el sueño fragmentado y el despertar precoz son los tipos de insomnio que son más frecuentes en los pacientes con EP comparado con los controles, mientras que el insomnio de inicio o conciliación no sería más frecuente en la EP que en controles^{27, 64}.

El insomnio en la EP tiene un origen multifactorial, pudiendo estar en relación con los síntomas motores y no motores de la enfermedad u otros factores (Tabla III)^{15, 27, 64, 65}. Un mal control de los síntomas motores durante la noche, como la presencia de acinesia o rigidez, así como de fluctuaciones o discinesias, podrían despertar al paciente y causar un sueño fragmentado. Por otro lado, la presencia de síntomas sensitivos nocturnos, como dolor por la rigidez o la imposibilidad de poder cambiar de postura, o dolor en relación con los periodos *off*, o bien un síndrome de las piernas inquietas, también pueden fragmentar el sueño. Una disfunción autonómica como la nicturia¹, o la presencia de depresión o ansiedad^{27, 65}, también pueden ser la causa de una mala calidad y fragmentación del sueño nocturno. Además, los fármacos antiparkinsonianos, como los agonistas dopaminérgicos o la levodopa, podrían promover la vigilia al ser administrados por la noche, sobre todo a dosis altas, y, por lo tanto, contribuir al insomnio de algunos pacientes con EP^{32, 66}. Por otro lado, en los pacientes con EP pueden coexistir otros trastornos de sueño que son frecuentes en las personas de edad avanzada y que pueden fragmentar el sueño y causar insomnio, como serían el SAOS o un trastorno del ritmo circadiano como un adelanto de fase⁶⁷. Un sueño diurno excesivo también podría causar un insomnio, pero esta no parece ser una causa relevante de un mal sueño nocturno en la EP, pues como ya hemos comentado anteriormente, aquellos pacientes con EP que más somnolencia tienen durante el día son también aquellos que más duermen por la noche^{36, 37}.

El insomnio en la EP podría ser un síntoma

TABLA III Causas de insomnio en la enfermedad de Parkinson

Síntomas motores nocturnos

- Acinesia.
- Temblor.
- Rigidez.
- Fluctuaciones motoras: *off*, distonía-*off*.
- Discinesias.

Síntomas no motores nocturnos

- Sensitivos: dolor por la rigidez o la acinesia nocturna (imposibilidad de realizar cambios posturales), dolor o síntomas sensitivos en *off*, Síndrome de las piernas inquietas.
- Disautonómicos: nicturia.
- Neuropsiquiátricos: depresión, ansiedad.

Otros

- Fármacos antiparkinsonianos: levodopa, agonistas dopaminérgicos, selegilina.
- Patología de sueño asociada: SAOS, trastornos del ritmo circadiano (adelanto de fase).
- ¿Somnolencia diurna excesiva?

Insomnio central

- ¿Degeneración de los sistemas que regulan el ciclo vigilia-sueño?

SAOS: Síndrome de las apneas obstructivas del sueño.

propio de la enfermedad causado por la neurodegeneración de la estructura encefálica que regula la vigilia-sueño^{15, 27, 64, 65}. La evolución del insomnio a lo largo de la enfermedad también fue estudiada en la cohorte de pacientes con EP de Noruega que ya hemos comentado anteriormente en el apartado de la SDE. En esta cohorte se observó que, en la evaluación inicial, un 58,9% de los pacientes presentaban insomnio, mientras que a los 4 años de seguimiento lo presentaban un 53,5%, y a los 8 un 56,2%^{64, 65}. Durante los 8 años de estudio, un 83% de los pacientes había presentado insomnio en alguna evaluación, pero tan solo un 33% de ellos había presentado insomnio en las tres evaluaciones. Una proporción significativa de los pacientes que habían presentado insomnio en alguna evaluación no lo presentaban en evaluaciones posteriores. La depresión era el factor que más se correlacionaba con el insomnio⁶⁵. Así pues, y según los datos de este estudio, la frecuencia del insomnio en la EP no se incrementaría a medida que la enfermedad avanza, siendo un problema frecuente que estaría presente en algunos momentos a lo largo de la enfermedad, pero no en otros, lo que sugiere que factores intercurrentes, como una depresión o un mal control de los síntomas motores o no motores en un momento dado, podrían ser los responsables del insomnio, y que una vez controlados estos factores intercurrentes, el insomnio mejoraría o se resolvería.

Estos datos podrían ir en contra de que el insomnio en la EP pueda tener un origen central. Sin embargo, diversos estudios polisomnográficos en pacientes con EP han observado la presencia de un sueño fragmentado sin causa

aparente, con un incremento del sueño superficial No-REM (NREM) N1 y una disminución del sueño profundo NREM N3 y del sueño REM^{68, 69}. Además, en la EP existe una desestructuración progresiva del sueño, sobre todo en pacientes con una EP avanzada con una demencia asociada, con la pérdida de los husos de sueño y los complejos K característicos de la fase de sueño NREM N2, y la presencia de una actividad delta de amplitud moderada y continua en el polisomnograma, lo que hace cada vez más difícil diferenciar las fases de sueño NREM y REM en estos pacientes⁴⁸. Estos datos sugerirían una posible alteración de los centros que regulan el sueño a medida que la enfermedad avanza.

Trastorno de conducta durante el sueño REM y enfermedad de Parkinson

El TCSR es una parasomnia, es decir, una alteración de la conducta durante el sueño, que se caracteriza por la presencia de pesadillas y conductas anormales durante un sueño REM que ha perdido la atonía muscular característica⁷⁰. El paciente habitualmente sueña que se discute, le atacan o lo agraden, y sus conductas representan lo que está soñando. Existen dos formas de TCSR, una idiopática y otra secundaria. En la forma secundaria el TCSR se asocia a enfermedades neurodegenerativas, principalmente la EP, la demencia por cuerpos de Lewy (DCL) o la atrofia multisistémica (AMS), o bien a otras enfermedades neurológicas como la narcolepsia, la encefalitis límbica asociada a anticuerpos LGI1 (lo que antes era la encefalitis límbica asociada a anticuerpos anti-canales de potasio), o a lesiones focales de tronco cerebral. El TCSR también puede ser secundario a fármacos, como beta-bloqueantes, y sobre todo los antidepresivos (todos ellos, los tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de la serotonina y/o noradrenalina)⁷⁰⁻⁷³. La forma idiopática sería aquel TCSR que no estaría asociado a ninguna enfermedad neurológica ni a ningún fármaco. Sin embargo, en los últimos años se ha observado que el TCSR idiopático podría ser el síntoma inicial, premotor o "pre-clínico", de una enfermedad neurodegenerativa, pues entre el 28 y el 45% de los pacientes desarrollan en los 4-5 años posteriores al diagnóstico del TCSR una enfermedad neurodegenerativa, principalmente una EP, pero también una DCL o una AMS^{4, 74, 75}, y este porcentaje se incrementaría hasta el 65-70% tras un seguimiento más largo, de 8-10 años^{76, 77}.

Dentro de las enfermedades neurodegenerativas, el TCSR sería especialmente frecuente en la sinucleinopatías⁷⁸. El TCSR está presente en el 30-60% de los pacientes con EP, en más del 90%

de los pacientes con AMS y en un 75-85% de los pacientes con DCL^{70, 71, 78}. En contraste, el TCSR sería infrecuente o excepcional en las taupatías, estando presente en un 0,5-2% de los pacientes con un diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer, si bien hay que señalar que en los casos con enfermedad de Alzheimer y TCSR en los que se ha realizado el estudio neuropatológico, este ha demostrado la coexistencia de abundantes cuerpos de Lewy asociados a la patología alzheimer^{78, 79}. En la degeneración corticobasal o la degeneración lobar frontotemporal no se ha descrito ningún caso con clínica de TCSR que haya sido confirmado polisomnográficamente. Quizás la única excepción sería la parálisis supranuclear progresiva (PSP), en la que un 15-30% de los pacientes podrían presentar un TCSR^{78, 80}. Estos casos de PSP con TCSR demostrarían que esta parasomnia no es exclusiva de la sinucleinopatías y que también puede aparecer en otras enfermedades neurodegenerativas, como ocurre en la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Machado-Joseph^{81, 82}. Además, en un estudio se observó la presencia de un TCSR en 6 de 10 pacientes con un parkinsonismo asociado a mutaciones en el gen de la *Parkina*, cuyo sustrato neuropatológico más frecuente es una degeneración de la sustancia negra sin cuerpos de Lewy ni otras inclusiones distintivas⁸³.

El sueño REM está regulado por diversos núcleos del tronco-encefálico. El núcleo *precoeruleus*, el *locus coeruleus*, el núcleo sublaterodorsal y el núcleo pedúnculo-pontino serían áreas que promoverían la fase REM durante el sueño, mientras que otras áreas como la sustancia gris ventral-lateral periacueductal, la sustancia gris periacueductal y el tegmento pontino lateral inhibirían el sueño REM⁵². La fisiopatología del TCSR se cree que estaría en relación a una disfunción y/o lesión de estas áreas o núcleos del tronco encefálico que modulan el sueño REM^{70, 78}.

En modelos animales con gatos o ratas, lesiones bilaterales del tegmento pontino que afectan al complejo *coeruleus / subcoeruleus* causan una pérdida de la atonía durante el sueño REM, siendo las conductas anormales asociadas más o menos marcadas en función de la extensión de la lesión a otras zonas del tegmento pontino^{78, 84, 85}. En humanos, los casos descritos de TCSR secundario a lesiones focales (tumoraes, vasculares o desmielinizantes, por ejemplo) afectan al tegmento mesencefálico y pontino^{70, 73, 78, 86}. Estudios recientes con técnicas de resonancia magnética DTI ("*diffusion-tensor imaging*") en pacientes con un TCSR idiopático han demostrado alteraciones en el tegmento mesencefálico y pontino^{87, 88}, justo en la zona donde se localizan las lesiones focales que

causan un TCSR secundario, sugiriendo una lesión estructural de estas aéreas en el TCSR idiopático.

El hecho de que el TCSR sea frecuente en la EP, la AMS y la DCL, podrían sugerir que la patogénesis de esta parasomnia podría estar en relación con la agregación de alfa-sinucleína y/o a un déficit de dopamina. Sin embargo, la presencia de un TCSR en otras enfermedades neurodegenerativas en las que no existe un depósito de alfa-sinucleína, como la enfermedad de Huntington, la PSP o la enfermedad de Machado-Joseph, indicarían que esta parasomnia, más que estar causada por la agregación de alfa-sinucleína, estaría en relación a la lesión de determinadas estructuras encefálicas, probablemente del tegmento mesencefálico y pontino, y que estas estructuras serían más proclives a verse afectadas por el proceso degenerativo en las sinucleinopatías que no en otras enfermedades neurodegenerativas^{70, 78}. Por otro lado, un déficit de dopamina es improbable que juegue un papel relevante en la fisiopatología del TCSR, dado que casi la mitad de los pacientes con EP no presenta esta parasomnia, que además no mejora ni empeora de forma significativa con el incremento o reducción de la dosis de levodopa o agonistas dopaminérgicos^{70, 89, 90}. Además, en algunos pacientes con EP, el TCSR es un síntoma premotor^{4, 74, 75}, lo que podría explicarse según la hipótesis de Braak⁵⁰ por la afectación precoz por la patología de alfa-sinucleína de las estructuras pontinas que modulan el sueño REM antes de afectar al mesencéfalo y la sustancia negra.

Aparte de las áreas y núcleos del tegmento mesencefálico y pontino que modulan el sueño REM, otros circuitos neuronales podrían estar también implicados en la fisiopatología del TCSR. Estudios en modelos animales, y también los casos de TCSR asociados a encefalitis límbica por anticuerpos LGI1, sugieren que la amígdala podría jugar un papel^{72, 91}. La amígdala está conectada a diversos núcleos del tronco encefálico que regulan el tono muscular y podría estar implicada con el contenido emocional tan especial de las pesadillas características del TCSR (agresiones, peleas, etc.). Por otro lado, el TCSR mejora o se reduce en intensidad o frecuencia con

el clonacepan, mientras que los antidepresivos o los beta-bloqueantes pueden agravar o incluso causar un TCSR^{70, 78}, sugiriendo una posible disfunción de los sistemas gabaérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos y colinérgicos en la fisiopatología del TCSR. Además, el hecho de que los pacientes con narcolepsia también puedan presentar un TCSR podría implicar un déficit o disfunción hipocretinérgica en la fisiopatología de esta parasomnia.

Conclusiones

Los trastornos de sueño son frecuentes en la EP y pueden afectar negativamente a la calidad de vida de los pacientes que los sufren. La fisiopatología de estos trastornos del sueño está aún por esclarecer, si bien es probable que sea multifactorial. El proceso neurodegenerativo de la EP puede afectar a las diversas estructuras encefálicas que regulan la vigilia y el sueño y causar los trastornos de sueño. En el TCSR, la neurodegeneración de los circuitos neuronales en el tegmento mesencefálico y pontino que modulan el sueño REM parecen ser la causa de esta parasomnia tan frecuente en la EP. Además, sobre esta posible alteración de los sistemas encefálicos que regulan la vigilia-sueño interactuarían o se añadirían otros factores que podrían precipitar, incrementar, o incluso causar por sí mismos, algunos trastornos de sueño en la EP como la SDE o el insomnio. Muchos de estos factores estarían asociados a la EP o su manejo, como los fármacos dopaminérgicos que ya de por sí podrían causar una SDE, o como una depresión o un mal control de los síntomas motores y no motores nocturnos, los cuales parecen jugar un papel relevante en la patogenia del insomnio y la mala calidad del sueño nocturno. El tratamiento de los trastornos de sueño en la EP es con frecuencia dificultoso. Una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos implicados en los trastornos de sueño es importante para poder desarrollar estrategias terapéuticas futuras más eficaces para estos síntomas no motores, y también nos puede ayudar a comprender mejor cómo se origina y evoluciona el proceso neurodegenerativo de la EP.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1988;11:512-9.
- 2.- Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, et al. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990;5:280-5.
- 3.- van Hilten JJ, Weggeman M, van der Velde EA, et al. Sleep, excessive daytime sleepiness and fa-

- tigue in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993;5:235-44.
- 4.- 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 behavior disorder. *Neurology* 1996;46:388-93.
 - 5.- Frucht S, Rogers JD, Greene PE, et al. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999;52:1908-10.
 - 6.- Olanow CW, Schapira AHV, Roth T. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in people taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 2000; 54:274.
 - 7.- Santamaria J. How to evaluate excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63(Suppl 3):S21-3.
 - 8.- Johns MH. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
 - 9.- Littner MR, Kushida C, Wise M, et al; Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep* 2005;28: 113-21.
 - 10.- Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord* 1999;14:922-7.
 - 11.- Ondo WG, Dat Vuong K, Khan H, et al. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:1392-6.
 - 12.- Montastruc J, Brefel-Courbon C, Senard J, et al. Sleep attacks and antiparkinsonian drugs: a pilot prospective pharmacoepidemiologic study. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:181-3.
 - 13.- Hobson D, Lang A, Wayne Martin W, et al. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson Disease. A survey by the Canadian Movement Disorder Group. *JAMA* 2002;287:455-63.
 - 14.- Tan E, Lum S, Fook-Chong S, et al. Evaluation of somnolence in Parkinson's disease: comparison with age- and sex-matched controls. *Neurology* 2002;58:465-8.
 - 15.- Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, et al. Excessive daytime sleepiness in de novo and treated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:1026-30.
 - 16.- Högl B, Seppi K, Brandauer E, et al. Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a questionnaire survey. *Mov Disord* 2003;18:319-23.
 - 17.- Brodsky M, Godbold J, Roth T, et al. Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord* 2003;18:668-72.
 - 18.- Kumar S, Bhatia M, Behari M. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease as assessed by Epworth Sleepiness Scale (ESS). *Sleep Med* 2003; 4:339-42.
 - 19.- Paus S, Brecht HM, Koster J, et al. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:659-67.
 - 20.- Schlessinger I, Ravin PD. Dopamine agonists induce episodes of irresistible daytime sleepiness. *Eur Neurol* 2003;49:30-3.
 - 21.- Korner Y, Meindorfner C, Moller JC, et al. Predictors of sudden onset of sleep in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:1298-305.
 - 22.- Wegelin J, McNamara P, Durso R, et al. Correlates of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:441-8.
 - 23.- Ferreira JJ, Desboeuf K, Galitzky M, et al. Sleep disruption, daytime somnolence and 'sleep attacks' in Parkinson's disease: a clinical survey in PD patients and age-matched healthy volunteers. *Eur J Neurol* 2006;13:209-14.
 - 24.- Monaca C, Duhamel A, Jacquesson JM, et al. Vigilance troubles in Parkinson's disease: a subjective and objective polysomnographic study. *Sleep Med* 2006;7:448-53.
 - 25.- Ghorayeb I, Loundou A, Auquier P, et al. A nationwide survey of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease in France. *Mov Disord* 2007;22: 1567-72.
 - 26.- Boddy F, Rowan EN, Lett D, et al. Subjectively reported sleep quality and excessive daytime somnolence in Parkinson's disease with and without dementia, dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22: 529-35.
 - 27.- Verbaan D, van Rooden SM, Visser M, et al. Night-time sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:35-41.
 - 28.- Arnulf I. Excessive daytime sleepiness in parkinsonism. *Sleep Med Rev* 2005; 9:185-200.
 - 29.- Ferreira JJ, Galitzky M, Montastruc JL, Rascol O. Sleep attacks and Parkinson's disease treatment. *Lancet* 2000;355:1333-4.
 - 30.- Schapira AH. Sleep attacks (sleep episodes) with pergolide. *Lancet* 2000;355:1332-3.
 - 31.- Ferreira JJ, Thalamas C, Montastruc JL, et al. Levodopa monotherapy can induce "sleep attacks" in Parkinson's disease patients. *J Neurol* 2001;248: 426-7.
 - 32.- Rye DB. The two faces of Eve: Dopamine's modulation of wakefulness and sleep. *Neurology* 2004; 63(Suppl 3):S2-S7.
 - 33.- Pal S, Bhattacharya K, Agapito C, et al. A study of excessive daytime sleepiness and its clinical significance in three groups of Parkinson's disease

- patients taking pramipexole, cabergoline and levodopa mono and combination therapy. *J Neural Transm* 2001;108:71-7.
- 34.- O'Suilleabhain P, Dewey R. Contributions of dopaminergic drugs and disease severity to daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2002;59:986-9.
 - 35.- Razmy A, Lang AE, Shapiro CM. Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson's disease treated with older (ergot) vs. newer (nonergot) dopamine agonist. *Arch Neurol* 2004;61:97-102.
 - 36.- Rye DB, Bliwise DL, Dihenia B, et al. FAST TRACK: daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J Sleep Res* 2000;9:63-9.
 - 37.- Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 2002;58:1019-24.
 - 38.- Kaplan KA, Harvey AG. Hypersomnia across mood disorders: A review and synthesis. *Sleep Med Rev* 2009;13:275-85.
 - 39.- Cummings JL, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:711-8.
 - 40.- Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, et al. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol* 1996;53:175-9.
 - 41.- Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
 - 42.- Braga-Neto P, da Silva-Júnior F, Sueli Monte F, et al. Snoring and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2004;217:41-5.
 - 43.- Cochen De Cock V, Abouda M, Leu S, et al. Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease? *Sleep Med* 2020;11:247-52.
 - 44.- Maria B, Sophia S, Michalis M, et al. Sleep breathing disorders in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Respir Med* 2003;97:151-7.
 - 45.- Diederich N, Vaillant M, Leischen M, et al. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Mov Disord* 2005;20:1413-8.
 - 46.- Gjerstad MD, Aarsland D, Larsen JP. Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58:1544-6.
 - 47.- Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology* 2006;67:853-8.
 - 48.- Compta Y, Santamaría J, Ratti L, et al. Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia. *Brain* 2009;132:3308-17.
 - 49.- Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1442-6.
 - 50.- Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
 - 51.- Drouot X, Moutereau S, Nguyen JP, et al. Low levels of ventricular CSF orexin/hypocretin in advanced PD. *Neurology* 2003;61:540-3.
 - 52.- Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, et al. Sleep state switching. *Neuron* 2010;68:1023-42.
 - 53.- Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007;369:499-511.
 - 54.- Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469-74.
 - 55.- Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000;6:991-7.
 - 56.- Fronczek R, Overeem S, Lee SY, et al. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:1577-85.
 - 57.- Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:1586-95.
 - 58.- Ripley B, Overeem S, Fujiki N, et al. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 2001;57:2253-8.
 - 59.- Overeem S, van Hilten J, Ripley B, et al. Normal hypocretin-1 levels in Parkinson's disease patients with excessive daytime sleepiness. *Neurology* 2002;58:498-9.
 - 60.- Baumann C, Ferini-Strambi L, Waldvogel D, et al. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness: a narcolepsy-like disorder? *J Neurol* 2005;252:139-45.
 - 61.- Yasui K, Inoue Y, Kanbayashi T, et al. CSF orexin levels of Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neurol Sci* 2006;250:120-3.
 - 62.- Thannickal TC, Nienhuis R, Siegel JM. Localized Loss of Hypocretin (Orexin) Cells in Narcolepsy Without Cataplexy. *Sleep* 2009;32:993-8.
 - 63.- Gerashchenko D, Murillo-Rodriguez E, Lin L, et al. Relationship between CSF hypocretin levels and hypocretin neuronal loss. *Exp Neurol* 2003;184:1010-6.
 - 64.- Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:895-9.
 - 65.- Gjerstad MD, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, et al. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:476-9.
 - 66.- van Hilten B, Hoff JI, Middelkoop HA, et al. Sleep

- disruption in Parkinson's disease. Assessment by continuous activity monitoring. *Arch Neurol* 1994; 51:922-8.
- 67.- Dauvilliers Y. Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. *Sleep Med* 2007;8(Suppl 4): S27-34.
 - 68.- Emser W, Brenner M, Stober T, et al. Changes in nocturnal sleep in Huntington's and Parkinson's disease. *J Neurol* 1988;235:177-9.
 - 69.- Diederich NJ, Vaillant M, Mancuso G, et al. Progressive sleep 'destructuring' in Parkinson's disease. A polysomnographic study in 46 patients. *Sleep Med* 2005;6:313-8.
 - 70.- Iranzo A, Santamaría J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med Rev* 2009;13:385-401.
 - 71.- Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 2006;5: 424-32.
 - 72.- Iranzo A, Graus F, Clover L. Rapid eye movement sleep behavior disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2006;59:178-82.
 - 73.- Kimura K, Tachibana N, Kohyama J, et al. A discrete pontine ischemic lesion could cause REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2000;55:894-5.
 - 74.- Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disease: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572-7.
 - 75.- Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009;72:1296-300.
 - 76.- Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. REM sleep behaviour disorder (RBD) delayed emergence of parkinsonism and/or dementia in 65% of older men initially diagnosed with idiopathic RBD, and an analysis of the maximum and minimum tonic and/or phasic electromyographic abnormalities found during REM sleep. *Sleep* 2003;26(Suppl.):A316.
 - 77.- Gaig C, Iranzo A, Molinuevo JL, et al. El trastorno de conducta durante el sueño REM como primera manifestación de una enfermedad neurodegenerativa. *Neurología* 2010;25 (Congress Supplement): 111-2.
 - 78.- Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007;130:2770-88.
 - 79.- Schenck CH, Mahowald MW, Anderson ML, et al. Lewy body variant of Alzheimer's disease (AD) identified by postmortem ubiquitin staining in a previously reported case of AD associated with REM sleep behavior disorder [letter]. *Biol. Psychiatry* 42:527-8.
 - 80.- Arnulf I, Merino-Andreu M, Bloch F, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in progressive supranuclear palsy. *Sleep* 2005;28:349-54.
 - 81.- Arnulf I, Nielsen J, Lehman E, et al. Rapid eye movement sleep disturbances in Huntington disease. *Arch Neurol* 2008;68:482-8.
 - 82.- Iranzo A, Muñoz E, Santamaria J, et al. REM sleep behavior disorder and vocal cord paralysis in Machado-Joseph disease. *Mov Disord* 2003;18: 1179-83.
 - 83.- Kumru H, Santamaria J, Tolosa E, et al. Rapid eye movement disorder in parkinsonism with PARKIN mutations. *Ann Neurol* 2004;56:599-603.
 - 84.- Jouvet M, Delorme F. Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *CR Soc Biol* 1965;159:895-9.
 - 85.- Hendricks JC, Morrison AR, Mann GL. Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesionsite. *Brain Res* 1982;239:81-105.
 - 86.- Tippmann-Peikert M, Boeve B, Keegan B. REM sleep behavior disorder initiated by acute brainstem multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66:1277-9.
 - 87.- Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, et al. White and Gray Matter Abnormalities in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Diffusion-Tensor Imaging and Voxel-Based Morphometry Study. *Ann Neurol* 2011;69:400-7.
 - 88.- Unger MM, Belke M, Menzler K, et al. Diffusion tensor imaging in idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep* 2010;33:767-73.
 - 89.- Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59:585-9.
 - 90.- Iranzo A, Rye DB, Santamaria J, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* 2005;65:247-52.
 - 91.- Zagrodzka J, Hedberg CE, Mann GL, et al. Contrasting expressions of aggressive behavior related by lesions of the central nucleus of the amygdala during wakefulness and rapid eye movement sleep without atonia in cats. *Behav Neurosci* 1998;112:589-602.

Afectación extra-SNC en la enfermedad de Parkinson

Ernest Balaguer

Servicio de Neurología.

Capio Hospital General de Catalunya.

Sant Cugat del Vallès (Barcelona).

RESUMEN. Aunque los síntomas que definen la enfermedad de Parkinson (EP) dependen del déficit dopaminérgico en la vía nigroestriada, datos recientes destacan la importancia de los síntomas no motores (relacionados con la alteración de otros circuitos) y en especial la afectación neuronal fuera del sistema nervioso central (SNC). Los diversos síntomas provocados por esta topografía lesional impactan en la calidad de vida de los pacientes y son un desafío para la comprensión etiopatogénica de la EP.

Palabras clave: *enfermedad de Parkinson, síntomas no motores, hipotensión ortostática.*

ABSTRACT. Although the defining symptoms of Parkinson disease (PD) depend on the dopaminergic deficit in the nigrostriatal pathway, recent data highlight the importance of non-motor symptoms related to disruption of other circuits, specially the involvement outside the nervous system neuronal (CNS). Symptoms caused by this pathological topography impact on quality of life of patients. These findings represent a challenge for understanding etiopathogenic mechanisms in Parkinson's disease

Key words: *Parkinson's disease, non-motor symptoms, orthostatic hypotension.*

La enfermedad de Parkinson (EP) ha sido caracterizada desde un punto de vista fisiopatológico y clínico como una enfermedad del sistema nervioso central (SNC). Este concepto incluye no solo síntomas motores, como rigidez en rueda dentada, bradicinesia, temblor de reposo asimétrico y alteración de reflejos posturales, sino también síntomas no motores caracterizados por su gran impacto en la calidad de vida de los pacientes¹. Estos incluyen demencia, depresión, hiposmia o alteración motora del sueño en fase REM^{2,3} y podrían ser evaluados mediante un cuestionario específico⁴. Todos estos síntomas motores y no motores estarían relacionados con la afectación "intra" SNC (Tabla I).

El tema que nos ocupa se refiere a otros síntomas que no dependen de esta topografía lesional, es decir, no afectan al encéfalo, ganglios basales, tronco del encéfalo, cerebelo o médula espinal. Son un conjunto de síntomas muy diversos y con gran repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes que dependen de la lesión de estructuras del sistema nervioso periférico e incluyen hipotensión ortostática, sialorrea, estreñimiento, urgencia miccional, disfunción sexual y dolor. Estos síntomas son frecuentes, molestos y rebeldes a la medicación empleada. Todos ellos dependen de la degeneración neuronal a nivel de sistema nervioso autónomo, simpático o parasimpático, y constituyen un revulsivo intelectual en la etiopatogenia de la EP (Tabla II).

Aquí radica el interés conceptual: ¿comienza la EP como una neuropatía periférica que posteriormente se disemina?, ¿implica una etiología tóxica o infecciosa?, ¿cómo se articulan estos datos con la concepción clásica de la EP? Cabe recordar que la población de neuronas que controlan la motilidad intestinal es superior a la de la médula espinal. Y los hallazgos patológicos se observan en las neuronas afectadas, independientemente de su localización. Así se han encontrado cuerpos de Lewy a nivel de las neuronas parasimpáticas de los plexos nerviosos mioentéricos de Meissner y Auerbach^{5,6}.

Por otra parte, estas consideraciones podrían ser consideradas como un elogio de la locura o una moda pasajera, pero no se trata de un tema baladí. En los últimos años, el neurólogo interesado en los trastornos del movimiento ha sufrido

Correspondencia

Ernest Balaguer

Servicio de Neurología – Capio Hospital General de Catalunya

C/ Pedro i Pons, 1 – 08195 Sant Cugat del Vallès (Barcelona)

Teléfono: 93 565 60 00

E-mail: ebalaguer@hgc.es

TABLA I **Afectación intra SNC**

- Hiposmia.
- Trastorno del sueño.
- Demencia.
- Depresión.
- Trastorno de la marcha.

TABLA II **Afectación extra SNC**

Cardiovascular

- Hipotensión ortostática.
- Denervación simpática cardíaca.

Digestiva

- Sialorrea.
- Disfagia.
- Estreñimiento.

Génito-urinaria

- Estreñimiento.
- Disfunción eréctil.

Otras alteraciones

- Dolor.
- Diplopia.
- Alteración de la termo-regulación.

TABLA III **Las modas en la enfermedad de Parkinson**

- Causa genética *versus* aparición esporádica.
- Etiología tóxica o infecciosa.
- Levodopa de inicio precoz o tardío.
- Posible toxicidad de la levodopa.
- El control de las fluctuaciones motoras y discinesias.
- La supuesta neuroprotección de los iMAO.
- La indicación precoz de la cirugía funcional.
- La aparición inexorable de demencia en todos los pacientes.
- La sobrevaloración de los síntomas no motores.
- El concepto de estimulación dopaminérgica continua.

do una serie de vaivenes conceptuales debidos a tendencias clínicas, a intereses de la industria farmacéutica o al propio desconocimiento de la etiología de la EP. La moda del origen genético ante el descubrimiento del gen de la parkina, la del posible origen infeccioso en estudios epidemiológicos sobre pandemias víricas o la del origen tóxico tras la adulteración de la meperidina y la obtención del MPTP, tan útil en modelos experimentales. La moda de la levodopa de inicio precoz para conseguir una eficacia clínica inmediata y consistente, o la del inicio tardío para evitar fluctuaciones motoras y discinesias, o para evitar una posible toxicidad de la levodopa. La moda de los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) por su posible neuroprotección, o la del uso precoz de los agonistas de la dopamina, a pesar de sus efectos secundarios. La moda de la indicación precoz de la cirugía funcional, o la de considerar como inexorable la aparición de demencia en todos los pacientes. La moda de otorgar la máxima importancia a los síntomas no motores, o la de la estimulación dopaminérgica

continua y los fármacos de liberación retardada por vía oral o transdérmica (Tabla III).

¿Estas modas son debidas a la ciclotimia emocional que puede afectar a cualquier colectivo, en este caso los neurólogos, o responden a pulsiones de la industria farmacéutica o de las preocupaciones sociales? Nunca lo sabremos, pero el manejo clínico de la enfermedad del Parkinson en los últimos 20 años ha producido un sinfín de vaivenes, dignos de destacar en cualquier historia de la teoría pendular.

Datos anatómicos

Antes de caracterizar los cuadros clínicos derivados de su alteración, es necesaria una breve descripción anatómica del sistema nervioso autónomo (SNA) y de sus 2 componentes, simpático y parasimpático⁷. El SNA simpático se origina en las neuronas del asta lateral de la médula espinal a nivel torácico. Su rama preganglionar emerge por la raíz anterior para alcanzar los ganglios espláncnicos prevertebrales y los ganglios paravertebrales de la cadena simpática torácica. Su porción postganglionar formará los nervios espláncnicos que inervarán el corazón, el tracto digestivo y la vejiga urinaria.

El SNA parasimpático comprende el X par craneal (neumogástrico o vago) y las neuronas de asta lateral sacra. Su porción preganglionar alcanza los ganglios parasimpáticos localizados en las paredes de las vísceras digestivas, del corazón y de la vejiga. Sus prolongaciones postsinápticas constituyen las fibras postganglionares que inervan la musculatura lisa visceral.

En resumen, la longitud de las fibras postganglionares simpáticas, desde la pared visceral hasta los ganglios simpáticos es considerable, a diferencia de la corta longitud de las fibras postganglionares parasimpáticas. Estas alcanzan rápidamente los ganglios parasimpáticos localizados en la propia pared de las vísceras inervadas. La cuestión es considerar si esta disposición favorece su vulnerabilidad, volviéndolas más expuestas a agentes exógenos (tóxicos, infecciosos) contenidos en el tubo digestivo. Es esta una especulación que intenta explicar por qué una enfermedad neurodegenerativa del SNC puede iniciarse en el tracto digestivo. Cómo puede aparecer una alteración inicial de la vía simpática cardíaca supera la capacidad especulativa más audaz.

Cuadros clínicos

El síntoma de mayor relevancia clínica es la *hipotensión ortostática*, definida como una caída de 20 mmHg o más en la tensión sistólica o de 10

mmHg o más en la tensión diastólica después de 15 min. de reposo en decúbito y 5 min. en bipedestación. Se relaciona con la denervación parasimpática que provoca una vasodilatación esplácnica y una caída de la tensión arterial en ortostatismo. Se diagnostica obteniendo de manera protocolizada las cifras de tensión arterial y puede ser cuantificado mediante un test de basculación. Puede observarse hasta en el 10% de los pacientes de novo y su frecuencia se incrementa con la progresión de la EP. También se han señalado cambios en la frecuencia cardiaca. Se ha relacionado con la presencia de alfa-sinucleína en las terminaciones nerviosas simpáticas cardiacas, situación anterior a la alteración de los ganglios simpáticos dependientes de dichas terminaciones. La gammagrafía cardiaca con meta-yodo-bencil-guanidina (MIBG) permite observar una característica ausencia de captación del trazador, en la EP, a diferencia de la parálisis supranuclear progresiva o la atrofia multisistema⁸. Es un test diagnóstico sensible y precoz, aunque con posibles falsos positivos si existe diabetes mellitus o cardiopatía isquémica. Se trata evitando factores agravantes, tales como el consumo de tóxicos o fármacos, o bien con medidas posturales. Si es necesario, puede utilizarse cloruro sódico o fludrocortisona. La indometacina y la domperidona han sido señaladas por un posible efecto beneficioso sobre este síntoma. La droxidopa es un profármaco de la adrenalina y la noradrenalina, metabolizado por la dopa decarboxilasa, que se ha empleado en hipotensión ortostática neurogénica asociada a la atrofia multisistémica, la polineuropatía amiloide familiar, la insuficiencia autonómica pura y la propia EP⁹. Su eficacia dependería de su capacidad para inducir taquicardia o hipertensión arterial, evitando el reflejo hipotensor ortostático.

El síntoma más frecuente es el *estreñimiento*, definido como un número de deposiciones diarias inferior a uno. Hasta el 80% de los pacientes lo sufrirán en algún momento del curso evolutivo de la EP, en especial en fases avanzadas. Diversos estudios han demostrado que un número inferior a una deposición diaria provoca un incremento de casi tres veces el riesgo de desarrollar la enfermedad de Parkinson¹⁰. Se recomienda una dieta sana de tipo mediterráneo y, si son necesarios, laxantes de volumen o enemas en caso de fecalomas. Si coexisten fisura o fístula anal con espasmo del esfínter anal puede ser útil (y menos agresiva que la esfinterotomía quirúrgica) la infiltración de toxina botulínica anal¹¹.

No se ha definido la fisiopatología de la *sialorrea*, aunque parece demostrado que los pacientes parkinsonianos segregan menos saliva

por parte de la glándula parótida (responsable del mayor volumen de salivación) las glándulas submaxilar y sublingual secretan algo más de saliva de la habitual. El babeo tan característico depende más de un déficit de la deglución. La toxina botulínica infiltrada en la glándula parótida de cada lado es útil en la reducción de la sialorrea¹². También la administración de domperidona, a dosis de 10 mg cada 8 horas, no solo facilita el vaciamiento gástrico, sino que, además, podría reducir la sialorrea. Curiosamente este fármaco ya ha sido mencionado como útil en el tratamiento de la hipotensión ortostática. En caso de disfagia intensa deberían evitarse las grageas de gran volumen, o el número excesivo de comprimidos, y podría considerarse el uso de fármacos a través de una sonda entérica, como la duodopa, o por vía transdérmica, como la rotigotina. Si la disfagia es severa, podría plantearse, aunque no es habitual, la colocación de una gastrostomía percutánea.

La *urgencia miccional* y la incontinencia urinaria son frecuentes y perturban el descanso nocturno o la calidad de vida de los pacientes. La vejiga urinaria está inervada por el sistema parasimpático. La acetilcolina contrae el músculo liso detrusor de la vejiga mediante receptores muscarínicos, principalmente el subtipo M3. Como primera medida terapéutica debería facilitarse la educación respecto de la función de la vejiga, los efectos nocivos de algunos fármacos, de la cafeína o del alcohol, así como recomendar ejercicios de reeducación de la función alterada. Pueden ser útiles los fármacos empleados en el síndrome prostático, de tipo anticolinérgicos (tolterodina, oxibutinina) o bien alfaadrenérgicos (tamsulosina, terazosina). Solifenacina es un antagonista competitivo específico de los receptores muscarínicos subtipo M3, con lo que inhibe la contracción del detrusor¹³. Se está evaluando la eficacia de nuevos fármacos sobre variables como el número de episodios de incontinencia durante una semana o el denominado "tiempo de advertencia" (tiempo transcurrido desde la primera sensación de urgencia miccional hasta la micción propiamente dicha). Sus posibles efectos adversos incluyen xerostomía, estreñimiento o dispepsia, gastritis y cefalea, sin olvidar una posible repercusión a nivel del SNC o cardiovascular.

Respecto a la *disfunción sexual* podemos detectar una disminución de la libido o bien un aumento en caso de tratamiento concomitante con agonistas de la dopamina. En caso de disfunción eréctil pueden ser útiles los fármacos del tipo de sildenafil o similares. No puede obviarse que en nuestro país existe una formulación oral de apomorfina, indicada en disfunción eréctil¹⁴.

Su efecto es rápido, en 10-20 minutos. Aunque es menos potente que sildenafil, en particular en pacientes diabéticos, podría ser de utilidad y bien tolerada en los pacientes con EP. Puede que sea anecdótico, pero no es común el clásico efecto emetizante de este fármaco a las dosis recomendadas en su ficha técnica: 2-3 mg hasta 3 veces al día.

El dolor es un síntoma extremadamente frecuente en la EP. Sorprende que no sea explicitado por los pacientes o que no sea valorado por los profesionales que les atienden. Todo paciente parkinsoniano ha sufrido, sufre o sufrirá dolor, ya sea en etapas tempranas, medias o finales de la enfermedad. Es evidente que variables como la propia rigidez o las caídas por alteración postural pueden provocar dolor, pero otros factores como la percepción nociceptiva pueden estar relacionados con el déficit dopaminérgico.

Conclusiones

En resumen, la EP era una entidad bien definida cuando la estudiamos hace unos años en la Facultad de Medicina y ahora es algo bien distinto. Era un déficit dopaminérgico y ahora se destaca, además, un trastorno colinérgico, serotoninérgico o noradrenérgico. Era una anatomía patológica definida como despigmentación de la *pars compacta* de la substancia negra, y ahora se insiste en una degeneración neuronal de topografía múltiple incluyendo núcleo *ceruleus*, *accumbens*, área motora suplementaria, rinencéfalo, tronco cerebral y neuronas ubicadas fuera del SNC. Era una clínica definida por tres síntomas cardinales

(bradicinesia, rigidez en rueda dentada y temblor de reposo) y la alteración de reflejos posturales, y ahora es un trastorno definido, en su inicio y en su etapa final, por síntomas no motores de la esfera neuropsiquiátrica o vegetativa. Era un déficit dopaminérgico que se podía corregir con terapia sustitutiva y ahora es un trastorno que precisa el concurso de múltiples terapias farmacológicas.

Los datos recientes sobre un síndrome pre-Parkinson caracterizado por síntomas no motores (hiposmia, estreñimiento, depresión, alteración de conducta motora en fase REM) no tienen cabida en una concepción clásica. Si además nos referimos a trastornos del sistema nervioso periférico, en su componente autonómico, con lesiones patológicas típicas (cuerpos de Lewy) en ganglios y plexos nerviosos distantes del encéfalo, deberíamos ser capaces de elaborar una nueva etiopatogenia que incluya y explique todos estos elementos.

¿Se trata de una moda pasajera o bien indica un cambio radical en nuestra concepción de la enfermedad? Solo el tiempo lo dirá. Recordemos que, después de comentar un artículo publicado en *The New England Journal of Medicine* sobre demencia asociada a enfermedad de Parkinson, el mismo editor consideraba este trabajo como un primer paso en el conocimiento de la enfermedad, considerada hasta ese momento como un trastorno motor exclusivamente¹⁵. En cualquier caso, es apasionante abrir nuestra mente a nuevas concepciones que impliquen un giro radical. De hecho, con las antiguas no hemos llegado a conocer la etiología o la patogenia, ni a disponer de un tratamiento curativo en la EP.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I (eds). Parkinson's disease and nonmotor dysfunction. Humana Press, Totowa NJ, 2005.
- 2.- Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH: Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-45.
- 3.- Irazo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al: Rapid-eye movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 2006;5:572-7.
- 4.- Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed non-motor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMS Quest Study. *Mov Disord* 2006;21:916-23.
- 5.- Braak H, del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic PD. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
- 6.- Braak H, Sastre M, Bohl JR, et al. Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer, involvement of parasympathetic and sympathetic pre and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol* 2007;113: 421-9.
- 7.- Herrero MT. Bases neurobiológicas de los trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson. En: Martínez P, Sanchez JV (eds). Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson. Viguera Editores, Barcelona 2009; p. 27-74.
- 8.- Post KK, Singer C, Papapetropoulos S. Cardiac denervation and dysautonomia in Parkinson's disease: a review of screening techniques. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:524-31.

- 9.- Kaufmann H. L-dihydroxyphenylserine (Droxidopa): A New Therapy for Neurogenic Orthostatic Hypotension The US Experience. *Clin Auton Res* 2008;18:19-24.
- 10.- Abbott RD, Petrovitch H, White LR et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:456-62.
- 11.- Cadeddu F, Bentivoglio AR, Brandara F, et al. Outlet-type constipation in Parkinson's disease: result of botulinum toxin treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:997-1003.
- 12.- Nóbrega AC, Rodríguez B, Torres AC, et al. Does botulinum toxin decrease frequency and severity of sialorrea in Parkinson's disease? *J Neurol Sci* 2007;15:85-7.
- 13.- Cardozo L, Lisec M, Millard R, et al. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol* 2004;172:1919-24.
- 14.- Von Keitz AT, Stroberg P, Bukofzer S, et al. European multicentre study to evaluate the tolerability of apomorphine sublingual administered in a forced dose-escalation regimen in patients with erectile dysfunction. *BJU Int.* 2002;89:409-15.
- 15.- Press DZ. Parkinson's Disease Dementia - A First Step? *Engl J Med* 2004;351:2547-9.

Evolución de la estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson a largo plazo

Esther Suárez¹, Sonia González¹,
Renée Ribacoba¹, Jorge Mier¹,
Raúl Merino², Fernando Seijo³

¹Servicio de Neurología. Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital Universitario de Asturias.

²Facultad de Psicología.

³Servicio de Neurocirugía. Unidad de Cirugía Funcional. Hospital Universitario de Asturias. Oviedo.

RESUMEN. La estimulación cerebral profunda (ECP) del núcleo subtalámico (NST) a largo plazo (5-10 años) produce una mejoría significativa de la escala motora UPDRS-III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, part III) tras 8 años de la cirugía, mientras que las funciones cognitivas no parecen ser afectadas por la ECP. Probablemente, el declinar cognitivo de algunos pacientes con EP (enfermedad de Parkinson) avanzada corresponda a la evolución de la propia enfermedad.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, estimulación cerebral profunda, núcleo subtalámico bilateral, deterioro cognitivo.

ABSTRACT. Deep brain stimulation (DBS) of subthalamic nucleus (STN) long-term (5-10 years) produces a significant improvement in UPDRS motor scale-III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, part III) 8 years after surgery, while cognitive functions appear to be not affected by the DBS. Probably the cognitive decline in some patients with advanced PD (Parkinson's Disease) corresponds to the evolution of the disease.

Key words: Parkinson's disease, deep brain stimulation, subthalamic nucleus, cognitive impairment.

La estimulación cerebral profunda (ECP) del núcleo subtalámico (NST) se considera el tratamiento más efectivo para la enfermedad de Parkinson (EP) avanzada si se compara con la mejor terapia médica en lo que se refiere a función motora, reducción de las discinesias y calidad de vida¹⁻³. Los trabajos evolutivos a este respecto con seguimiento más prolongado hasta la fecha alcanzan cinco años de seguimiento con mantenimiento de la eficacia^{4,5}.

Sin embargo, la evolución de la función cognitiva ha sido poco valorada a largo plazo. Algunos autores han demostrado en los primeros seis meses una caída en la memoria verbal, en la velocidad de procesamiento y de coordinación motora y bimanual, además de una caída de la fluencia verbal que es más evidente en los pacientes más añosos⁴, que se recupera posteriormente⁵, pero no existen estudios que demuestren si el riesgo de demencia se mantiene acorde con los años de evolución o empeora por la aplicación de ECP en la EP.

El objetivo de nuestro estudio, cuyos datos preliminares se presentan en este artículo, es valorar la eficacia de la ECP tanto en el ámbito motor como cognitivo y determinar si nuestros criterios de selección son adecuados.

Pacientes y método

Se han recopilado al azar 42 pacientes de la base de datos del Hospital Universitario Central de Asturias, que fueron intervenidos con ECP entre 2000 y 2006 en la consulta de seguimiento realizando en ella las escalas motoras UPDRS III y una nueva evaluación neuropsicológica similar a la que se realizó en el periodo de selección prequirúrgica (ya repetida a los 6 y 12 meses). Se incluyeron pacientes en estadio II de Hoehn y Yahr o mayor que tenían una respuesta a L-dopa en off de 24 horas de 30% o mayor, presentaban fluctuaciones motoras (discinesias y periodos off diarios de 3 horas o más) y no tenían deterioro cognitivo mayor de GDS 3 (Global Deterioration Scale) de Reisberg, ni alteraciones psiquiátricas relevantes. El grupo de pacientes estaba constituido por 18 hombres y 24 mujeres. El tiempo de evolución de la EP antes de la cirugía era de media 11,27 años

Correspondencia

Esther Suárez

Unidad de Trastornos del Movimiento
Hospital Universitario Central de Asturias
C/ Julián Clavería, s/n – 33005 Oviedo

Teléfono: 985 108 000 – E-mail: esthersua@telecable.es

en hombres y 15,08 en mujeres. La edad media en el momento de la intervención era de 60,11 años (45-71) en hombres y de 62,65 años (47-73) en mujeres. La selección de pacientes se realizó por un grupo experto de neurólogos y neuropsicólogos y la intervención fue realizada asimismo por un neurocirujano con amplia experiencia en neurocirugía funcional y especialmente dedicado a las dianas de ganglios basales y NST.

Los criterios de exclusión para entrar en protocolo quirúrgico empleados en esas fechas fueron: a) paciente portador de marcapasos cardíaco o que necesita hacerse RNM de nuevo por otro problema médico; b) parkinsonismo debido a causa distinta de la idiopática; c) paciente afecto de depresión severa y persistente con intentos de suicidio en los 3 meses previos a cirugía; d) paciente con historia previa de adicción a drogas; e) paciente con problemas médicos o psicológicos que puedan interferir en el pronóstico vital y en la investigación de la función motora; f) paciente en situación médica que torne peligrosa la intervención neuroquirúrgica, por ejemplo, malformación vascular o tumor presente en RNM; g) paciente que toma fármacos que interfieren la coagulación como anticoagulantes, antiagregantes un mes antes de la cirugía; h) enfermedades que favorezcan hemorragias y anomalías de las pruebas de coagulación o trombocitopenia; i) paciente no colaborador o incapaz de rellenar los autoinformes; j) paciente que retira el consentimiento informado.

Los criterios de inclusión exigieron en ese momento: a) edad entre 35 y 70 años; b) EP idiopática como se define en Parkinson Disease Society Brain Bank; c) otras enfermedades médicas estabilizadas o que no interfieren con la cirugía propuesta, ausencia de enfermedad hepática o renal significativa, fallo respiratorio o cardíaco; d) la EP debe cumplir los siguientes criterios: respuesta franca a terapia con levodopa recogida en la anamnesis; al menos una respuesta del 30% en el estudio de inclusión (UPDRS III parte III), estadio 3 o superior en las fases *off* de la escala de Hohen y Yahr, complicaciones motoras inducidas por levodopa, incluyendo fluctuaciones motoras y discinesias; e) persistencia de incapacidad severa varias veces al día, como imposibilidad para caminar o necesidad de ayuda para las actividades de la vida diaria a pesar de todas las estrategias terapéuticas; f) tratamiento antiparkinsoniano estabilizado a dos meses antes de la cirugía; g) ausencia de demencia; h) ausencia de psicosis debida a tratamiento antiparkinsoniano en los últimos 6 meses previos a cirugía; i) ausencia de depresión severa con intentos de autolisis; j) paciente colaborador, motivado para la cirugía

y capaz de rellenar los autoinformes; k) paciente de acuerdo en dar su consentimiento informado; l) neuroimagen realizada en los dos años previos a cirugía en límites normales, sin atrofia severa o anomalías múltiples de la señal. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado para la videofilmación en *on* y en *off* medicación previa y posterior a la ECP de NST.

Los pacientes parkinsonianos que se sometieron a ECP realizaron un estudio analítico completo que incluyó hemograma, VSG, estudio de coagulación, bioquímica sistemática, TSH, cobre, ceruloplasmina, serología de lues, espirometría, radiografía de tórax, EKG, RM craneal, escalas UPDRS II y III en *off* medicación de 18 a 24 horas y *on* medicación videofilmadas y escala de discinesias.

El estudio neuropsicológico prequirúrgico se realizó en *on* medicación, y para ello 25 pacientes con EP (10 mujeres y 15 hombres) de esos 42 pacientes fueron seleccionados al azar con una edad media de 65 años (45-72), de 11,5 años de evolución de enfermedad (5-23) y una media de seguimiento postcirugía de 8 años (5-10). Estos pacientes fueron evaluados según el Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD) en situación basal precirugía, al año y en la actualidad, de manera que contamos con evoluciones que oscilan entre 5 y 10 años. Las funciones cognitivas estudiadas fueron: lenguaje (fluencia fonológica y semántica), memoria verbal (test de aprendizaje verbal auditivo de Rey), memoria visual (test visual de Benton), funciones frontales (Torre de Hanoi, test Stroop y test de letras y números), percepción visoespacial (juicio de orientación de líneas de Benton), funciones cognitivas globales (Escala de Demencia Mattis) y estadio de deterioro cognitivo (GDS).

Las variables continuas (tiempo, edad y sexo) se describen mediante medias y desviaciones típicas. Las frecuencias absolutas y relativas fueron utilizadas para describir las variables categóricas. El test chi-2 fue utilizado para contrastar la relación entre variables categóricas; y el test de Student, para contrastar la influencia de los factores (sexo) y el efecto del tiempo (prueba pareada) sobre la media de las variables continuas.

Resultados

Analizando los aspectos motores, la UPDRS *OFF* pre ECP puntuaba una media de 43,35 y la UPDRS *ON* pre ECP era de 18,24. Al año de la cirugía, la UPDRS III *ON* estimulación y *ON* medicación puntuaba 13,50 ($p=0,001$). Entre 5-10 años después de la intervención, la UPDRS III *ON-ON* era de 24,38, observándose un empeoramiento

con el ON pre ECP de 6,14 puntos, pero manteniendo una mejoría con respecto al OFF pre ECP de 18,97 puntos.

En tres pacientes se violó el criterio de edad de inclusión. El análisis de la influencia de la edad en los resultados de la cirugía mostró que la media de la UPDRS III pre ECP en OFF en pacientes de hasta 70 años era de 42,90, mientras que los pacientes mayores de 71 años puntuaban en la UPDRS III pre ECP en OFF 43,81 ($p=0,809$). La media de la UPDRS III en ON pre ECP en los pacientes más jóvenes fue de 17,52; y en los mayores de 70 años, de 18,95 ($p=0,514$). Al año, en pacientes con edad inferior o igual a 70, la puntuación de la UPDRS III en ON fue de 13,43; y en los mayores de 70 años, de 13,57 ($p=0,948$). A los 5-10 años la UPDRS III ON-ON era de 22,52 en menores de 70 años y de 26,24 en los mayores ($p=0,206$).

En cuanto al género, la media de la UPDRS III OFF pre ECP en mujeres fue de 43,33 y en varones de 43,39 ($p=0,988$). La UPDRS III pre ECP en ON puntuó 18,38 en mujeres y 18,06 en hombres ($p=0,885$). Al año la UPDRS III ON-ON era de 13,50 en mujeres y 13,50 en varones ($p=1,00$). A los 5-10 años, la UPDRS III ON-ON puntuó 24,79 en mujeres y 23,83 en hombres ($p=0,749$).

Si valoramos la duración de la enfermedad previa a la cirugía, observamos que la UPDRS III OFF pre ECP en pacientes que llevaban 12 años o menos de evolución de la enfermedad era de 40,86; y en pacientes que llevaban más de 12 años de enfermedad, 46,10 ($p=0,158$). El ON pre ECP en los pacientes que llevaban más tiempo de evolución antes de la cirugía (≤ 12 años) puntuaban en la parte III de la UPDRS 17,09, y los de más evolución (>13) puntuaban 19,50 ($p=0,26$). Al año, la UPDRS III de los pacientes con menos de 13 años de evolución era 11,73, y en los de más de 13 años de evolución era de 15,45 ($p=0,84$). A los 5-10 años, las puntuaciones motoras en pacientes con menos de 13 años de evolución pre cirugía era 21,86, y en más de 12 años de evolución era de 27,15 ($p=0,6$).

En cuanto al estudio neuropsicológico, el análisis estadístico de la muestra antes de la cirugía indica que la Torre de Hanoi está claramente deteriorada desde el principio sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas a largo plazo tras la ECP del NST. En cuanto al resto de las funciones cognitivas, serán el lenguaje y la memoria verbal las que sufran un moderado empeoramiento estadísticamente significativo ($p<0,05$) a largo plazo. La tendencia del estadio de deterioro cognitivo es a empeorar progresivamente sin llegar a alcanzar el estadio de demencia (GDS 4) tras una media de seguimiento postcirugía de 8 años⁵⁻¹⁰.

Discusión

La cirugía funcional en la EP es un procedimiento terapéutico de conocida eficacia para el control de los síntomas motores, mejorando el temblor, la bradicinesia y la rigidez. Asimismo, cuando la diana elegida es el núcleo subtalámico (NST) bilateral se consigue una reducción sustancial de la medicación mejorando las discinesias y las fluctuaciones, con reducción del tiempo OFF y, por lo tanto, mejorando la calidad de vida de los pacientes^{6,7}. A pesar de las obvias ventajas que según estudios lo sitúan como superior al mejor tratamiento médico posible, existen dudas sobre la duración del efecto beneficioso de la cirugía, el momento más adecuado para intervenir a los pacientes y los posibles efectos secundarios cognitivos. En nuestro centro se emplea la ECP de NST bilateral para el tratamiento de la EP desde el año 1998. Se han intervenido más de 200 pacientes, que seguimos, en su mayoría, en nuestra consulta. Actualmente nos hemos planteado la realización de un estudio prospectivo a largo plazo para verificar la eficacia motora y los efectos secundario cognitivos de esta técnica después de 5-10 años desde la intervención. Por el momento, presentamos nuestros resultados preliminares con una muestra de 42 pacientes elegidos de forma secuencial en nuestra consulta. El tamaño de la muestra no permite conseguir significación estadística en algunos ítems estudiados, pero sí se muestra una tendencia que apoya los resultados conseguidos en estudios previos. Nuestros pacientes, desde el punto de vista motor, presentan mayor puntuación en la UPDRS III en ON medicación-ON estimulación a los 5-10 años de la intervención que la UPDRS III on medicación precirugía, y la UPDRS III ON-ON al año de la intervención, pero siguen puntuando menos que cuando se compara con la UPDRS III OFF precirugía. Estos resultados indican que hay un declinar en la función motora a largo plazo, aunque las puntuaciones que parecen empeorar se relacionan con síntomas axiales como el deterioro del habla, la inestabilidad y la marcha. Dichos síntomas aparecen con la progresión de la enfermedad.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los resultados motores relacionados con la diferencia de género, la edad precirugía o la duración previa de la enfermedad. Aunque el número de pacientes que se incluyeron violando el criterio de edad de inclusión es pequeño, los resultados sugieren que la mejoría al año de la intervención es similar en ambos grupos. Sin embargo, cuan-

do analizamos los resultados del grupo más añoso a largo plazo, nuestros datos apuntan que a mayor edad en el momento de la intervención las puntuaciones empeoran de forma llamativa a los 5-10 años de la intervención con respecto a los pacientes más jóvenes. Por tanto, consideramos que la edad para elegir el tratamiento con ECP debe ser respetado o advertido en el consentimiento al paciente y a sus cuidadores.

Existen numerosos trabajos que evalúan de qué manera la ECP puede influir en la función cognitiva, y un problema que se ha podido detectar en los pacientes con ECP del NST bilateral es el deterioro cognitivo en las evaluaciones a largo plazo. En un estudio a 5 años⁵ describen un deterioro general de las funciones cognitivas evaluado con la escala de demencia de Mattis registrado entre el tercer y quinto año tras la cirugía. Nosotros también observamos cómo al transcurso de ocho años los EP con ECP del NST bilateral van evolucionando hacia lo que parece un grado deterioro cognitivo (GDS: 3.5/7) que aún no es considerado demencia y que queda objetivado en el empeoramiento de las puntuaciones de la escala de demencia de Mattis a partir del año de cirugía. Otros autores^{4,8} con muestras de pacientes relativamente pequeñas apenas encuentran deterioro cognitivo a excepción de la fluencia verbal o los test frontales ejecutivos. Parece evidente que las conclusiones son variadas e incluso contradictorias, pero se trata de estudios con muestras pequeñas y con años de evolución postcirugía no superiores a 5 años.

Por otra parte, Ostergaard y Sunde⁹, en un

estudio multicéntrico que incluyó 49 pacientes con un seguimiento postestimulación de 4 años, describió una pérdida de memoria que cursó con demencia en pacientes intervenidos con 22 años de enfermedad. En nuestro caso, la memoria verbal sufre un empeoramiento, tanto en lo diferido como al reconocimiento a partir del primer año tras la cirugía. Nosotros entendemos que el deterioro de esta función, junto con la de fluidez verbal, por su relación con el lenguaje, puedan ser las dos funciones cognitivas que marquen el inicio de una demencia asociada a la EP. Es más, consideramos que el estudio neuropsicológico incluido en el CAPSIT debería añadir una prueba de denominación para el lenguaje que junto con la prueba de memoria verbal pudieran constituir indicadores cognitivos de avance de enfermedad.

Por último, a diferencia de autores como Aybeck *et al.*¹⁰, no registramos un empeoramiento de las funciones del lóbulo frontal tras la cirugía, sino que esa disfunción ejecutiva ya está claramente presente en la mayoría de los pacientes prequirúrgicos y no parece sufrir cambios importantes tras 8 años de ECP del NST. De hecho, la Torre de Hanoi, una prueba de solución de problemas, es especialmente compleja para los pacientes con EP y, por lo tanto, posee un potencial discriminatorio importante de disfunción frontal en esta población¹¹. Nuevamente, esa disfunción ejecutiva podría ser el primer indicador de deterioro cognitivo, pero no el de demencia, que pensamos que podría estar en las funciones de lenguaje y memoria verbal.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Krack P, Batir A, Van Biercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-Year Follow-up of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-34.
- 2.- Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, Rothlind J, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patient with advanced Parkinson disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:63-73.
- 3.- Aybek S, Vingerhoets FJ. Does deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease affect cognition and behavior? *Nat Clin Pract Neurol* 2007 Feb;3(2):70-1.
- 4.- Saint Cyr JA, Trépanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:2091-108.
- 5.- Contarino MF, Daniele A, Sibilia, AH, Romito, LM, et al. Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:248-52.
- 6.- Guiridi J, Rodríguez Oroz MC, Clavero P, Manrique M. Revisión crítica de la estimulación subtalámica en la enfermedad de Parkinson. *Neurocirugía* 2009;20:521-32.
- 7.- Jahanshahi M, Ardouin CMA, Brown RG, Rothwell JC, Obeso J, Albanese A, Rodríguez-Oroz MC, Moro E, Benabid AL, Pollak P, Limousin-Dowsey P. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:1142-54.
- 8.- Funkiewiez A, Andouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klinger H, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function,

- mood, and behaviour in Parkinson's disease. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:834-9.
- 9.- Ostergaard K, Aa Sunde N. Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 2006;21:624-31.
 - 10.- Aybeck S, Gronchi-Perrin A, Berney A, Chiuvé SC, et al. Long-term cognitive profile and incidence of dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:974-81.
 - 11.- González S, Ribacoba R, Suárez San Martín E, Salvador C. Evolución de la Torre de Hanoi en los pacientes parkinsonianos sometidos a estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico bilateral. *Rev Española de Trastornos del Movimiento* 2010;9:6-10.

Comentarios bibliográficos

► Estimulación cerebral subtalámica bilateral precoz o retardada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Análisis descriptivo

Espay AJ, Vaughan JE, Bphil, Marras C, Fowler R, Eckman MH.
Mov Disord 2010; 25: 1456-63.

Relatan los autores que los beneficios de la aplicación precoz, en la enfermedad de Parkinson (EP), de la Estimulación Cerebral Profunda (ECP) del Núcleo Subtalámico (NST) no están aún bien determinados. La ECP del NST es eficaz para el tratamiento de la función motora de la EP. El intervalo de reducción del tiempo *off* varía del 33 al 87%. Pero sólo el 5% de los pacientes son seleccionados según los criterios actualmente establecidos. Con un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 14 años. En un reciente estudio se demuestra una mejoría de la calidad de vida con la cirugía más precoz. Se precisa de la valoración de riesgos, efectos secundarios, consecuencias negativas, inconvenientes prácticos, costes-beneficios de acuerdo con la expectativa de vida ajustada a la edad.

Material y métodos

Nos presentan una forma de tomar decisiones quirúrgicas basada en un procedimiento de análisis para su futura aplicación en próximos estudios. Para el desarrollo del mismo, revisan la literatura disponible (MEDLINE) para obtener los rangos y parámetros de probabilidades de acontecimientos, velocidad de progresión de enfermedad, la utilidad en los pacientes para el estado de salud ajustado a la edad. Se valoran según estadios del modelo de Markov en doce estadios, con la combinación de tiempo *off* <10%, 10-20%, 21-39% y >40%, deterioro cognitivo leve, moderado y grave y tratamiento farmacológico o quirúrgico. Para la incertidumbre se realizan más de 5.000 simulaciones aplicando Monte Carlo Simulations.

Resultados

Se comparan los resultados de su aplicación a 22 pacientes con cirugía precoz con 21 con cirugía retrasada, con más del 40% tiempo vigil en estado *off* y en la mejor situación de tratamiento farmacológico.

La práctica de la cirugía precoz es mejor valorada en cuanto calidad de vida ajustada a la edad, 22.3 QALYs frente a 19.8 en el retraso de la cirugía con una ganancia de 2.5. También la progresión del declinar cognitivo y motor es mejor, salvo en hipotético declinar motor mayor al 25% anual que el retraso

de la misma saldría favorecido. En el sistema Monte Carlo Simulations, la estrategia de la cirugía precoz fue preferida en el 69% de las 5.000 simulaciones.

Conclusiones

El modelo se muestra útil y sensible para la indicación de la cirugía precoz. Con dos limitaciones: una, que no sustituye a los métodos experimentales; y otra, que la velocidad de progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones son inciertas en las fases iniciales y se requiere considerar otros factores además del tiempo *off*. Pero apoya la evaluación de la cirugía precoz en ensayos clínicos controlados.

► Estudio randomizado a doble ciego y multicéntrico de evaluación del pramipexol retardado administrado una vez al día en E. Parkinson precoz

Hauser RA, Schapira AHV, Rascol O, Barone P, Mizuno Y, Salin L, et al.
Mov Disord 2010; 25: 2542-9.

El pramipexol de liberación inmediata (LI) es un tratamiento eficaz en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial y avanzada. Recientemente se ha desarrollado una forma de pramipexol de liberación prologada (LP) que puede administrarse una vez al día.

En este trabajo se comunican los resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y un comparador activo (pramipexol de LI), multicéntrico, de 18 semanas de duración, con el objetivo de determinar la eficacia, seguridad y tolerabilidad del pramipexol de LP administrado una vez al día en comparación con el placebo.

Material y métodos

Los criterios de inclusión eran: diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática de menos de 5 años de evolución, en estadio de Hoehn y Yahr de I-III que necesitasen medicación dopaminérgica. No podrán haber recibido agonistas dopaminérgicos en las 4 semanas previas o L-dopa en las 8 semanas previas. El tratamiento con IMAO B, anticolinérgicos o amantadina tenía que ser estable en las 4 semanas previas. Los pacientes con Mini Mental <24 o enfermedad relevante médica o psiquiátrica estaban excluidos. Se hizo una fase de titulación de 7 semanas con dosis de pramipexol o placebo de 0,375 a 4,5 mg, con incrementos semanales si el paciente no estaba al menos "algo mejor" en la escala de impre-

sión global de mejoría del paciente (PGI-I). En la fase mantenimiento, de 18 semanas, al paciente se le podía administrar L-dopa de forma abierta.

Se seleccionaron 296 pacientes, de los que se aleatorizaron y trataron 259 con pramipexol de LP, de LI o placebo en proporción 2:2:1. El objetivo de eficacia primario era el cambio desde la situación basal a la semana 18 en la suma de las subescalas de la UPDRS II + III. Los objetivos secundarios fueron el cambio en CGI-I y la PGI-I, el cambio en las subescalas I, II y III de la UPDRS y en las escalas de calidad de vida PDQ-39 y EQ-5D a las 18 semanas, tanto antes como después de la introducción de la L-dopa. La seguridad se evaluó por la proporción de sujetos que completaron el estudio, proporción de abandonos por efectos adversos (AE), frecuencia de EA y por las puntuaciones de la escala de Epworth de somnolencia y el cuestionario modificado de Minnesota de trastornos de impulsos (mMIDI).

Resultados

La dosis media de pramipexol fue de 3,05 mg en el grupo de LP, 3,03 en el de LI y 3,25 en el de PI. Necesitaron L-dopa de rescate el 14% del grupo PI, el 2,9% del grupo de LP y el 1% del grupo de LI.

A las 18 semanas había una diferencia significativa entre los grupos de pramipexol de LP y placebo en la UPDRS II+III, UPDRS I y II, PDQ-39, PGI-I, CGI-I y tasa de respondedores. Al censurar los datos de los pacientes con levodopa, las diferencias eran mayores y se alcanzaba significación estadística en la UPDRS III.

En cuanto a la seguridad, abandonaron el tratamiento el 4% de los pacientes con PI, el 19,8% de pramipexol de LP y el 14,6% de LI. El abandono por EA fue de 4%, 10,4% y 7,8%, respectivamente. Los EA más frecuentes que en grupo placebo fueron somnolencia (32,1% en LP y 33% en LI), náuseas (20,8% en LP y 21,4% en LI), estreñimiento (12,3% y 15,5%) y fatiga (6,6% y 6,8%). Dos pacientes en el grupo de pramipexol LP (1,8%) y dos en el de LI (1,8%) desarrollaron conductas compulsivas (juego, compras y conducta sexual).

Conclusiones

Este estudio demuestra que el pramipexol de LP, administrado en dosis única, ha demostrado ser un fármaco de eficacia antiparkinsoniana superior al placebo y similar a la forma de LI tomada tres veces al día. Sin embargo, presenta efectos adversos severos o serios en un porcentaje significativo de los casos, y los pacientes deben ser alertados específicamente de la posibilidad de somnolencia y conductas compulsivas. Cerca del 20% de los pacientes con LP abandonaron el estudio, lo que, además, es la principal limitación de la validez de este estudio. Como contrapartida, los EA fueron similares en magnitud y

calidad a los del pramipexol LI, un fármaco con amplia experiencia de uso.

Aspiration and swallowing in Parkinson disease and rehabilitation with EMST

Troche MS, Okun MS, Rosenbek JC, et al.
Neurology 2010; 75: 1912-9.

La deglución es un proceso sensitivo-motor acoplado dentro de una red neuronal compleja que involucra sistemas automáticos y voluntarios susceptibles de modificación y adaptación. Por tanto, las técnicas de rehabilitación de la deglución dirigidas al restablecimiento de la función interesan sobre todo a pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) donde la neumonía por aspiración puede ser causa de muerte.

El artículo presenta el resultado del primer estudio ciego, randomizado y controlado con placebo que prueba los efectos de un tratamiento restaurativo llamado entrenamiento de la fuerza del músculo espiratorio para la disfunción de la deglución en EP (Expiratory muscle strength training, EMST).

Método

Se seleccionaron 72 paciente con EP según los criterios de banco de cerebros de UK, estadio de H&Y entre II y IV, que tenían algún grado de alteración de la deglución, permanecieron con la misma medicación durante el estudio, y no tenían demencia. Fueron excluidos todos los que tenían alteraciones gastroesofágicas, respiratorias, cardíacas o psiquiátricas.

Estudio prospectivo, ciego y controlado con placebo (aparato falso) de cuatro semanas de duración. El grupo tratado con EMST usa una válvula de resorte calibrada, de una vía para sobrecargar los músculos espiratorios y submentonianos. En el grupo placebo, el aparato era igual, pero la válvula no funcionaba.

Todos los pacientes fueron entrenados en dos visitas basales en el uso del aparato. Durante las visitas semanales se les recordó el uso adecuado del aparato.

Se les realizó una vídeo-fluoroscopia para valoración de la deglución en la segunda visita basal y al final, una hora después de haber tomado la medicación dopaminérgica. La medida de la presión espiratoria máxima se realizó con un manómetro de presión acoplado a la pieza bucal del aparato.

Variable principal de eficacia fue la seguridad de la deglución, medida por la escala de penetración-aspiración (PA). Variable secundaria: medidas fisiológicas del mecanismo de deglución. Otra variable fue la medida de la calidad de vida en relación con la deglución. Se realizaron estudios estadísticos pre y postratamiento de todos los datos.

Resultados

Completaron el estudio treinta pacientes en cada grupo. La fiabilidad interevaluador fue excelente (95% IC).

En la variable principal de eficacia, seguridad de la deglución, no había diferencias al inicio entre los dos grupos. La de la escala PA mejoró en el grupo tratado con EMST, pero no en el grupo control. La edad, sexo y severidad de la enfermedad no tuvo influencias significativas en el efecto del tratamiento.

VARIABLES SECUNDARIAS: medida fisiológica de los mecanismos de deglución. No había variación estadísticamente significativa en la duración del movimiento del hioides en el grupo tratado, pero disminuyó significativamente en el grupo control. El desplazamiento del hioides se incrementó para todos los eventos específicos de la deglución en el grupo tratado y disminuyó en el grupo control, en ambos casos, no siempre en niveles significativos.

La deglución entendida como, una medida de la calidad de vida, había mejoría en los dos grupos.

Discusión

Los datos apoyan la hipótesis de la mejoría de la deglución del grupo tratado con EMST comparado con el grupo control. Los autores destacan la reducción de la escala PA pre y postratamiento. El mecanismo que contribuye a la mejoría en la escala PA tras tratamiento puede ser explicado por el examen de la función hipolaríngea. Muestran también que la deglución más rápida no es más funcional o segura.

Antes bien, puede ser que exista un tiempo mínimo requerido para la coordinación de la protección de la vía aérea y la propulsión del bolo alimenticio y el flujo a través de la oro-faringe y laringofaringe. Mayor desplazamiento del hioides durante los eventos de la deglución, relacionados con el esfínter esofágico superior (EES), capacitarán al bolo alimenticio a fluir dentro del esófago superior de una forma relativamente desobstruida, por permitir una apertura del EES más ancha y más larga, en tiempo, resultando una evacuación mejor del bolo desde la laringofaringe. La reducción de residuos en la laringofaringe, a su vez, disminuye el riesgo de aspiración. En el grupo control había una disminución de los desplazamientos del hioides para todos los eventos de la deglución. Ambos grupos mejoraron en la escala de calidad de vida relacionada con la deglución.

Estos resultados, junto con los anteriormente publicados, de mejora de la tos en pacientes con esclerosis múltiple y EP, refuerzan el uso de este programa de entrenamiento para reducir el riesgo de aspiraciones.

La generalización de los resultados es limitada por el hecho de que todos los participantes tenían un deterioro leve o moderado de la deglución. Se necesitan estudios en pacientes con más disfagia para valorar la utilidad clínica de este tratamiento. Además, el diseño de tratamientos longitudinales puede ayudar a definir la durabilidad del efecto del tratamiento y la necesidad de reentrenamiento o mantenimiento de la terapia.

Agenda

JULIO

- **3rd Parkinson's Disease Summer School**
Ciudad: Warsaw (Polonia).
Fecha: 11-20 julio 2011.
Más información: <http://www.parkinsonsummerschool.com>
- **Dopamine Transporter Imaging in Neurological Practice**
Ciudad: Connecticut (USA).
Fecha: 23 julio 2011.
Más información: www.movementdisorders.org/education
- **A Comprehensive Review of Movement Disorders for the Clinical Practitioner**
Ciudad: Aspen (USA).
Fecha: 25-28 julio 2011.
Más información: <http://ColumbiaCME.org>

AGOSTO

- **John H. Menkes Children & Family Dystonia Symposium**
Ciudad: Chicago (USA).
Fecha: 19-21 agosto 2011.
Más información: http://dystance4dystonia.org/joomla/index.php?option=com_jevents&view=cat&task=cat.listevents&Itemid=89
- **Fourth Congress of the Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis**
Ciudad: Singapur (Singapur).
Fecha: 28-30 agosto 2011.
Más información: www.pactrims.org
- **29th International Epilepsy Congress**
Ciudad: Roma (Italia).
Fecha: 28 agosto -1 septiembre 2011.
Más información: <http://www.epilepsyrome2011.org>

SEPTIEMBRE

- **43 Congreso General de la European Brain and Behaviour Society Meeting (EBBS)**
Ciudad: Sevilla (España).
Fecha: 9 - 12 septiembre 2011.
Más información: <http://ebbs-seville2011.com/index.php/welcome>
- **15th EFNS Congress**
Ciudad: Budapest (Hungria).
Fecha: 10-13 septiembre 2011.
Más información: <http://www.kenes.com/efns2011>
- **15th World Congress of Psychiatry - World Psychiatric Association (WPA)**
Ciudad: Buenos Aires (Argentina).
Fecha: 18-22 septiembre 2011
Más información: <http://www.wpanet.org>
- **7th Congress of the European Federation of IASP® Chapters (EFIC®)**
Ciudad: Hamburgo (Alemania).
Fecha: 21-24 septiembre 2011.
Más información: <http://www.kenes.com/efic>
- **Young Neuroscientist Forum Ljubljana 2011 (YNFL11)**
Ciudad: Ljubljana (Eslovenia).
Fecha: 22 - 25 septiembre 2011.
Más información: <http://www.sinapsa.org/SiNC11/YNFL11>
- **136th Annual Meeting - American Neurological Association**
Ciudad: San Diego (USA).
Fecha: 25-27 septiembre 2011.
Más información: <http://www.aneuroa.org>
- **XI International Conference on Cognitive Neuroscience (ICON11)**
Ciudad: Palma de Mallorca (España).
Fecha: 25-29 septiembre 2011.
Más información: <http://www.icon11mallorca.org>

ENVÍO DE MANUSCRITOS

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

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

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

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

SECCIONES DE LA REVISTA**REVISIONES:**

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

ORIGINALES:

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

ORIGINALES BREVES (NOTAS CLÍNICAS):

Trabajos originales de experiencias o estudios clínicos, ensayos terapéuticos o casos clínicos de particular interés, cuya extensión no debe superar 5 folios y 4 figuras y/o tablas.

CARTAS AL DIRECTOR:

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

OTRAS SECCIONES:

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

**PRESENTACIÓN
Y ESTRUCTURA
DE LOS TRABAJOS**

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

ESTRUCTURA:

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

PRIMERA PÁGINA:

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

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

RESUMEN CON PALABRAS CLAVE:

Se acompañará un resumen en castellano de unas cuatro líneas y el mismo traducido al inglés, con palabras clave (10 máximo) también en ambos idiomas.

BIBLIOGRAFÍA:

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

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

ILUSTRACIONES:

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

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

ILUSTRACIONES DIGITALES:

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

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

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, biplanos, 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 de 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 sospecha 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: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; muy raras: $\leq 1/10000$; 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 via 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 tetrabenazina in hyperkinetic movement disorders. *Neurology*. 1997;48:358-362.
2. Huntington Study Group. Tetrabenazina as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2006;66:366-72

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 Parkinson¹



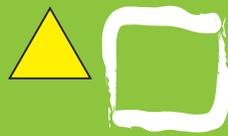
09:00
Paseo por la mañana
con el perro

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

1. Ficha Técnica Neupro.

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