

REVISTA ESPAÑOLA DE

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Volumen II – Número 3 – Septiembre de 2009

Tratamiento de los tics y trastornos asociados

E. Muñoz Farjas, M. Garcés Redondo, J.J. Baiges Octavio
*Servicio de Neurología.
Hospital Verge de la Cinta.
Tortosa.
(Tarragona).*

Enfermedad de Parkinson y depresión

Ernest Balaguer Martínez
*Capio Hospital General de Catalunya.
Sant Cugat del Vallés.
(Barcelona).*

Trastornos de la marcha y del equilibrio

Iñaki Fernández Manchola
*Servicio de Neurología.
Hospital de Donostia.
San Sebastián.*

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

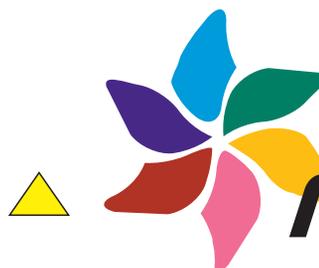


Comportamiento
Emociones
Alimentarse
Hablar
Caminar
Moverse

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⁾



NITOMAN[®] 25 mg
tetrabenazina

Director

Luis Javier López del Val
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Comité editorial

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

Comité asesor

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

EDITA



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

E-mail: informacion@lineadecomunicacion.com

Depósito Legal: M-13448-2006 - ISSN: 1886-2268 - © 2009

REVISTA ESPAÑOLA DE
**TRASTORNOS
DEL MOVIMIENTO**

**Tratamiento de los tics y trastornos
asociados**

E. Muñoz Farjas, M. Garcés Redondo, J.J. Baiges Octavio

*Servicio de Neurología.
Hospital Verge de la Cinta.
Tortosa.
(Tarragona).*

6

**Enfermedad de Parkinson
y depresión**

Ernest Balaguer Martínez

*Capio Hospital General de Catalunya.
Sant Cugat del Vallés.
(Barcelona).*

16

**Trastornos de la marcha
y del equilibrio**

Iñaki Fernández Manchola

*Servicio de Neurología.
Hospital de Donostia.
San Sebastián.*

21

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

29

AGENDA DE CONGRESOS

32

Nuevos retos

Luis Javier López del Val

Queridos amigos: finalizado el periodo estacional, comenzamos un nuevo curso, y con él, nuestra actividad asistencial, docente y, en muchos de vosotros, investigadora. Conforme pasan los años, cada vez se adelantan más las reuniones científicas de diferente tipo, ya que prácticamente sin acabar el verano hemos tenido oportunidad de asistir a la *Reunión de la EFNS* celebrada en Florencia (Italia) los pasados días 12-16 de septiembre, y prácticamente nada más acabar ese evento, nos volvimos a reunir en Avilés, con motivo de la *IVª Reunión Nacional sobre Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento - Memorial Luis Menéndez Guisasola*, que se celebró los pasados días 18 y 19 de septiembre.

A esta reunión asistieron más de 55 neurólogos, que actuaron como ponentes, y que no quisieron perder la oportunidad de honrar la memoria y demostrar simultáneamente su amistad hacia el malogrado Luis. La conferencia *In memoriam* leída por el Dr. Hugo Liaño fue excelente y contó con la presencia de su viuda y de sus hijos, así como representantes de las asociaciones de Parkinson locales.

Antes de que estas líneas vean la luz, habrá tenido lugar en Pamplona, durante los días 25 y 26 de septiembre, el *II simposio sobre deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson*, que, dirigido por los Dres. Rodríguez-Oroz y Obeso, tiene un contenido muy atractivo y del que esperamos salgan nuevas conclusiones para ser aprovechadas por nuestros pacientes.

Pero la vida sigue y debemos de seguir planteándonos retos a corto y medio plazo. Así que los próximos 2 y 3 de octubre tendrá lugar en San Sebastián el *16º Curso Nacional Anual de Trastornos del Movimiento*, y prácticamente una semana después tendrá lugar el *IIº Congreso iberoamericano sobre enfermedad de Parkinson*, que se celebrará en Cuzco (Perú) los días 12 al 15 de octubre.

Y cambiando de tercio, desde estas líneas quiero recordaros que en la página web del *Grupo de Estudios de Trastornos del Movimiento* de la SEN, en su sección de Bibliografía, aparece colgado el contenido íntegro de todos los números de esta *Revista Española de Trastornos del Movimiento*, desde su nacimiento (Vol 1, Nº 0, Febrero del 2006) hasta el Número 12 (Diciembre del 2008), para que todos podamos utilizarla y revisar los temas en ella publicados cuando se desee.

Y con esto os dejo, animándoos, una vez más, a participar y publicar vuestros pacientes, trabajos, revisiones a través de estas páginas, que están a disposición de los miembros del GETM y de los miembros de la SEN en general.

Saludos.

Tratamiento de los tics y trastornos asociados

E. Muñoz Farjas, M. Garcés Redondo,
J.J. Baiges Octavio

Servicio de Neurología.

Hospital Verge de la Cinta.

Tortosa (Tarragona).

RESUMEN. Los tics son movimientos involuntarios, repetitivos y estereotipados, precedidos por sensaciones premonitorias, de tipo motor y/o fónico. Es frecuente que se asocien trastorno por déficit de atención con hiperactividad, y al trastorno obsesivo compulsivo. El tratamiento se basa en medidas farmacológicas y no farmacológicas. Los fármacos de que disponemos pueden mejorar la severidad de los tics, pero raramente eliminarlos.

Palabras clave: tics, síndrome Gilles de la Tourette, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

ABSTRACT. Tics are repetitive, stereotyped, involuntary movements, preceded by premonitory sensation; motor and/or phonic types are described. Attention deficit hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder are frequently associated with tics. Pharmacologic and non-pharmacologic treatments are described. Currently available drugs can reduced the severity of tics, but rarely eliminate them.

Key words: tics, Tourette's syndrome, attention deficit hyperactivity disorder, AHHD, obsessive-compulsive disorder, OCD.

Los tics son movimientos relativamente breves, involuntarios, repetitivos, estereotipados, no propositivos e irresistibles. Su carácter involuntario no es total. Los pacientes pueden suprimirlos durante un periodo de tiempo, lo que hace pensar que existe algún tipo de control consciente. Suelen ir precedidos por sensaciones premonitorias, descritas como sensación de hormigueo, picor... en la zona donde posteriormente aparece el tic¹.

Hay 2 categorías principales, según los músculos implicados y su expresividad clínica:

- Motores: involucran a músculos esqueléticos, que a su vez pueden ser simples, implican un solo músculo o un grupo muscular (por ejemplo: cierre palpebral, giros cervicales, elevación del hombro ...) y complejos, que provocan un movimiento más elaborado y afectan a varios grupos musculares

- Vocales o fónicos: afectan a músculos faringolaringeos, y se diferencian en simples, son vocalizaciones o ruidos simples, y en complejos, que se expresan como lenguaje articulado (ecolalia, palilalia, coprolalia...).

Se presentan habitualmente en la infancia, predominio afectación sexo masculino. En el niño los tics son polimorfos (adoptan muchas formas) y proteomorfos (cambian de forma). La evolución sigue un curso fluctuante, la tendencia habitual es hacia la mejoría o, al menos, la estabilización a lo largo de los años. Pueden variar tanto en su localización como en su intensidad.

El diagnóstico etiológico (Tabla I) conlleva diferenciar los tics de otras manifestaciones clínicas con expresividad similar, algunas de ellas fisiológicas, y que tienen diferentes implicaciones terapéuticas. No existe un único factor etiológico responsable de los tics y de las manifestaciones asociadas. Su expresión es la consecuencia de la carga genética –existen numerosas publicaciones que la avalan en el Síndrome de Gilles de la Tourette²⁻⁶– muy influida por factores ambientales. En la actualidad, se considera que los tics forman parte de un espectro clínico que se puede presentar con diferentes fenotipos⁷, desde los tics motores simples hasta el síndrome de Gilles de la Tourette (SGT), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). Así, en una misma familia puede haber miembros afectados sólo de tics, y otros sólo de TOC, o bien asociarse.

Correspondencia

Elena Muñoz Farjas

Avda Esplanetes 35-45 – 43500 Tortosa (Tarragona)

E-mail: ELENAMUNOZ@terra.es

TABLA I Criterios diagnósticos de los Tics según DSM-IV-TR		
Criterios para el diagnóstico del F95.2 Trastorno de la Tourette (307.23)	Criterios para el diagnóstico del F95.1 Trastorno de tics motores o vocales crónicos (307.22)	Criterios para el diagnóstico del F95.0 Trastorno de tics transitorios (307.21)
<p>A) En algún momento, a lo largo de la enfermedad ha habido tics motores múltiples y uno o más tics vocales, aunque no necesariamente de modo simultáneo (una vocalización o movimiento súbito, rápido, recurrente, no rítmico y estereotipado).</p> <p>B) Los tics aparecen varias veces al día (habitualmente en oleadas) casi cada día o intermitentemente a lo largo de un período de más de 1 año, y durante este tiempo nunca hay un período libre de tics superior a más de 3 meses consecutivos.</p> <p>C) El trastorno provoca un notable malestar o deterioro significativo social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.</p> <p>D) El inicio es anterior a los 18 años de edad.</p> <p>E) La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de un fármaco (p. ej., estimulante) o de una enfermedad médica (p. ej., enfermedad de Huntington o encefalitis postvímica).</p>	<p>A) En algún momento a lo largo de la enfermedad ha habido tics vocales o motores simples o múltiples (esto es, vocalizaciones o movimientos súbitos, rápidos, recurrentes, no rítmicos ni estereotipados), pero no ambos.</p> <p>B) Los tics aparecen varias veces al día casi cada día o intermitentemente a lo largo de un período de más de 1 año, y durante este tiempo nunca hay un período libre de tics superior a 3 meses consecutivos.</p> <p>C) La alteración causa un notable malestar o deterioro significativo social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.</p> <p>D) El inicio es anterior a los 18 años de edad.</p> <p>E) El trastorno no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., estimulantes) ni a una enfermedad médica (p. ej., enfermedad de Huntington o encefalitis postvímica).</p> <p>F) Nunca se han satisfecho criterios del trastorno de la Tourette.</p>	<p>A) Tics motores y/o vocales simples o múltiples (esto es, vocalizaciones o movimientos súbitos, rápidos, recurrentes, no rítmicos y estereotipados).</p> <p>B) Los tics aparecen varias veces al día, casi cada día durante por lo menos 4 semanas, pero no más de 12 meses consecutivos.</p> <p>C) La alteración causa un notable malestar o un deterioro significativo social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.</p> <p>D) El inicio es anterior a los 18 años de edad.</p> <p>E) La alteración no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., estimulantes) ni a una enfermedad médica (p. ej., enfermedad de Huntington o encefalitis postvímica).</p> <p>F) Nunca se han cumplido criterios de trastorno de la Tourette ni de trastorno de tics crónicos motores o vocales.</p>

En cuanto al diagnóstico, sigue siendo fundamentalmente clínico, basado en los criterios del DSM-IV-TR (Tabla II). Se suelen realizar estudios de neuroimagen y/o analíticos para descartar las causas de tics secundarios.

Tratamiento de los tics

Consideraciones iniciales

Una vez que se decide iniciar el tratamiento, el punto clave es seleccionar el síntoma que queremos tratar. Será aquel que provoca más disfunción o problemas en el día a día del paciente, de ahí lo importante de una evaluación de la repercusión clínica de la patología, incluyendo la valoración psicológica. Sin esta adecuada valoración se podría pensar que los tics que están confinados a una sola área anatómica tienen poca repercusión en el afectado y no se tratarían; no obstante, también pueden ser fuente de frustración, ceguera funcional, dolor, aislamiento social... y, por tanto, ser susceptibles de tratamiento. Una vez decidida la necesidad de iniciar el tratamiento, el primer paso debiera ser plantearse objetivos realistas para evitar la frustración, por ejemplo: no es realista perseguir la supresión total de los tics, sino la disminución de su intensidad

y su frecuencia. En algunos casos, el objetivo del tratamiento será el control de los tics; en otros, el de los síntomas concomitantes en el contexto social del paciente (TDAH, TOC, alteraciones del humor, ansiedad, problemas de control de impulsos, alteraciones de la personalidad...); y en otros, una combinación de ambos. La depresión⁸, muy común en el SGT, se correlaciona con la severidad de los tics, y de los trastornos asociados. El estrés⁹ puede empeorar los síntomas, pero no es el desencadenante de los mismos; no estaría de más considerar intervenciones para minimizarlo, tanto en la familia como en el individuo. En general, las intervenciones psicosociales y la educación pueden ser suficientes en los casos leves; en los otros casos, habrá que plantearse la terapia farmacológica.

Educación/información al paciente/familia/entorno social

El primer paso del tratamiento es una adecuada información a la familia/paciente y al entorno en que se desenvuelven los afectados para evitar errores conceptuales de la enfermedad y el rechazo social. Es deseable una estrecha colaboración entre padres y profesores para favorecer una buena adaptación del afectado, dada su

TABLA II Diagnóstico etiológico de los tics

Tics fisiológicos	
Manierismo	
I. Primarios	
A) Esporádicos:	1.- Tics motores o fónicos transitorios/crónicos. 2.- Tics inicio edad adulta (recurrentes). 3.- Síndrome Guilles de la Tourette. 4.- Distonía primaria.
B) Hereditarios:	1.- Síndrome Gilles de la Tourette. 2.- Corea Huntington. 3.- Distonía primaria. 4.- Neuroacantocitosis. 5.- Síndrome Hallervorden-Spatz. 6.- Esclerosis tuberosa. 7.- Enfermedad de Wilson. 8.- Distrofia muscular Duchenne.
II. Secundarios	
A) Infecciosos:	encefalitis, neurosífilis, corea Sydenham, enfermedades por priones, infecciones por streptococos (PANDAS).
B) Farmacológicos:	anfetaminas, metilfenidato, pemolina, levodopa, cocaína, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, neurolépticos y otros bloqueantes de los receptores de la dopamina.
C) Tóxicos:	monóxido de carbono.
D) Trastornos cromosómicos:	Síndrome Down, Síndrome Klinefelter, cariotipo XYY, Síndrome X frágil, triple X, mosaicismo 9p, trisomía 16 parcial, monosomía 9p, citrulinemia, Síndrome de Beckwith-Wiedemann.
E) Otros:	traumatismos craneales, accidente cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas, trastornos psiquiátricos.
Trastornos relacionados	
1.- Estereotipias. 2.- Comportamientos con autolesiones. 3.- Inquietud psicomotora. 4.- Acatisia. 5.- Compulsiones. 6.- Síndrome del sobresalto o hiperplexia.	

TABLA III Tratamiento farmacológico de los Tics

Nombre genérico	Dosis diaria inicio (mg/d)	Dosis diaria máxima (mg/d)
Agonistas-alfa2:		
Clonidina	0,05-0,1	0,5
Guanfacina	0,5-1,0	4
Neurolépticos:		
Haloperidol	0,5	20
Pimozide	0,5-2	10
Flufenazina	0,5-1	10
Risperidona	0,5	16
Quetiapina	25	300
Aripiprazol	5	30
Otros:		
Clonazepam	0,5	10
Tetrabenazina	25	200

presentación en edad escolar, y porque muchos de estos niños presentan problemas de adaptación, de aprendizaje. Se pueden sugerir periodos de descanso, para permitir "la liberación de los tics". No es raro que este mismo problema de adaptación se traslade, en la edad adulta, a la ac-

tividad laboral. Tanto afectados como familiares deberían conocer la existencia de asociaciones, como una fuente de información y tratamiento (grupos de ayuda mutua, grupos de ayuda terapéutica...).

Tratamiento no farmacológico

Terapia conductual

No se dispone de estudios que confirmen una evidencia científica de la eficacia de este tratamiento. La mayoría de las publicaciones están realizadas en series cortas de pacientes, con evaluaciones poco fiables, tienen fallos metodológicos... Sin embargo, sí que están descritas algunas técnicas que al menos tienen algún efecto beneficioso, por ejemplo: el tratamiento con técnicas operativas o de contingencia, las técnicas de tratamiento de la ansiedad, técnicas de exposición, aprendizaje de inversión de los hábitos...

Estimulación magnética transcranial

Recientes ensayos clínicos abiertos comentan la reducción de los tics usando esta técnica sobre el área motora suplementaria^{10, 11}. Se ha iniciado un estudio en los casos refractarios al tratamiento farmacológico.

Tratamiento farmacológico (Tabla III)

El mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos y de las alteraciones neuroquímicas implicadas en esta patología ha permitido un cierto avance en su tratamiento, aunque, probablemente, no tan espectacular como en otros tipos de movimientos anormales. Se acepta que existe no sólo una disfunción de las vías córtico-estriado-tálamo-corticales, sino también de las vías dopaminérgicas estriatales, las vías prefrontales y del sistema serotoninérgico. A pesar de los avances terapéuticos, existen pocas evidencias científicas que apoyen o descarten el uso de unos u otros fármacos en el tratamiento de los tics.

En cualquiera de los casos, la elección del fármaco dependerá de la severidad del tic, su repercusión y los posible efectos adversos. Los pacientes con tics leves, y bien adaptados a su entorno, no precisarán fármacos. En los casos en los se inicie este tratamiento es recomendable revisar la eficacia del mismo cada 3 meses y ajustar las dosis. Los fármacos utilizados son los siguientes:

Agonistas alfa2

Han demostrado eficacia moderada para los tics, pero son particularmente útiles en el tratamiento de los tics asociados ADHD, ya que ambas situa-

ciones responden a este grupo terapéutico. Aunque la clonidina es el alfa agonista más usado en el pasado, en el momento actual se prefiere la guanfacina, porque provoca menos sedación, y puede administrarse 1 ó 2 veces al día, comparando con la 3-4 tomas de la clonidina. Los parches de clonidina pueden ser útiles en niños que no saben tragar las pastillas. Los efectos secundarios más frecuente de guanfacina son sedación, cefalea, mareos, irritabilidad y boca seca, y ocasionalmente síncope¹².

Bloqueantes de la dopamina

Cuando los anteriores no son lo suficientemente eficaces se añaden o se sustituyen por éstos. Los neurolépticos clásicos (haloperidol, pimozide, flufenazina...) tienen una eficacia documentada en ensayos clínicos controlados. No obstante, han sido desplazados por los neurolépticos atípicos por sus menores efectos secundarios (sedación, depresión, incremento de peso...). No todos los neurolépticos atípicos han mostrado el mismo poder en controlar los tics. La risperidona¹³ y la olanzapina¹⁴ han mostrado eficacia en ensayos controlados con placebo. Parece que su acción se relaciona con el bloqueo de los receptores 5HT-2 y 5HT-3 (en los tics se ha descrito un incremento de la densidad de los mismos a nivel cortical). El aripiprazol^{15, 16} también ha mostrado beneficio clínico, no confirmado por ensayos clínicos controlados. La clozapina y la quetiapina¹⁷ parece que son menos eficaces en esta patología, e incluso se ha publicado que esta última puede inducir cuadros similares¹⁸. Lo más habitual es prescribirlos en dosis única nocturna, pero la dosis puede dividirse si es necesario. Se ha observado que las discinesias tardías son un efecto secundario poco frecuente en este tipo de pacientes, posiblemente debido a la alteración de la neurotransmisión de la dopamina.

Otros fármacos

De segunda elección en el tratamiento de los tics, pero a tener en cuenta en casos de escasa respuesta a los previos o intolerancia de los mismos.

El clonazepam¹⁹⁻²¹ tiene una eficacia moderada en suprimir los tics, especialmente eficaz en los tics clónicos. Puede ser útil en sujetos en los que se asocia ansiedad. Sus efectos adversos más habituales son la sedación y la inestabilidad.

En un estudio abierto de 2 años de seguimiento, se expone que la tetrabenazina²² induce una disminución desde marcada a moderada de los tics, aunque el 22% de los casos desarrollará efectos adversos (los más frecuentes, sedación, depresión, insomnio y parkinsonismo). Los niños²³

pueden tolerar dosis más altas que los adultos. Se suele administrar 2-3 veces al día. Existe el riesgo de síndrome neuroléptico maligno²⁴ en tratamientos prolongados.

Está reportada una discreta mejoría con agonistas dopaminérgicos a dosis bajas, en concreto con pergolide y ropirino^{25, 26}. Se cree que está mediada por su acción en los autorreceptores presinápticos D2 en el estriado²⁷; estudios recientes con RMN funcional han sugerido que la dopamina puede restaurar la función inhibitoria en el córtex frontal en SGT^{28, 29}.

Con respecto a los antagonistas de los canales del calcio, se ha descrito mejoría con nifedipino, verapamil y flunarizina, pero no se han confirmado por ensayos clínicos³⁰⁻³².

El uso de los antiandrógenos se basa en que el SGT tiene un predominio claramente masculino, con un pico de presentación en la pubertad, de lo cual se deduce que bien puede existir una influencia hormonal. Se ha obtenido una moderada reducción de los tics en un ensayo controlado con placebo con flutamida³³ (bloqueante andrógenos). Sus efectos secundarios (diarrea y necrosis hepática fulminante) son graves. El beneficio de su acción es transitorio, probablemente porque existe una compensación fisiológica del bloqueo de los receptores androgénicos. A pesar de su eficacia limitada, y de que por lo citado sólo debería usarse en casos seleccionados que no respondan a otros tratamiento, nos ayuda a comprender un poco mejor la fisiopatología y etiopatogenia de los tics³⁴. También se ha descrito beneficio terapéutico con finasteride en los casos de SGT refractarios con compulsiones y tics autolesivos³⁵.

El ondansetrom, antagonista selectivo de los receptores 5HT-3, puede disminuir la intensidad de los tics³⁶.

En la literatura se ha publicado mejoría clínica de los tics con fármacos como levitirazepan³⁷, baclofen, topiramato, tiagabina, vigabatrina, zonisamida, zolpidem...

Existen publicaciones que hablan que la marihuana mejora algunos síntomas.

Mencionar que incluso se han realizado tratamientos experimentales con magnesio asociado con vitamina B6³⁸, y también se ha descrito que el donepezilo puede mejorar los tics³⁹.

Cirugía-estimulación cerebral profunda

Es un tema en polémica, probablemente porque la experiencia global no es demasiado alentadora, pero puede ser una opción terapéutica en casos seleccionados de tics severos, invalidantes y refractarios al tratamiento convencional.

Los procedimientos ablativos están en desuso. En el momento actual se prefiere, al igual que en la cirugía de la enfermedad de Parkinson, la estimulación cerebral profunda. Se suele realizar una estimulación bilateral del complejo ventral y parafascicular centromediano del tálamo⁴⁰⁻⁴³; también se han descrito como puntos diana el globo pálido interno⁴⁴⁻⁴⁹, y el núcleo accumbens y el brazo anterior cápsula interna⁵⁰. Las complicaciones más frecuentes derivadas de la cirugía son hematoma subdural, alteración de la libido, fatiga, alteraciones del humor, pérdida de peso, psicosis... El beneficio se mantiene al menos durante 17 meses, aunque muchos pacientes siguen requiriendo tratamiento farmacológico asociado para el control de los tics. Se precisan más estudios sobre la seguridad, eficacia a corto y largo plazo, tolerabilidad, criterios de selección, efectos del tratamiento sobre la comorbilidad (TDAH, TOC) y puntos diana para la estimulación.

Toxina botulínica

Los tratamientos farmacológicos vía oral a menudo producen efectos secundarios indeseables, particularmente en pacientes con tics focales, tales como cierre palpebral (similar al blefarospasmo), sacudidas cervicales... En ensayos abiertos fase IV⁵¹, se ha descrito una mejoría de moderada a notable de la intensidad y frecuencia de los tics, y también de la sensación premonitoria y de la necesidad/urgencia de realizarlos. En otro ensayo clínico fase II⁵² se habla de una reducción de un 39% en el número de tics por minuto en las 2 semanas posteriores a la inyección, comparado con un incremento de un 6% en el grupo placebo. El inicio del beneficio se percibe entre el 4º-10º día post-infiltración. El efecto máximo no se obtiene hasta pasadas 2 semanas. La duración media del efecto es de unos 3,4 meses. La toxina botulínica se perfila como tratamiento de elección en aquellos tics que tienen rasgos distónicos, y provocan posturas sostenidas. El dolor sí es uno de los síntomas que más mejora en los casos en los que se asocia a los tics. Los efectos secundarios más frecuentes son la debilidad muscular focal, el dolor en el punto de inyección y hematomas en los puntos de punción. En conclusión, la toxina botulínica es posiblemente un tratamiento eficaz y seguro para los tics motores. En cuanto al beneficio de este tratamiento en los tics fónicos, hay publicados artículos a favor^{53, 54} y otros que comentan que no existen evidencias que avalen su eficacia⁵⁵. No hay estudios que comparen la eficacia de la toxina botulínica con el tratamiento farmacológico más convencional.

Tratamiento de los tics secundarios

Tics asociados con infección estreptocócica

Se conoce en la literatura inglesa como PANDAS. La hipótesis sugiere que la infección por el estreptococo betahemolítico grupo A⁵⁶ puede ocasionar tics crónicos y recurrentes asociados a un TOC. Algunos autores dudan de que la infección estreptocócica tenga un papel en la etiopatogenia de este cuadro clínico; especulan con la posibilidad de que la infección pueda desencadenar y/o exacerbar un síndrome preexistente⁵⁷. La recomendación general es el tratamiento con antibióticos de las infecciones estreptocócicas en niños para prevenir su aparición. No obstante, puesto que la relación causa-efecto no está clara, es posible que esta recomendación favorezca un abuso de antibióticos.

No existe evidencia científica para hacer tratamiento crónico con antibióticos, o terapias inmunomoduladoras (plasmaféresis, tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas), si bien se ha descrito su eficacia⁵⁸. Se han publicado artículos en que empiezan a plantearse si es criterio para hacer una tonsilectomía⁵⁹.

Otros tics secundarios

En estos casos prevalece el tratamiento de la enfermedad causal. Si está indicado iniciar un tratamiento sintomático de los tics, debe valorarse si el beneficio a obtener compensa los posibles efectos secundarios que podrían aparecer en el contexto clínico del paciente. En los tics secundarios a lesiones del sistema nervioso central o infecciones son útiles los neurolépticos^{60, 61}. Si son una manifestación tardía se puede plantear desde la suspensión del agente causal a la introducción de clonazepam, alfa-2-agonistas, clozapina o el uso de otros neurolépticos. Por el contrario, si aparecen tras la retirada de un neuroléptico, habrá que valorar la reintroducción del mismo. Los tics asociados a la Corea de Huntington suelen ser bien tolerados; en éstos se recomienda precaución con el uso de neurolépticos ya que pueden empeorar la función motora.

Trastornos asociados (Tabla IV)

Tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

El tratamiento conductual es recomendable y puede ser útil en este trastorno; sin embargo, cuando los síntomas alteran las relaciones interpersonales y dificultan la adaptación social se re-

TABLA IV Tratamiento farmacológico de los trastornos asociados

TDAH			
Nombre genérico	Dosis diaria inicio (mg/d)	Dosis diaria máxima (mg/d)	Efecto en los tics
Guanfacina	0,5	3-4	+++
Metilfenidato	2,5	20-60	=/-
Metilfenidato lib prolongada	18	90	=/-
Pemolina	18,75	112,5	=
Atomoxetine	10	100-120	++
TOC			
Nombre genérico	Dosis diaria inicio (mg/d)	Dosis diaria máxima (mg/d)	Efecto en los tics
Sertralina	25	200	=
Fluoxetina	10	60	=
Paroxetina	25	60	=
Citalopram	10	40	=
Escitalopram	10	20	=
Fluvoxamina	25	300	=
Venlafaxina	25	300	=
Clomipramina	25	250	=

+: mejoría mínima; ++: mejoría moderada; +++mejoría importante; = sin cambios/no descrito; -: empeoramiento.

quiere el uso de fármacos. El *NIMH Collaborative Multimodal Treatment Study of Children with ADHD* indicaba que el tratamiento farmacológico era más eficaz que el conductual⁶².

No existe acuerdo sobre qué grupo de fármacos es de primera elección en el tratamiento de este trastorno. Unos hablan a favor de los alfa-2-agonistas y otros abogan por estimulantes del sistema nervioso central (SNC). Probablemente se debe a que está publicado que los estimulantes pueden empeorar los tics incluso en el 25% de los casos, y existe cierta reticencia a prescribirlos, pero generalmente este efecto negativo es temporal, y los tics suelen volver a su nivel basal al cabo de unas semanas del inicio del tratamiento⁶³.

De entre los agonistas-alfa-2, la guanfacina⁶⁴ es una buena elección en los casos con tics asociados a TADH porque mejora ambas condiciones, a dosis de inicio de 0,5 mg/d incrementos lentos de 0,5 mg/semana hasta un máximo de 3-4 mg/d administrado en 1 ó 2 dosis.

En lo que sí están de acuerdo la mayoría de los autores es que los fármacos más eficaces y potentes para controlar el TDAH son los estimulantes del SNC, como metilfenidato, metilfenidato de liberación lenta, dexmetilfenidato, la *d*-anfetamina, una mezcla de sales de anfetaminas con una proporción de 75:25 de *d* y *l*-anfetamina y pemolina⁶⁵. La eficacia y buena tolerancia del metilfenidato en niños con tics y TDAH se ha confirmado por ensayos controlados con placebo^{66, 67}. Con la formulación de liberación prolongada parece que se obtienen tan buenos resultados como la formulación clásica, pero puede ser útil en los estudiantes con horas de estudio impredecibles, y que, por tanto, precisan un control

las 24 horas del día, en sujetos en donde se duda del cumplimiento terapéutico. En contra del uso de esta formulación es que existe más riesgo de desarrollo de tolerancia (aunque no se ha descrito en casos con TDAH). La dosis de *d*-anfetamina es la mitad que las de metilfenidato. Pemolina se administra en una sola dosis matutina, equivale a 6 veces la dosis diaria de metilfenidato. Su uso está limitado por la gravedad de los efectos adversos que pueden aparecer (hepatitis tóxicas e insuficiencia hepática fulminante). Hasta un 30% de los pacientes presenta una respuesta insuficiente o efectos adversos que obligan a suspender/usar dosis infraterapéuticas. Los efectos secundarios más frecuentes son anorexia, pérdida de peso, dispepsia gástrica, cefalea e insomnio.

En los casos de respuesta inadecuada puede probarse un inhibidor de la recaptación de norepinefrina (atomoxetine)⁶⁸ que ha conseguido mejorar los síntomas generales del TDAH y la reducción de los tics a dosis de entre 1,2 mg y 1,8 mg/kg/día. La reducción global fue mayor en los metabolizadores lentos que entre los metabolizadores rápidos.

Con respecto al modafinilo, no existen resultados concluyentes, pero parece que puede ser eficaz, hay casos publicados de su utilidad en los adultos con TADH que han creado dependencia a anfetaminas⁶⁹, hecho muy frecuente.

Tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

Esta sintomatología puede ser incluso más invalidante que los tics, y crear un estado de ansiedad que incremente la intensidad/frecuencia de éstos.

Terapia cognitivo-conductual

Se trata de una buena opción en manos de terapeutas expertos y entrenados. Están descritas diferentes técnicas (exposición y prevención de respuesta, identificación y neutralización de procedimientos contraproducentes, terapias cognitivas, técnicas para el control de la atención...). Generalmente su mayor beneficio se obtiene cuando se asocian con el tratamiento farmacológico⁷⁰.

Tratamiento farmacológico

Los fármacos de primera elección son los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina⁷¹; responden aproximadamente el 75% de los afectados⁷², se recomienda probarlos unos 3 meses, y en caso de escasa eficacia, plantearse la asociación con neurolépticos atípicos. El más eficaz parece ser la sertralina. Se puede plantear su suspensión tras 12-18 meses de control adecuado de los síntomas. Una alternativa puede ser imipramina y clorimipramina⁷². En los pacientes sin conciencia de que presentan rasgos psicóticos asociados se recomienda probar con dosis altas de inhibidores selectivos de la recaptación

de la serotonina y sólo en casos excepcionales asociar neurolépticos; de primera elección, risperidona; y de segunda, olanzapina o quetiapina⁷³. No están claros los predictores de respuesta al tratamiento farmacológico. Cuando se emplee la polifarmacia es conveniente comentar a los pacientes las posibles reacciones adversas (síntomas extrapiramidales, confusión, hipomanía, agitación..., síntomas del síndrome serotoninérgico). Muchos autores especulan que existen diferentes tipos de este trastorno, y el tratamiento de elección estaría en función de la alteración de neurotransmisores.

Tratamiento quirúrgico

Consideraciones éticas aparte, se trata de una opción a tener en cuenta en los casos refractarios a los tratamientos previos, respaldada en parte porque en los casos de enfermedad de Parkinson sometidos a este tratamiento se ha apreciado una mejoría de los síntomas obsesivo-compulsivos que presentaban⁷⁴. Se están investigando la estimulación cerebral profunda sobre subtálamo⁷⁵, la capsula interna/núcleo accumbens.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Banaschewski T, Woerner W, Rothenberger A. Premonitory sensory phenomena and suppressibility of tics in Tourette syndrome: developmental aspects in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 700-703.
- 2.- Pauls DL. An update on the genetics of Gilles de la Tourette syndrome. *J Psychosom Res* 2003; 55 (1): 7-12.
- 3.- Paschou P, Feng Y, Pakstis AJ, et al. Indications of linkage and association of Gilles de la Tourette syndrome in two independent family samples: 17q25 is a putative susceptibility region. *Am J Hum Genet* 2004; 75 (4): 545-560.
- 4.- Lee CC, Chou IC, Tsai CH, Wang TR, Li TC, Tsai FJ. Dopamine receptor D2 gene polymorphisms are associated in Taiwanese children with Tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 272-276.
- 5.- Curtis D, Brett P, Dearlove AM, et al. Genome scan of Tourette syndrome in a single large pedigree shows some support for linkage to regions of chromosomes 5, 10 and 13. *Psychiatr Genet* 2004; 14 (2): 83-87.
- 6.- Cuker A, State MW, King RA, Davis N, Ward DC. Candidate locus for Gilles de la Tourette syndrome/obsessive compulsive disorder/chronic tic disorder at 18q22. *Am J Med Genet* 2004; 130 (1): 37-39.
- 7.- Leckman JF, Cohen DJ, Goetz CG, Jankovic J. Tourette syndrome: pieces of the puzzle. *Adv Neurol* 2001; 85: 369-390.
- 8.- Robertson MM, Williamson F, Eapen V. Depressive symptomatology in young people with Gilles de la Tourette Syndrome-a comparison of self-report scales. *J Affect Disord* 2006; 91 (2-3): 265-268.
- 9.- Horesh N, Zimmerman S, Steinberg T, Yagan H, Apter A. Is onset of Tourette syndrome influenced by life events? *J Neural Transm* 2008; 115 (5): 787-793.
- 10.- Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9: 95-100.
- 11.- Mantovani A, Leckman JF, Grantz H, King RA, Sporn AL, Lisanby SH. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in the treatment of Tourette syndrome: report of two cases. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2314-2315.
- 12.- King A, Harris P, Fritzell J, Kurlan R. Syncope in children with Tourette's syndrome treated with guanfacine. *Mov Disord* 2006; 21: 419-420.

- 13.- Gilbert DL, Batterson JR, Sethuraman G, Sallee FR. Tic reduction with risperidone versus pimozide in a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 206-214.
- 14.- Onofrj M, Paci C, D'Andreamatteo G, Toma L. Olanzapine in severe Gilles de la Tourette syndrome: a 52-week double-blind cross-over study vs. low-dose pimozide. *J Neurol* 2000; 247: 443-446.
- 15.- Ben Djebara M, Worbe Y, Schupbach M, Hartmann A. Aripiprazole: a treatment for severe coprolalia in "refractory" Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord* 2008; 23: 438-440.
- 16.- Yoo HK, Choi SH, Park S, Wang HR, Hong JP, Kim CY. An open-label study of the efficacy and tolerability of aripiprazole for children and adolescents with tic disorders. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1088-1093.
- 17.- Copur M, Arpacı B, Denis T, Narin H. Clinical effectiveness of quetiapine in children and adolescents with Tourette's syndrome: a retrospective case-note survey. *Clin Drug Investig* 2007; 27 (2): 123-130.
- 18.- Huang SC, Lai TJ, Tsai SJ. A case report of quetiapine-related tic-like symptoms. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (12): 1184-1185.
- 19.- Steingard RJ, Goldberg M, Lee D, DeMaso DR. Adjunctive clonazepam treatment of tic symptoms in children with comorbid tic disorders and ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 394-399.
- 20.- Gonce M, Barbeau A. Seven cases of Gilles de la tourette's syndrome: partial relief with clonazepam: a pilot study. *Can J Neurol Sci* 1977; 4: 279-283.
- 21.- Truong DD, Bressman S, Shale H, Fahn S. Clonazepam, haloperidol, and clonidine in tic disorders. *South Med J* 1988; 81: 1103-1105.
- 22.- Kenney C, Jankovic J. Tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 7-17.
- 23.- Jain S, Greene PE, Frucht SJ. Tetrabenazine therapy of pediatric hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord* 2006; 21: 1966-1972.
- 24.- Petzinger GM, Bressman SB. A case of tetrabenazine-induced neuroleptic malignant syndrome after prolonged treatment. *Mov Disord* 1997; 12: 246-248.
- 25.- Gilbert DL, Sethuraman G, Sine L, Peters S, Sallee FR. Tourette's syndrome improvement with pergolide in a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology* 2000; 54: 1310-1315. *Med Child Neurol* 2000; 42: 436-447.
- 26.- Gilbert DL, Dure L, Sethuraman G, Raab D, Lane J, Sallee FR. Tic reduction with pergolide in a randomized controlled trial in children. *Neurology* 2003; 60: 606-611.
- 27.- Anca MH, Giladi N, Korczyn AD. Ropinirole in Gilles de la Tourette syndrome. *Neurology* 2004; 62: 1626-1627.
- 28.- Hershey T, Black KJ, Hartlein JM, et al. Cognitive-pharmacologic functional magnetic resonance imaging in Tourette syndrome: a pilot study. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 916-925.
- 29.- Orth M, Amann B, Robertson MM, Rothwell JC. Excitability of motor cortex inhibitory circuits in Tourette syndrome before and after single dose nicotine. *Brain* 2005; 128: 1292-1300.
- 30.- Alessi NE, Walden M, Hsieh PS. Nifedipine-haloperidol combination in the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome: a case study. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 103-104.
- 31.- Micheli F, Gatto M, Lekhunieć E, et al. Treatment of Tourette's syndrome with calcium antagonists. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13: 77-83.
- 32.- Walsh TL, Lavenstein B, Licamele WL, Bronheim S, O'Leary J. Calcium antagonists in the treatment of Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1467-1468.
- 33.- Peterson BS, Shang H, Anderson GM, Leckman JF. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of an antiandrogen in the treatment of Tourette's syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18 (4): 324-331.
- 34.- Kurlan R. The pathogenesis of Tourette's syndrome. A possible role for hormonal and excitatory neurotransmitter influences in brain development. *Arch Neurol* 1992; 49: 874-876.
- 35.- Bortolato M, Muronì A, Marrosu F. Treatment of Tourette's syndrome with finasteride. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1914-1915.
- 36.- Toren P, Laor N, Cohen DJ, et al. Ondasetrom treatment in patients with Tourette's syndrome. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 373-376.
- 37.- Awaad Y, Michon AM, Minarik S. Use of levetiracetam to treat tics in children and adolescents with Tourette syndrome. *Mov Disord* 2005; 20 (6): 714-718.
- 38.- García-Lopez R, Perea-Milla E, García CR, et al. New therapeutic approach to Tourette Syndrome in children based on a randomized placebo-controlled double-blind phase IV study of the effectiveness and safety of magnesium and vitamin B6. *Trials* 2009; 10: 16.
- 39.- Hoopes SP. Donepezil for Tourette's disorder and ADHD. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 381-382.
- 40.- Servello D, Porta M, Sassi M, Brambilla A, Robertson MM. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 136-142.

- 41.- Bajwa RJ, de Lotbiniere AJ, King RA, et al. Deep brain stimulation in Tourette's syndrome. *Mov Disord* 2007; 22: 1346-1350.
- 42.- Maciunas RJ, Maddux BN, Riley DE, et al. Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. *J Neurosurg* 2007; 107: 1004-1014.
- 43.- Visser-Vandewalle V. DBS in tourette syndrome: rationale, current status and future prospects. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 215-222.
- 44.- Diederich NJ, Kalteis K, Stamenkovic M, Pieri V, Alesch F. Efficient internal pallidal stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: a case report. *Mov Disord* 2005; 20: 1496-1499.
- 45.- Ackermans L, Temel Y, Cath D, et al. Deep brain stimulation in Tourette's syndrome: two targets? *Mov Disord* 2006; 21: 709-713.
- 46.- Shahed J, Poysky J, Kenney C, Simpson R, Jankovic J. GPi deep brain stimulation for Tourette syndrome improves tics and psychiatric comorbidities. *Neurology* 2007; 68: 159-160.
- 47.- Gallagher CL, Garell PC, Montgomery EB Jr. Hemitics and deep brain stimulation. *Neurology* 2006; 66: E12.
- 48.- Welter ML, Mallet L, Houeto JL, et al. Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol* 2008; 65: 952-957.
- 49.- Dehning S, Mehrkens JH, Muller N, Botzel K. Therapy-refractory Tourette syndrome: beneficial outcome with *globus pallidus internus* deep brain stimulation. *Mov Disord* 2008; 23: 1300-1302.
- 50.- Flaherty AW, Williams ZM, Amirnovin R, et al. Deep brain stimulation of the anterior internal capsule for the treatment of Tourette syndrome: technical case report. *Neurosurgery* 2005; 57: E403; discussion E403.
- 51.- Kwak CH, Hanna PA, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of tics. *Arch Neurol* 2000; 57: 1190-1193.
- 52.- Marras C, Andrews D, Sime E, Lang AE. Botulinum toxin for simple motor tics: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Neurology* 2001; 56: 605-610.
- 53.- Kwak CH, Hanna PA, Janlovic J, Botulinum toxin in the treatment of tics. *Arch Neurol* 2000; 57: 1190-1193.
- 54.- Scott BL, Jankovic J, Donovan DT. Botulinum toxin injection into vocal cord in the treatment of malignant coprolalia associated with Tourette's syndrome. *Mov Disord* 1996; 11: 431-433.
- 55.- Simpson, DM, Blitzer A, Brashear A, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70: 1699-1706.
- 56.- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 264-271.
- 57.- Shulman ST. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS): update. *Curr Opin Pediatric* 2009; 21 (1): 127-130.
- 58.- Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, et al. Therapeutic plasma Exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999; 354 (9185): 1153-1158.
- 59.- Batuecas A, Sánchez F, Santa Cruz S, et al. PANDAS syndrome: a new tonsillectomy indication? *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008; 59 (7): 362-363.
- 60.- Gomis M, Puente V, Pont-Sunyer C, Oliveras C, Roquer J. Adult onset simple phonic tic after caudate stroke. *Mov Disord* 2008; 23: 765-766.
- 61.- Northam RS, Singer HS. Postencephalitic acquired Tourette-like syndrome in a child. *Neurology* 1991; 41: 592-593.
- 62.- The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1073-1086.
- 63.- The Tourette's Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology* 2002; 58: 527-536.
- 64.- Posey DJ, Putney JI, Sasher TM. Guanfacine treatment of hyperactivity and inattention in pervasive developmental disorders: a retrospective analysis of 80 cases. *J Chil Adolesc Psychopharmacol* 2004; 14 (2): 233-241.
- 65.- Tics y síndrome de Gilles de la Tourette. Jankovic J. En: *Enfermedad de Parkinson y Trastornos del movimiento*. Eds Wolters Kluwer Health Espanya. SA. Dep legal M-31019-2007; pag 356-375.
- 66.- Gadow KD, Sverd J, Nolan EE, Sprafkin J, Schneider J. Immediate-release methylphenidate for ADHD in children with comorbid chronic multiple tic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 840-848.
- 67.- Tourette's Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology* 2002; 58: 527-536.
- 68.- Purper-Ouakil D, Fournier P, Wohl M, Reneric JP. Atomoxetine: a new treatment for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in children and adolescents. *Encephale* 2005; 31 (3): 337-348.

- 69.- Mann N, Bitisio P. Modafinil treatment of amphetamine abuse in adult ADHD. *J Psychopharmacol* 2008; 18 (Epub ahead of print).
- 70.- March JS, Francklin M, Nelson A, et al. Cognitive-behavioral psychoterapy for pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Chile Psychology* 2001; 30: 8-18.
- 71.- Grados MA, Riddle MA. Pharmacologic treatment of childhood obsessive-compulsive disorder: from theory to practice. *J Chile Psychology* 2001; 30: 67-79.
- 72.- Thomsen PH. Obsesive compulsive disorder: pharmacological treatment. *Eur Chile Adolesc Psychiatry* 2009; 9 (Suppl 1): 176-184.
- 73.- Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, et al. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus meeting, March 2008. Nice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009 (Epub ahead of print).
- 74.- Castelli L, Zibelti M, Rizzi L, et al. Neuropsychiatric symptoms three years alter subthalamic DBS in PD patients: a case-control study. *J Neurol* 2008; 255 (10): 1515-1520.
- 75.- Seijo-Zazo E, Seijo-Fernandez F, Fernandez-Gonzalez T, et al. A proponed new target for deep brain stimulation in Obsesive-compulsive disorder. *Rev Neurol* 2007; 4587: 424-428.

Enfermedad de Parkinson y depresión

Ernest Balaguer Martínez

Capio Hospital General de Catalunya.

Sant Cugat del Vallés (Barcelona).

RESUMEN. La depresión es el trastorno psicológico más habitual en pacientes con enfermedad de Parkinson. Produce un gran impacto sobre la calidad de vida del paciente y sus familiares. A pesar de la gran cantidad de datos acumulados en los últimos tiempos, a día de hoy todavía desconocemos con certeza su epidemiología y factores de riesgo, su diagnóstico y su tratamiento óptimo. Se revisan las características clínicas de la depresión en la enfermedad de Parkinson y el tratamiento farmacológico que puede ser recomendado. *Palabras clave:* enfermedad de Parkinson, depresión, fármacos antidepressivos, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, nortriptilina, reboxetina.

ABSTRACT. Depression is the most usual psychological disorder in patients who suffer Parkinson's disease. It produces a great impact in the quality of life of the patient and also his family. In spite of the amount of information collected during the last years, it is difficult to know certainly its epidemiology and risk factors, its optimum diagnosis and treatment. The procedure is to check the clinical characteristics of the depression in Parkinson's disease and what could be the most advisable and optimum pharmacological treatment.

Key words: Parkinson's disease, depression, antidepressive drugs, serotonin and noradrenergic reuptake inhibitors, nortriptyline, reboxetine.

La actual importancia de los trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson (EP), y en especial de la depresión, por su frecuencia e impacto funcional, merecen una mejor conceptualización, una evaluación más definida mediante escalas específicas y nuevas aproximaciones farmacológicas¹⁻³. Estos síntomas no motores han modificado nuestra perspectiva clínica y condicionarán un cambio en las estrategias terapéuticas habituales hoy en día. A pesar de la ingente aportación de nuevos datos, siguen existiendo luces y sombras en el conocimiento de la depresión en la EP.

Prevalencia

Su prevalencia depende de la población estudiada y del método empleado, pero las cifras aportadas oscilan entre el 40 y el 50% de los pacientes parkinsonianos. Casi la mitad de estos casos pueden considerarse como trastorno depresivo mayor; y el resto, como depresión menor o distimia, según criterios DSM-IV. Dichas cifras son más elevadas en estudios basados en una atención especializada, en aquellos casos de inicio precoz, si coexiste un deterioro cognitivo y, sobre todo, si el paciente sufre un curso evolutivo rápido y progresivo.

En un estudio clásico, publicado en 1996⁴, se pudo demostrar la presencia de un 7,7% de depresión en pacientes de una comunidad general utilizando los criterios DSM-III. Cuando se empleó la escala MADRS, se detectó en un 5% de los pacientes una depresión en grado moderado a severo, mientras que en un 45% sólo existían síntomas leves. Además, se demostró una relación directa con el deterioro cognitivo coexistente (mediante el MMSE), es decir, cuanto más deteriorados estaban los pacientes parkinsonianos, más se incrementaba el riesgo de depresión. Otros autores han sugerido una distribución bimodal de la frecuencia de depresión en la EP: aparece un pico en el momento del diagnóstico inicial, disminuye más tarde su incidencia y posteriormente vuelve a incrementarse en épocas tardías de la enfermedad. El deterioro cognitivo (asociado a una mayor incidencia de cuadros depresivos) se incrementa con el paso del tiempo, y este hecho, a su vez, implica un mayor riesgo de depresión. Por último, se ha sugerido que la depresión es más común en pacientes jóvenes, en mujeres y en cuadros clínicos rígido-acinéticos que no se acompañan de temblor.

Correspondencia

Ernest Balaguer Martínez
 Capio Hospital General de Catalunya
 C/ Gomera, s/n - 08190 Sant Cugat del Vallés (Barcelona)
 E-mail: ebalaguer@hgc.es

Diagnóstico

Las técnicas diagnósticas empleadas en la evaluación de la depresión en la EP tienen sus limitaciones. Cuando se aplican los criterios de DSM-IV, los síntomas somáticos (de gran importancia diagnóstica), tales como el cambio psicomotor, o el trastorno del sueño, del apetito o del peso, pueden crear confusión por ser debidos al trastorno motor de la propia EP.

Se ha analizado la sensibilidad de los diferentes síntomas depresivos en la EP⁵ evaluados mediante las escalas HAM-D (*Hamilton rating scale for Depression*) y MADRS (*Montgomery-Asberg Depression rating scale*). Los síntomas no somáticos fueron los más discriminativos, claro está, pero los somáticos, tales como anorexia o despertar precoz matutino, contribuyeron de forma relevante al diagnóstico de depresión, aunque su frecuencia fuera baja. También la depresión es más frecuente en pacientes parkinsonianos que en pacientes afectados de otros trastornos crónicos, tales como diabetes y osteoartritis.

La depresión ha sido señalada como un síntoma premonitorio o preliminar de EP. Diversos estudios han demostrado que las visitas a los médicos generales en los dos años previos al diagnóstico de EP fueron relacionadas con cuadros o síntomas de tipo depresivo, con una incidencia de casi el doble a cuando se compara con un grupo control de pacientes con otras patologías crónicas y progresivas, como la osteoartritis.

Un trabajo publicado en fecha reciente por Alonso et al.⁶ ha señalado que los síntomas depresivos son un signo temprano de EP y que preceden a los síntomas motores. Los autores compararon 999 pacientes con EP diagnosticados durante 6 años consecutivos con 6.261 pacientes control. Aquellos que habían iniciado algún tratamiento antidepressivo tuvieron un riesgo de desarrollar EP del 85%. Y esta situación se mantenía a los dos años de seguimiento. Por todo ello, los autores recomiendan una evaluación precoz en todos los pacientes depresivos que desarrollen trastornos del movimiento.

Fisiopatología

Existen factores psicológicos que contribuyen a la depresión en la EP y que pueden estar relacionados con el momento evolutivo de la enfermedad y su impacto personal y funcional: edad precoz al comienzo de la enfermedad, etapas más iniciales de la enfermedad, estados más avanzados en etapas finales y deterioro progresivo más rápido. Curiosamente sólo existe una débil asociación entre la depresión en la EP y la severidad

de esta enfermedad. En cambio, sería crucial el índice de progresión de la discapacidad: cuanto más rápido, más depresión.

Desde la aportación del caso de una paciente de 65 años con una historia de 30 años de EP que desarrolló un cuadro de depresión aguda durante una estimulación cerebral profunda, se han intentado señalar diversos circuitos y conexiones neuronales que puedan estar relacionadas con la producción de la depresión, como la actividad GABAérgica a nivel tálamo-cortical. Los hallazgos neuropatológicos observados incluyen pérdida neuronal en los núcleos del tronco cerebral, ya sean dopaminérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos o colinérgicos; así como la alteración de la vía límbica mesocortical. Se ha destacado que la pérdida neuronal puede ser más severa en el *locus ceruleus* (noradrenérgico) que en la propia sustancia negra.

Es interesante destacar el estudio de Barrero et al.⁷, por sus implicaciones diagnósticas y terapéuticas, publicado recientemente sobre el receptor del gen (CNR1). Si consideramos la depresión en la EP asociada a un trastorno de la neurotransmisión monoaminérgica por una parte, y el sistema endógeno cannabinoide como mediador en procesos cerebrales implicados en el control de la conducta y las emociones, por otra parte, podemos asumir que existe un riesgo genético de sufrir depresión en la EP ligada a polimorfismos en el gen del receptor CB que modifiquen su transcripción. En su trabajo se analiza la secuencia del triplete polimórfico (AAT)_n del gen que codifica el receptor CB1 (CNR1) en 89 sujetos (48 pacientes con EP y 41 controles). En los pacientes con EP, la presencia de 2 alelos largos, con más de 16 repeticiones de trinucleótidos AAT en el gen CNR1 se asoció a una reducida prevalencia de depresión. Estos datos sugieren que la manipulación farmacológica de la neurotransmisión cannabinoide puede abrir nuevas aproximaciones terapéuticas en el tratamiento de la depresión en la EP.

Relación entre estado de ánimo y función cognitiva en la EP

Los pacientes depresivos suelen obtener puntuaciones más bajas en los tests neuropsicológicos, por falta de interés o disminución de la atención. Con frecuencia, mejoran sus rendimientos si el explorador anima a responder o repite los ítems solicitados.

En la EP, algunos pacientes pueden presentar una demencia típica y, en cambio, otros sólo pueden sufrir una disfunción leve. No obstante, es característica la afectación específica de la

función cognitiva con déficits en determinadas áreas: memoria reciente, atención y concentración, funciones ejecutivas y visuoespaciales. Las áreas relacionadas con el lenguaje se mantienen relativamente preservadas, o afectan sólo a la fluencia verbal.

Una leve distimia afectará en escasa medida la función cognitiva de un paciente con EP, aunque se ha observado, en general, una mayor pérdida de memoria en pacientes depresivos con EP que en pacientes con EP sin depresión. En cualquiera de los casos, un trastorno anímico comportará un empeoramiento cognitivo.

Por último, conviene remarcar la importancia de la apatía y su diferencia con la depresión de la EP. Dicha apatía puede ir asociada a los síntomas depresivos en un 22%, pero puede presentarse de manera aislada en un 29%⁸.

Tratamiento de la depresión en la EP

Consideraciones previas

Es evidente que, en primer lugar, debería optimizarse la eficacia de la terapia antiparkinsoniana, tanto por la mejoría directa de los síntomas motores como por los posibles efectos de la medicación.

Así mismo conviene resaltar los efectos sobre el estado del ánimo que pueden producir los fármacos empleados en el tratamiento de la EP, ya sean de tipo depresivo como maníaco. Muchos fármacos antiparkinsonianos (y también terapias como la estimulación cerebral profunda) pueden provocar síntomas depresivos (señalados en tratamientos con levodopa, agonistas de la dopamina y rasagilina) o cuadros maníacos (también observados con levodopa y agonistas de la dopamina, además de la selegilina y rasagilina).

Por tanto, la elección del fármaco antidepresivo debería tener en cuenta su eficacia y sus efectos secundarios, en especial aquellos que pudieran agravar los síntomas motores o mentales de la propia EP.

Un último aspecto es la importancia del efecto placebo en la depresión y en la EP, probablemente mediado por un mecanismo dopaminérgico, que puede mejorar, además del estado de ánimo, la función motora de los pacientes. Estas consideraciones deberían ser fundamentales en la valoración de los resultados de multitud de ensayos clínicos⁹.

Situación actual

La Biblioteca Cochrane evaluó diversos tratamientos antidepresivos indicados en la depresión

asociada a la EP en diversos ensayos clínicos¹⁰. Otras terapias, como la conductual o la electroconvulsiva, fueron descartadas por no estar avaladas por ensayos clínicos. La eficacia de los medicamentos fue relativa y se reportaron algunos efectos adversos.

La revisión detectó tres ensayos controlados aleatorios de fármacos antidepresivos orales en la enfermedad de Parkinson en un total de 106 pacientes. En ensayo cruzado de Andersen, publicado en 1980¹¹, los pacientes del grupo tratado con nortriptilina mostraron una mejoría respecto al grupo de placebo, con una n=22, después de 16 semanas de tratamiento, según una escala elaborada por los autores. Otro ensayo de grupos paralelos, realizado por Wermuth en 1998¹², no demostró diferencias estadísticamente significativas en 37 pacientes, tratados con citalopram versus placebo en la escala de depresión de Hamilton, después de 52 semanas de tratamiento. El tercer estudio, publicado por Rabey en 1996¹³, era un ensayo aleatorio abierto que comparó fluvoxamina versus amitriptilina en 47 pacientes. En ambos grupos se observó una reducción del 50% en la escala de Hamilton después de 16 meses de tratamiento. Como efectos adversos graves se reportaron alucinaciones visuales o confusión, sin otros efectos secundarios graves en los otros dos ensayos.

A la luz de las consideraciones previas, de los conocimientos actuales y de los datos aportados en estos ensayos, se deberían reconsiderar, por excesiva e inadecuada, la conclusión de que no puede recomendarse el uso de ningún tratamiento antidepresivo en la EP¹⁰.

Debe destacarse que en estos ensayos se comparaban antidepresivos tricíclicos con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Es una práctica habitual emplear dichos ISRS en el tratamiento de la depresión asociada a EP, para evitar los efectos secundarios descritos en los tricíclicos por su acción anticolinérgica. Y ello a pesar de los efectos negativos de algunos ISRS, como la paroxetina o la fluoxetina señalados en la EP¹⁴.

Nuevas pautas terapéuticas

Curiosamente, se intuye en la actualidad un nuevo enfoque respecto a los antidepresivos tricíclicos. Recientemente se ha publicado un artículo en *Neurology*¹⁵, financiado por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, que sugiere que la nortriptilina es más eficaz que la paroxetina en pacientes con EP y depresión. En este ensayo clínico controlado, doble ciego y aleatorizado, que valora la eficacia y seguridad de ambos, se comparan dos fármacos de distin-

tos mecanismos de acción: un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (nortriptilina) y un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (paroxetina). 52 pacientes fueron tratados de forma aleatoria con nortriptilina, paroxetina o placebo. La duración fue de 8 semanas. Las variables principales fueron el cambio en la escala de Depresión de Hamilton (HAM-D) a las 2, 4 y 8 semanas, y el porcentaje de pacientes respondedores a las 8 semanas. Variables secundarias: calidad de vida medida y tests cognitivos.

Respecto a los cambios en la escala HAM-D, la nortriptilina fue superior a placebo a las 2 y 8 semanas. La paroxetina no fue superior a placebo ni a las 2, 4 u 8 semanas de tratamiento. Por último, la nortriptilina fue superior a paroxetina a las 2 y 4 semanas, pero no a las 8 semanas. Con respecto al porcentaje de pacientes que respondieron adecuadamente, fueron un 53% en el grupo tratado con nortriptilina, un 11% en el grupo con paroxetina y un 24% en el grupo con placebo. Los cuestionarios de calidad de vida no mostraron diferencias entre los 3 grupos. Los pacientes con nortriptilina mejoraron significativamente en ansiedad y trastorno del sueño, respecto a paroxetina y placebo. No hubo diferencias en las tasas de retirada entre los tres grupos, pero, comparada con placebo, paroxetina produjo más efectos adversos que nortriptilina. En particular, no hubo cambios significativos que afectasen a la conducción cardiaca en el grupo de nortriptilina.

Debe insistirse en la repercusión de estos datos, si se confirman en posteriores trabajos, puesto que la gran mayoría de pacientes son tratados actualmente con ISRS. Este estudio, en cambio, sugiere que la nortriptilina es eficaz y segura, mientras que la paroxetina no fue superior al placebo. Quizás un fármaco que inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina puede ser mejor que otro selectivo de serotonina.

En el editorial simultáneo¹⁶ se advierte de algunas carencias del estudio: número reducido de pacientes, breve duración y elevada tasa de abandono. Además, se destacan los problemas de seguridad derivados del uso de tricíclicos en personas de edad avanzada, como trastorno mental, arritmias o hipotensión postural.

Otro enfoque terapéutico sería el uso, no de tricíclicos, ni de ISRS, sino de inhibidores de la recaptación de noradrenalina, como la reboxetina¹⁷. Este fármaco es eficaz en la depresión mayor (con efecto específico sobre la motivación) y carece de efectos indeseables destacados a nivel psicomotor o cognitivo. En un estudio abierto y prospectivo se evaluaron 16 pacientes depresivos con EP, no controlados con otra medicación antidepressiva por falta de eficacia o efectos intolerables. Se utilizaron diversas escalas, incluyendo la de Hamilton y otras de tipo autoevaluable. Se observó una mejoría significativa a las 4 semanas en dichas escalas. En un paciente aparecieron síntomas psicóticos que obligaron a suspender la medicación. En 7 pacientes se observan síntomas transitorios, del tipo de inquietud, insomnio o sudoración. No empeoraron los síntomas motores ni debieron modificarse las dosis de levodopa.

Otros fármacos de nueva generación son la venlafaxina y su metabolito principal, la O-desmetilvenlafaxina, potentes inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, además de inhibir débilmente la recaptación de dopamina. La duloxetina muestra un perfil similar: potente inhibición de la recaptación neuronal de serotonina y noradrenalina, y una menor inhibición de la recaptación de la dopamina. La mirtazapina es también serotoninérgica y noradrenérgica, con un efecto sedante e inductor de sobrepeso. La mianserina bloquea los alfa adrenorreceptores periféricos, incrementando el recambio de noradrenalina en el cerebro, con una ligera actividad sedante, antihistamínica H₁ y escasa anticolinérgica. El bupropión es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas, dopamina y noradrenalina, con un mínimo efecto sobre la recaptación de indolaminas, sin inhibir la acción de la MAO y posee una función activadora.

Autores de prestigio como Okun¹⁸ han descrito casos de EP en hombres con síntomas no motores, del tipo de fatiga, depresión, ansiedad y disfunción sexual, que fueron debidos a niveles bajos de testosterona libre y que respondieron de forma adecuada a la terapia hormonal sustitutiva. Se ha postulado que puede tratarse de una situación frecuente aunque no diagnosticada.

BIBLIOGRAFÍA

- | | |
|--|---|
| <p>■ 1.- Burke WJ, Wengel SP, Bohac D. Depression. En: Parkinson's disease and Nonmotor Dysfunction. Pfeiffer RF, Bodis-Wollner I (eds). Totowa, NJ: Humana Press; 2005.</p> | <p>■ 2.- Balaguer E. Trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson. <i>Rev Esp Trast Mov</i> 2006; 1 (2): 6-10.</p> <p>■ 3.- Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Alteraciones con-</p> |
|--|---|

- ductuales y emocionales en la enfermedad de Parkinson. *Rev Esp Trast Mov* 2006; 1 (3): 24-33.
- 4.- Tandenberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol* 1996; 53: 175-179.
 - 5.- Leentjeens AFG, Marinus J, Van Hilten JJ, et al. The contribution of somatic symptoms to the diagnosis of depressive disorder in Parkinson's disease: a discriminant analytic approach. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 74-77.
 - 6.- Alonso A, García-Rodríguez LA, Logroscino G, Hernán MA. Use of antidepressants and the risk of Parkinson's disease: a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 671-674.
 - 7.- Barrero FJ, Ampuero I, Morales B, Vives F, Luna del Castillo J, Hoenicka J, García Yébenes J. Depression in Parkinson's disease is related to a genetic polymorphism of the cannabinoid receptor gene (CNR1). *Pharmacogenomics J* 2005; 5: 135-141.
 - 8.- Kirsch-Darrow L, Fernández HF, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson's disease. *Neurology* 2006; 67: 33-38.
 - 9.- De la Fuente-Fernández R. Placebo, efecto placebo y ensayos clínicos. *Neurología* 2007; 22: 69-71.
 - 10.- Ghazi-Noori S, Chung TH, Deane KHO, Rickards H, Clarke CE. Tratamientos para la depresión en la enfermedad de Parkinson. *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3, 2008. Oxford.
 - 11.- Andersen J, Aabro E, Gulmann N, Hjelmsted A, Pedersen HE. Antidepressive treatment in Parkinson's disease. A controlled trial of the effects of nortriptyline in patients with Parkinson's disease treated with L-dopa. *Acta Neurol Scand* 1980; 62: 210-219.
 - 12.- Wermuth L, Sorensen PS, Timm B, Utzon NP, Boas J, et al. Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram: A placebo-controlled trial. *Nord J Psychiat* 1998; 52 (2): 163-169.
 - 13.- Rabey JM, Orlov E, Korczyn AD. Comparison of Fluvoxamine versus Amitriptyline for treatment of depression in Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46: A374.
 - 14.- Giménez-Roldán S, Dobato JL, Mateo D, González M, Novillo MJ, et al. Depresión y enfermedad de Parkinson: bases neurobiológicas y manejo terapéutico. *Neurología* 1996; 11: 332-340.
 - 15.- Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, Bienfait K, Dicke A. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology* 2009; 72: 886-892.
 - 16.- Okun MS, Fernandez HH. Will tricyclic antidepressants make a comeback for depressed Parkinson disease patients? *Neurology* 2009; 72: 868-869.
 - 17.- Lemke MR. Effect of reboxetine on depression in Parkinson's disease patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 300-304.
 - 18.- Okun MS, McDonald WM, DeLong MR. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson's disease due to testosterone deficiency: a common unrecognized comorbidity. *Arch Neurol* 2002; 59: 807-811.

Trastornos de la marcha y del equilibrio

Iñaki Fernández Manchola

Servicio de Neurología.

Hospital de Donostia.

San Sebastián.

RESUMEN. Definir que una marcha está alterada no es siempre fácil, sobre todo en los pacientes añosos, ya que el estándar de la marcha en estos grupos de edad no está bien definido. Hay formas de caminar que si bien por su lentitud, asimetría o asincronía en el movimiento podrían considerarse anómalas, permiten, no obstante, al anciano una marcha segura e independiente.

En el otro extremo, pacientes con una marcha en apariencia normal refieren caídas, sensación de falta de equilibrio y/o miedo a caerse. En este artículo se revisan el concepto de estabilidad o equilibrio, los trastornos de la marcha y las causas, factores de riesgo y manifestaciones clínicas.

Palabras clave: *trastornos de la marcha, trastornos del equilibrio, caídas.*

ABSTRACT. Determining that a gait is “disordered” is difficult because no clearly accepted standards are generally seen for “normal” gait in older adults. Smoothness, asymmetry or asynchrony in movement patterns could be consider a gait disorder, but in many cases can provide the older adult with a safe, independent gait pattern. On the other hand, persons with an apparently normal gait complain of walking or balance limitations, falls and fear of falling. In this article we review concepts, causes, risk factors and clinical manifestations of balance and gait disorders.

Key words: *gait disorders, balance disorders, falls.*

Equilibrio

La estabilidad o equilibrio es un concepto difícil de precisar o definir (incluso más que la propia marcha). De hecho, sería más propio, científicamente hablando, referirse a sistemas de equilibrio (Figura 1) que a equilibrio en sí, pues son varios los sistemas que tienen que ver con nuestra capacidad para un ortostatismo estable y una marcha correcta:

1.- Sistema biomecánico: la situación músculo esquelética y osteoarticular, la estabilidad de los miembros inferiores.

2.- Sistemas sensoriales: la orientación sensorial, la capacidad de adaptación a condiciones variables del entorno precisan de una correcta interrelación de la vista, el sistema vestibular y el sistema de sensibilidad propioceptiva. La visión nos permite medir la posición relativa de los ojos y la cabeza respecto del entorno, el sistema vestibular mide la posición cefálica respecto de sí misma y de la gravedad, y la sensibilidad propioceptiva es básica para conocer la posición articular, el tono muscular y los cambios posturales durante los movimientos.

3.- Estrategias de movimientos-sistema anticipatorio: el sistema de ajuste postural anticipatorio a la marcha, las respuestas posturales automáticas y la estabilidad dinámica en la marcha.

4.- El estado cognitivo del paciente determina de manera primordial la capacidad para una marcha correcta y un equilibrio apropiado. Es preciso que el paciente sea capaz de comprender el entorno y adaptarse a él de forma precisa. Para mejorar el trastorno una vez presente, es igualmente básico que pueda comprender el proceso y mantener la atención apropiada⁴¹.

5.- El estado psicosocial del individuo es otra variable a considerar a la hora de evaluar el equilibrio y la marcha. La depresión puede tener una implicación directa e indirecta: puede afectar directamente al control postural por la presencia de un exceso de tono de la musculatura extensora, e indirectamente a través de una menor motivación del paciente. Los pacientes con fibromialgia presentan más frecuentes trastornos de la marcha e incluso caídas que la población general¹⁹.

6.- El estado general de salud del paciente: sistema cardiovascular en particular.

Correspondencia

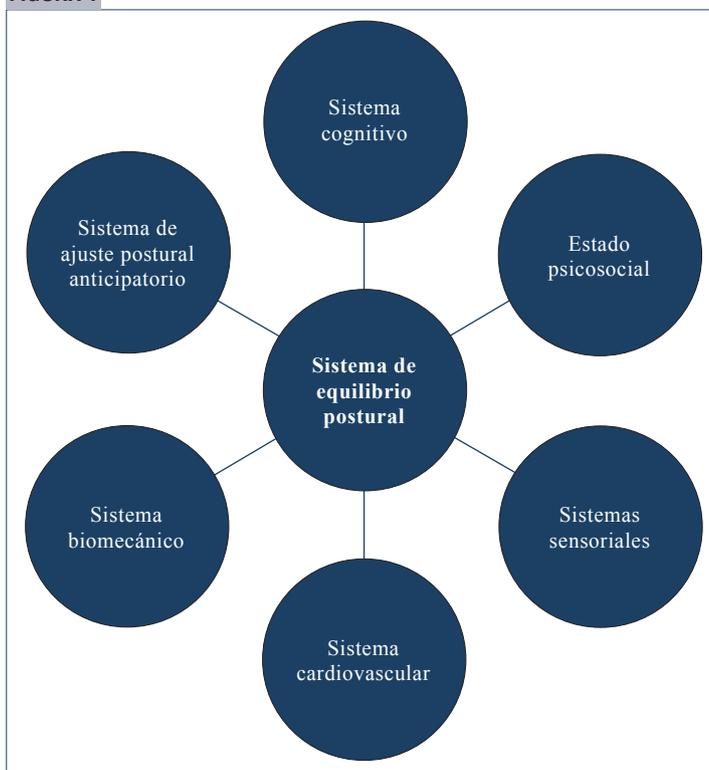
Iñaki Fernández Manchola

Servicio de Neurología – Hospital de Donostia

Paseo del Dr. Begiristain s/n – 20014 Donostia – San Sebastián

E-mail: ifmanchola@gmail.com

FIGURA 1



Modelo de "sistemas" adaptado de *Gait and balance impairment in movement disorders: new pathophysiological insights from unexpected techniques*. Fay B. Horak. 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders; 2009.

Marcha

La tabla de clasificación de trastornos de la marcha elaborada por Alexander³ según el esquema ya clásico de Nutt, Marsden y Thomson³⁶ sigue siendo una guía muy útil para la aproximación anatómo-fisiológica de los distintos tipos de afectación, desde la fenomenología hasta la localización del trastorno (Tabla I).

Un trastorno de la marcha, sin causa aparente y tan leve como una disminución en la velocidad de la misma puede ser, de hecho, factor de predicción de eventos adversos en sujetos añosos, tales como hospitalizaciones por razones diversas, necesidad de cuidador o residencia asistida, caídas, fracturas y muerte súbita³².

Caídas

Una caída es un cambio brusco, no intencionado de la posición como consecuencia del cual el sujeto desciende a un nivel inferior al previo, sobre un objeto o al suelo. Como, en principio, la mayoría de caídas no se asocian a síncope³¹, la mayoría de

autores excluyen las caídas asociadas a pérdida de consciencia cuando se refieren a las caídas en el seno de trastorno de la marcha; pero comienza a cuestionarse esta particular visión³³ ya que, por un lado, sólo la anamnesis resulta finalmente ser el utensilio disponible para la distinción entre caída por pérdida de consciencia o caída sin mediar tal⁴⁸, y, por otro lado, esta misma anamnesis, de suyo muchas veces difícil, en particular en personas añosas, pone en evidencia que aun reconociendo una pérdida de consciencia, el propio paciente no la ha tomado en consideración por su brevedad y, además, en el mismo paciente se solapan frecuentemente las de una y otra causa^{4,42}.

Dependiendo de las series publicadas, hasta un 2% de las caídas conllevarían una fractura de cadera y hasta un 5% otras fracturas; pero aún más importante que esto es que las personas que se caen, y particularmente las que se caen repetidamente, desarrollan miedo a caerse, restringen en consecuencia su actividad cotidiana y acaban presentando alteración en las actividades de la vida cotidiana y aumentan su riesgo de institucionalización y empeoramiento cognitivo.

Causas y factores de riesgo

Factores muy variados contribuyen a las caídas y a los trastornos de la marcha^{2, 13, 52}. En las caídas, lo habitual es que exista una relación entre los trastornos que el paciente tiene (factores intrínsecos: Tabla II) y la situación en su entorno o el tipo de tarea que debe afrontar en su cotidiano (factores extrínsecos: Tabla III). Junto a esto, las medicaciones suponen otro de los grandes factores de riesgo de caídas y trastorno de la marcha³.

Las caídas, por tanto, ocurren, en general, cuando se conjuga la alteración de varios sistemas de equilibrio y la capacidad compensatoria normal del individuo se ve afectada, como es el caso en múltiples situaciones geriátricas. Son factores de riesgo de caídas: velocidad de la marcha disminuida, historia previa de alguna caída, utilización de fármacos psicótopos, función cardiovascular alterada, hipersensibilidad de seno carotídeo, hipotensión ortostática, debilidad en extremidades inferiores, artrosis, neuropatía periférica, mareos, trastorno auditivo, falta de agudeza visual, ictus previos, alteración cognitiva, anemia e hiponatremia crónicas^{10, 39}.

Procesamiento superior de la marcha: trastornos de la marcha de nivel superior

El procesamiento superior de la marcha tendrá su base anatómico-fisiológica en el bucle córtex-ganglios basales-tálamo-córtex, de manera

TABLA I Trastornos de la marcha según el nivel sensitivo-motor			
Nivel sensitivomotor	Clasificación según el nivel	Tipo de marcha (por la patología y los signos y síntomas)	Aspectos de la marcha
Bajo	Periférica sensorial	Ataxia sensitiva (columna posterior, nervio periférico)	- Insegura, descoordinada.
		Ataxia vestibular	- Insegura, ebria.
		Ataxia visual	- A tientas.
	Periférica motora	Artrítica (antiálgica, por deformidad articular)	- Evita cargar el peso hacia el lado afecto. - Una cadera dolorosa puede producir una marcha con el tronco girado hacia el lado afecto. - Una rodilla dolorosa está en flexión. - El dolor de columna produce marcha lenta con pasos cortos y disminución de la lordosis lumbar.
Miopática y neuropática (debilidad)		- La debilidad de la cintura pélvica produce exagerada lordosis lumbar y flexión lateral del tronco. - La neuropatía motora distal produce debilidad distal, especialmente en la dorsiflexión con marcha en <i>steppage</i> y "pie caído".	
Medio	Espástica	Hemiplejia/paresia	- Marcha en segador con <i>genu recurvatum</i> y <i>equinovarus</i> .
		Paraplejia/paresia	- Marcha "en tijeras".
	Parkinsoniana		- Paso corto y arrastrando los pies. Bloqueos y aceleraciones (marcha festinante). Caída hacia delante (propulsión). Caída hacia atrás (retropulsión). Giros torpes, en bloque. Ausencia de braceo.
Ataxia cerebelosa		- Aumento de la base, pasos irregulares, especialmente en los giros.	
Alto	Marcha precavida		- Miedo a caerse con respuestas posturales correctas, aumento de base, paso corto, disminución de la velocidad, giro en bloque.
	Trastornos de la marcha en relación con afectación frontal	Leucoencefalopatía vascular, hidrocefalia a presión normal	- El espectro es variado: desde a) fallo en la "ignición" de la marcha: bloqueo en el inicio con marcha a pasos cortos... hasta... b) marcha frontal: similar a la parkinsoniana, pero con aumento de la base, postura erguida y braceo preservado, y c)desequilibrio frontal: no ortostatismo sin ayuda. - Puede haber trastorno cognitivo, piramidal y esfinteriano asociados.

que los pacientes con deterioro cognitivo, con independencia de la etiología del mismo: degenerativo^{34, 43}, vascular^{40, 54}, o los pacientes con encefalopatía vascular sin demencia²⁸ o aquellos con hidrocefalia normotensiva⁴⁹ suelen presentar patología en una o más de una de dichas estructuras, y en consecuencia muestran trastornos de la marcha, que ha solido denominarse "apraxia" de la marcha. Este término es ambiguo y sería más apropiado utilizar una descripción precisa de la marcha, ya que en ella se dan uno o más de los siguientes fenómenos: 1) movimientos inapropiados o bizarros de los miembros; 2) variabilidad cualitativa de la marcha en relación con el entorno y las emociones; 3) bloqueos y marcha festinante; 4) ausencia de reacciones apropiadas de recuperación¹¹.

El estado cognitivo del sujeto influye en la marcha y el equilibrio, y esto es especialmente

notorio en la gente mayor; pero no exclusivamente en esta franja de edad. Las funciones ejecutivas juegan un rol clave en su mecanismo. Es un hecho que si se ejecuta además de la acción de caminar, otra tarea ejecutiva, tanto la marcha como el equilibrio empeoran en ancianos^{46, 51}, en pacientes con patología de los ganglios basales, como la enfermedad de Parkinson, y en niños hiperactivos con déficit de atención²⁶. De igual manera que unas condiciones adversas en el entorno generan aun mayor trastorno en la marcha del sujeto con deterioro cognitivo³⁸. El concepto de "aprendizaje motor" es importante, y así, por ejemplo, pacientes con ictus en rehabilitación conseguirán mejores o peores resultados a medio y largo plazo dependiendo de si su capacidad de "aprendizaje motor" está o no preservada²⁴. Esta capacidad de aprendizaje motor está

TABLA II Factores intrínsecos que contribuyen a caídas y/o trastorno de la marcha	
Factor	Enfermedades en las que se presenta
Procesamiento superior de la marcha	Demencia.
Neuromotricidad	Enfermedad de parkinson, ictus, mielopatía cervical y canal estrecho, degeneración cerebelosa, hipersensibilidad de seno carotídeo, neuropatía periférica.
Visión	Cataratas, glaucoma, degeneración macular.
Vestibular	Laberintitis aguda, Menière, vértigo posicional paroxístico.
Propiocepción	Neuropatía periférica (por ej.: diabética), deficiencia de B12.
Musculoesquelético	Artritis, trastornos de los pies.
Sistémico	Hipotensión ortostática, enfermedades metabólicas (por ej.: del tiroides), enfermedades cardiopulmonares, hiponatremia crónica, otras enfermedades agudas (por ej.: infecciones).

TABLA III Factores extrínsecos que contribuyen a caídas y/o trastorno de la marcha	
Factor	Ejemplos
Entorno problemático	Suelo resbaladizo, superficie muy irregular del suelo, poca iluminación.
Aumento de la demanda medioambiental	Presencia de peldaños, escaleras, pasar de sedestación a bipedestación desde un asiento bajo.
Situaciones especiales	Cambios posicionales bruscos, conductas posicionales arriesgadas, cambios de ubicación recientes.

también muy probablemente afectada en pacientes con enfermedad de Parkinson, alterando la planificación de la marcha, que acaba siendo más segmentada y con menor modulación de la musculatura agonista-antagonista^{44, 45}.

Neuromotricidad

Además del bucle córtico basal tálamo cortical implicado en los trastornos de marcha de nivel superior, la neuromotricidad incluye la relación que los ganglios basales establecen con el tronco cerebral en el control interactivo del tono muscular y la locomoción. En efecto, un tono muscular apropiado en el cuello y tronco, así como un correcto registro y utilización de la información sensorial, son esenciales para disponer de la necesaria adaptabilidad de los sistemas corporales en orden a una correcta ejecución de la marcha en bipedestación. Se describe cada vez por más autores que un aumento del tono muscular y rigidez en el cuello, tronco y pelvis son cruciales en la fisiopatología del trastorno

de la marcha y del equilibrio en pacientes con ataxia cerebelosa²⁵ o con enfermedad de Parkinson^{12, 29}. En el fenómeno de *freezing* de la marcha observado en la enfermedad de Parkinson, algunos autores han puesto de manifiesto un temblor lateral en las rodillas, que sería la expresión de múltiples (y por tanto no fructíferos) ajustes posturales anticipatorios del paso, en lugar de un solo y solvente ajuste anticipatorio¹⁸. No debemos olvidar, no obstante, que los bloqueos de la marcha (*freezing*) observables en los trastornos de la marcha de nivel superior y seguramente también en los de la propia enfermedad de Parkinson tienen sin duda una relación muy directa con el área motora suplementaria y con las aferencias que a ésta llegan de los ganglios basales. Por ello, emplear vías alternativas menos automáticas, por ejemplo marcha con pistas visuales u otro tipo de pistas sensoriales, más relacionadas con el córtex premotor lateral, que no recibe tantas aferencias de los ganglios basales, puede mejorar la marcha en los pacientes con enfermedad de Parkinson; aunque es muy probable que esta mejoría no se consiga en aquellos con trastornos de nivel superior.

En resumen, en la neuromotricidad están implicados los siguientes sistemas anatómicos: 1) el bucle córtico basal y las conexiones de ganglios basales con tronco cerebral; 2) el entramado músculo-esquelético con capacidad desarrollada para un correcto mantenimiento del tono muscular preciso; 3) el correcto procesamiento de la información sensorial⁴⁷.

Entorno e información sensorial

El entorno puede ser variable (ver factores extrínsecos en Tabla III) y en ocasiones requerir una mayor capacidad de los sistemas de equilibrio del individuo. Si alguno o más de uno de estos sistemas está alterado, el reconocimiento de un entorno no habitual puede verse seriamente comprometido y, como consecuencia, derivarse un desequilibrio y/o una caída que si es repetida o frecuente generará miedo a caminar, lo cual introduce al paciente en un círculo vicioso cada vez más invalidante. No se ha demostrado, sin embargo, que el hecho de mejorar ese miedo consiga mejorar sustancialmente la marcha⁶.

Si la información sensorial está alterada, el equilibrio se ve afectado. El movimiento normal entre la parte alta del tronco y la cadera que nos permite un correcto equilibrio está relacionado con la superficie que pisamos a través de la propiocepción¹⁴. Pacientes con pérdida de sensibilidad propioceptiva descompensan el movimiento a favor de mayor movilidad de los hombros con

disminución de la de las caderas, a diferencia de los pacientes con trastorno vestibular, que no se diferenciarían de los controles¹⁷.

Factores sistémicos y medicaciones

De los factores sistémicos que pueden alterar la marcha y el equilibrio o que incluso pueden presentarse de inicio con caídas o sensación mal definida de mareo y marcha inestable, es preciso enfatizar todo lo concerniente al sistema cardiovascular, tanto las enfermedades cardíacas como los síncope o presíncope neurogénicamente mediados, la hipersensibilidad de seno carotídeo y la hipotensión ortostática (esta última muchas veces potenciada por medicaciones de uso frecuente). Los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan a menudo un trastorno concomitante del sistema nervioso autónomo; pero no se ha puesto en evidencia que la variabilidad de la frecuencia cardíaca tenga que ver directamente en estos casos con el trastorno de la marcha¹. Sin embargo en la demencia con cuerpos de Lewy es frecuente la asociación de síndrome de hipersensibilidad de seno carotídeo con caídas de presión sistólica que se correlaciona con cambios vasculares en sustancia blanca y empeoramiento del estado cognitivo y, en consecuencia, de la marcha²⁰. El origen cardiovascular o vestibular del mareo o malestar cefálico mal definido de predominio posicional es difícil de diferenciar. Básicamente la anamnesis debe orientar, ya que en esos casos las pruebas complementarias son en general poco o nada específicas. En este sentido, son mucho más rentables la toma de TA, tanto en supino como en bipedestación, así como la maniobra de Dix-Hallpike.

Un trastorno tiroideo, así como una diabetes con afectación de nervio periférico son otras causas de afectación sistémica que pueden influir en el trastorno de la marcha, al igual que un síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética, que condiciona hiponatremia crónica asintomática⁵.

Por otra parte, la lista de fármacos con efectos que pueden trastornar el equilibrio y la marcha es larga y en la Tabla IV se resumen por tipos, en función del trastorno que pueden causar.

Finalmente no debemos olvidar que algunos tratamientos dirigidos específicamente a la enfermedad origen del trastorno del equilibrio y de la marcha, como en el caso de la enfermedad de Parkinson, pueden contribuir al deterioro de ambas funciones, equilibrio y marcha, y esto es válido para la farmacoterapia, la cirugía y la propia fisioterapia^{9, 22}.

TABLA IV Medicación que contribuye a riesgo de caída y/o trastorno de la marcha

Tipo de medicación	Medicaciones más habituales
Reduce nivel de vigilancia o aminora el procesamiento central del equilibrio y de la marcha	- Analgésicos (especialmente derivados opiáceos). - Psicótropos (especialmente tricíclicos, benzodiazepinas, fenotiacínicos).
Alteran la perfusión cerebral	- Antihipertensores (especialmente vasodilatadores). - Antiarrítmicos. - Diuréticos (especialmente si se deriva deshidratación).
Toxicidad vestibular	- Aminoglucósidos. - Dosis altas de diuréticos de asa glomerular.
Cuadros extrapiramidales	- Antipsicóticos, amiodarona, derivados benzamídicos (usados para las náuseas, la migraña, el síndrome menopáusico), calcioantagonistas, algunos antihistamínicos, ISRS.

Diagnóstico preciso del trastorno de la marcha

La exploración del sujeto permite en muchas ocasiones observar la fenomenología del trastorno de la marcha y del equilibrio que presenta, y aproximarnos, por tanto, al diagnóstico sindrómico o topográfico del mismo. Es el caso de muchos trastornos de nivel bajo o medio (Tabla I). Sin embargo, no en todos ellos observamos una fenomenología precisa durante la exploración, y sólo gracias a la anamnesis intuimos qué tipo de trastorno estamos encarando, de modo que con una exploración más orientada podemos ponerlo en evidencia: presión arterial en supino y en bipedestación, exploración cardiovascular, agudeza visual, maniobra de Dix-hallpike y siempre, por supuesto, exploración neurológica que incluya sensibilidad propioceptiva, pruebas cerebelosas, fuerza, reflejos, tono muscular y presencia o no de rigidez axial.

Aun así, y en el caso, sobre todo, del trastorno de la marcha de nivel superior, y más si es en el inicio, podemos no tener más que la anamnesis de caídas, miedo a las mismas y marcha precavida como toda señal objetiva. Se hace necesario aquí una exploración del estado cognitivo y un seguimiento del paciente. Por otra parte, y con independencia del origen del trastorno del equilibrio y de la marcha, sería bueno poder evaluar tanto uno como otra mediante test objetivos, cuantificables y sencillos, lo cual no es el caso habitual en nuestras consultas. Existen, sin embargo, tests bien diseñados (Balance Evaluation Systems Tests: BESTest) que requieren quizá un tiempo no siempre disponible y de los cuales

TABLA V			Mejorar la marcha y prevenir caídas	
Factores intrínsecos	Tratar la enfermedad de base			
	Eliminar fármacos o reducir dosis			
	Iniciar un programa de fisioterapia		- Entrenamiento de la marcha incluyendo si es necesario aprendizaje de marcha con soporte. - Rehabilitación vestibular.	
	Iniciar un programa de ejercicios		- Tai-chi. - Estiramientos. - Otros ejercicios para el equilibrio.	
Factores extrínsecos	Reducir impedimentos del entorno			
	Evitar entornos de riesgo			
	Mejorar la vigilancia de las caídas		- Identificar los individuos con riesgo. - Incrementar el número y la proximidad de los cuidadores.	
	Disminuir la fuerza del impacto		- Barras de protección y calidad de los suelos.	

habría que comprobar si versiones más breves pudieran ser validadas¹⁶.

La neuroimagen funcional ha contribuido con sus recientes avances a un mejor conocimiento del control cerebral de la marcha, tanto en sujetos sanos como en sujetos afectados de alguna patología, como por ejemplo la enfermedad de Parkinson⁸, observándose incluso en los sujetos sanos el papel que juegan distintas regiones cerebrales según que la marcha fuera corriente o de precisión, es decir, requiriendo un emplazamiento preciso de los pies y un mayor control postural. En la marcha de precisión entran en juego estructuras corticales de fuera del área motora primaria⁷.

Tratamiento de los trastornos de la marcha y prevención de caídas

Las actuaciones médicas para mejorar los trastornos de la marcha y prevenir caídas pueden dividirse en cuatro tipos (Tabla V) de actuaciones, que tienen que ver directamente con los factores intrínsecos, tratando las enfermedades de base en su etiología: déficit de B12, hiponatremia crónica^{5,39}, síndrome de seno carotídeo²¹, mielopatía por cervicoartrosis, neuropatía diabética, hidro-

cefalia normotensiva o los síntomas que contribuyen al trastorno de la marcha (enfermedad de Parkinson, hipotensión ortostática, hipoacusia, trastornos visuales), evitando los fármacos que pueden deteriorar la marcha y potenciar las caídas, o al menos disminuyendo en lo posible las dosis de los mismos³⁰. Iniciar un programa de rehabilitación apropiado e iniciar igualmente actividades físicas que mejoran el equilibrio y la confianza del paciente en sí mismo^{23, 35, 37, 50, 53}.

En cuanto a los factores extrínsecos (Tabla V), deben tenerse en consideración una serie de medidas físico-arquitectónicas, particularmente en centros asistidos, pero también, siempre que ello sea posible, en los domicilios: correcta iluminación, barras de seguridad en el baño, plato de ducha de material no deslizante en lugar de bañera, taza de retrete alta, altura apropiada de la cama, etc.

En definitiva, se trataría de un abordaje multifactorial e individualizado que combinara el tratamiento médico (incluido el menor uso posible de psicotópicos), el tratamiento rehabilitador y la oportuna atención al entorno y las estrategias más apropiadas para mejorar la relación de cada individuo con dicho entorno.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Aerts MB, Synhaeve NE, Mirelman A, Bloem BR, Giladi N, Hausdorff JM. Is heart rate variability related to gait impairment in patients with Parkinson's disease? A pilot study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009 Mar 27. (Epub ahead of print).
- 2.- Alexander NB, Goldberg A. Gait disorders: search for multiple causes. *Cleve Clin J Med* 2005 Jul; 72 (7): 586, 589-90, 592-594.
- 3.- Alexander NB. Definition and Epidemiology of Falls and Gait Disorders. *Clinical Neurology of*

- the older adult text book. *Lippincott Williams & Wilkins* 2008 Second ed. Chapter 9.1.
- 4.- Anpalahan M. Neurally mediated syncope and unexplained or nonaccidental falls in the elderly. *Intern Med J* 2006 Mar; 36 (3): 202-207.
 - 5.- Anpalahan M. Chronic idiopathic hyponatremia in older people due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) possibly related to aging. *J Am Geriatr Soc* 2001 Jun; 49 (6): 788-792.
 - 6.- Balash Y, Hadar-Frumer M, Herman T, Peretz C, Giladi N, Hausdorff JM. The effects of reducing fear of falling on locomotion in older adults with a higher level gait disorder. *J Neural Transm* 2007; 114 (10): 1309-1314.
 - 7.- Bakker M, De Lange FP, Helmich RC, Scheeringa R, Bloem BR, Toni I. Cerebral correlates of motor imagery of normal and precision gait. *Neuroimage* 2008 Jul 1; 41 (3): 998-1010. Epub 2008 Mar 25.
 - 8.- Bakker M, Verstappen CC, Bloem BR, Toni I. Recent advances in functional neuroimaging of gait. *J Neural Transm* 2007; 114 (10): 1323-1331.
 - 9.- Boonstra TA, van der Kooij H, Munneke M, Bloem BR. Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2008 Aug; 21 (4): 461-471.
 - 10.- De Breucker S, Nkodo Mekongo YP, Ibebeke B, Pepersack T. Falls of older individuals: medical assessment. *Rev Med Brux* 2007 May-Jun; 28 (3): 177-182.
 - 11.- Elble RJ. Gait and dementia: moving beyond the notion of gait apraxia. *J Neural Transm* 2007; 114 (10): 1253-1258.
 - 12.- Franzén E, Paquette C, Gurfinkel VS, Cordo PJ, Nutt JG, Horak FB. Reduced performance in balance, walking and turning tasks is associated with increased neck tone in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2009 Jun 30. [Epub ahead of print].
 - 13.- Flores Barragán JM, Gallardo Alcañiz MJ, Vaamond Gamo J. Trastorno de la marcha en el anciano, como motivo de consulta en Neurología. Estudio etiológico. *Rev Esp Trast Mov* 2009 Marzo; 2 (1): 6-11.
 - 14.- Goldberg A, Russell JW, Alexander NB. Standing balance and trunk position sense in impaired glucose tolerance (IGT)-related peripheral neuropathy. *J Neurol Sci* 2008 Jul 15; 270 (1-2): 165-171.
 - 15.- Hass CJ, Bloem BR, Okun MS. Pushing or pulling to predict falls in Parkinson disease? *Nat Clin Pract Neurol* 2008 Oct; 4 (10): 530-531.
 - 16.- Horak FB, Wrisley DM, Frank J. The Balance Evaluation Systems Test (BESTest) to differentiate balance deficits. *Phys Ther* 2009 May; 89 (5): 484-498. Epub 2009 Mar 27.
 - 17.- Horlings CG, Küng UM, Honegger F, Van Engelen BG, Van Alfen N, Bloem BR, Allum JH. Vestibular and proprioceptive influences on trunk movements during quiet standing. *Neuroscience* 2009 Jul 7; 161 (3): 904-914.
 - 18.- Jacobs JV, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Stephens M, Horak FB. Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Exp Neurol* 2009 Feb; 215 (2): 334-341.
 - 19.- Jones KD, Horak FB, Winters-Stone K, Irvine JM, Bennett RM. Fibromyalgia is associated with impaired balance and falls. *J Clin Rheumatol* 2009 Feb; 15 (1): 16-21.
 - 20.- Kenny RA, Shaw FE, O'Brien JT, Scheltens PH, Kalaria R, Ballard C. Carotid sinus syndrome is common in dementia with Lewy bodies and correlates with deep white matter lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 Jul; 75 (7): 966-971.
 - 21.- Kenny RA, Richardson DA, Steen N, Bexton RS, Shaw FE, Bond J. Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE). *J Am Coll Cardiol* 2001 Nov 1; 38 (5): 1491-1496.
 - 22.- Keus SH, Munneke M, Nijkrake MJ, Kwakkel G, Bloem BR. Physical therapy in Parkinson's disease: evolution and future challenges. *Mov Disord* 2009 Jan 15; 24 (1): 1-14.
 - 23.- King LA, Horak FB. Delaying mobility disability in people with Parkinson disease using a sensorimotor agility exercise program. *Phys Ther* 2009 Apr; 89 (4): 384-393.
 - 24.- Krakauer JW. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr Opin Neurol* 2006 Feb; 19 (1): 84-90. Review.
 - 25.- Küng UM, Horlings CG, Honegger F, Kremer HP, Bloem BR, van De Warrenburg BP, Allum JH. Postural instability in cerebellar ataxia: correlations of knee, arm and trunk movements to center of mass velocity. *Neuroscience* 2009 Mar 3; 159 (1): 390-404.
 - 26.- Leitner Y, Barak R, Giladi N, Peretz C, Eshel R, Gruendlinger L, Hausdorff JM. Gait in attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate and dual tasking. *J Neurol* 2007 Oct; 254 (10): 1330-1338.
 - 27.- Linzasoro G. The apomorphine test in gait disorders associated with parkinsonism. *Clin Neuropharmacol* 1996 Apr; 19 (2): 171-176.
 - 28.- Liston R, Mickelborough J, Bene J, Tallis R. A new classification of higher level gait disorders in patients with cerebral multi-infarct states. *Age Ageing* 2003 May; 32 (3): 252-258.
 - 29.- Lowry KA, Smiley-Oyen AL, Carrel AJ, Kerr JP. Walking stability using harmonic ratios in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009 Jan 30; 24 (2): 261-267.

- 30.- Martí Massó JF. Antipsychotic prescribing in older people. Which drug? *Age Ageing* 2004 Jul; 33 (4): 415.
- 31.- Montero-Odasso M, Schapira M, Duque G, Soriano ER, Kaplan R, Camera LA. Gait disorders are associated with non-cardiovascular falls in elderly people: a preliminary study. *BMC Geriatr* 2005 Dec 1; 5: 15.
- 32.- Montero-Odasso M, Schapira M, Soriano ER, Varela M, Kaplan R, Camera LA, Mayorga LM. Gait velocity as a single predictor of adverse events in healthy seniors aged 75 years and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005 Oct; 60 (10): 1304-1309.
- 33.- Mussi C, Ungar A, Salvioli G, Menozzi C, Bartoletti A, Giada F, Lagi A, Ponassi I, Re G, Furlan R, Maggi R, Brignole M; Evaluation of Guidelines in Syncope Study 2 Group. Orthostatic hypotension as cause of syncope in patients older than 65 years admitted to emergency departments for transient loss of consciousness. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009 Jul; 64 (7): 801-806.
- 34.- Murayama S. Neuropathology of frontotemporal dementia. *Rinsho Shinkeigaku* 2008 Nov; 48 (11): 998.
- 35.- Nijkrake MJ, Keus SH, Ewalds H, Overeem S, Braspenning JC, Oostendorp RA, Hendriks EJ, Bloem BR, Munneke M. Quality indicators for physiotherapy in Parkinson's disease. *Eur J Phys Rehabil Med* 2009 Jun; 45 (2): 239-245.
- 36.- Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology* 1993 Feb; 43 (2): 268-279.
- 37.- Peretz C, Herman T, Hausdorff JM, Giladi N. Assessing fear of falling: Can a short version of the Activities-specific Balance Confidence scale be useful? *Mov Disord* 2006 Dec; 21 (12): 2101-2105.
- 38.- Persad CC, Jones JL, Ashton-Miller JA, Alexander NB, Giordani B. Executive function and gait in older adults with cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008 Dec; 63 (12): 1350-1355.
- 39.- Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006 Jan; 119 (1): 71-78.
- 40.- Rosenberg GA. Inflammation and white matter damage in vascular cognitive impairment. *Stroke* 2009 Mar; 40 (3 Suppl): S20-3.
- 41.- Shaw FE. Falls in cognitive impairment and dementia. *Clin Geriatr Med* 2002 May; 18 (2): 159-173.
- 42.- Shaw FE, Kenny RA. The overlap between syncope and falls in the elderly. *Postgrad Med J* 1997 Oct; 73 (864): 635-639.
- 43.- Sheridan PL, Hausdorff JM. The role of higher-level cognitive function in gait: executive dysfunction contributes to fall risk in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24 (2): 125-137.
- 44.- Smiley-Oyen AL, Lowry KA, Kerr JP. Planning and control of sequential rapid aiming in adults with Parkinson's disease. *J Mot Behav* 2007 Mar; 39 (2): 103-114.
- 45.- Smiley-Oyen AL, Lowry KA, Emerson QR. Learning and retention of movement sequences in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006 Aug; 21 (8): 1078-1087.
- 46.- Springer S, Giladi N, Peretz C, Yogev G, Simon ES, Hausdorff JM. Dual-tasking effects on gait variability: the role of aging, falls, and executive function. *Mov Disord* 2006 Jul; 21 (7): 950-957.
- 47.- Takakusaki K, Tomita N, Yano M. Substrates for normal gait and pathophysiology of gait disturbances with respect to the basal ganglia dysfunction. *J Neurol* 2008 Aug; 255 Suppl 4: 19-29.
- 48.- Thijs RD, Bloem BR, van Dijk JG. Falls, faints, fits and funny turns. *J Neurol* 2009 Feb; 256 (2): 155-167.
- 49.- Tullberg M, Ziegelitz D, Ribbelin S, Ekholm S. White matter diffusion is higher in Binswanger disease than in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 2009 May 26. (Epub ahead of print).
- 50.- Van Eijkeren FJ, Reijmers RS, Kleinveld MJ, Minten A, Bruggen JP, Bloem BR. Nordic walking improves mobility in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008 Nov 15; 23 (15): 2239-2243.
- 51.- Van Iersel MB, Kessels RP, Bloem BR, Verbeek AL, Olde Rikkert MG. Executive functions are associated with gait and balance in community-living elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008 Dec; 63 (12): 1344-1349.
- 52.- Vela L. Gait disorders in the elderly. *Neurologia* 1996 Nov; 11 (9): 313-315.
- 53.- Yao L, Giordani B, Alexander NB. Developing a positive emotion-motivated Tai Chi (PEM-TC) exercise program for older adults with dementia. *Res Theory Nurs Pract* 2008; 22 (4): 241-255.
- 54.- Zarranz JJ. Motor disorders of vascular origin in aged people. *Rev Neurol* 1997 Jul; 25 Suppl 1: S33-36.

Comentarios bibliográficos

► **Cambios neuropsicológicos y psiquiátricos tras estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson: un estudio randomizado y multicéntrico**

Witt K, Daniels C, Reiff J, et al.

Lancet Neurol 2008; 7: 605-614.

Introducción

Los autores realizan un estudio prospectivo y controlado multicéntrico realizado en siete hospitales de Alemania, cuyo objetivo fue examinar en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) los cambios cognitivos, psiquiátricos y de calidad de vida tras la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (ECP-NST). La duración fue de seis meses y comparó dos grandes grupos de pacientes operados y de pacientes con el mejor tratamiento médico (MTM) posible para su EP.

Material y métodos

Se estudiaron 156 pacientes con EP avanzada y menores de 75 años, de los cuales 78 se asignaron de modo aleatorio a ECP-NST (60 con evaluación completa neuropsicológica y psiquiátrica), y 78 al mejor tratamiento médico (63 con evaluación completa neuropsicológica y psiquiátrica). Las evaluaciones (basales y a los seis meses, on-medicación/on-estimulación) fueron:

Como objetivo primario:

- Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) para evaluar la función cognitiva global.

Como objetivos secundarios:

- Aspectos cognitivos: prueba de Rey-RAVLT (memoria verbal), digit span, test de retención visual de Benton, test de Stroop con y sin interferencia, fluencia verbal semántica y fonética (funciones ejecutivas).

- Aspectos psiquiátricos: breve escala psiquiátrica (BPRS), inventario de depresión de Beck (BDI) y escala de Montgomery-Asberg (depresión), inventario de ansiedad de Beck (ansiedad), escala de placer de Snaith-Hamilton (tono hedónico), escala de Bech-Rafaelsen (manía), ítem de apatía de la UPDRS I (apatía).

- Calidad de vida: escalas PDQ-39 y SF-36.

Se analizaron los cambios en las puntuaciones de los diferentes tests entre la evaluación basal y la de los seis meses.

Resultados

En el objetivo primario:

- Función cognitiva global: ausencia de diferencias entre los dos grupos de pacientes (ECP-NST vs

MTM) en el cambio basal-seis meses en la MDRS (-1,8 vs -0,7, $p = 0,25$).

En los objetivos secundarios:

- Resto de aspectos cognitivos: cambios negativos en el grupo ECP-NST en la subescala de iniciación/perseveración de la MDRS a expensas del ítem de fluencia verbal (-1,6 vs -0,4, $p = 0,02$) y en las fluencias verbales semántica (-5,6 vs -1,1, $p = 0,03$) y fonética (-3,3 vs -0,2, $p = 0,02$). También mayor empeoramiento en el grupo ECP-NST en la denominación de colores en el Stroop simple y en el tiempo de lectura del Stroop con interferencia. No hubo diferencias significativas entre grupos en los cambios de los tests de RAVLT, digit span, y test de retención visual de Benton.

- Aspectos psiquiátricos: la ansiedad se redujo significativamente en el grupo ECP-NST respecto al grupo MTM (9 vs 0,6, $p < 0,0001$). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en el resto de escalas psiquiátricas, aunque en el grupo ECP-DBS se observó una leve mejoría de la depresión a los seis meses.

- Calidad de vida: significativa mejoría en el grupo ECP-NST vs MTM en los cambios de las escalas PDQ-39 (9,89 vs -0,27, $p < 0,0001$) y SF-36 en sus aspectos de bienestar físico (14,1 vs -2,5, $p < 0,0001$) y psicológico (8,6 vs -1,1, $p = 0,021$).

Conclusiones

Los autores concluyen que la ECP-NST es segura en pacientes seleccionados, y al menos durante seis meses, en los aspectos cognitivos y psiquiátricos. La ECP-NST no modificó en conjunto la cognición ni la afectividad, aunque tras la cirugía hubo un empeoramiento selectivo en las funciones cognitivas frontales y una mejoría de la ansiedad.

► **Is REM Sleep Behaviour Disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease?**

Marion MH, Qurashi M, Marshall G, Foster O.
J Neurol (2008) 255: 192-196.

Introducción

El trastorno de la conducta del sueño REM (RBD) se caracteriza por la aparición de sueños vividos, generalmente de contenido violento y actividad motora vigorosa relacionada con el contenido del sueño (patadas, puñetazos, etc.). Aparece durante la fase REM, y los registros polisomnográficos (PSG) muestran característicamente pérdida de la atonía muscular, presente en esta fase de sueño.

Varios estudios han afirmado que el RBD puede

ser una manifestación temprana de sinucleinopatías, ocurriendo en el 47% de pacientes de EPI y en el 80% de la demencia de cuerpos de Lewy (DCL).

El objetivo de este trabajo es conocer la secuencia de presentación del RBD y la demencia, así como su frecuencia, en un grupo de pacientes de enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) y comprobar si el RBD podría ser un predictor de la aparición de demencia en estos pacientes.

Material y métodos

Participaron 65 pacientes con EPI (41 varones y 24 mujeres), con un rango de edad de $68,06 \pm 11,18$ años y una duración de enfermedad de $7,44 \pm 6,64$ años, atendidos en la clínica de movimientos anormales del hospital St. George de Londres.

La EP se diagnosticó según criterios de la United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank, y la demencia en base a criterios de DSM-IV y puntuación del MMSE < de 25 puntos. El comienzo del deterioro cognitivo debía ocurrir un año después del comienzo del parkinsonismo, para excluir DCL. El inicio de síntomas (demencia y RBD) se tomó de los datos de historia clínica, del MMSE realizado regularmente y de la consulta al paciente y su pareja o compañero. Se realizó entrevista a informador (pareja o compañero) para valorar la presencia de alucinaciones y completar el cuestionario de sueño de la Clínica Mayo Validado (MSQ).

El diagnóstico de RBD se realizó siguiendo los criterios de la International Classification of Sleep Disorders. Se aplicaron también test de fluencia verbal, capacidad visuoespacial, concentración, funciones ejecutivas y capacidad visuo-constructiva. Se realiza análisis estadístico de los datos.

Resultados

1º Frecuencia del RBD y de la demencia:

Veinticuatro pacientes presentan RBD (17 hombres y 7 mujeres) con una edad media de $67,54 \pm 6,66$ años; una duración de EP de $7,04 \pm 5,95$ años y un estadio de Hoehn and Yahr de $3 \pm 1,02$. La edad de comienzo y la duración de la enfermedad no fueron diferentes entre el grupo con RBD y el grupo sin RBD.

Trece pacientes tenían demencia asociada a EP (EPD). La edad de comienzo no fue diferente en los pacientes con demencia y sin demencia, pero la duración de la enfermedad fue mayor en EPD ($11,15$ años vs $8,2$ años $p < 0,05$).

2º Frecuencia de la demencia en pacientes con RBD vs sin RBD:

Presentaron demencia 10 de los 24 pacientes con RBD; el resto no ($n = 14$), pero la duración de la EP era más corta ($5 \pm 4,15$ vs $9 \pm 7,06$ años).

La frecuencia del RBD fue significativamente más alta en el grupo EPD.

Los pacientes sin RBD tienen una baja frecuen-

cia de demencia (7,3%, 3 de 41), comparados con los que presentan RBD (42%, 10 de 24).

Los pacientes que presentaban demencia y RBD alcanzaron la demencia con una media de 8,5 años (rango 1-18) desde el comienzo de la EP, mientras que los 3 pacientes sin RBD que la presentaron, la presentaron más tardíamente, media 12 años (rango: 2-23) desde el comienzo de los síntomas motores.

3º Curso evolutivo del RBD:

En los pacientes sin demencia, el RBD precedió a los síntomas motores en 4 casos, coincidió en 3 y apareció tras el comienzo de ellos en 7 pacientes.

En los pacientes con EPD y RBD, los 10 casos lo presentaron después de los síntomas motores. Siete pacientes desarrollaron demencia después del RBD y tres antes del comienzo del RBD.

4º Otros datos:

En los pacientes con RBD, las alucinaciones nocturnas fueron más frecuentes ($9/24$; 37,5 % vs $2/41$; 4,9%; $p = 0,001$) y la frecuencia del síndrome de piernas inquietas también fue significativamente mayor (37,5 %, sin-RBD (7,07%) $p < 0,05$).

Los pacientes con RBD alcanzaron puntuaciones más bajas en tests de fluencia verbal y símbolos y dígitos, pero las diferencias no fueron significativas.

Discusión

La ausencia de polisomnografía es una limitación de este estudio, aunque la escala de sueño de la Clínica Mayo tiene una alta sensibilidad y una adecuada especificidad diagnóstica. Se comprobó, además, que los pacientes e informadores referían características típicas de RBD según criterios diagnósticos (1997), y el porcentaje diagnóstico de RBD fue hecho en el 37% de los pacientes, porcentaje similar a estudio previo basado en polisomnografía.

En el estudio se muestra por primera vez una relación de la presencia de RBD con la demencia en pacientes con EP. Los pacientes con RBD tenían un porcentaje mayor (hasta 6 veces más) de demencia que aquellos sin RBD, y el intervalo entre inicio de síntomas motores y demencia es más corto. Esto sugiere que los pacientes de EP que presenten RBD tienen mayor riesgo de desarrollar demencia y más tempranamente en el curso de la enfermedad.

En un alto porcentaje (71%) el RBD apareció tras el inicio de los síntomas motores y en todos los que tenían demencia, en 3 de ellos el RBD apareció tras la demencia, y se objetivó que el intervalo de tiempo entre la demencia e inicio de RBD era más corto, y los pacientes iniciaron a edades más avanzadas la EP (media: 70 años, rango: 63-75 años).

La patogenia del RBD sigue siendo desconocida, pero se plantea como hipótesis que la degeneración de uno o varios núcleos del tronco (SN, locus coeruleus, complejo subcoeruleus, núcleos del rafe y PPN) serían los responsables del cuadro clínico.

La diferente cronología en la aparición del RBD con respecto a la demencia hace que el patrón de progresión propuesto por Braak para la EP sea difícil de mantener y no podría explicar esta evolución. Según estudios realizados en animales, la degeneración neuronal comenzaría en cualquier parte del tronco ventral y se extendería progresivamente de forma constante a la parte rostral o caudal del tronco o viceversa.

También podría haber un enlace anatómico entre la demencia y el RBD con afectación de vías colinérgicas y dopaminérgicas. El déficit colinérgico producido por degeneración de vías ascendentes contribuiría a la aparición de deterioro cognitivo y demencia.

La frecuencia de PDD alcanzó el 20%. Esta frecuencia, algo más baja de la reportada, podría relacionarse con un fallo en la detección de la demencia en las fases iniciales donde el MMSE sería > de 25. Esto explica que algunos pacientes del estudio, sin criterios de demencia, obtuvieran puntuaciones bajas en tests de fluencia y SDM verbales, pruebas muy sensibles para la EPD.

Finalmente, el estudio muestra que el Trastorno de la conducta del sueño REM y la demencia coinciden significativamente en el curso de la EP. El RBD no sólo precede o coincide con la aparición de los signos motores, sino que también puede ocurrir durante la progresión de la enfermedad. Este hecho, según los autores del trabajo, podría deberse a que el proceso degenerativo de las neuronas colinérgicas y dopaminérgicas de los núcleos del tronco progresa de forma diferente en cada paciente.

► **Bilateral DBS of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease**

Stefani et al.

Brain 2007; 130: 1596-1607.

Introducción

La estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (ECP NST) es un tratamiento eficaz en pacientes seleccionados con EP. Como regla general, los síntomas axiales que no mejoran con la levodopa no son susceptibles de mejorar con la ECP NST, e incluso pueden empeorar.

El núcleo pedunculopontino (NPP) tiene un papel importante en la iniciación y mantenimiento de la marcha, y su activación aumenta la actividad motora en primates parkinsonianos. En base a esto, se propuso la estimulación del NPP en pacientes con EP y síntomas axiales (marcha y estabilidad postural) resistentes a levodopa.

Material y métodos

Este artículo describe los resultados de la ECP bilateral del NST y NPP en 6 pacientes a los 2-6 meses tras la cirugía. La edad media fue de 64,5 años, con una evolución media de la EP de 12 años y con unas puntuaciones medias en la UPDRS III de 74,1 (off-medicación) y 37,5 (on-medicación).

Los parámetros de estimulación óptimos para la ECP del NPP fueron: estimulación bipolar (0-1, 4-5), 60 µsec, 25 Hz, 1,5-2 V. Los efectos secundarios derivados de la estimulación del NPP consistieron básicamente en parestesias transitorias, excepto en dos pacientes.

Resultados

La estimulación del NPP produjo una mejoría del 33% en la UPDRS III, mientras que con la ECP NST fue de 54% y estimulación del NST+NPP del 56%.

Los ítems axiales de la UPDRS III mejoraron con la ECP del NPP, STN o ambos, sin diferencias significativas entre ellos, aunque la estimulación de ambos núcleos parecía ligeramente superior. La combinación de levodopa y ECP de ambas dianas produjo una mejoría adicional y superior a la ECP de cualquiera de las dos dianas de forma independiente, especialmente en los ítems axiales. La estimulación combinada de las dos dianas también tuvo mayor impacto que la ECP NST en las actividades de la vida diaria.

Conclusiones

Los autores concluyen que la ECP NST+NPP puede ser una opción terapéutica en la EP con trastornos de la marcha resistentes a levodopa. La ECP NST+PPN permite optimizar el estado on-medicación, así como mejorar las AVD. La ECP NPP por sí sola tiene menor impacto que la estimulación NST, lo que sugiere que no es una alternativa como diana única.

El contenido del artículo encendió una gran polémica en la comunidad científica cuando Zrinzo et al. confirmaron que la diana utilizada por el grupo italiano no era el NPP, sino el núcleo peripeduncular, situado más rostral y lateral que el NPP, y que se ha relacionado con comportamientos de índole sexual en estudios en animales. Este hecho cuestiona, además, la utilidad del registro con microelectrodos en la localización anatómica de una diana. Por otra parte, este trabajo presenta otras debilidades, como son el escaso número de pacientes, sus características, un seguimiento corto a 6 meses y las escalas para la medición sobre los síntomas axiales evaluados.

Agenda

OCTUBRE

- **The Third World Congress on Controversies in Neurology (CONy)**
Ciudad: Praga (República Checa).
Fecha: 8-11 octubre 2009.
Más información: www.comtecmed.com/cony
- **EANM'09 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine**
Ciudad: Barcelona (España).
Fecha: 10-14 octubre 2009.
Más información: www.touchneurology.com/events/european-association-nuclear-medicine
- **PSG Symposium on PD and Other Movement Disorders**
Ciudad: Baltimore (USA).
Fecha: 11 octubre 2009.
Más información: www.Parkinson-Study-Group.org
- **American Neurological Association Annual Meeting**
Ciudad: Baltimore (USA).
Fecha: 11-14 octubre 2009.
Más información: www.aneuroa.org
- **38th Annual Meeting of the Child Neurology Society**
Ciudad: Louisville (USA).
Fecha: 14-17 octubre 2009.
Más información: www.childneurologysociety.org
- **Staging Neuropsychiatric Disorders: Implications for Etiopathogenesis and Treatment**
Ciudad: Mojácar, Almería (España).
Fecha: 14-18 octubre 2009.
Más información: www.cermente.com/es/index.php
- **International Symposium on Neurorehabilitation. From basics to future. Cátedra Santiago Grisolia**
Ciudad: Valencia (España).
Fecha: 15-16 octubre 2009.
Más información: www.fundacioncac.es/eng/fundacion/actividades/actividadsympos.jsp?idActividad=86&tipo=2
- **41st Danube Neurology Symposium**
Ciudad: Linz (Austria).
Fecha: 15-17 octubre 2009.
Más información: www.danube2009.at/

- **Reunión Internacional sobre los Aspectos Funcionales en el Manejo de Tumores Gliales**
Ciudad: Santander (España).
Fecha: 15-17 octubre 2009.
Más información: www.aforocongresos.com/gliomas/
- **XI Congreso Sociedad Latinoamericana de Neuropsicología**
Ciudad: Puebla (México).
Fecha: 20-23 octubre 2009.
Más información: <http://www.neuropsicologia.buap.mx/cartel%20slan%202009.pdf>
- **19th World Congress of Neurology**
Ciudad: Bangkok (Tailandia).
Fecha: 24-30 octubre 2009.
Más información: www.wcn2009bangkok.com/

NOVIEMBRE

- **XVII Reunión de la Sociedad Española de Psicogeriatría**
Ciudad: Pamplona (España).
Fecha: 12-14 noviembre 2009.
Más información: <http://www.sepg.es/congresos/2009/nov/reunion.php>
- **LXI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología**
Ciudad: Barcelona (España).
Fecha: 17-21 noviembre 2009.
Más información: www.sen.es/reunion2009/index.htm
- **The Sixth International Congress on Vascular Dementia**
Ciudad: Barcelona (España).
Fecha: 19-22 noviembre 2009.
Más información: <http://www2.kenes.com/Vascular/Pages/Home.aspx>

DICIEMBRE

- **XVIII WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders**
Ciudad: Miami Beach (USA).
Fecha: 13-16 diciembre 2009.
Más información: <http://www2.kenes.com/parkinson/pages/home.aspx>

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 o alguno de los excipientes, pacientes con depresión que estén en tratamiento con inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa (IMAO) (ver sección 4.5), en asociación con levodopa o medicamentos dopaminérgicos anti-Parkinson (ver secciones 4.4 y 4.5), pacientes tratados con reserpina (ver sección 4.5), uso en niños. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Este medicamento debe emplearse con precaución en los siguientes casos: En pacientes con enfermedad de Parkinson, puede aumentar el riesgo de agravamiento de los síntomas de tipo parkinsoniano o de desarrollar un síndrome neuroléptico maligno. Por tanto, debe evaluarse el beneficio/riesgo cuando se prescriben neurolépticos antipsicóticos, incluyendo tetrabenazina, a estos pacientes. Se desaconseja la instauración del tratamiento con tetrabenazina en pacientes tratados con antidepressivos (ver secciones 4.3 y 4.5). Sin embargo, pueden emplearse fármacos antidepressivos para tratar la depresión inducida por la tetrabenazina (ver sección 4.8). El tratamiento con Nitoman debe retirarse gradualmente. La interrupción brusca del mismo podría inducir un síndrome neuroléptico maligno (SNM). Este síndrome también puede aparecer inmediatamente después de comenzar el tratamiento, tras aumentar la dosis o en caso de tratamientos prolongados. Las características clínicas, por lo general, incluyen hipertermia, síntomas extrapiramidales graves con rigidez muscular, disfunción autónoma y niveles de conciencia alterados. También pueden aparecer daños a nivel de músculo esquelético. Si se sospechase la existencia de SNM debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Nitoman e instaurar las medidas de soporte adecuadas. En caso de insuficiencia hepática, se puede reducir sustancialmente el metabolismo de primer paso de la tetrabenazina. Los ensayos clínicos en voluntarios sanos han mostrado que la tetrabenazina produce una ligera prolongación del QTc. Este efecto no fue clínicamente significativo y no hubo diferencia significativa en la duración del QT comparado con el nivel basal en pacientes tratados con tetrabenazina. Sin embargo, como con otros medicamentos de este grupo, se debe tener precaución cuando se administre tetrabenazina con otros medicamentos que incrementen el intervalo QTc, especialmente en ancianos, en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del QT, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia del corazón, hipocalemia o hipomagnesemia. 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:** En presencia de Nitoman los tratamientos con levodopa y los agonistas de dopamina, deben realizarse con precaución, ya que la tetrabenazina inhibe la acción de la levodopa y puede reducir sus efectos (ver secciones 4.3 y 4.4). Nitoman bloquea la acción de la reserpina (ver sección 4.3). No se debe administrar Nitoman inmediatamente después de un tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa ya que puede producir un estado de excitación central e hipertensión. Se recomienda dejar un periodo de 15 días antes de comenzar el tratamiento con NITOMAN, tras interrumpir el tratamiento con IMAO. 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. **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 excepto si fuese claramente necesario. No hay datos sobre el paso de tetrabenazina a leche materna. No se recomienda el uso de Nitoman 25 mg durante la lactancia ya que no existen datos sobre la seguridad para el niño. **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 y parkinsonismo. Estas reacciones adversas generalmente desaparecen tan pronto como el tratamiento se interrumpe. Las reacciones adversas notificadas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuente: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $\leq 1/10.000$; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)). Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy rara: leucopenia. Trastornos psiquiátricos: Muy frecuente: depresión. Frecuente: nerviosismo, ansiedad, confusión, insomnio. Frecuencia no conocida: desorientación, trastornos del sueño, inquietud nerviosa. 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 oculogírias, 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 reproductivo y de la mama: Frecuencia no conocida: ciclo menstrual irregular. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuencia no conocida: fatiga, debilidad, hipotermia. En raras ocasiones, se ha descrito un síndrome neuroléptico maligno (SNM) asociado al tratamiento con tetrabenazina (ver sección 4.4). 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. Sobre dosis:** Los síntomas asociados a una sobre dosis incluyen: náuseas, vómitos, diarrea, sudoración, somnolencia, hipotensión e hipotermia, confusión y alucinación. El tratamiento es 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 benciqualinolizina 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 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 maternales 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 hamster 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. Periodo 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:** Octubre 2008.

PRESENTACIÓN Y PRECIO: Nitoman 25 mg Envase con 112 comprimidos: PVP: 177,81 € y PVP IVA: 184,92 €.

REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN: Medicamento sujeto a prescripción médica. Incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Aportación Normal.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazina in hyperkinetic movement disorders. *Neurology*. 1997;48:358-362.
2. Marshall FJ et al for the Huntington Study Group. *Neurology* 2006; 66: 366-372.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Neupro 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h, 8 mg/24 h Parche transdérmico. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche libera 2 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 10 cm² contiene 4,5 mg de rotigotina. Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche libera 4 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 20 cm² contiene 9,0 mg de rotigotina. Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche libera 6 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 30 cm² contiene 13,5 mg de rotigotina. Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico: Cada parche libera 8 mg de rotigotina en 24 horas. Cada parche de 40 cm² contiene 18,0 mg de rotigotina. Para la lista completa de excipientes, ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Parche transdérmico. Parche fino de tipo matriz con forma cuadrada y esquinas redondeadas, compuesto por tres capas. La parte exterior de la capa cobertora es de color tostado y lleva impreso Neupro 2 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h u 8 mg/24 h. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Neupro está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia (es decir, sin L-dopa) o en combinación con levodopa, es decir, a lo largo de la enfermedad, durante los estadios finales, cuando se reduce el efecto de la levodopa o se vuelve incoherente y se producen fluctuaciones en su efecto terapéutico (fin de dosis o fluctuaciones "on-off"). **Posología y forma de administración.** Neupro se aplica una vez al día. El parche se debe aplicar aproximadamente a la misma hora todos los días y se deja sobre la piel durante 24 horas, para ser sustituido después por otro nuevo en otro lugar de aplicación diferente. Si el paciente se olvida de aplicarse el parche a su hora habitual, o si se desprende el parche, se debe aplicar otro parche nuevo para el resto del día. **Posología.** Las recomendaciones posológicas se basan en las dosis nominales. **Posología en pacientes con enfermedad de Parkinson en etapas iniciales:** La administración debe comenzar con una única dosis diaria de 2 mg/24 h, con incrementos semanales de 2 mg/24 h, pudiéndose alcanzar una dosis efectiva máxima de 8 mg/24 h. La dosis de 4 mg/24 h puede ser efectiva en algunos pacientes. En la mayoría de los casos la dosis efectiva se alcanza en 3 ó 4 semanas, con dosis de 6 mg/24 h u 8 mg/24 h, respectivamente. La dosis máxima es de 8 mg/24 h. **Posología en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada con fluctuaciones:** La administración debe comenzar con una dosis única diaria de 4 mg/24 h y después aumentarse en incrementos semanales de 2 mg/24 h hasta una dosis efectiva no superior a la dosis máxima de 16 mg/24 h. Una dosis de 4 mg/24 h ó 6 mg/24 h puede ser eficaz en algunos pacientes. Para la mayoría de los pacientes, la dosis efectiva se alcanza de 3 a 7 semanas, con dosis de 8 mg/24 h hasta una dosis máxima de 16 mg/24 h. En el caso de dosis mayores de 8 mg/24 h pueden usarse varios parches para alcanzar la dosis final, por ejemplo, se puede alcanzar la dosis de 10 mg/24 h combinando un parche de 6 mg/24 h y otro de 4 mg/24 h. El envase de inicio del tratamiento de Neupro contiene 4 envases diferentes (uno de cada concentración), cada uno con 7 parches, para las primeras cuatro semanas de tratamiento. En algunos casos no es necesario seguir todos los pasos siguientes, dependiendo de la respuesta del paciente, o pueden ser necesarias dosis mayores después de la semana 4, que no están incluidas en este envase. En el primer día de tratamiento el paciente comienza con Neupro 2 mg/24 h. Durante la segunda semana utiliza Neupro 4 mg/24 h. Durante la tercera semana utiliza Neupro 6 mg/24 h y durante la cuarta semana utiliza Neupro 8 mg/24 h. Los envases se presentan marcados con "Semana 1 (2, 3 ó 4)". **Insuficiencia hepática y renal:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada ni en pacientes con insuficiencia renal leve o grave, incluso cuando precisa diálisis (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Niños y adolescentes:** Neupro no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Interrupción del tratamiento.** El tratamiento con Neupro debe retirarse gradualmente. La dosis diaria debe reducirse en 2 mg/24 h, preferentemente en días alternos, hasta la retirada completa de Neupro (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Forma de administración.** El parche debe aplicarse sobre la piel limpia, seca, intacta y sana en el abdomen, la zona del estómago, muslo, cadera, costado, hombro o parte superior del brazo. Se debe evitar la aplicación en la misma zona antes de 14 días. Neupro no debe aplicarse sobre piel enrojecida, irritada o dañada (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Uso y manipulación:** Cada parche se presenta envasado en un sobre y debe aplicarse directamente después de abrirlo. Se debe retirar la mitad de la cubierta protectora y aplicar el lado adherente sobre la piel, presionando firmemente. A continuación, se dobla el parche y se retira la segunda parte de la cubierta protectora, evitando tocar el lado adherente del parche. Después, se presionará firmemente el parche sobre la piel con la palma de la mano durante unos 20-30 segundos, para que se adhiera bien. Si el parche se desprende, aplique un parche nuevo para el resto del periodo de administración de 24 horas. No se debe cortar el parche en trozos. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Estudios de imagen por resonancia magnética o cardioversión (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Si un paciente no está suficientemente controlado durante el tratamiento con rotigotina, el cambio a otro agonista dopaminérgico puede proporcionar beneficios adicionales. La capa de acondicionamiento de Neupro contiene aluminio, por lo que se debe retirar el parche de Neupro para evitar quemaduras en la piel cuando el paciente se someta a un estudio de imagen por resonancia magnética (RM) o cardioversión. Los agonistas de la dopamina alteran la regulación sistémica de la presión arterial, por lo que pueden provocar hipotensión postural u ortostática. Estos episodios también han aparecido durante el tratamiento con Neupro, si bien con una incidencia similar a la de los pacientes tratados con placebo. Asimismo, se han descrito síncope asociados a Neupro, aunque con una tasa similar a la de los pacientes tratados con placebo. Se recomienda vigilar la presión arterial, en especial al comienzo del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión ortostática relacionado con el tratamiento dopaminérgico. El tratamiento con Neupro se ha asociado a somnolencia y episodios de inicio repentino del sueño, en particular en pacientes con enfermedad de Parkinson. El inicio repentino del sueño puede aparecer durante las actividades cotidianas, a veces sin signos previos de aviso. El médico responsable debería reevaluar continuamente la aparición de somnolencia o adormecimiento, ya que los pacientes no reconocen su presencia hasta que se les interroga directamente. En este caso, se podría plantear disminuir la dosis o terminar el tratamiento. Asimismo, en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para la enfermedad de Parkinson, incluyendo Neupro se han descrito juego patológico, aumento de la libido e hipersexualidad. Aunque no en el tratamiento con Neupro, tras la retirada brusca del tratamiento dopaminérgico se han descrito síntomas indicativos de un síndrome neuroléptico maligno. Por lo tanto, se recomienda ir disminuyendo gradualmente el tratamiento (ver sección "Posología y forma de administración"). Se ha descrito la aparición de alucinaciones, por lo que los pacientes deben ser informados al respecto. Complicaciones fibróticas: En algunos pacientes tratados con fármacos dopaminérgicos derivados de la ergotamina se han descrito casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatía cardíaca. Aunque estas complicaciones pueden desaparecer cuando se interrumpe la administración del fármaco, la resolución no siempre es completa. Si bien parece que estas reacciones adversas están relacionadas con la estructura ergolina de estos compuestos, se desconoce si hay otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergotamina que también los produzcan. No se debe administrar neurolepticos como antieméticos a pacientes tratados con agonistas de la dopamina (ver también sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Se recomienda la monitorización oftalmológica a intervalos periódicos o si aparecen problemas de visión. No debe aplicarse calor externo (luz solar excesiva, compresas calientes y otras fuentes de calor, como la sauna o un baño caliente) en la zona del parche. Pueden producirse reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, habitualmente leves o moderadas. Se recomienda rotar el lugar de aplicación cada día (p. ej., desde el lado derecho al lado izquierdo y desde la parte superior del cuerpo a la inferior). Se debe evitar usar la misma zona antes de 14 días. Se debe realizar un estudio del balance riesgo-beneficio si aparecen reacciones en el lugar de aplicación que duren más de algunos días o que sean persistentes, si aumenta su intensidad o si la reacción cutánea se extiende fuera del lugar de aplicación. Si se produce un exantema cutáneo o irritación debido al sistema transdérmico, se debe evitar la exposición a la luz solar directa hasta que cure la piel. La exposición podría provocar cambios de coloración cutánea. Se debe interrumpir el uso de Neupro si se observa una reacción cutánea generalizada (p. ej., exantema alérgico de tipo eritematoso, macular o papular o prurito) asociada al uso de este medicamento. Se aconseja precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática severa, ya que puede disminuir el aclaramiento de rotigotina. No se ha investigado el uso de Neupro en este grupo de pacientes. En caso de empeoramiento de la insuficiencia hepática se debe disminuir la dosis. Durante el empeoramiento agudo de la función renal también se puede producir una acumulación inesperada de las concentraciones de rotigotina (ver sección "Posología y forma de administración"). La incidencia de algunas reacciones adversas dopaminérgicas, como alucinaciones, disinesia y edema periférico es, generalmente, mayor cuando se administra en combinación con L-dopa, lo que debe ser tenido en cuenta cuando se prescriba rotigotina. En estudios clínicos, las tasas específicas de 6 meses de edema periférico permanecieron alrededor del 4% durante todo el periodo de observación de hasta 36 meses. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Como rotigotina es un agonista dopaminérgico, se supone que los antagonistas dopaminérgicos como los neurolepticos (p. ej., las fenotiazinas, butirofenonas o tioxantenos) o metoclopramida disminuyen la eficacia de Neupro, por lo que debería evitarse su administración simultánea. Debido a los posibles efectos aditivos, se deben tomar precauciones durante el tratamiento con sedantes u otros depresores del SNC (sistema nervioso central) (p. ej., benzodiazepinas, antipsicóticos o anti-depresivos) o al tomar alcohol junto a rotigotina. No se ha investigado la administración simultánea de principios activos inductores enzimáticos (como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o hipérico). La administración simultánea de L-dopa y carbidopa con rotigotina no afectó a la farmacocinética de rotigotina, y la administración de rotigotina no afectó a la farmacocinética de L-dopa y carbidopa. La administración de Neupro puede potenciar la reacción adversa dopaminérgica de L-dopa y provocar o exacerbar una disinesia preexistente, como se describe con otros agonistas dopaminérgicos. **Embarazo y lactancia.** No hay datos suficientes en relación con la administración de Neupro a embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos teratogénicos en ratas y conejos, pero se ha observado toxicidad embrionaria en ratas y ratones a dosis tóxicas en la madre. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Rotigotina no se debe usar durante el embarazo. Como rotigotina disminuye la secreción de prolactina en el ser humano, se espera la inhibición de la lactancia. En los estudios con ratas se ha demostrado que rotigotina o sus metabolitos se excretan en el leche materna. Debido a la ausencia de datos en el ser humano, se debe interrumpir la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de rotigotina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con rotigotina que presenten somnolencia y/o episodios de inicio repentino del sueño que se abstengan de conducir o participar en actividades (p. ej., manejo de máquinas) en las que la reducción del estado de alerta pueda suponer un riesgo de lesión grave o muerte para ellos o para los demás, hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido (ver también las secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Reacciones adversas.** A partir del análisis de los estudios clínicos controlados con placebo, en los que se incluyeron 1083 pacientes tratados con Neupro y 508 tratados con placebo, se calculó que el 73,0% de los pacientes tratados con Neupro y el 56,3% de los tratados con placebo presentaron al menos una reacción adversa. Al comienzo del tratamiento pueden presentarse reacciones adversas dopaminérgicas como náuseas y vómitos, que suelen ser leves o moderadas y transitorias aunque continúe el tratamiento. Las reacciones adversas (RA) descritas en más del 10% de los pacientes tratados con Neupro parche transdérmico son náuseas, mareos, sopor y reacciones en el lugar de aplicación. En los estudios en los que se rotó el lugar de aplicación como está indicado en las instrucciones incluidas en el RCP y en el prospecto del envase, el 35,7% de los 830 pacientes que usaron Neupro parche transdérmico presentó reacciones en el lugar de aplicación, la mayoría de las cuales fueron leves o moderadas y limitadas a las zonas de aplicación, y en sólo el 4,3% de todos los casos se tuvo que interrumpir el tratamiento con Neupro. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia. A continuación se incluyen las reacciones adversas de todos los estudios realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson. Las reacciones adversas se presentan por órganos y sistemas según MedDRA y las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1000, <1/100) y raras (≥1/10000, <1/1000). **Trastornos del sistema inmunológico.** Poco frecuente: hipersensibilidad. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Poco frecuentes: anorexia, pérdida del apetito. **Trastornos psiquiátricos.** Frecuentes: trastornos de la percepción^a (alucinaciones^a, alucinaciones visuales^a, alucinaciones auditivas, ilusiones) estado confusional, sueños anormales^a, insomnio^a. Poco frecuentes: crisis de sueño^a, trastorno psicótico (incluyendo psicosis paranoide), trastornos compulsivos (incluyendo el juego patológico, actos compulsivos), aumento de la libido (incluyendo hipersexualidad), ansiedad, trastorno del sueño^a, pesadillas, desorientación. **Trastornos del sistema nervioso.** Muy frecuentes: somnolencia^a, mareos^a. Frecuentes: discinesias^a, mareos posturales, cefaleas^a. Poco frecuentes: síncope, síncope vasovagal, distonía, hipersomnia, letargo, trastorno de la atención, pérdida de memoria, parestesia, disgeusia, trastorno del equilibrio, temblor. Raras: convulsiones, pérdida de conciencia. **Trastornos oculares** (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Poco frecuentes: trastornos visuales, fotopsia, visión borrosa. **Trastornos del oído y del laberinto.** Poco frecuentes: vértigo (incluyendo posicional). **Trastornos cardíacos.** Poco frecuentes: fibrilación auricular, aumento de la frecuencia cardíaca, palpitaciones. Raras: taquicardia supraventricular. **Trastornos vasculares.** Frecuentes: hipotensión ortostática (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Poco frecuentes: hipertensión^a, hipotensión. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.** Poco frecuentes: tos, hipo^a, disnea. **Trastornos gastrointestinales.** Muy frecuentes: náuseas^a. Frecuentes: vómitos^a, diarrea^a, estreñimiento^a, dispepsia^a, sequedad de boca^a. Poco frecuentes: dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal alto), molestias gástricas. **Trastornos hepatobiliares.** Frecuentes: aumento de enzimas hepáticas (GGT, GPT y GOT). **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Frecuentes: exantema (incluyendo exantema alérgico, exantema macular, erupción) (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")^a eritema^a, prurito, hiperhidrosis^a. Poco frecuentes: prurito generalizado, dermatitis de contacto, irritación cutánea. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.** Poco frecuente: tumefacción articular. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama.** Poco frecuente: disfunción eréctil. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.** Muy frecuentes: reacciones en el lugar de aplicación^a (incluyendo eritema^a, prurito^a, irritación^a, sensación de quemazón^a, dermatitis^a, inflamación, pápulas, vesículas, ampollas, dolor, hipersensibilidad) (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Frecuentes: edema periférico^a, problemas de astenia^a (incluyendo cansancio^a, astenia, malestar), descenso de peso. Poco frecuentes: anomalías de la marcha^a, sensación de anomalía, aumento de peso^a. **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.** Frecuentes: caídas. ^a En estudios controlados con placebo combinados estas reacciones adversas han sido al menos un 1% más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo. ^b Término de alto nivel. El uso de Neupro se ha asociado a somnolencia, incluyendo somnolencia diurna excesiva y episodios de inicio súbito de sueño. En casos aislados, el "inicio súbito del sueño" se produjo mientras se conducía un vehículo, provocándose accidentes de tráfico. Ver también secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas". En los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos para la enfermedad de Parkinson, incluyendo Neupro se han descrito signos de juego patológico, aumento de la libido e hipersexualidad, generalmente reversibles tras una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. **Sobredosis.** Las reacciones adversas más probables serían las relacionadas con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, como náuseas, vómitos, hipotensión, movimientos involuntarios, alucinaciones, confusión, convulsiones y otros signos de estimulación dopaminérgica central. No hay antídoto conocido para la sobredosis de los agonistas dopaminérgicos. Si se sospecha sobredosis, se deben retirar inmediatamente los parches del paciente, después de lo cual disminuyen las concentraciones de rotigotina. Antes de interrumpir completamente el tratamiento con rotigotina ver sección "Posología y forma de administración". Se debe vigilar estrechamente la frecuencia y el ritmo cardíacos y la presión arterial. Como la rotigotina se une a proteínas en más del 90%, la diálisis no parece ser útil. El tratamiento de la sobredosis puede requerir medidas de soporte general para mantener las constantes vitales. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** *Capa cobertora:* Lámina de políéster, 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), trimetilsililo silicato copolimerizado, Povidona K90, Metabisulfito sódico (E223), Palmitato de escorbilo (E304) y DL- α -tocopherol (E307). *Recubrimiento protector:* Lámina de políéster transparente recubierta de fluoropolímero. **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 12 meses. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar en el embalaje original. **Naturaleza y contenido del envase.** Sobre rasgable en un embalaje: Un lado está compuesto por un copolímero de etileno (capa más interna), una lámina de aluminio, una película de polietileno de baja densidad y papel; el otro lado está compuesto por polietileno (capa más interna), aluminio, copolímero de etileno y papel. El embalaje contiene 7, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ó 100 parches transdérmicos sellados individualmente en sobres. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. El envase de inicio del tratamiento contiene 28 parches transdérmicos en 4 embalajes, cada uno de ellos con 7 parches de 2 mg, 4 mg, 6 mg u 8 mg, sellados en sobres individuales. **Precauciones especiales de eliminación.** Una vez utilizado, el parche aún contiene principio activo. Después de retirarlo se debe plegar por la mitad, con los lados adhesivos hacia dentro de forma que la capa de la matriz no quede expuesta, introduciéndolo en el sobre original y después desechándolo fuera del alcance de los niños. La eliminación de los parches, tanto los utilizados como los no utilizados, se establecerá de acuerdo con las normativas locales o serán devueltos a la farmacia. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** SCHWARZ PHARMA Ltd. Shannon, Industrial Estate, Co. Clare, Irlanda. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** De EU/1/05/331/001 a EU/1/05/331/037. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN.** 15/02/2006. **P.V.P. IVA.** Neupro 2 mg/24 h, 7 parches: 40,21 €; Neupro 4 mg/24 h, 28 parches: 105,19 €; Neupro 6 mg/24 h, 28 parches: 136,74 €; Neupro 8 mg/24 h, 28 parches: 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.** Neupro 4 mg/24 h, 6 mg/24 h y 8 mg/24 h, 28 parches, y Neupro 2 mg/24 h + 4 mg/24 h + 6 mg/24 h + 8 mg/24 h, 7+7+7+7 parches, incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, aportación reducida del beneficiario. Neupro 2 mg/24 h, 7 parches, no incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO** Mayo/2009 (rev08).



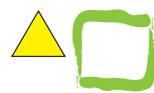
En todos los estadios de la Enfermedad Idiopática de Parkinson⁽¹⁾

"Verdadera" Estimulación Dopaminérgica Continua en modelos experimentales⁽²⁾

- Niveles plasmáticos constantes durante las 24 horas⁽²⁾
- Mejora el control de los síntomas⁽³⁾
- Mejora la acinesia del despertar y la calidad del sueño⁽⁴⁾
- Reduce los periodos OFF con ganancias equivalentes de periodos ON sin discinesias* problemáticas⁽⁵⁾
- Una vez al día⁽¹⁾

Bibliografía:

1. Ficha Técnica
2. M- Steiger. Estimulación Dopaminérgica Continua mediante la administración transdérmica de fármacos dopaminérgicos: Un nuevo paradigma terapéutico de la enfermedad de Parkinson. *European Journal of Neurology* 2008, 15 (1): 6-15
3. Watts RL, Jankovic J, Waters C, Raiput A, Borojerdi B, Rao J. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease. *Neurology*. 2007;68:272-276.
4. Giladi N, Mair KJ, Badenhorst F, et al, for the SP 826 Study Group. Effects of rotigotine transdermal patch on early morning motor function, sleep quality, and daytime sleepiness in patients with idiopathic Parkinson's disease. Results of a multicenter, multinational trial. Poster presented at: 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies; September 2-05, 2006; Glasgow, UK.
5. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al; for the SP 515 Investigators. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomized controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007;6:513-520. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70108-4.

 **Neupro**[®]
rotigotina parche transdérmico

El parche del Parkinson

*Objetivo primario del estudio referenciado

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



