REVISTA ESPAÑOLA DE

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Volumen II – Número 4 – Diciembre de 2009

Perspectiva: reprogramación y células madre pluripotentes en el desarrollo de terapias para la enfermedad de Parkinson

Rosario Sánchez-Pernaute
Laboratorio de células madre y neuroreparación. Fundación Inbiomed. Donostia-San Sebastián.

Pautas de rehabilitación en la enfermedad de Parkinson

E. Roldán Gerschcovich, M. de la Fuente, M. Merello
Departamento de Neurología Cognitiva.
Departamento de Movimientos Anormales.
Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea - FLENI.
Buenos Aires
(Argentina).

Distonías ocupacionales en músicos

Pilar Sanz Cartagena
Servicio de Neurología. Hospital de Mataró.
Mataró (Barcelona).

Posibles nuevos tratamientos para la enfermedad de Parkinson

Comunicaciones presentadas en el XVIIIº WFN Congreso Mundial sobre Parkinson disease and Related Disorders. Improving long-term outcome.

AGENDA DE CONGRESOS

EDITA: Línea de Comunicación

Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento

Sociedad Española de Neurología

Por fin llega la tetrabenazina a España

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

NIT 06-04-09

ucb CNS
Innovation, Inspired by patients.

REVISTA ESPAÑOLA DE
TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Director
Luis Javier López del Val
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Comité editorial

Miquel Aguilar Barberà	Hospital Mútua de 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

Línea de Comunicación

C/ Concha Espina, 8 - 1º Dcha. 28036 Madrid. Teléfono: 91 411 00 32 - Fax: 91 411 01 46
E-mail: informacion@lineadecomunicacion.com
Depósito Legal: M-13448-2006 - ISSN: 1886-2268 - © 2009

VOLUMEN II – NÚMERO 4 – DICIEMBRE DE 2009

REVISTA ESPAÑOLA DE
TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

SUMARIO

Perspectiva: reprogramación y células madre pluripotentes en el desarrollo de terapias para la enfermedad de Parkinson
Rosario Sánchez-Pernaute
Laboratorio de células madre y neuroreparación. Fundación Inbiomed. Donostia-San Sebastián. 6

Pautas de rehabilitación en la enfermedad de Parkinson
E. Roldán Gerschcovich, M. de la Fuente, M. Merello
Departamento de Neurología Cognitiva. Departamento de Movimientos Anormales. Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea - FLENI. Buenos Aires (Argentina). 10

Distonías ocupacionales en músicos
Pilar Sanz Cartagena
Servicio de Neurología. Hospital de Mataró. Mataró (Barcelona). 26

Posibles nuevos tratamientos para la enfermedad de Parkinson
Comunicaciones presentadas en el XVIIIº WFN Congreso Mundial sobre Parkinson disease and Related Disorders. Improving long-term outcome. 30

AGENDA DE CONGRESOS 32

Nos vemos en Candanchú

Luis Javier López del Val

Queridos colegas: con este número finaliza el intenso año 2009, y por supuesto ya está en marcha la redacción del número 5 de nuestra Revista. Pero hasta que ese próximo número llegue a vuestras manos creo que debo hacer un resumen de lo acontecido en los últimos meses.

En este tiempo, sin duda, merece la pena recordar que en el mes de octubre tuvo lugar el II° Congreso Iberoamericano sobre Enfermedad de Parkinson, dirigido por los doctores Luquin (España), Consentino (Perú) y Micheli (Argentina), que contó con la asistencia y participación de un nutrido grupo de neurólogos españoles y en el que se revisaron aspectos de la etiopatogenia, diagnóstico, clínica, progresión y complicaciones relacionadas con el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. Y se presentaron una serie de interesantísimos casos de encrucijada diagnóstica y terapéutica en la enfermedad.

Tan sólo un mes después tenía lugar la LXI Reunión Anual de nuestra Sociedad en Barcelona, los días 17 al 21 de noviembre. Y dentro de las actividades del GETM, el día 17 se dedicó en una primera parte a la realización de una puesta al día para Residentes en Trastornos del Movimiento (urgencias, trastornos del movimiento psicógenos, síndrome de Tourette y síndromes tardíos). Mientras que la segunda parte se dedicó monográficamente a las coreas; finalizando la parte científica de la reunión con la conferencia Cotzias, que este año nos pronunció Justo García de Yébenes, y que resultó, como siempre, muy interesante y amena.

Y casi ya finalizando el año ha tenido lugar en Miami Beach (Florida. USA), durante los días 13 al 16 de diciembre, el XVIII° WFN Congreso Mundial sobre Parkinson disease and Related Disorders. Improving long-term outcome, que contó con la inscripción y asistencia de 86 neurólogos españoles y en la que, por primera vez, una de las ponencias se desarrolló totalmente en español, por iniciativa del Dr. Raúl de la Fuente. Las jornadas mostraron un alto nivel científico y fuimos emplazados a su clausura, para asistir al XIX° WFN Congreso Mundial que se celebrará en Shangai en el año 2011.

Y hasta aquí el resumen de las principales noticias científicas ocurridas en estos meses. En las páginas siguientes de este número os invito a revisar algunas de las aportaciones que los diferentes autores realizaron en Miami, sobre todo relacionadas con posibles nuevos fármacos en la EP. Y antes de finalizar quiero recordaros que del 13 al 16 de abril del 2010 tendrá lugar en Candanchú (Huesca) el XXV° Seminario Nacional Neurológico de Invierno, donde de nuevo nuestro GETM tendrá una importante, interesante y estimulante participación.

Un saludo a todos y os esperamos en Candanchú.

Perspectiva: reprogramación y células madre pluripotentes en el desarrollo de terapias para la enfermedad de Parkinson

Rosario Sánchez-Pernaute
Laboratorio de células madre y neuroreparación.
Fundación Inbiomed.
Donostia-San Sebastián.

RESUMEN. El desarrollo de terapias capaces de detener, revertir o ralentizar el curso inexorable de las enfermedades neurodegenerativas está condicionado por el desconocimiento de los mecanismos patogénicos subyacentes y la ausencia de modelos predictivos. La investigación con células madre pluripotentes humanas aspira a facilitar el avance de nuevas terapias racionales para estas enfermedades, generando el conocimiento básico necesario para proceder secuencialmente a la identificación de dianas terapéuticas y de moléculas capaces de interrumpir o atenuar la progresión del proceso degenerativo.
Palabras clave: reprogramación, células madre humanas, neurodegeneración, terapias.

ABSTRACT. The development of disease-modifying therapies for neurodegenerative disorders is greatly impeded by our lack of understanding of underlying pathogenic mechanisms and by the absence of predictive models. Research using human pluripotent stem cells aims to facilitate the development of new, rational therapies, by generating the mechanistic insight needed to identify novel therapeutic targets and molecules able to affect the progression of the degenerative process.
Key words: reprogramming, human stem cells, neurodegeneration, therapy.

Correspondencia
Rosario Sánchez-Pernaute
Laboratorio de células madre y neuroreparación – Fundación Inbiomed
Paseo Miketelegi, 61 – 20009 Donostia-San Sebastián
Teléfono: 943 309 064 – Fax: 943 308 222
E-mail: rpernaute@inbiomed.org

En la enfermedad de Parkinson, al igual que sucede en la mayoría de enfermedades degenerativas, nuestro desconocimiento de los mecanismos patogénicos y la ausencia de modelos predictivos hace muy difícil el desarrollo de terapias capaces de modificar el curso de la enfermedad. En la enfermedad de Parkinson contamos con numerosas opciones terapéuticas eficaces para el control de los síntomas, en especial de los síntomas motores, y en particular en los estadios iniciales de la enfermedad; incluso, es posible que algunas de estas medidas sintomáticas que utilizamos de forma rutinaria tengan un efecto neuroprotector.

Sin embargo, debido a la falta de marcadores válidos del inicio y progresión de la enfermedad y de modelos adecuados, la metodología utilizada para objetivar los posibles efectos protectores, por ejemplo de los inhibidores de la monoamino-oxidasa o de diversos agonistas dopaminérgicos, ha sido frecuentemente inadecuada[1], y los numerosos estudios de neuroprotección publicados hasta la fecha se pueden considerar poco o nada concluyentes[2].

En los últimos años se han identificado varias mutaciones implicadas en formas monogénicas de la enfermedad (5-10% de los pacientes), y se han descrito 13 loci, PARK 1-13[3]. En algunos de estos casos, la pérdida de función del producto del gen mutado -o, con menor certidumbre, una ganancia de función patológica- ha permitido definir la etiología de algunas formas familiares de forma precisa.

El hallazgo de la mutación en el gen de la alfa-sinucleína (SNCA) en 1997 presagiaba, en palabras de Polymeropoulos, un "rápido avance en el conocimiento detallado de la fisiopatología de la enfermedad"[4]. Desafortunadamente, la identificación de mutaciones en genes patogénicos y asociados ha sido en este sentido decepcionante.

Aunque parece probable que mutaciones en los genes de la kinasa mitocondrial inducida por Pten, PINK1, de la SNCA y de la dardarina (LRRK2) estén relacionados con las formas no familiares[5], y algunas variantes, como polimorfismos en SNCA y LRRK2, se perfilan como fac-

tores de susceptibilidad genética[6], el avance en la comprensión de los mecanismos patógenicos ha sido francamente muy limitado. No se han encontrado las claves tan esperadas para descifrar la vulnerabilidad selectiva de las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas (por ejemplo, un patrón de expresión de RNA o proteína característico o correlacionado con las poblaciones más vulnerables) ni los factores que perpetúan y favorecen la progresión de la enfermedad. Aun así, es alentadora la convergencia de algunos de estos genes con rutas previamente identificadas en estudios patólogicos moleculares y bioquímicos, tanto en pacientes con enfermedad de Parkinson esporádica como en síndromes parkinsonianos tóxicos (por MPTP, pesticidas, manganeso), principalmente a nivel de vías mitocondriales y estrés oxidativo[7].

Los principales obstáculos para el desarrollo de terapias capaces de detener, revertir o ralentizar el curso inexorable de las enfermedades degenerativas son el desconocimiento de los mecanismos patogénicos subyacentes y la ausencia de modelos predictivos, tanto celulares como animales, en los cuales aspectos críticos de este tipo de enfermedades humanas, como puede ser el efecto de la edad o el envejecimiento, son difíciles de reproducir.

La derivación de líneas de células madre embrionarias (ES) humanas a partir del blastocisto[8] y en los últimos dos años mediante la expresión exógena de factores de pluripotencia en células somáticas[9, 10] (iPS) nos ha brindado nuevas herramientas.

La investigación con células madre pluripotentes humanas aspira a posibilitar el desarrollo de estrategias racionales para el tratamiento de estas enfermedades, generando el conocimiento necesario sobre los procesos patológicos para proceder secuencialmente a la identificación de nuevas dianas terapéuticas y de fármacos capaces de interrumpir o atenuar el proceso degenerativo.

Las células madre humanas embrionarias y reprogramadas pluripotentes nos permiten estudiar el desarrollo normal y anormal de las neuronas, aisladas o en el contexto de poblaciones relevantes, estudiar los factores y rutas de supervivencia y de vulnerabilidad y muerte celular *in vitro* y quizás diseñar modelos predictivos para el desarrollo y la validación de nuevos fármacos, capaces de actuar sobre la progresión de la enfermedad y restablecer la función comprometida. Además, es posible, a partir de estas células pluripotentes reprogramadas, obtener poblaciones neuronales adecuadas para el transplante en determinadas condiciones.

Reprogramación somática mediante factores definidos

La dotación genética de todas las células de un organismo adulto es esencialmente idéntica. Es la expresión diferencial de ciertos grupos de genes la que diferencia unas células de otras. La reprogramación consiste en borrar las marcas epigenéticas específicas de un linaje y reactivar la expresión de los genes que permiten la autorenovación y devuelven a la célula a un estado pluripotente. El proceso de reprogramación de células maduras terminalmente diferenciadas se realiza de forma rápida y eficiente mediante el transplante nuclear en el ooplasma de un óvulo enucleado, no fertilizado (transplante o transferencia somática nuclear, SCNT, clonación terapéutica).

Estos experimentos, que comenzaron con el transplante nuclear en ranas en los años 50 y 60[11, 12] y culminaron en la clonación de la oveja Dolly en 1996[13], demostraron de forma inequívoca que el silenciamiento de ciertos genes, establecido durante el proceso de diferenciación, es estable pero *no irreversible*. La reprogramación de células somáticas maduras se puede inducir también mediante la fusión con células pluripotentes, como las células de embriocarcinoma[14], las células madre embrionarias[15] o el zigoto[16], aunque en todos estos casos las células generadas son tetraploides, por lo cual estos experimentos tienen un mayor interés conceptual -en el estudio de los mecanismos de reprogramación y sus agentes efectores- que práctico.

Basándose en la hipótesis de que los factores que inducen el estado pluripotente deben expresarse de forma diferencial en las células diferenciadas y en las células madre embrionarias, Takahashi y Yamanaka[10] seleccionaron 24 factores candidatos y utilizando vectores retrovirales los sobre-expresaron en fibroblastos; ninguno de los factores expresado en solitario generó colonias de células madre pluripotentes, pero la expresión conjunta de todos los factores dio lugar a la generación de algunas colonias similares a las colonias de células madre embrionarias. La eliminación secuencial de factores les condujo a la definición de un grupo de 4 factores suficientes para inducir la reprogramación, Oct4, Sox2, c-Myc y Klf4[10], que ya se conocen como "factores Yamanaka". Con esta estrategia, la expresión forzada de los factores Oct4, Sox2, cMyc y Klf4 mediante vectores virales en células somáticas maduras, terminalmente diferenciadas o no, es capaz de inducir la activación de una serie de factores endógenos que controlan el circuito de pluripotencia (Oct4, Sox2, Nanog..), borrar las

marcas epigenéticas, metilación, *imprinting*, inactivación del X, acortamiento de telómeros, etc. y devolver la célula a un estado indiferenciado y pluripotente en el cual, además, los transgenes son activamente silenciados.

La reprogramación se puede inducir mediante otras combinaciones de factores[17] utilizando Lin28, una proteína que bloquea la maduración de los microRNAs de la familia let-7 en células madre embrionarias y en algunos tumores[18] y Nanog, una proteína indispensable para el control de la pluripotencia[19, 20]. Algunos de los factores inicialmente empleados por Yamanaka son dispensables para inducir la reprogramación de células que ya los expresen en condiciones basales, por ejemplo, Sox2 en las células madre neurales[21] (en las cuales además la expresión endógena de n-myc puede remplazar a c-myc). Además, la adición de moléculas con efecto sobre la metilación del DNA y estructura de la cromatina, como el ácido valproico (VPA), los inhibidores de las Rho kinasas y los inhibidores de la vía activin/TGF beta, son capaces de aumentar la eficiencia de reprogramación y sustituir a algunos de los factores (el único que hasta el momento parece indispensable es Oct4). Asimismo, y en relación con las vías de pluripotencia activadas en tumores, la eliminación del gen p53 (supresor tumoral) facilita la reprogramación[22], aunque la estabilidad y la aplicabilidad de estas líneas es cuestionable.

Como la manipulación genética necesaria para sobreexpresar los factores de pluripotencia podría hacer a las células derivadas de iPS menos favorables para el desarrollo de terapias en medicina regenerativa (riesgo de mutagénesis, reactivación de transgenes, etc.) se han diseñado diversas estrategias para eliminar la inserción de genoma viral, por ejemplo utilizando colas de poliargininas para dirigir la internalización directamente de las proteínas[23, 24]; aunque a priori es la forma más segura, por el momento la eficiencia de esta técnica es extremadamente baja; vectores escindibles[25] y plásmidos y vectores no integrativos, entre otras.

En la actualidad se han obtenido mediante reprogramación viral numerosas líneas pluripotentes humanas, que están disponibles para investigación (previo informe favorable de la Comisión de Seguimiento y Control de la Donación y Utilización de Células y Tejidos Humanos del Instituto Carlos III, Subdirección General de Terapia Celular y Medicina Regenerativa). Rápidamente se han derivado líneas a partir de células de pacientes, incluidos pacientes con enfermedad de Parkinson[26], pero sólo en algunos casos concretos de enfermedades con alteración genética conocida se ha descrito la presencia de un fenotipo patológico, bien en las células madre pluripotentes o en su progenie diferenciada[27, 28], y se han utilizado para evaluar la eficacia de moléculas con potencial terapéutico[27].

En general, hay que considerar que las células reprogramadas sólo conservan las alteraciones genómicas del individuo del que proceden, ya que el proceso de la reprogramación borra las alteraciones epigenéticas, siendo, por tanto, las iPS (en principio) poco adecuadas para el estudio de aquellas enfermedades cuya causa genética no esté definida. Aun así, la posibilidad de estudiar en detalle la diferenciación, supervivencia y respuesta a agentes nocivos de las neuronas derivadas de líneas de pacientes parkinsonianos con mutaciones en los genes PARK conocidos, en comparación con formas esporádicas e individuos no afectos aparece ciertamente prometedora.

Por último, una consideración ética: Las iPS y las ES son muy similares, si no idénticas, con respecto a su potencialidad. Las iPS murinas, al igual que las ES murinas son capaces de generar embriones viables mediante complementación tetraploide[29-31]. Esto puede suponer quizás un dilema ético para aquellos individuos que se han opuesto a la investigación con células madre embrionarias humanas en base a su potencialidad -un embrión viable, un ser humano- y sin embargo han acogido las células reprogramadas humanas (idéntica potencialidad) como moralmente aceptables[32].

Bibliografía

- 1.- Marras C, Lang AE. Outcome measures for clinical trials in Parkinson's disease: achievements and shortcomings. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 985-993.
- 2.- Olanow CW, Kieburtz K, Schapira AH. Why have we failed to achieve neuroprotection in Parkinson's disease? *Ann Neurol* 2008; 64 Suppl 2: S101-110.
- 3.- Belin AC, Westerlund M. Parkinson's disease: a genetic perspective. *FEBS J* 2008; 275: 1377-1383.
- 4.- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, *et al.* Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045-2047.
- 5.- Gasser T. Molecular pathogenesis of Parkinson

disease: insights from genetic studies. *Expert Rev Mol Med* 2009; 11:e22.

- 6.- Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet* 2009; 18: R48-59.
- 7.- Abou-Sleiman PM, Muqit MM, Wood NW. Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 207-219.
- 8.- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, *et al.* Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 1998; 282: 1145-1147.
- 9.- Takahashi K, Okita K, Nakagawa M, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures. *Nat Protoc* 2007; 2: 3081-3089.
- 10.- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126: 663-676.
- 11.- Briggs R, King TJ. Transplantation of Living Nuclei From Blastula Cells into Enucleated Frogs' Eggs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1952; 38: 455-463.
- 12.- Gurdon JB. Adult frogs derived from the nuclei of single somatic cells. *Dev Biol* 1962; 4: 256-273.
- 13.- Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, *et al.* Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 1997; 385: 810-813.
- 14.- Miller RA, Ruddle FH. Pluripotent teratocarcinoma-thymus somatic cell hybrids. *Cell* 1976; 9: 45-55.
- 15.- Cowan CA, Atienza J, Melton DA, Eggan K. Nuclear reprogramming of somatic cells after fusion with human embryonic stem cells. *Science* 2005; 309: 1369-1373.
- 16.- Egli D, Rosains J, Birkhoff G, Eggan K. Developmental reprogramming after chromosome transfer into mitotic mouse zygotes. *Nature* 2007; 447: 679-685.
- 17.- Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, *et al.* Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007; 318: 1917-1920.
- 18.- Viswanathan SR, Daley GQ, Gregory RI. Selective blockade of microRNA processing by Lin28. *Science* 2008; 320: 97-100.
- 19.- Chambers I, Colby D, Robertson M, *et al.* Functional expression cloning of Nanog, a pluripotency sustaining factor in embryonic stem cells. *Cell* 2003; 113: 643-655.
- 20.- Mitsui K, Tokuzawa Y, Itoh H, *et al.* The homeoprotein Nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast and ES cells. *Cell* 2003; 113: 631-642.
- 21.- Kim JB, Zaehres H, Wu G, *et al.* Pluripotent stem cells induced from adult neural stem cells by reprogramming with two factors. *Nature* 2008; 454: 646-650.
- 22.- Kawamura T, Suzuki J, Wang YV, *et al.* Linking the p53 tumour suppressor pathway to somatic cell reprogramming. *Nature* 2009; 460: 1140-1144.
- 23.- Kim D, Kim CH, Moon JI, *et al.* Generation of human induced pluripotent stem cells by direct delivery of reprogramming proteins. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 472-476.
- 24.- Zhou H, Wu S, Joo JY, *et al.* Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant proteins. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 381-384.
- 25.- Soldner F, Hockemeyer D, Beard C, *et al.* Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells free of viral reprogramming factors. *Cell* 2009; 136: 964-977.
- 26.- Park IH, Arora N, Huo H, *et al.* Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell* 2008; 134: 877-886.
- 27.- Lee G, Papapetrou EP, Kim H, *et al.* Modelling pathogenesis and treatment of familial dysautonomia using patient-specific iPSCs. *Nature* 2009; 461: 402-406.
- 28.- Raya A, Rodriguez-Piza I, Guenechea G, *et al.* Disease-corrected haematopoietic progenitors from Fanconi anaemia induced pluripotent stem cells. *Nature* 2009; 460: 53-59.
- 29.- Boland MJ, Hazen JL, Nazor KL, *et al.* Adult mice generated from induced pluripotent stem cells. *Nature* 2009; 461: 91-94.
- 30.- Zhao XY, Li W, Lv Z, *et al.* iPS cells produce viable mice through tetraploid complementation. *Nature* 2009; 461: 86-90.
- 31.- Kang L, Wang J, Zhang Y, *et al.* iPS cells can support full-term development of tetraploid blastocyst-complemented embryos. *Cell Stem Cell* 2009; 5: 135-138.
- 32.- Devolder K. To be, or not to be? Are induced pluripotent stem cells potential babies, and does it matter? *EMBO Rep* 2009; 10: 1285-1287.

Pautas de rehabilitación en la enfermedad de Parkinson

E. Roldán Gerschcovich,
M. de la Fuente,
M. Merello
Departamento de Neurología Cognitiva.
Departamento de Movimientos Anormales.
Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea - FLENI. Buenos Aires (Argentina).

RESUMEN. La enfermedad de Parkinson (EP) es una de las patologías neurológicas más frecuentes y causa común de discapacidad. Las terapias no farmacológicas son eficaces frente a ciertos aspectos de la enfermedad, otorgando mayor funcionalidad. En la presente revisión definiremos varios recursos de asistencia a los pacientes con EP, los profesionales de la salud involucrados y el tipo de asistencia, proporcionando estrategias para controlar manifestaciones y reducir discapacidad. Estas terapias se denominan adjuntas o complementarias porque son adicionales al tratamiento estándar con medicamentos específicos antiparkinsonianos o cirugía.
Palabras clave: Parkinson, rehabilitacion, terapia física, manifestaciones motoras.

ABSTRACT. Parkinson's disease (PD) is one of the most frequent neurological disorder and common cause of disability. There are non pharmacological therapies that are effective against disease traits, which aims to provide as much functionality to the patient. In this description, we define several sources to assist PD patients, health professionals and the kind of assistance they provide, in order to detect, control and reduce disability. These therapies are called complementary because they are additional to standard treatments with specific anti-Parkinson drugs or surgery.
Key words: Parkinson´s disease, rehabilitation, physcal therapy, motor symptoms.

Correspondencia
Eliana Roldán Gerschcovich
Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea - FLENI
Juramento 1532 - PB C. Capital Federal. Buenos Aires, Argentina (1428)
E-mail: eneurociencias@gmail.com

Apesar de los avances experimentados en relación al tratamiento farmacológico en la enfermedad de Parkinson (EP), los tratamientos no farmacológicos son reconocidos como terapias claramente eficaces frente a ciertos rasgos de la enfermedad.

La finalidad de la rehabilitación es otorgar el mayor confort posible al paciente con EP, y aunque típicamente fue asociada a estadios más avanzados, en la actualidad se dispone de evidencia vinculada a su implementación en estadios precoces de la enfermedad[1-3].

Aunque adultos jóvenes pueden padecer la EP, la misma es habitualmente una patología de la edad avanzada, el aumento progresivo de la expectativa de vida genera un aumento en la incidencia de personas que desarrollan la enfermedad.

Es de fundamental importancia el realizar una valoración adecuada del cuadro para definir los requerimientos de medidas adicionales, farmacológicas y no farmacológicas, especialmente si se tiene en cuenta que los principales factores que influyen en la calidad de vida del paciente son la depresión, la incapacidad motora, los trastornos posturales, las alteraciones del sueño y el compromiso cognitivo[4-5].

Los avances terapéuticos relacionados con estos tratamientos son paliativos: diferir la progresión de la enfermedad, prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida.

La evaluación de la discapacidad de las patologías neurológicas crónicas no es estática, varía en el tiempo y de acuerdo al método de valoración. En la EP la pérdida de la independencia es progresiva, lo cual tiene implicancias positivas y negativas. Por un lado, permite realizar adaptaciones graduales, tanto prácticas como emocionales, a medida que se produce el cambio; pero por el otro lado, está la perspectiva futura de creciente dependencia conocida por el paciente y su entorno, relacionada con los procesos de deficiencia, discapacidad e invalidez[6].

Conforme pasa el tiempo, el foco de atención debe desplazarse de la patología hacia la discapacidad. Por lo que se pasa de síntomas y signos a capacidades y habilidades. La discapacidad no es consecuencia directa de la enfermedad, sino, en gran parte, del medio en el cual se encuentra discapacitado el individuo. Es por ello que la discapacidad debe ser evaluada en rela-

ción al medio. El prejuicio social, las restricciones y regulaciones legales y determinados aspectos del entorno pueden magnificar, o incluso originar un impedimento. De hecho, muchos lugares públicos no están preparados para individuos con discapacidades, lo cual crea impedimentos e invalidez al paciente.

Es fundamental determinar el grado de deterioro y discapacidad del individuo en su valoración, pero aún más el analizar el grado de invalidez vinculado a las circunstancias vitales del individuo (edad, estado civil, trabajo, seguridad económica), la situación física y social en la que vive (casa o departamento, con o sin ascensor, acceso a silla de ruedas, compañía, apoyo social) y sus características personales (nivel de autoestima, necesidades, objetivos, motivaciones) para limitar impedimentos que generen un grado mayor de invalidez.

La responsabilidad del equipo de atención del paciente es informar al paciente y su familia sobre el diagnóstico y las posibilidades de su evolución, asesorar sobre necesidades de cuidado y cambios del medio en donde se encuentra el paciente, informar en relación a los recursos disponibles y aspectos legales, procesos intercurrentes en la enfermedad y apoyo psicológico del paciente y de familiares, para que cada uno de ellos pueda tomar conciencia de la realidad, prevenir ansiedad y depresión y mantener el equilibrio emocional. Todo ello le ofrece al individuo los recursos necesarios para enfrentar los desafíos y alcanzar la mejor calidad de vida posible[7], afianzándose en el bienestar físico y psíquico[4].

Es fundamental el reconocer que el modo de vida de cada paciente repercute en la forma de afrontar la enfermedad. La moderna rehabilitación se orienta más que a la inserción laboral, hacia la integración social[8].

Por ello se intenta que el paciente se implique en su entorno en tareas gratificantes.

Objetivos del tratamiento de rehabilitación

Los objetivos del tratamiento de rehabilitación se pueden ver en la Tabla I.

Entre las manifestaciones que deben considerarse como factores a ser manejados dentro de un programa de rehabilitación integral se encuentran[9]:

- Alteraciones posturales, del equilibrio y de la marcha.
- Rigidez y presencia de contracturas musculares.
- Temblor y bradicinesia.
- Alteraciones respiratorias.
- Trastornos del lenguaje.
- Alteraciones cognitivas.
- Depresión.
- Dolor.
- Disfagia.
- Trastornos gastrointestinales.
- Disfunción sexual.
- Trastornos urinarios.

TABLA I — **Objetivos del tratamiento de rehabilitación**

- Atender la situación particular del paciente en su estilo de vida, con los sistemas de soporte disponibles.
- Reforzar las habilidades y valores positivos residuales.
- Adaptar el entorno para minimizar en lo posible la incapacidad.
- Compensar al máximo los déficits sensoriales.
- Reconocer y afianzar las ayudas y los apoyos psicológicos.
- Hacer participar a la familia y cuidadores.
- Disminuir la ansiedad.
- Facilitar y promover la interacción del paciente con el entorno físico y humano.

Es importante recalcar que las intervenciones son más eficaces en estadios más tempranos, requiriendo conductas de diagnóstico y manejo terapéutico precoces.

Todos estos recursos pueden ayudar a aliviar los síntomas y retrasar la discapacidad o el impedimento. Estas terapias se denominan adjuntas o complementarias porque son adicionales al tratamiento estándar con medicamentos específicos antiparkinsonianos o cirugía[10].

Terapia ocupacional

La actividad a desarrollar por el terapeuta ocupacional tiene como objetivo reducir la discapacidad y el impedimento producido por la enfermedad, mejorando la movilidad y las habilidades motoras del individuo, así como sus posibilidades de desempeñar actividades de la vida diaria incluyendo el trabajo[4-11].

La valoración que realiza el terapeuta ocupacional incluirá habilidades físicas, sensoperceptuales, cognitivas, psicosociales, y actividades de la vida diaria.

La regla básica de esta terapia es la de trabajar en equipo para obtener la más amplia información posible y así desarrollar un programa adecuado a las necesidades del paciente y su familia. Una valoración detallada de la situación clínica es tan útil como un buen diagnóstico de la enfermedad.

En función de las observaciones y valoración se recomendará el uso de determinadas ayudas o equipamientos, la realización de ciertas reformas en el sitio de vivienda, educando en función de la discapacidad y enseñando formas de efectuar determinadas actividades.

TABLA II	Objetivos de la terapia ocupacional
- Adaptar el entorno para minimizar en lo posible la incapacidad. - Compensar al máximo los déficits sensoriales. - Facilitar y promover la interacción del paciente con el entorno físico y humano. - Atender la situación particular del paciente en su estilo de vida y con los sistemas de soporte disponibles.	

Es importante subrayar que se deben obtener y utilizar las ayudas en el momento apropiado, y que el asesoramiento por el terapeuta ocupacional debe ser regular, para mantener una adaptación a la evolución de la enfermedad valorando la necesidad de readaptación de utensillos y equipamientos.

Las expectativas que se pondrán en juego han de ser realistas, ajustadas a la valoración de la situación particular, a fin de evitar frustraciones, tanto del paciente como de su entorno, y del propio personal del equipo de salud.

Se debe establecer asesoramiento en relación al cuidado del paciente, abarcando las actividades de la vida diaria: vestido, aseo e higiene y alimentación. Los objetivos básicos se centran en mantener la autonomía del paciente, preservar la funcionalidad y conservar la calidad de vida[7], reduciendo con ello los riesgos de accidentes, facilitando las actividades de la vida diaria (AVD) y detectando barreras limitantes. La valoración de las AVD normalmente se realiza visitando al individuo en su domicilio para así determinar necesidades específicas, en el contexto donde se desarrolla.

Objetivos de la terapia ocupacional

Los objetivos de la terapia ocupacional se describen en la Tabla II.

Primeras etapas

En las primeras etapas de la enfermedad, las actividades cotidianas prácticamente no están afectadas, algunas tareas requieren ser realizadas en mayor tiempo, pero se conserva el nivel de independencia. El grado de dificultades en AVD dependerá del tipo de síntomas presentes. Por ejemplo, en los pacientes que presenten una progresión inicial unilateral mayor, y la misma es del lado derecho en una persona diestra, se verán más comprometidas las capacidades manuales, sobre todo la escritura.

Progresión de la enfermedad

Al progresar la enfermedad se requiere más tiempo y esfuerzo para realizar una misma actividad, existen limitaciones en el vestido, para cambiar de posición o para entrar y salir de distintos sitios, y aparecen riesgos al realizar actividades potencialmente peligrosas, como cocinar.

Una forma inmediata de minimizar los efectos de los síntomas de la EP sobre las AVD es simplemente tomarse más tiempo para hacer las cosas. La presión que ejerce el intentar hacer las cosas rápidamente empeora los síntomas y finalmente aumenta la demora. Es necesario, para ello, planificar las cosas con tiempo, calma y serenidad, lo cual implica el iniciar las actividades de rutina diaria, aseo y vestido antes de lo habitual o planificando una demora adicional o interferencias con las actividades de los demás individuos de la familia o convivientes. También es fundamental el elegir, para realizar las actividades, los mejores momentos, sobre todo en pacientes más avanzados que presentan fluctuaciones de sus manifestaciones clínicas, lo cual implica dificultades diferentes para efectuar una tarea de rutina.

Muchos pacientes presentan como mejor momento del día el inmediatamente posterior al levantarse por la mañana, lo cual suele denominarse como "beneficio del sueño", y suele coincidir con la rutina del aseo y vestido. Los momentos malos y buenos del día (que se corresponden con periodos *off* y *on*) pueden ser utilizados para pautas de funcionamiento, sobre todo si se conoce su expresión en el transcurso del día, si son "predecibles", intentando sacar un máximo partido de los estados *on* y reduciendo las actividades en los periodos *off*.

Se pueden tomar diversas actitudes en relación a las dificultades que se van manifestando, como el ducharse en vez del baño de inmersión, o el cambiar los botones y cierres por velcro (abrojo), colocar barandas en sitios clave de paso o en el baño.

En casos más avanzados, la pérdida de autonomía en los hábitos de higiene y la posible aparición de incontinencia puede obligar a realizar un aseo matutino, que generalmente comenzará por una ducha o un baño, realizando durante el transcurso del día lavados de manos y de rostro cuando sea necesario. La ejecución de estas tareas básicas refuerza de modo adicional algunas terapias ocupacionales, como la estimulación sensorial y la coordinación motriz, afirmando, además, la autoestima.

Existen numerosas opciones que dependen de las dificultades puntuales. En casos de temblor incapacitante se pueden utilizar para la bebida termos con sorbetes para beber, teléfonos de botones grandes y con memorias para almacenar números más habituales, cambiar la afeitadora de cuchillas por afeitadoras eléctricas, y otras soluciones similares que puedan ser necesarias.

Incontinencia

La incontinencia esfinteriana, al principio sólo leve, precisa vigilancia y acompañamiento periódico al baño. En estadios más avanzados será necesario el uso de pañales junto a la higiene puntual y oportunos cambios de ropa.

Vestido

Con el vestido, al principio requerirá vigilancia y asistencia menor, facilitando prendas fáciles de vestir, sencillas y holgadas, aunque en estadios más avanzados los pacientes podrían requerir asistencia completa para el vestir.

Alimentación

En relación a la alimentación, es fundamental reconocer que es una actividad diaria de considerable interés, ya que es relevante el mantener un estado nutricional óptimo en la enfermedad. En su inicio requerirá vigilancia y asistencia menor. Será fundamental el otorgar una alimentación blanda o semilíquida si existen problemas deglutorios; y en periodos avanzados, la ingesta requerirá de una asistencia total. El tema se desarrolla más ampliamente en la sección destinada a la nutrición.

En la Tabla III se exponen una serie de equipamientos y ayudas que pueden ser de utilidad; es importante analizar la necesidad de estos dispositivos para el futuro, de modo que el paciente y su familia tengan tiempo de mentalizarse sobre nuevos grados de discapacidad y de estar preparados para aceptar ayuda cuando sea necesario. De todas formas es importante no apresurar la instalación de todo tipo de equipamiento desde el inicio, ya que el proceso de evolución de la enfermedad no es predecible y puede no requerirse todo tipo de equipamiento para soporte, además de recalcar que si se adquieren antes de aparecer la discapacidad, es posible que el paciente deje de realizar actividades para las cuales esta aún capacitado, perdiendo auto-confianza y habilidades[6].

Se dispone de un amplio abanico de elementos que se pueden agrupar en varias áreas: actividades de aseo, vestido, cocina, dormitorio, movilidad y otros, que podemos observar en la Tabla III.

Se debe asesorar a la familia sobre cambios ambientales que permitan evitar la aparición de accidentes domésticos. Debe mantenerse la distribución de los muebles, eliminando lo accesorio, particularmente elementos frágiles o peligrosos. Las alfombras, en la medida de lo posible, deberán ser antideslizantes, y los pasillos y cuartos de baño deberán tener apoyos que favorezcan una segura movilidad y deambulación.

TABLA III — **Equipamientos y ayudas que pueden ser de utilidad en la tarapia ocupacional**

Baño y aseo personal	- Peldaños en la bañera. - Asiento en la bañera. - Esterilla antideslizante. - Plato de ducha. - Taburete. - Barandas. - Silla-retrete. - Afeitadora eléctrica. - Cepillo de dientes eléctrico.
Vestido	- Cierres velcro. - Cremalleras grandes. - Calzador de mango largo. - Zapatos sin cordones. - Ropa fácil de mudar y lavar.
Cocina	- Protección en los fogones u hornallas. - Abridores eléctricos. - Carritos. - Asa en los grifos. - Esterillas antideslizantes (para los utensillos).
Comida y bebida	- Recipientes con asa y pico. - Esterilla antideslizante (para platos y vasos). - Utensillos irrompibles. - Platos con reborde. - Cubiertos con mango grande.
Dormitorio	- Triángulo de cuerda para levantarse. - Alzas en las patas de las camas. - Ropa de cama satinada. - Camas con dispositivos electrónicos.
Marcha y movilidad	- Bastón. - Andador con ruedas y freno. - Sillas de ruedas.
Otras ayudas	- Sillas con brazos, y con respaldos altos. - Alzas en las sillas. - Asiento con mecanismo expulsor. - Teléfono con botones grandes y amplificador. - Teléfono de manos libres. - Papel pautado. - Máquina de escribir o computadora.

De: Jahanshahi M, MacCarty B. Una enfermedad crónica. In Parkinson's disease, A self-help guide for patients and their carers. Jahanshahi M, Marsden CD. 1998.

Caídas

En relación a las caídas, son manifestaciones frecuentes en el paciente con EP, con los riesgos que conllevan de fracturas y discapacidad[12]. La prevención es el agente terapéutico más eficaz. En los pacientes con mayores limitaciones, deben colocarse y bloquearse las barandas de la cama durante el sueño, utilizarse cubiertas especiales para evitar golpes con objetos filosos, elementos de sostén o asientos en las bañeras, como así también en inodoros.

Debido a la progresión de la rigidez y los trastornos consiguientes de la marcha y alteraciones posturales, los pacientes podrán llegar a requerir dispositivos adicionales, desde un bastón hasta una silla de ruedas.

TABLA IV	Objetivos de la fisioterapia
- Reducir la rigidez articular. - Incrementar el recorrido del movimiento articular. - Evitar la debilidad muscular. - Mejorar la postura y el equilibrio. - Rectificar la manera de caminar. - Educar sobre técnicas en situaciones de "congelación". - Facilitar la relajación. - Educar sobre técnicas para levantarse de una silla o de la cama. - Educar sobre técnicas para girar en la cama.	

Todas las actividades que puedan realizarse en función de sus limitaciones funcionales y su estilo de vida son razonables. Dentro de las actividades en grupo están los talleres vigilados, la estimulación sensorial, la terapia de validación y la musicoterapia[13-14].

El adaptarse a una crisis requiere un esfuerzo importante, los individuos presentan un amplio espectro de reacciones ante los acontecimientos adversos en la progresión de la enfermedad, y a medida que cada individuo va respondiendo a un acontecimiento limitante, aparece otro o cambia la naturaleza del primero. Por ello es importante el nivel de información que el paciente disponga, para desarrollar estrategias de enfrentamiento y reducir el impacto emocional y físico que representa la enfermedad[6].

En relación a lo expresado se introduce el término carga o peso del cuidador (*burden*), que se utiliza para comprender el nivel del impacto de un trastorno crónico. Se hacen distinciones entre los déficit y dificultades visibles o mensurables que tiene que afrontar una familia con un miembro que presente una enfermedad crónica discapacitante, lo que se llama *carga objetiva*, y el grado de trastorno o *carga subjetiva* que experimentan todos los miembros de una familia como consecuencia de las cargas objetivas que tienen que padecer[6]. Las cargas objetivas y subjetivas no siempre guardan entre sí una relación estrecha, lo cual nos confirma la importancia de las percepciones personales y las interpretaciones para determinar cuán importante es para cada individuo una determinada serie de circunstancias.

Los niveles de *carga subjetiva* derivados de AVD, las aspiraciones y expectativas pueden aumentar o reducir el nivel de *carga subjetiva*. Por ello, la necesidad de asistir al individuo y su familia para conseguir una reducción de la *carga subjetiva* (y con ello del nivel de angustia), y una reducción de la *carga objetiva*, a través de acciones que promuevan las habilidades físicas, sensoperceptuales, cognitivas, psicosociales, y actividades de la vida diaria.

En la actualidad, son pocos los estudios clínicos que valoran el impacto de la terapia física u ocupacional en el tratamiento de la EP, además de presentar diversos criterios de evaluación, lo cual hace difícil realizar revisiones y estudios comparativos de eficacia. Existe también diversidad en relación a la duración de los tratamientos, por lo que se requiere información sólida sobre terapéuticas a corto y largo plazo[15].

Kinesioterapia

Los pacientes con EP presentan una discapacidad progresiva. El impacto socioeconómico que ello supone para el paciente y sus familiares es considerable. La discapacidad y la pérdida de funciones neurológicas originan limitaciones para las actividades de la vida diaria (AVD) y el auto-cuidado, que pueden mejorarse con rehabilitación[4].

Junto con las limitaciones en la AVD y el auto-cuidado, la movilidad es probablemente el aspecto más significativamente afectado por la EP.

Por este motivo, una gran parte de las actuaciones tienen como objetivo el mantener la movilidad[16]. El objetivo del fisioterapeuta es el de evitar o reducir los problemas de índole músculo-esquelético, trabajando la movilidad, la potencia y el condicionamiento general del paciente.

Aunque lo habitual es la derivación al especialista fisioterapeuta cuando la discapacidad está desarrollada, se recomienda la derivación en fases iniciales para evitar que las deficiencias se transformen en problemas severos.

Aunque caminar es el aspecto más básico de la movilidad, existen numerosas acciones y comportamientos relacionados con el movimiento: inclinarse, tomar un objeto y poder utilizarlo, levantarse de una silla, cambiar de postura en la cama, poder movilizarse en un medio de transporte, bicicleta, silla de ruedas, un coche o en el transporte público.

Objetivos de la fisioterapia

Los objetivos de la fisioterapia se describen en la Tabla IV. Inicialmente se debe realizar una exploración sobre capacidades y limitaciones de cada individuo, incluyendo valoración de tono, postura, marcha y equilibrio, presencia de dolor y localización, para posteriormente realizar un plan de tratamiento individualizado, que contemple ejercicios y movilidad pasiva realizados por el fisioterapeuta, y ejercicios de movilidad activa realizados por el paciente.

Marcha

En relación a la marcha, las dificultades aparecen debido a la disminución en la longitud de paso, fatiga creciente, posturas en flexión distónica, problemas de equilibrio y fenómenos de congelamiento (*freezing*).

Se educa al paciente intentando dividir los movimientos de la marcha en pequeños fragmentos, para controlar más adecuadamente cada uno de ellos. Se enseña al paciente a fijar los talones en el suelo, reforzando la acción a base de pensar "primero los talones" al dar cada paso. Se busca conseguir una postura más erguida, manteniendo los hombros hacia atrás, para evitar con la postura típica en flexión el desplazamiento del centro de gravedad, los tropiezos, la marcha acelerada y las caídas. El ampliar la base de sustentación ayuda a mantener la estabilidad.

Postura

En relación a la postura, el fisioterapeuta aconsejará formas de mejorarla, tanto de pie como sentado. El visualizarse en un espejo ayuda a realizar correcciones. Se aconseja colocarse en la pared, con talones, hombros y nuca en contacto directo con la misma. Se recomiendan sillas con respaldo recto y con almohadones para mayor comodidad.

Caídas

Otro problema importante en los pacientes con EP son las caídas, que se producen por las dificultades de la marcha descritas antes y asociados a la falta de reflejos propio de la enfermedad, constituyendo un problema y un peligro real con riesgo de accidentes. Es importante, primero, descartar que las caídas se deban a alteraciones de la tensión arterial (hipotensión postural), sobre todo si son por la mañana al levantarse de la cama, o después de una comida. Descartando esto último, se recomiendan zapatos cómodos, flexibles, y el uso de elementos de sostén, bastón, andador u otros.

El miedo a caer, aunque no haya habido caída previa, produce un temor en el paciente, que puede llegar a no querer caminar o a permanecer en su casa sin salir, lo cual produce un mayor aislamiento físico y emocional, y consecuentemente a una mayor pérdida de la movilidad.

Los pacientes que tienen problemas de estabilidad en los giros deben aprender a hacerlo lentamente en un amplio semicírculo, levantando los pies e intentando alargar cada paso.

Para ayudar a superar los episodios de "congelamiento" se debe insistir en el apoyo de los talones y mantener una postura erguida. Es frecuente evidenciar una mejoría al ejecutar maniobras, como el caminar sobre una línea recta longitudinal o bien líneas transversales, como sendas peatonales, tanto reales como imaginarias, así como también el marcar el paso con la voz o con un sonido, fenómenos conocidos como "pistas" o "claves". Sin embargo, su aplicación en programas de rehabilitación específicos está aún en etapa de desarrollo. En una revisión de Nieuboer, se presentan los trials en los cuales el uso de claves mejoran la funcionalidad del paciente, los problemas motores que mejoran con dichas pistas y ejemplos prácticos del uso de claves para su aplicación[17].

Para levantarse de una silla, es adecuado que la misma sea alta, que tenga apoya-brazos, con un respaldo alto y firme. Para levantarse, el individuo debe colocarse hacia delante, manteniendo los pies lo más atrás posible, y cargar el peso del cuerpo hacia delante, ayudando a levantarse con los brazos.

Girar en la cama puede simplificarse si se mantienen las plantas de los pies apoyados en la cama, con las rodillas flexionadas, volviendo el cuello y los brazos extendidos hacia un lado, lo que permitiría flexionar la cadera lo suficiente para girar hacia el lado deseado, utilizando los brazos para completar el movimiento. Los ejercicios de rotación del tronco, tanto en posición de pie como sentado o acostado, pueden colaborar con el aprendizaje para girar con mayor facilidad en la cama.

La fisioterapia intenta mejorar el rendimiento funcional del individuo en sus AVD; por ello se recomiendan una serie de ejercicios que, asociados a los que se realizan en el medio hospitalario, pueden efectuarse en forma regular en casa, incluyendo ejercicios de relajación y elongación, respiración, ejercicios de movilidad de cabeza y cuello, espalda, brazos y piernas. Se recomienda realizarlos durante 10 a 20 minutos, una a dos veces por día.

Se recomienda el repasar y ensayar mentalmente el movimiento antes de efectuarse, poner atención en cada movimiento mientras se ejecuta, recitar en voz alta la acción mientras se realiza, lo cual centra la atención en lo que se está realizando. Debe evitarse hacer dos cosas al mismo tiempo, ya que pueden verse demoradas ambas acciones o mal ejecutadas, con riesgo de caídas o pérdida de equilibrio si el sujeto se encuentra caminando.

Es también recomendable el realizar paseos diarios, aunque sean cortos. Los pacientes que realizaban deportes deben mantenerlos en la medida que les sea posible y no signifiquen un riesgo. En algunos casos se beneficia el paciente de ejercitación y rehabilitación en el agua.

El fisioterapeuta también debe enseñar al cuidador cómo levantar al paciente de una silla o de la cama sin que represente una sobrecarga o un riesgo de daño de músculos de la espalda o de la columna. Los cuidadores deben también ser instados a realizar ejercicios de forma regular y a cuidar de su salud[18].

Las intervenciones destinadas a fortalecer la musculatura y la coordinación son racionalmente aceptadas, emocionalmente positivas y promueven una actitud de actividad, pero son pocos los estudios clínicos que actualmente valoren el impacto de la terapia física u ocupacional en el tratamiento de la EP[11].

El costo de la rehabilitación es relevante, así como también la duración de los tratamientos, por lo que se requiere información sólida sobre terapéuticas a corto y largo plazo. Los estudios de los cuales se dispone en la actualidad presentan diversos criterios de evaluación de flexibilidad, fuerza, coordinación, estabilidad. Debido a esta diversidad, es difícil realizar revisiones y estudios comparativos de eficacia. No disponemos de evidencia actual de efectividad de la rehabilitación motora en relación a la prevención de la progresión de la EP[19], así como tampoco en la prevención de las complicaciones motoras[15].

Sí podemos afirmar que existen datos que sugieren un posible efecto positivo de la fisioterapia en la mejoría del compromiso motor en la EP, en tratamiento conjunto con la farmacoterapia, aunque no se han establecido beneficios a largo plazo[15].

Existe un consenso realizado por el *Physiotherapy Evaluation Project* para el tratamiento fisioterapéutico en el paciente con EP[20].

El mismo grupo realizó guías prácticas de valoración y tratamiento (http://hces.unn.ac.uk/guidelines), aunque se requieren de estudios controlados para evaluar la efectividad de la fisioterapia utilizando estas guías.

La música[14] y la danza pueden ser métodos alternativos. En un estudio realizado por el Brooklyn Parkinson Group (BPG) en colaboración con Mark Morris Dance Group (MMDG), una compañía de danza moderna, se estudio el efecto de clases de danza para los pacientes y sus familiares; demostró beneficios mediante escalas validadas de calidad de vida[21].

Tratamiento psicoterápico

La intervención psicológica desempeña un papel esencial en la evolución de la medicina de las enfermedades crónicas y de los cuidados paliativos. El reconocimiento del valor de la interacción entre los síntomas psicológicos y físicos ha dado lugar al desarrollo de un enfoque multidisciplinario del tratamiento sintomático de los pacientes con enfermedades crónicas.

En la EP, las consultas psicológicas y psiquiátricas[22] se solicitan fundamentalmente para la evaluación y tratamiento de cuadros depresivos, delirio y otras manifestaciones psiquiátricas de la enfermedad, afrontar limitaciones relacionadas con la progresión de la enfermedad, así como asistencia para hacer frente a diversas situaciones de estrés, como las crisis existenciales, las cuestiones éticas y las decisiones relacionadas con los cuidados terminales[23].

Utilizando el Inventario Neuropsiquiátrico (Neuro-Psychiatric Inventory)[24], se puede observar que más del 60% los pacientes con EP tiene algún síntoma psiquiátrico, y que las alteraciones más frecuentes son la depresión (depresión mayor, 10%; depresión leve-moderada, 30-60%) y las alucinaciones; también es frecuente la apatía, mientras que conductas como la euforia y la desinhibición son más raras[25].

A continuación se realiza una descripción somera de cómo valorar y abordar no farmacológicamente alguno de los síndromes psiquiátricos más frecuentes en esta patología, como depresión, ansiedad y manifestaciones psicóticas[10].

Depresión

Ya en los inicios del siglo XIX, James Parkinson describía a los pacientes como "melancólicos" y "tristes"[27].

La depresión es una respuesta lógica en pacientes que se enfrentan a una enfermedad crónica y progresiva. Los síntomas depresivos son la expresión de la pena ante la pérdida inminente de salud, autonomía, seres queridos y la misma vida. La depresión empeora de forma muy importante la calidad de vida[4], dificultando aún más el control de los síntomas de la enfermedad y provocando un mayor número de consultas y de ingresos hospitalarios, así como cambios en la medicación específica de la enfermedad de Parkinson[26]. Por ello es importante el realizar el diagnóstico de manera precisa. El diagnóstico insuficiente del síndrome depresivo se relaciona frecuentemente con la minimización de los síntomas depresivos, el temor a iniciar un tratamiento antidepresivo y las dificultades para realizar un diagnóstico preciso de un cuadro depresivo.

En múltiples estudios se evidencia que la depresión es el mayor factor de impacto en la calidad de vida del paciente con EP[4, 9], por lo cual es el tratamiento antidepresivo una acción fundamental del manejo terapéutico.

Cuando se evalúa en forma prospectiva con

escalas apropiadas de valoración psiquiátrica, un número tan elevado como el 64% de los pacientes con EP pueden incluirse dentro del rango de depresión[28], variando según el rango de selección de diferentes estudios y los criterios diagnósticos entre un 40 y un 64%. Más aún, existen estudios en donde se considera que la depresión *per se* es un factor de riesgo para el desarrollo de la EP[29], siendo las manifestaciones de depresión antecesoras a las manifestaciones motoras en un 30% de los pacientes. La depresión en la EP es generalmente leve a moderada, raramente se manifiesta en intensidad severa. También varía su prevalencia si el enfermo presenta o no deterioro cognitivo, siendo más prevalente en el caso de presentarlo[30].

Se considera que la mejor forma de tratar la depresión en las enfermedades crónicas consiste en combinar psicoterapia de apoyo, técnicas cognitivo-conductuales y fármacos antidepresivos. La relación con el cuidador primario es la principal fuente de apoyo psicoterápico. Se dispone de modalidades de apoyo en grupos psicoterápicos.

Los elementos más importantes en el trabajo psicoterapéutico con pacientes que sufren una enfermedad crónica progresiva son la escucha activa, las intervenciones de apoyo, la confianza y el respeto. Las intervenciones cognitivo-conductuales, tales como la relajación y la distracción con imágenes placenteras, también resultan satisfactorias en combinación con las intervenciones psico-farmacológicas.

Las modalidades de apoyo grupal psicoterapéutico deben basarse en la formación de grupos homogéneos, cerrados, continuos, para mantener la constancia, estimular la confianza y los lazos afectivos, e intentar evitar pacientes con trastornos psiquiátricos graves o con patología muy discapacitante o avanzada.

En estudios publicados, los resultados son variables en cuanto a la eficacia de la intervención psicoterapéutica y la prevención de la progresión de la EP, o la prevención de las complicaciones motoras[31]. Aunque existen reportes de posibles efectos beneficiosos, recomendaciones, guías de valoración y tratamiento, se necesitan nuevos estudios que permitan evaluar el impacto de la intervención sobre el paciente, cuidador, recursos del sistema e impacto económico[31-32]

Por ello se considera que se debe comprender la situación psicosocial y las necesidades del individuo en particular, conociendo las terapéuticas y acciones disponibles en la comunidad o sistema de salud, antes de considerar una recomendación única[31].

La depresión sigue siendo una importante fuente de sufrimiento para los pacientes con enfermedades crónicas, por lo que su reconocimiento y tratamiento en forma precoz es primordial para obtener el máximo bienestar posible y calidad de vida.

Ansiedad

La aceptación de que un nivel elevado de ansiedad es inevitable durante fases más avanzadas e incapacitantes de la EP no debe evitar el diagnóstico ni el tratamiento de este trastorno.

La ansiedad puede formar parte del diagnóstico de trastorno de adaptación, trastorno de pánico y depresión, o puede surgir de las complicaciones médicas o terapéuticas. Las manifestaciones de un trastorno de ansiedad pueden intensificarse, además, cuando un paciente se enfrenta al empeoramiento de la enfermedad.

Desde el punto de vista clínico, las manifestaciones físicas de la ansiedad son más prominentes que las características psicológicas, manifestando tensión, nerviosismo, insomnio, distracción, disnea, aprensión, preocupación excesiva o introspección.

El diagnóstico de ansiedad suele determinarse mediante una entrevista clínica. En los pacientes que no están muy debilitados y en los cuales se preserva el estado cognitivo, el uso de instrumentos de valoración añade especificidad al diagnóstico y facilita el control de la progresión del tratamiento.

Algunas herramientas psicológicas generales incluyen una sub-escala de ansiedad, como la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale)[33] y la lista de valoración de síntomas de Rótterdam (Rotterdam Symptom Checklist)[34].

La HADS es una valoración por el propio paciente de su estado de depresión y ansiedad[33].

Se han valorado las propiedades psicométricas de la "Hospital Anxiety and Depression Scale" (HADS)[35], en pacientes con EP, conjuntamente con escalas de valoración de calidad de vida, detectando un porcentaje de depresión posible de 21,5 y depresión probable de 16,9%, con un porcentaje de ansiedad del 50%, valores similares a otros estudios.

Otros instrumentos útiles de detección selectiva de ansiedad son el inventario sintomático breve (Brief Symptom Inventory)[36] y el inventario de ansiedad rasgo-estado (State-Trait Anxiety Inventory)[37].

El nivel de sufrimiento del paciente es el elemento más importante para decidir el inicio de un tratamiento. El tratamiento más eficaz consiste en la psicoterapia, terapia conductista y

tratamiento psico-farmacológico. La eficacia del tratamiento psicoterapéutico sin apoyo farmacológico depende de la duración y de la gravedad de la ansiedad del paciente. Las intervenciones psicológicas durante periodos cortos de tiempo suelen ser eficaces. Lamentablemente, en los pacientes que presentan deterioro cognitivo o manifestaciones psiquiátricas, como delirio, no se demostraron beneficios en este tipo de prácticas terapéuticas. Como mencionamos anteriormente, la terapia de grupo es beneficiosa en pacientes con cuadros no avanzados.

Manifestaciones psicóticas

Antes de atribuir cualquier síntoma de alteración de conducta a la enfermedad, es preciso descartar la posibilidad de que dicho síntoma o manifestación sea debido a un proceso intercurrente, ambiental, metabólico, tóxico, infeccioso, farmacológico. Entre las influencias ambientales, el ruido extremo, los cambios de ambientes habituales, la exposición a temperaturas extremas pueden favorecer una conducta anormal.

Las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad pulmonar crónica obstructiva, las infecciones, la anemia, el dolor, pueden producir síntomas relacionados con la conducta, al igual que la ingesta de algunos tipos de fármacos.

Las alucinaciones se manifiestan en pacientes con EP, con una prevalencia que va de 15-55% en diferentes estudios[22, 38-40].

Alucinaciones e ilusiones están asociadas con alteraciones de conducta, con un mayor índice de mortalidad[40] y con una reducción de la calidad de vida del paciente y su familia.

Es por ello que se requiere conocimiento para su manejo. A pesar del reconocimiento de la relación de las manifestaciones psicóticas con el tratamiento de la EP, por lo cual se utiliza el término psicosis farmacológica o psicosis dopaminérgica, la presencia de dichas manifestaciones dentro de la enfermedad de Parkinson puede obedecer a más de una causa, no solamente dopaminérgica, sino también a cambios en el cerebro propios de la evolución de la enfermedad, a la presencia de otros trastornos psiquiátricos concomitantes u otras enfermedades asociadas, no encontrándose en diferentes estudios asociación entre el uso de medicación dopaminérgica u otro tipo de medicación antiparkinsoniana y la presencia de manifestaciones psicóticas, predominantemente alucinaciones, ni en relación a dosis, ni en relación a duración del tratamiento[38].

En relación a las manifestaciones psicóticas de la EP, el manejo es habitualmente de índole farmacológico, aunque está claro que la reducción de medicación dopaminérgica y la mejoría de las condiciones generales clínicas y ambientales representa un pilar fundamental en el tratamiento.

El tratamiento de las complicaciones psicológicas y psiquiátricas, como la depresión, la ansiedad y las manifestaciones psicóticas en la EP, así como también los problemas psicosociales, evidencian la necesidad de una valoración y manejo capacitado, basándose en equipos multidisciplinares con un experto en psicología y psiquiatría, que garantice los cuidados óptimos de los pacientes en las etapas más críticas de esta enfermedad[23].

Rehabilitación fonoaudiológica

Alrededor del 75% de los pacientes con EP reportan que tienen algún tipo de dificultad en el lenguaje en algún momento de la evolución de la enfermedad. Además, aproximadamente un 40% sufren sialorrea, y un 25% presenta algún trastorno deglutorio[43].

El habla es una actividad motora compleja que recibe control de los centros del lenguaje y de la articulación de la palabra, los cuales se sitúan predominantemente en el hemisferio dominante, el tronco del encéfalo y los pares craneanos inferiores.

En la EP podemos evidenciar diversos trastornos del habla, voz monótona, lentitud en el inicio del habla, disartria, hipofonía[44]. La disartria se debe a un trastorno del control motor general, en mayor o menor medida, de todos los subsistemas que intervienen en la ejecución verbal, produciendo debilidad o incoordinación del mecanismo del habla. Los pacientes disártricos mantienen una comprensión auditiva normal; sin embargo, tienen dificultad para producir y articular palabras y sonidos de forma adecuada. También manifiestan dificultad para deglutir, ahogos y salivación aumentada que produce babeo[45].

Existen estudios que ponen de manifiesto una mejoría significativa de la hipofonía a través de métodos de tratamiento de la voz, aunque dichos métodos de tratamiento son altamente variables en los diferentes estudios. Algunos enfatizan la prosodia; otros, la inteligibilidad, el volumen de la voz o los tiempos.

Objetivos de la rehabilitación fonoaudiológica

Los objetivos de la rehabilitación fonoaudiológica se describen en la Tabla V. La terapia fonoaudiológica se recomienda en pacientes con compromiso progresivo, enfatizando en la prosodia y el volumen. También se recomienda el realizar

repeticiones en los test de valoración cada 2 a 4 semanas.

Cuando existe alguno de estos trastornos, el fonoaudiólogo realizará una evaluación individual para determinar la naturaleza precisa del problema, para educar y realizar determinados ejercicios de vocalización y deglución:

- Ejercicios a realizar frente al espejo, para conseguir una relajación general y reducir la rigidez de los músculos faciales.

- Métodos para optimizar la respiración mediante la utilización del diafragma y métodos para mover los labios y la lengua para evitar que durante el habla el individuo se quede sin aire y pueda emitir todos los sonidos con facilidad.

- Ejercicios de entonación, utilizando sistemas de grabación para controlar los resultados, con lo que el paciente puede intentar regular su tono, velocidad y timbre de voz[19].

Para superar el retraso en el inicio de la conversación, se sugiere al paciente que cuente hasta tres antes de comenzar a hablar; para facilitar la comprensión, se sugiere pronunciar cada palabra lentamente, utilizando frases cortas y concisas; para mantener un volumen adecuado en caso de hipofonía, se sugiere intentar hablar siempre con un elevado tono de voz. El fonoaudiólogo conoce de asistencias técnicas que pueden ser útiles en algunos casos, como micrófonos, amplificadores portátiles o elementos de escritura para mejorar la comunicación si no se puede mantener una comunicación verbal.

Para los trastornos deglutorios, el mantener una buena postura al comer y beber, reduce las dificultades y los riesgos de aspiración. El inclinar la barbilla hacia el pecho mejora el proceso deglutorio. Existen numerosos ejercicios de relajación, respiración, modulación de volumen, velocidad, entonación y articulación del lenguaje.

A los pacientes con alteraciones del habla se les aconseja que aumenten al máximo su comunicación funcional, que presten atención a la claridad y precisión de su lenguaje.

En ocasiones se debe recurrir a moderar la velocidad del habla.

Debido a que se requiere de soporte técnico, a menudo el fonoaudiólogo se desempeña en un ámbito hospitalario o en sitios preparados, aunque en ocasiones puede atender al paciente a domicilio.

En el caso adicional en que el paciente con EP presente un síndrome demencial asociado a la enfermedad, a las manifestaciones mencionadas puede añadirse algún trastorno de tipo afásico, presentando desde dificultad para encontrar palabras correctas hasta un trastorno de expresión y comprensión severos. Es importante que la comunicación en estos contextos sea simple, hablando claro y despacio. Dado que los recuerdos del pasado se mantienen preservados hasta fases más avanzadas, pueden constituir temas de conversación. También se debe trabajar con el lenguaje corporal, la expresión facial y el contacto visual. La música y la danza pueden ser métodos alternativos[14, 21].

TABLA V — **Objetivos de la rehabilitación fonoaudiológica**

- Entrenar los procesos de fonación y deglución.
- Optimizar el proceso de respiración.
- Ejercicios de entonación.
- Facilitar asistencias técnicas necesarias para la comunicación y deglución.

Rehabilitación y medidas dietéticas en las manifestaciones digestivas

Los factores asociados con la dieta pueden ser relevantes en el manejo de la EP, por lo cual, en ocasiones, es necesario consultar a un nutricionista.

En relación a la dieta general, sabemos que la ingesta de proteínas interfiere con la absorción de la levodopa, por lo que puede ser recomendable una redistribución de las proteínas para optimizar la acción del tratamiento, sobre todo en pacientes que han desarrollado fluctuaciones. Esto implica dejar para la noche la ingesta más importante de proteínas.

Se sugiere una ingesta proteica de 0,8 gramos por kilo de peso.

En relación a la ingesta vitamínica, la vitamina B6 es necesaria para la conversión de la levodopa en dopamina. Una dieta equilibrada suple los requerimientos, y debe evitarse la ingesta en exceso, ya que se aceleraría el proceso de reconversión y la levodopa podría perder eficacia.

También es necesario el recomendar una nutrición adecuada a la edad, recomendando el consumo de calcio y de hierro.

Náuseas y vómitos

El tratamiento satisfactorio de las náuseas y vómitos requiere atención del entorno y farmacoterapia. Es útil el evitar alimentos molestos, duros, administrar cantidades pequeñas e implementar distracciones, conversación, música, televisión.

En relación a la farmacoterapia, se puede administrar domperidona, evitando fármacos de acción antagonista dopaminérgica.

Disfagia

Las dificultades de la deglución son frecuentes en estados avanzados de la EP[46], las cuales pueden

provocar problemas como bronco-aspiración, alteraciones en la ingesta alimenticia y caquexia.

El proceso de la deglución conlleva una fase oral, una faríngea y una esofágica. Las características más frecuentes en la EP son las alteraciones de las fases oral y faríngea[46].

La evaluación y la valoración clínica de la deglución mediante estudios de deglución se utilizan para analizar la dificultad deglutoria y planificar un programa de rehabilitación eficaz. El tratamiento de la disfagia puede evitar complicaciones, tales como bronco-aspiración, deshidratación y desnutrición.

Las recomendaciones y la educación apropiadas suponen eliminar las distracciones a la hora de comer, mantener una postura corporal óptima y una hidratación adecuada. Se pueden aprovechar los periodos *on* para comer. Las dietas blandas son mejor toleradas. La rehabilitación de la deglución o los ejercicios motores orales incluyen la práctica de ejercicios activos y pasivos para la lengua y los labios, que están diseñados para aumentar la fuerza y la amplitud de movimientos.

La modificación de la dieta y los líquidos se basa en la valoración individual de cada paciente. Debe recomendarse alimentos fáciles de asimilar y ricos en calorías. Las pequeñas cantidades tomadas con mayor frecuencia suelen ser mejor toleradas. Fonoaudiólogos y fisioterapeutas pueden enseñar técnicas de deglución para reducir riesgos de aspiración. Si las medidas conservadoras no funcionan, se debe incluir la intervención quirúrgica cuando está indicado, las gastrostomías con drenaje percutáneo, asociada a diversos fármacos que producen alivio sintomático.

Está demostrado que las anormalidades del proceso de la deglución pueden reducirse con el tratamiento con levodopa[47].

Trastornos intestinales

Los pacientes con EP pueden presentar estreñimiento y, en etapas más avanzadas, pérdida del control e incontinencia. La dieta y el ejercicio constituyen componentes importantes de la motilidad intestinal.

El estreñimiento puede tratarse aumentando la ingestión de líquidos, modificando la dieta para que sea más rica en fibra (cereales, frutas, verduras) y aumentando el nivel de actividad.

La pérdida del control esfinteriano puede tratarse estableciendo una rutina intestinal, tratando de entrenar a la evacuación todos los días o cada dos días a la misma hora, haciéndola coincidir con momentos en que la motilidad intestinal es mayor, después de las comidas o luego de hacer ejercicios.

Debido a la inactividad e inmovilidad, el paciente puede ganar peso. El sobrepeso puede aumentar la dificultad motriz y generar mayor pérdida del equilibrio. Debe realizarse una dieta específica en cada caso.

En otros casos, el paciente pierde peso, siendo esto último más frecuente que la ganancia de peso en diferentes estudios. Aunque no está claro el origen de esta pérdida de peso, se asocia a una menor ingesta (por mayor lentitud, come menos en el mismo tiempo) y a un mayor consumo de energía (asociado a una mayor movilidad en los pacientes con discinesias o a una mayor rigidez muscular).

También se ha planteado que la pérdida de peso en la EP se iniciaría varios años antes que el diagnóstico clínico.

Se debe solucionar dando más tiempo para la ingesta o tomando porciones repetidas a mayor frecuencia en el día. Puede estar recomendado el asociar suplementos dietéticos.

También se ha demostrado que en pacientes avanzados en los que se ha practicado cirugía funcional para la EP, es frecuente que la mejoría motora, principalmente la disminución de las discinesias, se acompañe de aumento de peso corporal.

La salud dental y bucal es un componente importante de la calidad de vida del paciente que es frecuentemente pasado por alto, siendo aconsejable visitas periódicas al especialista. Las dentaduras mal ajustadas deben modificarse para mejorar la oclusión y la adaptación, en vez de ser sustituidas.

Rehabilitación cognitiva

El síndrome demencial está caracterizado por un compromiso de múltiples funciones cognitivas (memoria, lenguaje, habilidades visuoespaciales, funciones ejecutivas, y otras) debido a una enfermedad crónica o progresiva cerebral que produce una discapacidad y limita al paciente a realizar sus actividades habituales, sociales o laborales. Las alteraciones cognitivas van a menudo acompañadas de trastornos de la personalidad, alteraciones de la motivación y en el control emocional.

En la enfermedad de Parkinson se evidencian alteraciones cognitivas asociadas a enlentecimiento y disfunción ejecutiva en un número elevado de pacientes, aunque el diagnóstico de demencia específicamente se evidencia en un 30-40%[48] de los casos. En estos pacientes, el compromiso neuropsicológico se caracteriza por

enlentecimiento psicomotor, alteraciones de la flexibilidad cognitiva, trastornos visuoespaciales, reducción del aprendizaje, reducción de la fluencia verbal y compromiso del pensamiento abstracto.

Inevitablemente, la comorbilidad de la EP con la demencia representa un inconveniente adicional para el enfermo y su entorno de cuidadores y familiares. A pesar de los nuevos avances en el campo de las neurociencias y de la psicofarmacología, el tratamiento de los individuos que padecen demencia progresiva de enfermedades degenerativas no puede detener ni invertir la evolución de esos trastornos. La mortalidad vinculada a la enfermedad no es una consecuencia directa del proceso demencial; no obstante, las complicaciones que conducen a este desenlace son efectos inevitables de la enfermedad. Por consiguiente, la demencia en la EP es un proceso degenerativo en el cual está justificado el tratamiento sintomático mediante estrategias farmacológicas y no farmacológicas, las cuales procuran ofrecer al paciente el máximo bienestar vinculado a la calidad de vida, en lugar de la máxima supervivencia a cualquier coste.

Dado que, además de las limitaciones propias de la enfermedad de Parkinson, el paciente que presenta demencia no puede llevar a cabo con agilidad actividades recreativas, no pueden leer fácilmente por problemas de comprensión o agnosia, y los trastornos del lenguaje le impiden una comunicación normal, las posibilidades de ejercer actividades en general y mantener un nivel de comunicación con el entorno se tornan progresivamente limitadas. Es necesario estimular al individuo mediante actividades apropiadas, siendo lo óptimo para el mismo la presencia de un cuidador que esté disponible mientras el paciente se mantenga despierto, lo cual es difícil en un ambiente familiar así, como también en un ambiente institucional, por lo cual se debe organizar la actividad de una forma rentable y de acuerdo a los recursos disponibles.

Objetivos de la rehabilitación cognitiva

En la Tabla VI se especifican los objetivos de la rehabilitación cognitiva. La terapia cognitiva incluye una variedad amplia de recursos, inclusive entrenamiento computarizado, retención visual, entrenamiento de destrezas sociales y cotidianas, utilización de dispositivos prostéticos, terapia de estimulación, entrenamiento de atención y concentración, estrategias, entrenamiento en dominios específicos, realzar la salud física y emocional y las funciones sociales, nutrición y tratamiento farmacológico. Como se expresa, son numerosas las intervenciones posibles y no existe un consenso en relación a cuáles se deben usar.

TABLA VI — **Objetivos de la rehabilitación cognitiva**

- Mejoría y/o estabilidad en el desempeño mental, psicomotor y del comportamiento, con estrategias que mejoren funciones, substituyan funciones y compensen déficit.
- Utilización de recursos y terapias actualizadas y adecuadas para cada proceso e individuo.
- Estimular la máxima independencia.
- Reducir la carga social-familiar.

Las técnicas de rehabilitación cognitiva están a menudo relacionadas con tres categorías de acción: restaurar, sustituir o reestructurar. Las técnicas para restaurar funciones cognitivas incluyen el entrenamiento cognitivo y ejercitación dirigida a fortalecer y reestablecer las habilidades comprometidas. Las técnicas de substitución comúnmente incluyen elementos y estrategias compensadoras que se utilizan en lugar de una función comprometida, sin búsqueda de mejorar la función, sino de substituirla. Finalmente, las técnicas de reestructuración se dirigen a reorganizar el medio en donde se desarrolla el individuo para compensar el déficit[49-51].

La rehabilitación cognitiva ha sido puesta en marcha en diferentes escenarios, incluyendo hospitales, sitios centralizados con personal capacitado, clínicas y hospitales de día, consultorios de rehabilitación y en el domicilio del paciente. En la última década, el campo de la rehabilitación cognitiva ha crecido enormemente, siendo su principal meta el mejorar la vida productiva mejorando las actividades de la vida diaria. Todas las actividades que puedan realizarse en función de sus limitaciones funcionales y su estilo de vida son razonables. Dentro de las actividades en grupo están los talleres vigilados, la estimulación sensorial[52], la terapia de validación y la musicoterapia[12] (más ampliamente desarrollado en área de terapia ocupacional).

En cuanto a situaciones cotidianas, pueden establecerse ayudas para mejorar el nivel de orientación, relojes y calendarios sencillos y grandes, así como también listas de tareas diarias, medidas de seguridad a tomar antes de salir de casa o ir a dormir. Deben disponerse en sitios evidentes elementos con fácil acceso, como por ejemplo las llaves cerca de la puerta, o los anteojos en un estante. Las mejores ayudas para la memoria son las que resultan familiares. Se debe simplificar todo procedimiento y buscar rutinas y movimientos repetidos.

Debido a los problemas de memoria, los pacientes se olvidan de aspectos como higiene

TABLA VII	Objetivos de la asistencia social
- Atender la situación particular del paciente en su estilo de vida y con los sistemas de soporte disponibles. - Facilitar y promover el acceso a fuentes de soporte y apoyo médico-social-laboral-económico.	

y alimentación, por lo que deben ser advertidos con tacto, y en ocasiones asistidos o supervisados. No obstante, es importante estimular su independencia y permitirles que ejecuten todos aquellos actos en los cuales no requieran asistencia y facilitar y simplificar los pasos en cada uno de ellos. Retirar la ropa sucia de la vista y colocar ropa limpia y en orden lista para vestirse, o cambiar los botones por velcro (abrojo) y utilizar zapatos sin cordones facilita el vestido.

En cuanto a la incontinencia, como mencionamos en el capítulo de Terapia Ocupacional, es importante, dentro de las estrategias cognitivas, mantener una rutina, recordando al enfermo que debe ir al aseo a intervalos regulares; y por la noche, la restricción de líquidos, el uso de pañales desechables y protector en la cama pueden minimizar el problema y reducir la carga que esto significa para el cuidador.

A medida que la memoria se va deteriorando, la capacidad de juicio se pierde y las situaciones cotidianas pueden transformarse en potenciales riesgos para el paciente y su entorno. Es necesario mantener medicamentos y productos tóxicos o de limpieza fuera de su alcance, colocando protecciones sobre fuego o calentadores eléctricos, buscar formas de asegurar elementos de electricidad y gas, y eliminar obstáculos que pudiesen causar accidentes. Escaleras con pasamanos a ambos lados y bien iluminadas, barandas en el baño y esterillas de plástico para evitar caídas.

Debido a la tendencia a la deambulación sin sentido, que habitualmente se produce en horarios aleatorios y a menudo de noche, se deben instalar cerrojos seguros y colocar al paciente un brazalete con su nombre y teléfono o dirección.

La demencia en la EP presenta un amplio campo de deterioro de funciones cognitivas y conductuales, que producen limitaciones físicas y psíquicas y una carga con importante impacto sobre familia, médico y sobre el mismo paciente. Es importante desarrollar un plan de asistencia al paciente y al medio, para reducir la carga, sin valorar los síntomas y manifestaciones del paciente aisladamente, sino entendiéndolos como contexto en su vida personal, realizando una aproximación en los aspectos biológicos, psicosociales y ambientales del individuo.

Asistencia social

Hacer frente a una enfermedad crónica como la EP es un proceso continuo. Las reacciones emocionales del paciente y de la familia varían a lo largo de la evolución de la enfermedad y de la aparición de nuevas manifestaciones y nuevos grados de dependencia. Cada paciente afronta de manera distinta los desafíos de la enfermedad. A menudo existe aislamiento, lo cual resulta en una influencia negativa en sus relaciones familiares y amistosas.

Objetivos de la asistencia social

Los objetivos de la asistencia social se indican en la Tabla VII. Es necesario educar y asistir a los pacientes y familiares, orientarlos hacia fuentes de apoyo, centros, asociaciones, grupos de asistencia, así como también valorar necesidad y opciones de residencias y centros de día.

Los trabajadores y asistentes sociales se ocupan del comportamiento, las emociones humanas y las interacciones sociales, ofreciendo una amplia variedad de asistencia y consejo, son la fuente principal de información sobre acciones benéficas y necesidades para tramitarlas, servicios o subsidios y diversas formas de reducir la presión de la enfermedad sobre familiares o cuidadores[18], actuando como personal de referencia para asistir la derivación a diversos servicios. Pueden colaborar informando sobre asistencia doméstica, cuidadores, enfermeros comunitarios, centros de día, aliviando la carga de cuidador. También se puede encontrar asistencia en alimentación, lavandería u otros servicios comunitarios, asesoramiento sobre cuidados residenciales y gestionar un ingreso temporario o permanente en una institución, cuando las circunstancias lo requieran.

También otorgan asesoramiento sobre actividades sociales y recreativas, las cuales constituyen una importante parte de nuestras vidas, proporcionan la oportunidad de dispersión, relajación y, dependiendo de la actividad de ocio, representan un estímulo físico, afectivo y/o intelectual, principalmente para las personas que no trabajan. Se deben escoger las actividades de acuerdo a las capacidades más intactas y las limitaciones mayores.

Se pueden realizar actividades de ocio en casa y fuera de casa. Estas últimas limitadas por la misma enfermedad, ya que muchas veces, y predominantemente por problemas de movilidad y/o fatiga, el paciente se ve con dificultades para trasladarse, sumado al temor antes mencionado, que ocasiona el riesgo de caídas y también

la existencia de movimientos anormales. Por ello es que muchas veces el paciente tiende a quedarse en casa.

Mantener las rutinas familiares y las relaciones interpersonales es importante en el paciente con EP. Es recomendable, por tanto, que el paciente continúe viviendo en casa mientras sea posible[41]. En las fases iniciales, el grado de dependencia es mínimo y el paciente que desea puede vivir solo y mantener sus rutinas. A medida que progresa la enfermedad, puede requerirse supervisión y asistencia. La visita de miembros de los Servicios sociales puede ser útil para asegurar que los requerimientos básicos estén adecuados a las necesidades del paciente. Cuando el paciente comienza a tener dificultades para las AVD o presenta evidencias de deterioro cognitivo asociado, se hace necesario el cuidado permanente o el traslado a una residencia.

La información sobre cuidados que pueden ofrecerse al paciente y su familia a través de los asistentes y trabajadores sociales son los siguientes:

Cuidados de día

Lo pueden proporcionar hospitales, centros de día o sitios especializados. Son sitios a los que el paciente puede acudir durante el día, una o varias veces a la semana. Normalmente se suministra la comida y se realizan diversas actividades recreativas, sociales y juegos. A veces pueden existir otros servicios, como peluquería, cuidado de pies y baños. Estas salidas rutinarias son estimulantes y generan expectativas en los pacientes que son positivas en su estado anímico. Además, suponen un descanso para el cuidador, que puede disponer de su tiempo libre.

Substitución para descanso

Al igual que el centro de día, el objetivo es un descanso para el cuidador. Esta substitución puede llevarse a cabo en el exterior o en la propia casa.

Cuidados institucionales

En fases avanzadas de la enfermedad, cuando se ha alcanzado una discapacidad total y un nivel de dependencia completo, el paciente requiere un cuidado continuo para toda AVD, por lo que se debe considerar la opción de institucionalización. No debería esperarse a un grado de dependencia total, pero realizar un traslado pronto puede producir frustración y una pérdida en las capacidades residuales.

Existen diversos tipos de instituciones, tanto gestionadas por autoridades locales, voluntariados o privadas, desde sitios de vida independiente, hasta instituciones de cuidados intensivos. Es importante que estén controlados por las autoridades competentes y que cubran las normas requeridas básicas.

Dado que la naturaleza y el tipo de cuidado que va a requerir cada paciente es variable, lo mejor, en caso de traslado a residencia, es realizar una visita previa personal para valorar el entorno en el cual residirá el individuo. El nuevo entorno debe ser acogedor e intentar incluir elementos familiares, decoración, mobiliario y vestimentas.

El traslado a una residencia se asocia invariablemente con un sentimiento de culpa por parte del cuidador, que siente como si hubiese traicionado a la persona querida. Es importante el que los cuidados residenciales salvaguarden el derecho individual a la intimidad, a la elección, a las relaciones interpersonales y al contacto exterior. También es importante el mantener participación en actividades de distracción.

El asistente social también debe encargarse de las necesidades del cuidador, disponibilidad y requerimientos.

Es claro el requerimiento de apoyo psicosocial y consejo para limitar problemáticas sociales y para optimizar la utilización de recursos[42].

Conclusiones

La rehabilitación de un padecimiento progresivo y discapacitante es un reto constante, y demanda, por su naturaleza, una evaluación y programación del tratamiento en forma individual, estableciendo metas reales en forma periódica, de acuerdo a la evolución de la enfermedad, ayudando a suavizar el impacto de la patología sobre la vida del paciente y sus cuidadores, mejorando el nivel de discapacidad y sus efectos sobre las actividades de la vida diaria, el estado de ánimo y las relaciones sociales.

Que el paciente y su entorno reciban información y educación es de fundamental importancia, ya que alivia la ansiedad sobre lo desconocido, familiariza el sentimiento hacia la enfermedad y se alcanza así una sensación de control sobre los acontecimientos, además de proporcionar la oportunidad de participar activamente en el cuidado de su propio proceso.

Los programas multidisciplinarios de rehabilitación, la fisioterapia, el tratamiento de los trastornos del habla y la deglución, la psicoterapia cognitiva y el tratamiento psicológico individual y de grupo, realizando un asesoramiento sobre programas y recursos disponibles, ofrecen ayuda encaminada a maximizar la independencia y mejorar la calidad de vida del paciente.

Bibliografía

- 1.- Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, Reich S, Zesiewicz T, Weiner WJ. Practice parameter: Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review). *Am Acad Neurol* 2006; 976-982.
- 2.- Hirsch MA, Hammond FM, Hirsch HBV. Topics in Geriatric Rehabilitation Vol. 24, No. 2, pp. 92-98 From Research to Practice Rehabilitation of Persons Living With Parkinson's Disease. 2008.
- 3.- Playford ED. Multidisciplinary rehabilitation for people with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 148-149.
- 4.- Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 308-312.
- 5.- Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, Maeland JG. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 431-435.
- 6.- Jahanshahi M, MacCarty B. A cronic Disease. In: Parkinson's Disease, a self-help Guide for Patients and their Carers. Jahanshahi M, Marsden CD. Published by Souvenir Press, London, 1998. ISBN 0-285-63317-1.
- 7.- Martinez-Martín P. An introduction to the concepto of "Quality of life in Parkinson's disease". *J Neurol* 1998; 245: 2-5.
- 8.- Montgomery EB, Lieberman A, Singh G, *et al.* Patient education and health promotion can be effective in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. PROPATH Advisory board. *Am J Med* 1994; 97: 429-435.
- 9.- Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, *et al.* The quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 216-223.
- 10.- Kulisevsky J, Roldan Gerschcovich E. Tratamientos Complementarios en la enfermedad de Parkinson. Libro. ARS Médica. Grupo ARS XXI de Comunicación. 2004.
- 11.- Physical and Occupational Therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 4: 156-159.
- 12.- Tinetti M, Baker D, McAvay G, *et al.* A multifactorial inervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Eng J Med* 1994; 331: 821-827.
- 13.- Marchese R, Diverio M, Zucchi F, *et al.* The role of sensory cues in the rehabilitation of parkinsonian patients: a comparison of two physical therapy protocols. *Mov Disord* 2000; 15: 879-883.
- 14.- Pacchetti C, Mancini F, Aglieri R, *et al.* Active music therapy in Parkinson's disease: an integrative method for motor and emotional rehabilitation. *Psichosom Med* 2000; 62: 386-393.
- 15.- Comella CL, Stebbins GT, Brown-Toms N, Goetz CG. Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial. *Neurology* 1994; 44: 376-378.
- 16.- Homberg V. Motor training in the therapy of Parkinson's disease. *Neurology* 1993: 43: 45-46.
- 17.- Nieuwboer A, Rochester L, Jones D. Cueing Gait and Gait-related Mobility in Patients With Parkinson's Disease Developing a therapeutic Method Based on the International Classification of Functioning, Disability, and Health Topics in Geriatric Rehabilitation 2008; 24: 151-165.
- 18.- Trend P, Gage H, Kaye J, *et al.* Short-term effectiveness of co-ordinated multi-disciplinary rehabilitation for people with Parkinson's disease and their carers. *Clin Rehabil* 2002; 16: 717-725.
- 19.- Swart BJM, Willemse SC, Maassen BAM, *et al.* Improvement of voicing in patients with Parkinson's disease by speech therapy. *Neurology* 2003; 60: 498-500.
- 20.- Plant R, Jones D, Ashburn A, Lovgreen B, Handord F, Kinnear E. Physiotherapy for people with Parkinson's disease: UK best practice. Newcastle Upon Tyne: Institute of Rehabilitation; 2000.
- 21.- Westheimer O. Why Dance for Parkinson's Disease. *Topics in Geriatric Rehabilitation* 2008; 24; 2: 127-140.
- 22.- Roldan Gerschcovich E, Merello M. Manifestaciones Neuropsiquiátricas en la enfermedad de Parkinson. *Archivos Neurología Neurocirugía y Neuropsiquiatría* 2007 (13) 2: 20-35.
- 23.- Ellgring H. Seiler S, Perleth B, Frings W, Gasser T, Oertel W. Psychosocial aspects of Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 41-44.
- 24.- Snowden M, Sato K, Roy-Byrne P. Assessment and Treatment of Nursing Home Residents with Depression or Behavioral Symptoms Associated with Dementia: A Review of the Literature. *Journal of the American Geriatrics Society* 2003; 51: 1305-1317.
- 25.- Aarsland D, Larsen J, Cummins J, *et al.* Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease: a community-based study. *Arch of Neurol* 1999; 56: 595-601.
- 26.- Burn DJ. Depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2002; 3: 44-54.
- 27.- Parkinson J. Essay on the Shaking Palsy. London, Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely and Jones, 1817.
- 28.- Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, *et al.* Range of

neuropsychiatric disturbances in patients with PD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 492-496.

- 29.- Leentjens AF, Van Den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: A register study. *Mov Disord* 2003; 18: 414-418.
- 30.- Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. The occurence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol* 1996; 53: 175-179.
- 31.- Psychosocial Counselling in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 160-162.
- 32.- Andersen S. Patient perspective and self-help. *Neurology* 1999; 52: S26-S28.
- 33.- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depresión scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-370.
- 34.- Hardy JR, Edmons P, Turner R, *et al*. The use of the Rotterdam Symptom Checklist in palliative care. J Pain Symptom Manage 1999; 18: 79-84.
- 35.- Marinus J, Leentjens AF, Visser M, *et al*. Evaluation of the hospital anxiety and depression scale in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 318-324.
- 36.- Derogatis RL, Melisaratos N. The Brief Symptom Inventory: an introductory report. *Psychol Med* 1983; 13 (5): 95-605.
- 37.- Kendall PC, Finch AJ Jr, Auerbach SM, *et al*. The State-Trait Anxiety Inventory: a systematic evaluation. *J Consult Clin Psychol* 1976; 44: 406-412.
- 38.- Holroyd S, Currie L, Wooten G. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psichiatry* 2001; 70: 734-738.
- 39.- Kulisevsky J, Roldan Gerschcovich E. Hallucinations and sleep disturbance in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 63: S28-S30.
- 40.- Goetz C, Stebbins G. Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 669-671.
- 41.- Fukunaga H, Kasai T, Yoshidome H. Clinical findings, status of care, comprehensive quality of life daily life therapy and treatment at home in patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997; 2: 64-69.
- 42.- Langan RJ. Parkinson's disease: Assessment procedures and guidelines for counseling. *Nurse Pract* 1976: 2: 13-16.
- 43.- Deane KHO, Whurr R, Playford ED, *et al*. Speech and language therapy *versus* placebo or no intervention for dysartria in Parkinson's disease. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 2. Oxford: Update Software, 2002.
- 44.- Liotti M, Ramig LO, Vogel D, *et al*. Hypophonia in Parkinson's disease: neural correlates of voice treatment. *Neurology* 2003; 60: 432-440.
- 45.- Tjaden K. Speech and Swallowing in Parkinson's Disease. *Topics in Geriatric Rehabilitation* 2008; 24 (2): 115-126.
- 46.- Pinnington LL, Muhiddin KA, Ellis RE, *et al*. Non-invasive assessment of swallowing and respiration in Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247: 773-777.
- 47.- Fuh JL, Lee RC, Wang SJ, *et al*. Swallowing difficulty in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99: 106-112.
- 48.- Kaszniak A. Dementia. In: Enciclopedia of the human brain. Ramachandran VS. Vol 2. 2002.
- 49.- Harrell M, Parente FJ, Lisicia KA, Bellingrath EG. Cognitive rehabilitation of memory: A Practical Guide. Aspen, Gaithersburg, MD 1992.
- 50.- Parente R, Herrmann D. Retraining Cognition: Thechniques and Applications. Aspen, Gaithesburg, MD. 1996.
- 51.- Sohlberg MM, Mater CA. Eds. Introduction to cognitive rehabilitation: Theory and Practice. Guilford, New York 1989.
- 52.- Marchese R, Diverio M, Zucchi F, *et al*. The role of sensory cues in the rehabilitation of parkinsonian patients: a comparison of two physical therapy protocols. *Mov Disord* 2000; 15: 879-883.

Distonías ocupacionales en músicos

Pilar Sanz Cartagena
Servicio de Neurología. Hospital de Mataró.
Mataró.
(Barcelona).

RESUMEN. La distonía ocupacional es una entidad de gran interés clínico que, cuando se presenta en músicos, incluye aspectos, tanto clínicos como fisiopatológicos y terapéuticos que la distinguen de otras distonías ocupacionales y condicionan la respuesta al tratamiento.
Palabras clave: distonía ocupacional, distonía en músicos, diagnóstico.

ABSTRACT. Ocupational dystonia is an entity of great interest among dystonias. In the form of focal hand dystonia in musicians it presents clinical, physiopathologic and therapeutic aspects that distinguish it from other occupational dystonias and modulate therapeutic response.
Key words: ocupational dystonia, focal hand dystonia in musicians, diagnostic.

Correspondencia
Pilar Sanz Cartagena
Servicio de Neurología – Hospital de Mataró – Carretera de Cirera s/n
08340 Mataró (Barcelona) – Teléfono: 93 741 77 00
E-mail: 26523msc@comb.cat

Las distonías ocupacionales constituyen un grupo de patologías del control del movimiento de especial interés clínico, por relacionarse con actos motores que exigen precisión y, por tanto, su repetición frecuente en un contexto habitualmente laboral.

De entre todos los tipos de distonías ocupacionales descritas, del espasmo del escribiente a la distonía de la binguera[1], resultan especialmente interesantes, por diferentes razones, las que presentan los músicos.

Tratándose de una actividad que exige un alto nivel de control motor, que se desarrolla con una práctica extensa e intensa, es el paradigma de acto motor susceptible de afectarse por esta patología, y su conocimiento y manejo puede resultar de utilidad para el resto de pacientes con distonía.

Introducción histórica

Las distonías ocupacionales tienen sus primeras descripciones en el siglo XVIII, en relación al espasmo del escribiente, aunque se destaca en la mayoría de textos la de Bell, en 1830. En el *Manual of diseases of the nervous system* de Gowers, publicado en 1888, ya se hace referencia, bajo el nombre de "neurosis ocupacionales" y tras una extensa descripción de la rampa del escribiente, a la presencia de alteraciones similares en otras ocupaciones, como el pianofortista o el violinista. También hace referencia a la posibilidad de presentar movimientos distónicos al escribir y tocar el piano exclusivamente, en pianistas amateurs "entusiastas". Establece ya la relación entre la complejidad del movimiento ejecutado y el requerimiento de entrenamiento para su perfeccionamiento con el riesgo de presentar la distonía[2].

A pesar de que el término "neurosis ocupacionales" ha dado pie a algunas confusiones sobre la interpretación de Gowers de una base psicopatológica, en la terminología de la época, "neurosis" hacía referencia a una alteración física de causa no filiada. Tampoco Duchenne, en 1883 especuló sobre las causas probables de las distonías en profesionales, incluidos los pianistas, si bien sugería una base física, no psicológica.

Desde que Sheehy y Marsden establecieron el concepto de espasmo del escribiente como distonía y la ausencia de relación psicopatológica evidente en estos pacientes[3], han sido muchos los trabajos clínicos y fisiopatológicos que lo han reforzado.

A pesar de las múltiples descripciones históricas de dificultades motoras en instrumentalistas famosos que sugieren una distonía focal de base (Schumann o Glenn Gould, que acabó tocando sólo frases en estudio, no conciertos, que posteriormente se unían para las grabaciones), la literatura anglosajona refiere los casos de Gary Graffman y Leon Fleisher por la repercusión mediática reciente[4]. La dificultad para tocar con la mano derecha motivó que Bolcom, amigo de ambos, compusiese en Concierto a dos manos para mano izquierda, que estrenaron en Baltimore en 1996.

Sin duda, sus casos justificaron la intensificación de estudios fisiopatológicos, la difusión de la entidad y una parte importante del enfoque terapéutico actual con toxina botulínica.

Epidemiología

A pesar de que no es fácil valorar la epidemiología de una entidad de diagnóstico complejo, algunos estudios centrados en valorar la frecuencia de patología profesional en músicos nos ayudan a dimensionar la prevalencia de esta patología en músicos profesionales. Alrededor del 1% de los músicos pueden desarrollar distonías focales a lo largo de su carrera, casi un 80% de ellos hombres, a pesar de que en algunas orquestas, el 60% de los músicos son mujeres[5].

La edad media de inicio de la clínica está sobre los 37 años.

La trascendencia de esta patología excede su mera incidencia, ya que para un músico profesional supone con frecuencia un cambio sustancial en el enfoque de su carrera profesional, desde su final hasta le reorientación a la docencia, lo que en el entorno sociolaboral de un artista tiene implicaciones muy importantes fácilmente comprensibles.

Clínica

Las distonías ocupacionales, en general, se caracterizan por presentar movimientos involuntarios bastante estereotipados en relación al acto motor interferido, predominando, por ejemplo, los patrones flexores en el espasmo del escribiente.

En los músicos, los patrones son también estereotipados en función de las exigencias propias del instrumento, como la flexión de 4º y 5º dedos en la mano derecha de pianistas, la flexión del tercer dedo en guitarristas, o la flexión de 4º y 5º dedos de la mano izquierda en violinistas. Sin embargo, el patrón distónico típico al tocar instrumentos de viento de madera es la extensión del tercer dedo[6].

Si la contracción muscular involuntaria, sostenida, frecuentemente estereotipada y repetitiva que caracteriza las distonías es frecuente que se inicie en un acto motor concreto y, con el tiempo, puede extenderse a otras actividades y a grupos musculares por contigüidad, en músicos no es infrecuente que el movimiento anormal se presente tocando un instrumento y no otro, aunque puede evolucionar a la generalización.

La implicación del 4º y 5º dedos en la distonía podría estar en relación al exigente manejo de estos dedos, no habitual en otras habilidades manipulativas, característico de muchos instrumentos.

Frucht y colaboradores establecieron, en un trabajo de revisión de 1.000 casos de distonía focal de la mano en músicos[4], cuatro patrones de combinación de alteraciones del movimiento de los dedos: 4ª y 5ª dedos (32%), 3º y 4º (17%), 3º, 4º y 5º (17%) y 2º y 3º (10%). El patrón era flexor en el 54%, extensor en el 13% y combinado en el resto. En el 64% de los casos se afectaba únicamente la mano derecha; y en el 32%, únicamente la izquierda.

Frecuentemente, el paciente inicia quejas de dolor o tensión para evolucionar a una alteración franca y evidente del gesto técnico durante la ejecución.

Fisiopatología

Es razonable intuir que la fisiopatología de la distonía ocupacional en músicos implica factores emocionales, sensitivos y motores[5], como la ejecución musical.

Como en la fisiopatología de la distonía en general, las alteraciones de los circuitos gangliobasales han sido muy estudiados, aunque también son bien conocidos los casos con claro desencadenante periférico.

La alteración de la inhibición cortical, bien documentada en otras distonías[7] o la reorganización cortical inducida por movimientos repetitivos estudiados en primates que inducían desdiferenciación de las áreas somatosensitivas aisladas de los dedos y demostrables en humanos por RNM funcional o la reducción de la inhibición cortical interhemisférica en músicos son mecanismos implicados en la fisiopatología[5].

A pesar de que no es frecuente que los pacientes manifiesten antecedentes familiares de alteraciones similares, es cada vez más usual determinar otros trastornos del movimiento asociados sugiriendo algún tipo de susceptibilidad genética.

Diagnóstico

A pesar de tratarse del trastorno del movimiento más frecuente en músicos, la distonía ocupacio-

nal no es el único, por lo que el primer desafío para el neurólogo interesado en su diagnóstico y manejo es la capacidad de discernir entre las múltiples patologías que pueden afectar a los músicos[8].

Prácticamente la mitad de los músicos que consultan por dolor o pérdida de precisión en la ejecución presentan alteraciones articulares o tendinosas[9], inflamatorias en su mayoría; y alrededor de un 20%, patología del nervio periférico. Únicamente en torno a un 8% de los pacientes fueron diagnosticados de distonía ocupacional.

En algunos casos, la lesión ósteo-tendinosa precede la presentación de la distonía[10].

En otros, puede coexistir y potenciarse con otra patología neurológica, como la neuropatía cubital[11].

En músicos profesionales parece también clara la relación entre el estrés laboral intenso y el riesgo de desarrollar problemas físicos[12].

Entre los trastornos del movimiento, el temblor ocupacional, menos frecuente, puede presentarse de forma similar al temblor primario de la escritura, interfiriendo la ejecución de forma similar a la distonía.

La presencia de patrones motores previamente descritos, típicos de la distonía asociada a cada instrumento, la reproducción altamente estereotipada del movimiento anormal en cada paciente y la adecuada valoración de otras causas posibles, no únicamente neurológicas, del disconfort y pérdida de habilidad, nos pueden ayudar en el diagnóstico adecuado y, por tanto, en la orientación terapéutica más exitosa posible.

Tratamiento

El tratamiento de las distonías ocupacionales, en general, plantea el reto de recuperar no sólo el rango de movimiento previo, sino la precisión requerida para el desarrollo de la actividad.

Ningún fármaco por vía oral ha demostrado eficacia en el tratamiento de las distonías ocupacionales para conseguir ambos objetivos.

De forma similar a lo que ocurre con el espasmo del escribiente, en el que hay gestos de escritura que predisponen a presentar la distonía, podría sugerirse una relación entre el gesto técnico aprendido por el músico y un mayor riesgo de presentar distonía. A posturas más forzadas, con mayor implicación de la musculatura distal y menor de la muñeca, por ejemplo, de las manos sobre el teclado, mayor riesgo[13]. De hecho, uno de los primeros tratamientos propuestos para esta patología consistió en la reeducación sobre el instrumento.

Otras escuelas han promovido la inmovilización de dedos no distónicos y el trabajo guiado con los dedos distónicos en coordinación con otro sano, utilizando como justificación el aumento de la representación de los dedos de la mano distónica en el córtex somatosensitivo, con resultados dispares[14].

Técnicas como el biofeedback u otras con un enfoque cognitivo-conductual, sobre la base de una implicación psicológica, tampoco han mostrado respuestas consistentes[15].

La reorganización sensitivomotora por entrenamiento propioceptivo con estímulos vibratorios ha sido otra de las técnicas que ha mostrado efectos potenciales[16].

En la actualidad, la aplicación local de toxina botulínica en los principales músculos implicados clínicamente se considera el tratamiento de elección en estos pacientes[17].

El conocimiento lo más profundo posible de la anatomía de la estructura a tratar, con frecuencia la extremidad superior, y de la técnica en el instrumento (en lo que frecuentemente el paciente podrá ser de gran ayuda) permitirá seleccionar los músculos a tratar con mayores garantías de éxito.

No es fácil para un neurólogo clínico conocer la técnica utilizada, por ejemplo, en instrumentos de viento, en los que los labios se disponen de forma compleja sobre la embocadura y el aire se proyecta en un ángulo determinado. Sin la colaboración del paciente habría escasas posibilidades de adecuar el tratamiento.

Tampoco resulta fácil utilizar instrumentos de detección o valoración de respuesta en estos pacientes fuera del resultado subjetivo en la ejecución, ya que no disponemos de herramientas objetivas adecuadas[18].

La respuesta al tratamiento con toxina botulínica en centros especializados, utilizando la percepción de calidad en la ejecución pre y post-tratamiento como medida de eficacia, demuestra beneficio en el 69% de los pacientes, que se mantiene en el tratamiento a largo plazo casi en el 40%[19].

A la complejidad de la selección de los músculos a tratar, se une el riesgo de difusión a músculos no tratados, por contigüidad, que puede contribuir a un resultado subóptimo hasta en 15% de los casos tratados utilizando Electromiografía[20].

En base a los conocimientos fisiopatológicos actuales y la respuesta a toxina botulínica en manos expertas y sus condicionantes, probablemente en la actualidad el planteamiento adecuado de cada paciente incluiría el tratamiento con toxina botulínica y algún tipo de reeducación somatosensorial[21].

Bibliografía

- 1.- Díaz-Sánchez M, Martinez-Castrillo JC. Botulinum toxin in a task specific oromandibular dystonia in a bingo caller. *J Neurol* 2008; 255: 942-943.
- 2.- Gowers WR. A manual of diseases of the Nervous System. Other occupation neuroses 1076-7. Blakiston and son. Philadelphia. 1888.
- 3.- Sheehy MP, Marsden CD. Writer's cramp-A focal dystonia. *Brain* 1982; 105: 461-80.
- 4.- Frucht SJ. Focal task-specific dystonia of the musician's hand-a practical approach for the clinician. *J Hand Ther* 2009; 22: 136-143.
- 5.- Jankovic J, Ashoori A. Movement disorders in musicians. *Mov Dis* 2008; 23 (14) :1957-1965.
- 6.- 6- Newmark J, Hochberg FH. Isolated painless manual incoordination in 57 musicians. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987 Mar; 50 (3): 291-295.
- 7.- Watson AH. What can studying musicians tell us about motor control of the hand? *J Anat* 2006: 208: 527-542.
- 8.- Rosset-Llobet J, Candia V, Fàbregas i Molas S, Dolors Rosinés i Cubells D,Pascual-Leone A. The challenge of diagnosing focal hand dystonia in musicians. *Eur J Neurol* 2009 Jul; 16 (7): 864-869.
- 9.- Hochberg FH, Leffert RD, Heller MD, et al. Hand difficulties among musicians. *JAMA* 1983; 249: 1869-1872.
- 10.- Leijnse JN, Hallett M. Etiological musculo-skeletal factor in focal dystonia in a musician's hand: A case study of the right hand of a guitarist. *Mov Disord* 2007 Sep 15; 22 (12): 1803-1808.
- 11.- Charness ME, Ross MH, Shefner JM. Ulnar neuropathy and dystonic flexion of the fourth and fifth digits: clinical correlation in musicians. *Muscle Nerve* 1996 Apr; 19 (4): 431-437.
- 12.- Middelstadt SE, Fishbein M. Health and occupational correlates of perceived occupational stress in symphony orchestra musicians. *J occup Med* 1988; 30: 687-692.
- 13.- Grindea C. Physical disorders in musicians. *The Lancet* 1999; 353: 1273-1274.
- 14.- Candia V, Thomas E, Altenmuller E, Rau H, Schafer T, Taub E. Constrait-induced movement therapy for focal hand dystonia in musicians. *The Lancet* 1999; 353:342.
- 15.- Bidman E, Tibbets RW.Writer's cramp, a racional approach to treatment? *Br J Psychiatry* 1977; 131: 143-148.
- 16.- Rosenkranz K, Butler K, Williamon A, Cordivari C, Lees AJ, Rothwell JC. Sensorimotor reorganization by proprioceptive training in musician's dystonia and writer's cramp. *Neurology* 2008 Jan 22; 70 (4): 304-315.
- 17.- Cole R, Hallett M, Cohen LG. Double-blind trial of botulinum toxin for treatment of focal hand dystonia. *Mov Disord* 1995 Jul; 10 (4): 466-471.
- 18.- Spector JT, Brandfonbrener AG. Methods of evaluation of musician's dystonia: critique of measurement tools. *Mov Disord* 2007 Feb 15; 22 (3): 309-312.
- 19.- Schuele S, Jabusch HC, Lederman RJ, Altenmüller E. Botulinum toxin injections in the treatment of musician's dystonia. *Neurology* 2005 Jan 25; 64 (2): 341-343.
- 20.- Ross MH, Charness ME, Sudarsky L, Logigian EL. Treatment of occupational cramp with botulinum toxin: diffusion of toxin to adjacent noninjected muscles. *Muscle Nerve* 1997 May; 20 (5): 593-598.
- 21.- Sheean G. Restoring balance in focal limb dystonia with botulinum toxin. *Dis and Reh* 2007; 29 (23): 1778-1788.

Posibles nuevos tratamientos para la enfermedad de Parkinson

Safinamide as an adjunct to levodopa significantly improved motor fluctuations in parkinson's disease: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study

Borgohain R, y un amplio grupo de investigadores de diversos países (India, Rumania, Italia, Suiza, etc.).

Evalúan la eficacia y seguridad de SAFINAMIDA como tratamiento asociado a la levodopa en pacientes con EP y fluctuaciones motoras. Se trata de un derivado α-aminoamida que aumenta el release del glutamato.

Estudian pacientes entre 30 y 80 años, con una pauta terapéutica estable y más de 1½ horas de tiempo "off"/día. Se aleatorizaron los pacientes en tres grupos: safinamide 50 mg/día (n=223) o 100 mg/día (n=2249 o placebo (n=222). El endpoint primario de eficacia fue el aumento en el tiempo "on" cronometrado (sin discinesias molestas).

Resultados

594/669 (89%) los pacientes completaron el estudio. La safinamide aumentó significativamente el tiempo "on" (1,3 horas/día con ambas dosis) comparado con placebo (0,7 horas/día -p <0,01-) sin aumentar las discinesias molestas (p >0,05). Ambas dosis también indujeron reducciones significativas en el "tiempo off" (p <0,005), y en el "off" previo de la primera dosis de la mañana (p <0,005), mejorando la UPDRS III (p <0,01).

Las respuestas clínicas eran significativamente más altas para safinamide 100 mg/día contra el placebo con un aumento del "on" cronometrado (p <0,0001) y mejoró ≥30% la UPDRS III ambos sólo a las dosis de 100 mg/día (p=0,0095). Los efectos secundarios no fueron significativos

Conclusiones

Safinamide (50 y 100 mg/día), junto a levodopa, proporciona beneficio clínico en los pacientes de EP y fluctuaciones motoras.

A randomized, double-blind, placebo controlled, delayed start study to assess safety, tolerability and efficacy of green tea polyphenols in Parkinson´s disease

Chan P, Qin Z, Zheng Z, Zhang L, Fang X, Sun F, Gu Z, Chen S, Ma J, Meng C, Langston JW, Tanner CM, y el Parkinson Study Group de China.

Sabiendo que hay diferentes estudios epidemiológicos en grupos étnicos diferentes, sobre la posibilidad de que la toma continuada de "té" reduzca la posibilidad de padecer o retrasar la progresión de una EP de inicio, estudian la seguridad, tolerabilidad y eficacia de los "polifenoles del té verde (GTP: Green Tea Polyphenols)" en el retraso de la enfermedad en los pacientes con EP temprano.

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en 32 centros chinos con 410 pacientes de inicio con < de 5 años de evolución y H&Y < 3 y sin tratamiento farmacológico. Se aleatorizaron los bebedores de té en tres tipos según el peso del té bebido al día (dosis de GTP: 0.4, 0,8 o 1,2 gramos te/día) repartidos en dos dosis iguales y emparejando con los placebos. Y a los 6 meses al grupo placebo, se le sustituyó éste por una dosis de 1,2 gramos/día de GTP.

Todos los pacientes se trataron (tomaron té) durante 12 meses. Se produjo una mejoría en la UPDRS total a los 6 meses en los grupos que habían tomado té (grupo tratado) como comparado al grupo del placebo, pero esto no se observó a 12 meses. En el grupo que comenzó el tratamiento 6 meses más tarde, el cambio en UPDRS se produjo a los 12 meses con mejoría significativa.

Como efecto secundario aumentó el insomnio ligeramente en el grupo de tratamiento con GTP, pero no había ninguna otra diferencia significativa.

Conclusión

En conclusión, los polifenoles del té verde =GTP se toleran bien y parecen proporcionar, por lo menos, un beneficio sintomático apacible en el paciente con EP de inicio no tratado.

Effect of rotigotine on control of early morning motor function and sleep quality in subjects with idiopathic Parkinson's disease

Trenkwalder C, Chaudhuri KR, Anderson T, Fine J, Hill D, Kies B, Rudzinska M, Surmann E, Whitesides J, Boroojerdi B, y el RECOVER Study Group.

Estudio multicéntrico realizado en Alemania, Inglaterra, Nueva Zelanda, Sudáfrica, Polonia y Schwarz Biosciences, a Member of the UCB Group.

Objetivo

Evaluar los efectos de rotigotina transdérmica (24 horas de duración) en el control motor matutino y en los trastornos del sueño en EP idiopática.

Métodos

Estudio multicéntrico-multinacional, doble ciego controlado con placebo en grupos paralelos. Randomizados 2:1 y se tituló la dosis óptima de rotigotina de 2 a 16 mg/24 h o placebo con un periodo de titulación de 8 semanas y 4 de mantenimiento. Se hos-

pitalizaron durante 2 noches antes de la valoración basal y al final de mantenimiento.

Las variables de eficacia primarias eran el cambio de la situación basal en la situación motora matutina al acabar la dosis y el tiempo de mantenimiento, evaluado por la escala UPDRS-III y la escala de sueño PDSS.

Resultados

Un total de 287 EP aleatorizados recibieron la medicación del ensayo (190 rotigotina; 97 placebo); la UPDRS-III basal: 29,7 (SD 12,4) rotigotina y 31,8 (13,6) para placebo, respectivamente. Se redujo una media de 7,0 y 3,9 puntos al final del tratamiento y con la dosis de mantenimiento (diferencia de 3,55 puntos, p=0,0002). La PDSS básica puntuaba 19,3 (9,2) para rotigotina y 20,3 (10,2) para placebo; reduciendo de 5,9 a 1,9 puntos (diferencia de 4,25 puntos, p <0,0001).

Los eventos adversos informados fueron: náusea (rotigotina 22%, placebo 9%), reacciones en el sitio de aplicación (rotigotina 15%, placebo 4%), y vértigo (rotigotina 11%, placebo 6%).

Conclusión

El tratamiento con rotigotina se asocia clínicamente con un permanente y estadísticamente significativo cambio en la respuesta motora en el inicio de la mañana y en la mejoría del sueño nocturno.

Piclozotan reduces dyskinesia and off time in Parkinson's disease (pd) patients with l-dopa induced motor complications

Hauser RA, Gertner JM, Okamoto M, Reed RF, Sage JI. USA.

La optimización de las dosis de L-dopa es difícil para muchos pacientes de EP debido a la existencia de los periodos "off" y a las discinesias. Las neuronas 5-HT son una fuente de release suplementario de descarga de dopamina implicada en estas complicaciones motoras.

Piclozotan es un agonista oral 5-HT-1ª, disponible sin actividad DA antagonista, reduce el disparo neuronal 5-HT y puede ser un tratamiento eficaz para L-dopa inductora de discinesias y fenómeno "off".

Métodos

Se aleatorizaron 25 pacientes de EP con discinesias y dosis estables de L-dopa de forma 3:1 para recibir tratamiento con Piclozotan IV (n=18), o suero salino (n=7) cada 12 horas diarios. Evaluando tipos de respuesta, UPDRS, tiempos de on-off mediante raters especializados.

Resultados

Al 2º día el tiempo de "on" sin discinesia había mejorado en un 41.0% y el tiempo "off" había disminuido un 9,7%. Estos resultados eran estadísticamente significativos (p=.022). Considerando al 56% de pacientes de piclozotan como respondedores (p=.02).

Como efectos secundarios se relataron náuseas y vómitos al inicio, para disminuir posteriormente. Y la seguridad era consistente con los efectos conocidos de los agonistas 5-HT-1A.

Conclusiones

Piclozotan se mostró como un seguro y eficaz tratamiento en la mejoría de las discinesias y en la reducción del tiempo "off" del paciente parkinsoniano. Esperando que tolerabilidad mejore con los incrementos más lentos de dosis.

A phase I/II clinical trial to evaluate the safety and efficacy of Prosavin®, a gene therapy approach for parkinson´s disease

Jarraya B, Lepetit H, Ralph S, Boulet S, Jan C, Bonvento G, Miskin J, Gurruchaga JM, Vinti M, Fenelon G, Brugière P, Kingsman S, Hantraye P, Remy P, Mitrophanous K, Palfi S.

Recuerdan los autores que la L-Dopa y los agonistas dopaminérgicos siguen siendo los principales fármacos en el tratamiento de la EP. Y recuerdan una vez más que, aunque eficaces en etapas iniciales, pueden producir efectos secundarios: fluctuaciones y discinesias que impactan en la calidad de vida del paciente.

Si conocido es que las discinesias ocurren por estímulos pulsátiles en los receptores dopaminérgicos estriatales y que los tratamientos que proporcionan niveles estables de dopamina retrasan la aparición de estos efectos.

Los autores desarrollan un vector del lentiviral (ProSavin®) expresando tres enzimas de biosyntéticas de dopamina (la hydroxylasa de tyrosina, la L-amino aromático decarboxylasa ácida y la cyclohydrolasa-1 de GTP).

ProSavin se ha demostrado útil para mediar la producción de dopamina y produce durante largo tiempo (>2 años) la corrección de los efectos del MPTP en primates no humanos (NHP). Otros estudios han demostrado que ProSavin puede prevenir y puede invertir la aparicion de discinesias en dichos NHP.

Un ensayo clínico en fase I/II se realizó en pacientes con EP de larga evolución para evaluar la seguridad y perfil de eficacia de ProSavin. Éste se administra de forma bilateral al putamen - sensorimotor de los pacientes con EP tardío.

Se han evaluado dos niveles de dosis y ha demostrado ser bien tolerado. La primera cohorte de pacientes recibió una dosis baja de ProSavin y demostró aproximadamente un 30% mejora en la función motora durante unos 3 meses, (UPDRS-III), manteniéndose a los 12 meses. En la segunda cohorte de pacientes se observó un nivel similar de mejora los 3 meses. Los datos finales están en prensa en este momento.

Agenda

ENERO

- **The Luxor international symposium on Epilepsy and Movement Disorders**
  Ciudad: Luxor (Egipto).
  Fecha: 13-15 enero 2010.
  Más información: www.neuroluxor2010.com

- **The Symposium on Clinical Interventional Oncology**
  Ciudad: Hollywood (USA)
  Fecha: 16-17 enero 2010.
  Más información: http://www.iset.org/oncology

- **Curso de Actualizacion Tratamiento integral de la Espasticidad: un enfoque multidisciplinar**
  Ciudad: Madrid (España).
  Fecha: 22 enero 2010.
  Más información: http://www.sen.es/pdf/2010/espasticidad_2010.pdf

- **3rd European Neurological Conference on Clinical Practices Neurovascular and Neurodegenerative Diseases**
  Ciudad: Bucarest (Rumanía).
  Fecha: 22-24 enero 2010.
  Más información: http://www.epda.eu.com/events

- **EFGCP Annual Conference 2010 Aspects of Personalized Medicine for Society – a Challenge Yet to be Met**
  Ciudad: Bruselas (Bélgica).
  Fecha: 26-27 enero 2010
  Más información: http://www.epda.eu.com/events

- **International Symposium on Protein Phosphorylation in Neurodegenerative Diseases**
  Ciudad: Valencia (España).
  Fecha: 28-30 enero 2010.
  Más información: http://www.fundacioncac.es/eng/fundacion/actividades/actividadesficha.jsp?idActividad=100

- **XI Simposio sobre Trastornos Bipolares**
  Fecha: 29 enero 2010.
  Ciudad: Esplugues de Llobregat (España).
  Más información: http://www.verummedica.com/img/simposium11.pdf

FEBRERO

- **2nd International Conference on Drug Discovery and Therapy (2nd ICDDT 2010)**
  Ciudad: Dubai (Emiratos Árabes).
  Fecha: 1-4 febrero 2010.
  Más información: http://www.icddt.com

- **6th EuroNeuro Congress**
  Ciudad: Porto (Portugal).
  Fecha: 4-6 febrero 2010.
  Más información: http://www.euroneuro.eu

- **Knowledge Gaps in Parkinson's Disease and Other Movement Disorders**
  Ciudad: Taormina, Sicily (Italy).
  Fecha: 5-7 febrero 2010.
  Más información: www.gapsinmds.com

- **6th Annual Update Symposium Series on Clinical Neurology and Neurophysiology**
  Ciudad: Tel Aviv (Israel).
  Fecha: 15-16 febrero 2010.
  Más información: http://www.epda.eu.com/events

- **12th National Dementias Conference**
  Ciudad: Londres (Reino Unido).
  Fecha: 18-19 febrero 2010.
  Más información: http://www.touchneurology.com/events/12th-national-dementias-conference

- **International Stroke Conference**
  Fecha: 24-26 febrero 2010.
  Ciudad: San Antonio (USA).
  Más información: http://strokeconference.americanheart.org/portal/strokeconference/sc

- **European Association of Neurosurgical Societies Annual Meeting (EANS 2010)**
  Ciudad: Groningen (Países Bajos).
  Fecha: 25-27 marzo 2010.
  Más información: http://www2.kenes.com/eans/Pages/home.aspx

- **3rd International Congress on Gait and Mental Function**
  Ciudad: Washington (USA).
  Fecha: 26-28 febrero 2010.
  Más información: http://www2.kenes.com/gait/pages/home.aspx

NITOMAN® 25 mg
tetrabenazina

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 toler ancia 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 aumenta r 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 antidepresivos (ver secciones 4.3 y 4.5). Sin embargo, pueden emplearse fármacos antidepresivos 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 cardiaca 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 ad ministrar 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 incrementan 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 es pecíficas (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 oculogiras, fotofobia. Trastornos cardiacos: Frecuencia no conocida: bradicardia. Trastornos vasculares: Frecuencia no conocida: hipotensión postural, crisis hipertensivas. Trastornos gastrointestinales: Frecuencia no conocida: problemas con la deglución, nausea, vómito, dolor epigástrico, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca. Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo: Frecuencia no conocida: sudoración.Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Frecuencia no conocida: ciclo menstrual irregular. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuencia no conocida: fatiga, debilidad, 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 cardiacas incluyendo prolongación del QT y arritmias ventriculares (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación ventricular) que conllevan a una parada cardiaca o muerte súbita no explicada. **4.9. Sobredosis:** Los síntomas asociados a una sobredosis 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 bencilquinolizina que produce la depleción de la dopamina y otras monoaminas a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC). Se diferencia de la reserpina por su acción específica sobre el SNC, por una menor actividad periférica y por una menor duración de acción. Los estudios in vitro han mostrado que la tetrabenazina es un inhibidor selectivo del transporte de monoaminas hacia el interior de las vesículas neuronales presinápticas debido a la unión reversible y de corta duración a la proteína VMAT (Transportador Vesicular de MonoAminas). La tetrabenazina tiene una mayor afinidad por VMAT2, que se localiza principalmente a nivel del SNC, que por el VMAT1. Los estudios han mostrado que la dihidrotetrabenazina, el principal metabolito de la tetrabenazina, tiene una afinidad similar y una selectividad más importante por la proteína VMAT2. Es probable que este metabolito sea el principal agente terapéutico. Atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa, preferentemente, a nivel del núcleo estriado. **5.2. Propiedades farmacocinéticas:** Absorción: Tetrabenazina se absorbe rápida y casi completamente a través del tracto gastrointestinal. Su biodisponiblidad 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 mayoresa los esperados a la dosis máxima recomendada en humanos, fueron un aumento en el peso del hígado y una disminución en el peso del timo, bazo, glándulas adrenales y corazón. Tras la administración de tetrabenazina a ratas embarazadas, se observó un mayor número de crías nacidas muertas y crías con bajo peso al nacer a las dosis maternas tóxicas. Durante la lactancia hubo un porcentaje bajo de supervivencia, se observó un retardo 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, Oxido 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 30ºC. **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 tetrabenazine 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 parche transdérmico. Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico. Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico. Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 2 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 10 cm^2 contiene 4,5 mg de rotigotina. *Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 4 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 20 cm^2 contiene 9,0 mg de rotigotina. *Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 6 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 30 cm^2 contiene 13,5 mg de rotigotina. *Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 8 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 40 cm^2 contiene 18,0 mg de rotigotina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *"Lista de excipientes"*. **FORMA FARMACÉUTICA:** Parche transdérmico. Parche fino de tipo matriz con forma cuadrada y esquinas redondeadas, compuesto por tres capas. La parte exterior de la capa cobertora es de color tostado y lleva impresa la leyenda Neupro 2 mg/24 h, Neupro 4 mg/24 h, Neupro 6 mg/24 h o Neupro 8 mg/24 h. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** ***Síndrome de Piernas Inquietas.*** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico.* Neupro está indicado para el tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a grave en adultos. ***Enfermedad de Parkinson.*** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico.* Neupro está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia (es decir sin L-dopa) o en combinación con levodopa, es decir, a lo largo de la enfermedad, durante los estadios finales, cuando se reduce el efecto de la levodopa o se vuelve incoherente y se producen fluctuaciones de su efecto terapéutico (fin de dosis o fluctuaciones "on-off"). **Posología y forma de administración.** Neupro se aplica una vez al día. El parche se debe aplicar aproximadamente a la misma hora todos los días. Debe dejarse sobre la piel durante 24 horas y después de ese tiempo, sustituirlo por otro nuevo que debe colocarse en un lugar de aplicación diferente. Si el paciente olvida ponerse el parche a su hora habitual, o si se desprende el parche que se ha puesto, se debe aplicar otro parche nuevo para el resto del día. Posología: Las recomendaciones posológicas se basan en las dosis nominales. ***Síndrome de Piernas Inquietas.*** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico.* La administración debe comenzar con una única dosis diaria de 1 mg/24 h. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse con incrementos semanales de 1 mg/24 h hasta una dosis máxima de 3 mg/24 h. La necesidad de continuar con el tratamiento se debe reconsiderar cada 6 meses. ***Enfermedad de Parkinson.*** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico. Posología en pacientes con enfermedad de Parkinson en etapas iniciales:* La administración debe comenzar con una única dosis diaria de 2 mg/24 h, con incrementos semanales de 2 mg/24 h, pudiéndose alcanzar una dosis efectiva máxima de 8 mg/24 h. La dosis de 4 mg/24 h puede ser efectiva en algunos pacientes. En la mayoría de los casos la dosis efectiva se alcanza en 3 ó 4 semanas, con dosis de 6 mg/24 h u 8 mg/24 h, respectivamente. La dosis máxima es de 8 mg/24 h. *Posología en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada con fluctuaciones:* La administración debe comenzar con una dosis única diaria de 4 mg/24 h y después aumentarse en incrementos semanales de 2 mg/24 h hasta una dosis efectiva no superior a la dosis máxima de 16 mg/24 h. Una dosis de 4 mg/24 h ó 6 mg/24 h puede ser eficaz en algunos pacientes. Para la mayoría de los pacientes, la dosis efectiva se alcanza en 3 a 7 semanas, con dosis de 8 mg/24 h hasta una dosis máxima de 16 mg/24 h. En el caso de dosis mayores de 8 mg/24 h pueden usarse varios parches para alcanzar la dosis final, por ejemplo, se puede alcanzar la dosis de 10 mg/24 h combinando un parche de 6 mg/24 h y otro de 4 mg/24 h. Interrupción del tratamiento: ***Síndrome de Piernas Inquietas.*** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico.* El tratamiento con Neupro debe retirarse gradualmente. La dosis diaria debe reducirse en 1 mg/24 h, preferentemente en días alternos, hasta la retirada completa de Neupro (ver sección "*Advertencias y precauciones especiales de empleo*"). Siguiendo estas indicaciones, no se ha observado que se produzca efecto rebote (empeoramiento de los síntomas con una intensidad mayor a la inicial tras la interrupción del tratamiento). ***Enfermedad de Parkinson.*** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico.* El tratamiento con Neupro debe retirarse gradualmente. La dosis diaria debe reducirse en 2 mg/24 h, preferentemente en días alternos, hasta la retirada completa de Neupro (ver sección "*Advertencias y precauciones especiales de empleo*"). *Insuficiencia hepática y renal:* No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada ni en pacientes con insuficiencia renal leve o grave, incluso en aquellos que requieren diálisis. Se aconseja precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que puede disminuir el aclaramiento de rotigotina. No se ha estudiado el uso de Neupro en este grupo de pacientes. Se debe disminuir la dosis de Neupro en el caso de que se produzca un empeoramiento de la insuficiencia hepática del paciente. Un empeoramiento agudo de la función renal del paciente puede producir la acumulación inesperada de las concentraciones de rotigotina. *Niños y adolescentes:* No se recomienda el uso de Neupro ni en niños ni en adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Método de administración: El parche debe aplicarse sobre piel limpia, seca, intacta y sana en el abdomen, muslo, cadera, costado, hombro o en la parte superior del brazo. No se debe aplicar un parche en la misma zona antes de que hayan pasado 14 días desde la anterior aplicación. Neupro no debe aplicarse sobre piel enrojecida, irritada o dañada (ver sección "*Advertencias y precauciones especiales de empleo*"). *Uso y manipulación:* Cada parche se presenta envasado en un sobre y debe aplicarse directamente después de abrirlo. Se debe retirar la mitad de la cubierta protectora y aplicar el lado adherente sobre la piel, presionando firmemente. A continuación, se dobla el parche y se retira la segunda parte de la cubierta protectora, evitando tocar el lado adherente del parche. Después, se presionará firmemente el parche sobre la piel con la palma de la mano durante unos 20-30 segundos, para que se adhiera bien. Si el parche se desprende, aplique un parche nuevo para el resto del periodo de administración de 24 horas. No se debe cortar el parche en trozos. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Pacientes que vayan a someterse a estudios de imagen por resonancia magnética o cardioversión (ver sección "*Advertencias y precauciones especiales de empleo*"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico.* Si un paciente con la enfermedad de Parkinson no está suficientemente controlado durante el tratamiento con rotigotina, el cambio a otro agonista dopaminérgico puede proporcionar beneficios adicionales (ver sección "*Propiedades farmacodinámicas*"). La capa de acondicionamiento de Neupro contiene aluminio, por lo que se debe retirar el parche de Neupro para evitar quemaduras en la piel cuando el paciente se someta a un estudio de imagen por resonancia magnética (RM) o cardioversión. Los agonistas de la dopamina alteran la regulación sistémica de la presión arterial, por lo que pueden provocar hipotensión postural u ortostática. Estos episodios también han aparecido durante el tratamiento con Neupro, si bien con una incidencia similar a la de los pacientes tratados con placebo. Asimismo, se han descrito síncopes asociados a Neupro, aunque también con una tasa similar a la de los pacientes tratados con placebo. Se recomienda monitorizar la presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión ortostática relacionado con el tratamiento dopaminérgico. El tratamiento con Neupro se ha asociado a somnolencia y episodios de inicio repentino del sueño. El inicio repentino del sueño puede aparecer durante las actividades cotidianas, a veces sin signos previos de aviso. El médico responsable debería evaluar continuamente la aparición de somnolencia o adormecimiento, ya que los pacientes no reconocen su presencia hasta que se les interroga directamente. En caso de que se produzca, debe considerarse la posibilidad de disminuir la dosis o suspender el tratamiento. Asimismo, en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo rotigotina, se han notificado casos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad. Tras la retirada brusca del tratamiento dopaminérgico se han descrito síntomas indicativos de un síndrome neuroléptico maligno, aunque no se han notificado casos de pacientes en el tratamiento con Neupro. Por lo tanto, se recomienda interrumpir gradualmente el tratamiento (ver sección "*Posología y forma de administración*"). Se ha descrito la aparición de alucinaciones, por lo que los pacientes deben ser informados al respecto. Complicaciones fibróticas: En algunos pacientes tratados con fármacos dopaminérgicos derivados de la ergotamina se han descrito casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatía cardiaca. Aunque estas complicaciones pueden desaparecer cuando se interrumpe el tratamiento, no siempre se produce la desaparición completa. Aunque parece que estas reacciones adversas están relacionadas con la estructura ergolínica de estos compuestos, se desconoce si otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergotamina también pueden producirlos. No se debe administrar neuroléptico como antiemético a pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos (ver también sección "*Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*"). Se recomienda realizar una monitorización oftalmológica a intervalos periódicos, especialmente si aparecen problemas de visión. No se debe aplicar calor externo en la zona del parche (por ejemplo, luz solar excesiva, compresas calientes y otras fuentes de calor, como la sauna o un baño caliente). Pueden producirse reacciones cutáneas en el lugar de aplicación y normalmente son leves o moderadas. Se recomienda rotar el lugar de aplicación diariamente (p. ej., cambiar del lado derecho al lado izquierdo y de la parte superior del cuerpo a la inferior). Se debe evitar aplicar el parche en el mismo sitio antes de que hayan pasado 14 días desde la última aplicación en dicha zona. Se debe realizar un estudio del balance riesgo-beneficio de la administración de Neupro al paciente en los siguientes casos: si aparecen reacciones en el lugar de aplicación que duren más de varios días o que sean persistentes; si aumenta la intensidad de las reacciones o si la reacción cutánea se extiende fuera del lugar de aplicación. Si se produce un exantema cutáneo o irritación debido al parche transdérmico, se debe evitar la exposición a la luz solar directa hasta que desaparezca completamente. La exposición podría provocar cambios en la coloración cutánea. Se debe interrumpir el tratamiento con Neupro si se observa una reacción cutánea generalizada asociada al uso de este medicamento (p. ej., exantema alérgico de tipo eritematoso, macular o papular o prurito). La incidencia de algunas reacciones adversas dopaminérgicas, como alucinaciones, discinesia y edema periférico es, generalmente, mayor cuando se administra en combinación con L-dopa en pacientes con Parkinson, lo que debe ser tenido en cuenta cuando se prescriba rotigotina. En estudios clínicos en pacientes con Parkinson, las tasas específicas de 6 meses de edema periférico permanecieron alrededor del 4% durante todo el periodo de observación de hasta 36 meses. *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico.* Puede producirse un empeoramiento paradójico (augmentation). El empeoramiento paradójico (augmentation) está relacionado con la aparición temprana de los síntomas por la noche (o incluso por la tarde), con el aumento de la gravedad de los síntomas, y con la propagación de los síntomas a otras partes del cuerpo. Basándose en 2 ensayos de seguimiento en fase abierta de 1 año de duración, los síntomas que reflejan un empeoramiento paradójico (augmentation) clínicamente relevante y no relevante pueden alcanzar el 9,4%. Sin embargo, en base a dos ensayos doble ciego, controlados con placebo de 6 meses de duración, se observó que el 1,5% de los pacientes tratados con rotigotina presentaron un empeoramiento paradójico (augmentation) clínicamente relevante frente al 0,5% de los pacientes tratados con placebo. En dos ensayos de seguimiento en fase abierta durante los siguientes 12 meses, el índice de empeoramiento paradójico (augmentation) clínicamente relevante fue de un 2,9%. Ninguno de estos pacientes abandonó el tratamiento debido al empeoramiento paradójico (augmentation). **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Como rotigotina es un agonista dopaminérgico, se supone que los antagonistas dopaminérgicos como los neurolépticos (p. ej., las fenotiazinas, butirofenonas o tioxantenos) o metoclopramida disminuyen la eficacia de Neupro, por lo que debería evitarse su administración conjunta. Debido a los posibles efectos aditivos, se recomienda precaución durante el tratamiento concomitante de rotigotina junto con sedantes u otros depresores del SNC (sistema nervioso central) (p. ej., benzodiazepinas, antipsicóticos o antidepresivos) o junto con alcohol. La administración concomitante de L-dopa y carbidopa con rotigotina no afectó a la farmacocinética de rotigotina, y la administración de rotigotina tampoco afectó a la farmacocinética de L-dopa y carbidopa. La administración concomitante de domperidona con rotigotina no afectó a la farmacocinética de rotigotina. La administración concomitante de omeprazol (inhibidor del CYP2C19), a dosis de 40 mg/día, no afectó a la farmacocinética ni al metabolismo de rotigotina en voluntarios sanos. La administración de Neupro puede potenciar la reacción adversa dopaminérgica de L-dopa y provocar o exacerbar una discinesia preexistente, como se describe con otros agonistas dopaminérgicos. La administración concomitante de rotigotina (3 mg/24 h) con anticonceptivos orales, no afectó ni a la farmacodinamia ni a la farmacocinética de los anticonceptivos orales (0,03 mg etinilestradiol, 0,15 mg levonorgestrel). No se han estudiado las interacciones con otras formas hormonales anticonceptivas. **Embarazo y lactancia.** No hay datos adecuados acerca de la administración de Neupro a embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos teratógenos ni en ratas ni en conejos, pero se ha observado toxicidad embrionaria en ratas y ratones a dosis tóxicas para la madre. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No se debe utilizar rotigotina durante el embarazo. Como rotigotina disminuye la secreción de prolactina en el ser humano, se espera que se produzca una inhibición de la lactancia. En los estudios con ratas se ha demostrado que rotigotina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se debe interrumpir la lactancia debido a la ausencia de datos en el ser humano. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Rotigotina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con rotigotina que presenten somnolencia y/o episodios de inicio repentino del sueño que se abstengan de conducir o participar en actividades (p. ej., manejo de máquinas) en las que la reducción del estado de alerta pueda suponer un riesgo de lesión grave o muerte para ellos o para los demás, hasta que tales episodios de sueño recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido (ver también secciones "*Advertencias y precauciones especiales de empleo*" e "*Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*"). **Reacciones adversas.** ***Síndrome de Piernas Inquietas.*** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico.* A partir del análisis conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se incluyeron un total de 748 pacientes tratados con Neupro y 214 pacientes tratados con placebo, se calculó que el 65,0% de los pacientes tratados con Neupro y el 32,7% de los pacientes tratados con placebo presentaron al menos una reacción adversa. Al inicio del tratamiento pueden presentarse reacciones adversas dopaminérgicas como náuseas y vómitos, que suelen ser de intensidad leve o moderada incluso si continúa el tratamiento. Las reacciones adversas (RA) descritas en más del 10% de los pacientes tratados con Neupro son náuseas, reacciones en el lugar de aplicación, fatiga y cefalea. En los ensayos en los que se rotó el lugar de aplicación, tal como se indica en las instrucciones incluidas en la ficha técnica y en el prospecto del envase, el 34,2% de los 748 pacientes que usaron Neupro presentó reacciones en el lugar de aplicación. La mayoría de las cuales fueron leves o moderadas y limitadas a las zonas de aplicación. Las reacciones en el lugar de aplicación produjeron la interrupción del tratamiento en el 7,2% de los pacientes. En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas notificadas en todos los estudios realizados en pacientes con el Síndrome de Piernas Inquietas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación por Órgano/sistema según MedDRA	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100, <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000, <1/100	Raras ≥1/10.000, <1/1.000
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, dispepsia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de la aplicación[a] (incluyendo eritema, prurito, irritación, erupción, dermatitis, vesículas, dolor, eczema, inflamación, hinchazón, decoloración, pápulas, excoriaciones, urticaria, hipersensibilidad) Fatiga	Irritabilidad		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia		
Trastornos psiquiátricos		Ataques de sueño, trastornos del deseo sexual[a] (incluyendo hipersexualidad, aumento de la libido), insomnio, trastornos del sueño, sueños anormales	Trastornos compulsivosa (incluyendo ludopatía, actos compulsivos como el jugueteo)	Trastornos obsesivos compulsivos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito		
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipotensión ortostática	

a) Término de Alto Nivel (HLT según MedDRA). El índice de abandono se evaluó en 3 ensayos clínicos con una duración de hasta 3 años. El porcentaje de pacientes que abandonaron fue del 25-38% durante el primer año, del 10% en el segundo año y del 11% en el tercer año. Debe realizarse una evaluación periódica de la eficacia, junto con la evaluación de la seguridad incluyendo el empeoramiento paradójico (augmentation). ***Enfermedad de Parkinson.*** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico.* A partir del análisis conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se incluyeron 1.083 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 inicio del tratamiento pueden presentarse reacciones adversas dopaminérgicas como náuseas y vómitos, que suelen ser leves o moderadas y transitorias aunque continúe el tratamiento. Las reacciones adversas (RA) descritas en más del 10% de los pacientes tratados con Neupro parche transdérmico son náuseas, mareos, sopor y reacciones en el lugar de aplicación. En los estudios en los que se rotó el lugar de aplicación como se indica en las instrucciones incluidas en la Ficha técnica y en el prospecto del envase, el 35,7% de los 830 pacientes que usaron Neupro parche transdérmico presentó reacciones en el lugar de aplicación. La mayoría de las cuales fueron leves o moderadas y limitadas a las zonas de aplicación. Las reacciones en el lugar de aplicación produjeron la interrupción del tratamiento en el 4,3% de los pacientes. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia. En la Tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas notificadas en todos los estudios realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Órganos y sistemas según el MedDRA	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100, < 1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000, <1/100	Raras ≥1/10.000, <1/1.000
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, pérdida del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Trastornos de la percepción[b] (alucinaciones[a], alucinaciones visuales[a], alucinaciones auditivas, ilusiones) estado confusional, sueños anormales[a], insomnio[a]	Crisis de sueño[a], trastorno psicótico (incluyendo psicosis paranoide), trastornos compulsivos (incluyendo ludopatía, actos compulsivos), aumento de la libido (incluyendo hipersexualidad), ansiedad, trastorno del sueño[a], pesadillas, desorientación	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia[a], mareos[a]	Discinesia[a], mareos posturales, cefalea[a]	Síncope, síncope vasovagal, distonía, hipersomnia, letargo, trastorno de la atención, pérdida de memoria, parestesia, disgeusia, trastorno del equilibrio, temblor	Convulsiones, pérdida de conciencia
Trastornos oculares (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)			Trastornos visuales, fotopsia, visióSn borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo (incluyendo posicional)	
Trastornos cardiacos			Fibrilación auricular, aumento de la frecuencia cardíaca, palpitaciones	Taquicardia supraventricular
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática (ver sección "*Advertencias y precauciones especiales de empleo*")	Hipertensión[a], hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Tos, hipo[a], disnea	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas[a]	Vómitos[a], diarrea[a], estreñimiento[a], dispepsia[a], sequedad de boca[a]	Dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal alto), molestias gástricas	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de enzimas hepáticas (GGT, GPT y GOT)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema (incluyendo exantema alérgico, exantema macular, erupción) (ver sección "*Advertencias y precauciones especiales de empleo*"), eritema[a], prurito, hiperhidrosis[a]	Prurito generalizado, dermatitis de contacto, irritación cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Tumefacción articular	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción eréctil	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de aplicación[b] (incluyendo eritema[a], prurito[a], irritación[a], sensación de quemazón[a], dermatitis[a], inflamación, pápulas, vesículas, ampollas, dolor, hipersensibilidad) (ver sección "*Advertencias y precauciones especiales de empleo*")	Edema periféricoa, problemas de astenia[b] (incluyendo cansancio[a], astenia, malestar), descenso de peso	Anomalías de la marcha[a], sensación de anormalidad, aumento de peso[a],	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		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 (HLT según diccionario MedDRA)

Ambas indicaciones. *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico.* El uso de Neupro se ha asociado a somnolencia, incluyendo excesiva somnolencia diurna y episodios de sueño repentino. En casos aislados, los "episodios de sueño repentinos" se produjeron mientras se conducía un vehículo, provocando accidentes de tráfico. Ver también secciones "*Advertencias y precauciones especiales de empleo*" y "*Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*". En los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo Neupro, se han descrito síntomas de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad, generalmente reversibles tras una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. **Sobredosis.** Las reacciones adversas que pueden producirse con mayor probabilidad en caso de sobredosis, son las relacionadas con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, como náuseas, vómitos, hipotensión, movimientos involuntarios, alucinaciones, confusión, convulsiones y otros signos de estimulación dopaminérgica central. No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de los agonistas dopaminérgicos. Si se sospecha que se ha producido una sobredosis, se deben retirar inmediatamente el/los parche/s del paciente. Tras la retirada del parche disminuyen las concentraciones de rotigotina. Antes de interrumpir completamente el tratamiento con rotigotina ver sección "*Posología y forma de administración*". Se debe monitorizar cuidadosamente la frecuencia cardiaca, el ritmo cardiaco y la presión arterial. Como la rotigotina presenta un porcentaje de unión a proteínas superior al 90%, la realización de diálisis no parece tener utilidad. El tratamiento de la sobredosis puede requerir medidas de soporte generales para mantener las constantes vitales. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes:** *Capa cobertora:* Lámina de poliéster, siliconizada, aluminizada y coloreada con una capa de pigmento (dióxido de titanio (E171), pigmento amarillo 95 y pigmento rojo 166) e impresa (pigmento rojo 144, pigmento amarillo 95 y pigmento negro 7). *Matriz autoadhesiva:* Poli (dimetilsiloxano, trimetilsilil silicato) copolimerizado, povidona K90, metabisulfito sódico (E223), palmitato de ascorbilo (E304) y DL-α-tocoferol (E307). *Recubrimiento protector:* Lámina de poliéster transparente recubierta de fluoropolímero. **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 12 meses. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC). Conservar en el embalaje original. **Naturaleza y contenido del envase.** Cada envase contiene sobres que pueden abrirse despegando los bordes: Un lado del sobre está compuesto por un copolímero de etileno (capa más interna), una lámina de aluminio, una película de polietileno de baja densidad y papel, el otro lado está compuesto por polietileno (capa más interna), aluminio, copolímero de etileno y papel. Cada envase contiene 7, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ó 100 parches transdérmicos sellados individualmente en sobres. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación.** Una vez utilizado, el parche todavía contiene principio activo. Después de retirarlo se debe plegar por la mitad, con los lados adhesivos hacia dentro de forma que la capa de la matriz no quede expuesta, introduciéndolo en el sobre original y después desechándolo fuera del alcance de los niños. La eliminación de los parches, tanto los utilizados como los no utilizados y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local o serán devueltos a la farmacia. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** SCHWARZ PHARMA Ltd. Shannon, Industrial Estate, Co. Clare, Irlanda. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** De EU/1/05/331/001 a EU/1/05/331/037. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN.** 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.** Agosto/2009.

Rev.09

En todos los estadios de la Enfermedad de Parkinson[1]

Neupro®

rotigotina parche transdérmico

El parche del Parkinson

Neupro® proporciona "verdadera" Estimulación Dopaminérgica Continua en modelos experimentales[2]

- Niveles plasmáticos constantes y predecibles 24 h al día[2]
- Mejora la calidad del sueño nocturno[3]
- Mejora los trastornos motores nocturnos[4] (Escala NADCS)
- Mejora la Acinesia al Despertar[3]
- Reduce los períodos OFF con ganancias equivalentes de períodos ON sin discinesias* problemáticas[5]
- Una vez al día[1]

1. Ficha Técnica Neupro. **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.** Giladi N et al. Rotigotine transdermal patch for the treatment of early morning and night time motor symptoms in patients with idiopathic Parkinson's Disease. MDS, 2007, Istambul, Turkey. **4.** Giladi N et al. Treatment of Early Morning and Night Time Symptoms with Rotigotine Transdermal System in Parkinson's Disease Patients. XVIIth WFN World Congress on Parkinson´s Disease, 2007. Amsterdam, The Netherlands. **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.

* Objetivo secundario de eficacia del estudio referenciado

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

06-NEU-PD-04-01-10

ucb CNS
Innovation. Inspired by patients.™