

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Volumen II – Número 5 – Marzo de 2010

Estudio preliminar de la frecuencia y características del síndrome de piernas inquietas en el ámbito laboral

Victor M. Campos Arillo¹, Manuel Rodrigo Olmedo², Elena Vila Herrero³
¹Neurólogo. Área de Neurociencias. Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital Quirón. Málaga.

²Especialista en Medicina del Trabajo. Responsable del Servicio Médico El Corte Inglés. Málaga.

³Área de Neurociencias. Hospital Quirón. Málaga. Servicio de Neurología. Clínica Santa Elena. Torremolinos (Málaga).

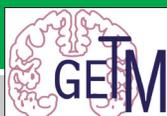
Trastornos no motores y wearing off. ¿Cómo mejorarlos?

Luis Javier López del Val, Sonia Santos Lasasa,
Laura Martínez Martínez, Elena López García
Servicio de Neurología. Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Plasticidad y neuromodulación en trastornos del movimiento

Gurutz Linazasoro^{1,2}, Nadège Van Blercom¹
¹Centro de Investigación Parkinson. Policlínica Gipuzkoa.
²Fundación Inbiomed. San Sebastián.

AGENDA DE CONGRESOS



Por fin llega la tetrabenazina a España



Comportamiento
Emociones
Alimentarse
Hablar
Caminar
Moverse

Rompiendo Barreras

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

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



NITOMAN[®] 25 mg
tetrabenazina

Director

Luis Javier López del Val
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Comité editorial

Miquel Aguilar Barberà
Juan Andrés Burguera Hernández
Alfonso Castro García
Víctor Campos Arillo
José Chacón Peña
Carmen Durán Herrera
Rosario Luquin Puidó
Gurutz Linazasoro Cristóbal
Juan Carlos Martínez Castrillo
Luis Menéndez Guisasola †
Carlos Salvador Aguiar

Hospital Mútua de Terrassa
Hospital La Fe
Hospital Universitario
Hospital Universitario
Hospital Universitario Virgen Macarena
Hospital Infanta Cristina
Clínica Universitaria de Navarra
Policlínica Guipúzcoa
Hospital Ramón y Cajal
Hospital Central de Asturias
Hospital Central de Asturias

Barcelona
Valencia
Santiago de Compostela (La Coruña)
Málaga
Sevilla
Badajoz
Pamplona
San Sebastián
Madrid
Oviedo
Oviedo

Comité asesor

José Ramón Ara Callizo
Manuel Arias Gómez
José Matías Arbelo González
Ernest Balaguer Martínez
Alberto Bergareche Yarza
Matilde Calopa Garriga
José María Errea Abad
Ignacio Fernández Manchola
Pedro García Ruiz Espiga
Santiago Giménez Roldán
Juan Gómez Alonso
José María Grau Veciana
Francisco Grandas Pérez
Antonio Koukoulis Fernández
Jaime Kulisevsky Bojarski
Carlos Leiva Santana
Elena Lezcano García
Hugo Liaño Martínez
Elena López García
José Félix Martí Massó
Pablo Mir Rivera
Adolfo Mínguez Castellanos
Elena Muñoz Farjas
José Obeso Inchausti
Javier Pagonabarraga Mora
José María Prats Viñas
Isabel Pérez López-Fraile
René Ribacoba Montero
Ana Rojo Sebastián
Ángel Sesar Ignacio
Julia Vaamonde Gamo
Lydia Vela Desojo
Francesc Valldeoriola Serra
Rosa Yáñez Baña

Hospital Universitario Miguel Servet
Hospital Universitario
Hospital Universitario
Hospital General de Cataluña
Hospital Bidasoa
Hospital de Bellbitge
Hospital de Barbastro
Hospital Aránzazu
Fundación Jiménez Díaz
Hospital Gregorio Marañón
Hospital Xeral
Hospital San Pau
Hospital Gregorio Marañón
Hospital Xeral
Hospital San Pablo
Hospital General
Hospital de Cruces
Hospital Clínico Universitario
Hospital Universitario Lozano Blesa
Hospital Nuestra Señora de Aránzazu
Hospital Virgen del Rocío
Hospital Virgen de las Nieves
Hospital de Tortosa
Clínica Universitaria de Navarra
Hospital Sant Pau
Hospital de Cruces
Hospital Universitario Miguel Servet
Hospital Álvarez Buylla
Hospital Mútua de Terrassa
Hospital Universitario
Hospital Clínico
Fundación Hospital Alcorcón
Hospital Clínico
Hospital Cristal-Piñor

Zaragoza
Santiago de Compostela (La Coruña)
Las Palmas de Gran Canaria
Barcelona
Hondarribia (Guipúzcoa)
Barcelona
Huesca
San Sebastián
Madrid
Madrid
Vigo (Pontevedra)
Barcelona
Madrid
Vigo (Pontevedra)
Barcelona
Alicante
Bilbao
Madrid
Zaragoza
San Sebastián
Sevilla
Granada
Tarragona
Pamplona
Barcelona
Bilbao
Zaragoza
Mieres (Asturias)
Barcelona
Santiago de Compostela (La Coruña)
Ciudad Real
Madrid
Barcelona
Orense

EDITA



C/ Concha Espina, 8 - 1º Dcha. 28036 Madrid. Teléfono: 91 411 00 32 - Fax: 91 411 01 46
E-mail: informacion@lineadecomunicacion.com
Depósito Legal: M-13448-2006 - ISSN: 1886-2268 - © 2010

REVISTA ESPAÑOLA DE
**TRASTORNOS
DEL MOVIMIENTO**

Estudio preliminar de la frecuencia y características del síndrome de piernas inquietas en el ámbito laboral

Victor M. Campos Arillo¹, Manuel Rodrigo Olmedo², Elena Vila Herrero³

¹*Neurólogo. Área de Neurociencias. Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital Quirón. Málaga.*

²*Especialista en Medicina del Trabajo. Responsable del Servicio Médico El Corte Inglés. Málaga.*

³*Área de Neurociencias. Hospital Quirón. Málaga. Servicio de Neurología. Clínica Santa Elena. Torremolinos (Málaga).*

6

**Trastornos no motores y wearing off.
¿Cómo mejorarlos?**

Luis Javier López del Val, Sonia Santos Lasasa,

Laura Martínez Martínez, Elena López García

Servicio de Neurología. Unidad de Trastornos del Movimiento.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Zaragoza.

13

Plasticidad y neuromodulación en trastornos del movimiento

Gurutz Linazasoro^{1,2}, Nadège Van Blercom¹

¹*Centro de Investigación Parkinson. Policlínica Gipuzkoa.*

²*Fundación Inbiomed.*

San Sebastián.

22

AGENDA DE CONGRESOS

35

Escuchar, aprender, aportar...

Luis Javier López del Val

Queridos amigos y colegas: otro número de la revista, otro trimestre, nuevas reuniones y congresos en los que poder escuchar y aprender, o en los que poder aportar nuestro quehacer diario.

No hace ni un mes se celebró en Madrid, patrocinado por Laboratorios GSK, la XIIª Reunión Nacional de Controversias en Trastornos del Movimiento, en la que, magníficamente dirigida por el Dr. Obeso, se revisaron temas de actualidad (básicos y clínicos), así como la controversia anual, que este año estuvo destinada a los "Trastornos del Movimiento de tipo Psicógeno". El resultado fue el esperado, y todos volvimos a nuestras casas con un montón de cosas aprendidas, que, sin duda, contribuirán posteriormente a que podamos ayudar a nuestros pacientes.

En el próximo mes de abril, Candanchú acogerá el XXVº Seminario Nacional Neurológico de Invierno, y dentro de las ponencias presentadas en el mismo, el Dr. Balaguer dirigirá la de Trastornos del Movimiento, con una ponencia de plena actualidad en la que se revisarán los conceptos y las posibilidades reales que tenemos de realizar una "estimulación dopaminérgica continua" útil y eficaz en nuestros enfermos con Parkinson.

Y prácticamente un mes después, ya habrá tenido lugar la reunión de vídeos del Grupo de TM y la reunión de primavera del mismo, de la que os daremos cumplida información en el siguiente número de esta revista.

Simplemente animaros una vez más a utilizar las páginas de la Revista Española de Trastornos del Movimiento como una plataforma a través de la que podáis difundir vuestro trabajo, vuestras dudas o vuestros casos raros al resto de la neurología y podamos disfrutar con ello.

Un saludo.

Estudio preliminar de la frecuencia y características del **síndrome de piernas inquietas** en el ámbito laboral*

Víctor M. Campos Arillo¹
Manuel Rodrigo Olmedo²
Elena Vila Herrero³

¹Neurólogo. Área de Neurociencias. Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital Quirón. Málaga.

²Especialista en Medicina del Trabajo. Responsable del Servicio Médico El Corte Inglés. Málaga.

³Área de Neurociencias. Hospital Quirón. Málaga. Servicio de Neurología. Clínica Santa Elena. Torremolinos (Málaga).

Investigadores asociados: ver relación al final del artículo.

RESUMEN. En este estudio descriptivo se analizan datos preliminares de síntomas en relación con el síndrome de piernas inquietas en una amplia muestra (más del 14% del total de los trabajadores) del colectivo laboral de las empresas El Corte Inglés e Hipercor en las provincias de Cádiz, Málaga, Granada y Jaén. Se sugiere que el sexo femenino y la prolongada bipedestación soportada en algunas actividades laborales pudieran tener relación con la aparición del síndrome, y que la hipersomnia y las consecuencias de ella derivadas son moderadas en este colectivo.

Palabras clave: *síndrome de piernas inquietas, sueño, bipedestación.*

ABSTRACT. This study analyzes preliminary facts of the symptoms in relation with restless legs Syndrome in a wide sampling (more than 14% of the total workers) of the gathered laboral workers from El Corte Inglés and Hipercor in the provinces of Cádiz, Málaga, Granada y Jaén. It is indicated that females and leg long standing position in other laboral activities can be related with the manifestation of the syndrome and that hypersomnia and its derived consequences are moderate in this collective.

Key words: *restless legs syndrome, sleep, standing.*

Denominamos síndrome de piernas inquietas (SPI) a un trastorno sensitivo-motor caracterizado por una necesidad imperiosa de movilizar las piernas, especialmente por la tarde-noche, con lo que la sensación se alivia. Se trata de un problema frecuente, pero infradiagnosticado, quizás porque su aparición intermitente sugiere una causa psicógena, con una prevalencia estimada de un 4 a un 10% de la población general (hasta 15% en Europa occidental), con preponderancia femenina, y puede producir un importante impacto en la calidad de vida. Se ha asociado a un descenso en parámetros de salud física y mental¹, así como de los de sueño de la persona que lo sufre². Su curso es el de una enfermedad crónica incurable que evoluciona hacia el empeoramiento con la edad, pudiendo presentar remisiones temporales espontáneas en estadios precoces.

El International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) publicó sus criterios diagnósticos definitivos en el año 1995³, y gracias a una escala de medición validada basada en ellos⁴, hemos ido conociendo mejor su incidencia y repercusiones en la calidad de vida de las personas que lo sufren.

De los múltiples estudios epidemiológicos comunicados a la literatura médica hasta la fecha se concluye que frecuencia del SPI es mucho mayor de la que parece. Su prevalencia, en un meta-análisis de 23.052 pacientes⁵, fue de 9,6% de SPI de cualquier intensidad, 7,1% al menos semanal, y 3,4% clínicamente relevante.

En general es estimada en un 4-10% (hasta 15% en Europa occidental) con ligero predominio del sexo femenino (1'5/1) sin clara edad de debut.

Sería razonable pensar que en la población laboralmente activa la aparición del SPI secundario es menor que en el conjunto de la población general, pero no así el primario, que dependería de factores genéticos. En la actualidad se considera que aproximadamente un 50% los pacientes diagnosticados de SPI posee un origen hereditario con patrón de herencia autonómica dominante, incompleta y alta penetrancia, predominio

Correspondencia

Víctor M. Campos Arillo
Área de Neurociencias – Hospital Quirón Málaga
Avda. Imperio Argentina, 1 – 29004 Málaga
E-mail: victor@camposarillo.org

*Este estudio ha sido posible gracias a la colaboración de Boehringer-Ingelheim.

de la herencia vía materna, y expresividad variable en el 50-60% de los casos, en tres loci de los cromosomas 12q, 14q y 9p (RSL-1, RLS-2 y RSL-3, respectivamente)^{6,7}.

En otro sentido, las causas que alteran la arquitectura de sueño nocturno (en el ámbito laboral, los trabajadores que trabajan a turnos, por ejemplo) producen una excesiva somnolencia diurna (con probables intrusiones de sueño durante la vigilia) que se traduce en una alerta reducida que algunos estudios estiman en alrededor del 50%⁸, y tiene especial responsabilidad en la exacerbación de los síntomas del SPI⁹. EL SPI grave repercute en la calidad de sueño de quien lo sufre. Eso puede influir en su rendimiento laboral y en actividades personales y emocionales desde el punto de vista subjetivo y objetivo medido con instrumentos específicos de calidad de vida¹⁰. Esta reducción en la calidad de vida se ha encontrado similar al de otras enfermedades crónicas, con sus consiguientes repercusiones económicas, calificados como "sustanciales" en un reciente metaanálisis¹¹.

No cabe duda de que la fatiga que producen largas jornadas laborales justifica el aumento de la siniestrabilidad laboral (errores médicos, accidentes de automóviles, errores industriales y contaminación y daños al entorno¹²). Sin embargo, y aunque lógico, el SPI como causa de hipersomnia diurna y mal rendimiento laboral no aparece en revisiones tan extensas y clásicas en la medicina laboral como las publicadas en la C.E. Europea¹, o en E.E.U.U.¹⁴. En ellos tampoco se menciona la relación entre la aparición de SPI y el desempeño de puestos de trabajo en los que el esfuerzo en bipedestación es predominante.

Las reflexiones anteriores han conducido a la necesidad de plantear un estudio dirigido específicamente al ámbito laboral, intentando conocer datos epidemiológicos y repercusiones de este síndrome en una población profesionalmente muy activa, así como la influencia de su, por otra parte efectiva, terapéutica, con el objetivo de mejorar calidad de vida y rendimiento laboral del colectivo estudiado (personal de *El Corte Inglés* e *Hipercon*, entidades con un desarrollado servicio de medicina del trabajo y un reconocido interés en la prevención de riesgos laborales) y reducir el riesgo laboral inherente a la hipersomnia que el SPI pudiera condicionar.

Material y métodos

Para conseguir esta información se contactó con el servicio de Medicina del trabajo de las empresas *El Corte Inglés* e *Hipercon* y se implicó a 14 especialistas de éste de 11 centros diferentes

repartidos por las provincias de Cádiz, Málaga, Granada y Jaén.

Material (población estudiada)

Se diseñó la obtención de un muestra representativa de la totalidad del personal laboral de los centros de *El Corte Inglés* e *Hipercon* en estas provincias (un total de 7.718 trabajadores) sin tener en cuenta el estamento, con el objetivo de obtener datos de, al menos, el 10% de toda la masa laboral (unos 100 sujetos por médico, con un total estimado entre 1.000 y 1.400 cuestionarios). La inclusión de los sujetos fue aleatoria, basada en los listados de personal y comenzando por el número 1 cada 10 (1, 11, 21, y así sucesivamente). Si se completaba la lista en un centro, se proseguiría, comenzando esta vez por el nº 2 (2, 12, 22, etc.) y así sucesivamente hasta completar los 100 por profesional sanitario. Fueron anonimizados y ordenados por un número de cuenta único (el nº de registro de personal en la empresa). Los pacientes autorizaron específicamente el uso de estos datos para el estudio, y el período de inclusión fue el necesario hasta la obtención de la muestra mínima considerada necesaria. Se siguió un flujo de decisiones del que extraer datos para tres subestudios: epidemiológico, clínico y terapéutico (Figura 1), aunque en el presente trabajo sólo se recogen datos preliminares de los dos primeros; se siguieron los siguientes:

A) Criterios de inclusión:

- Personas mayores de 18 años.
- Pertenecer al colectivo laboral de *El Corte Inglés* o *Hipercon*.

- Querer participar en un estudio epidemiológico para conocer la prevalencia y repercusiones del SPI en este medio laboral.

B) Criterios de exclusión:

- No aceptación de la realización de la encuesta epidemiológica.

Métodos

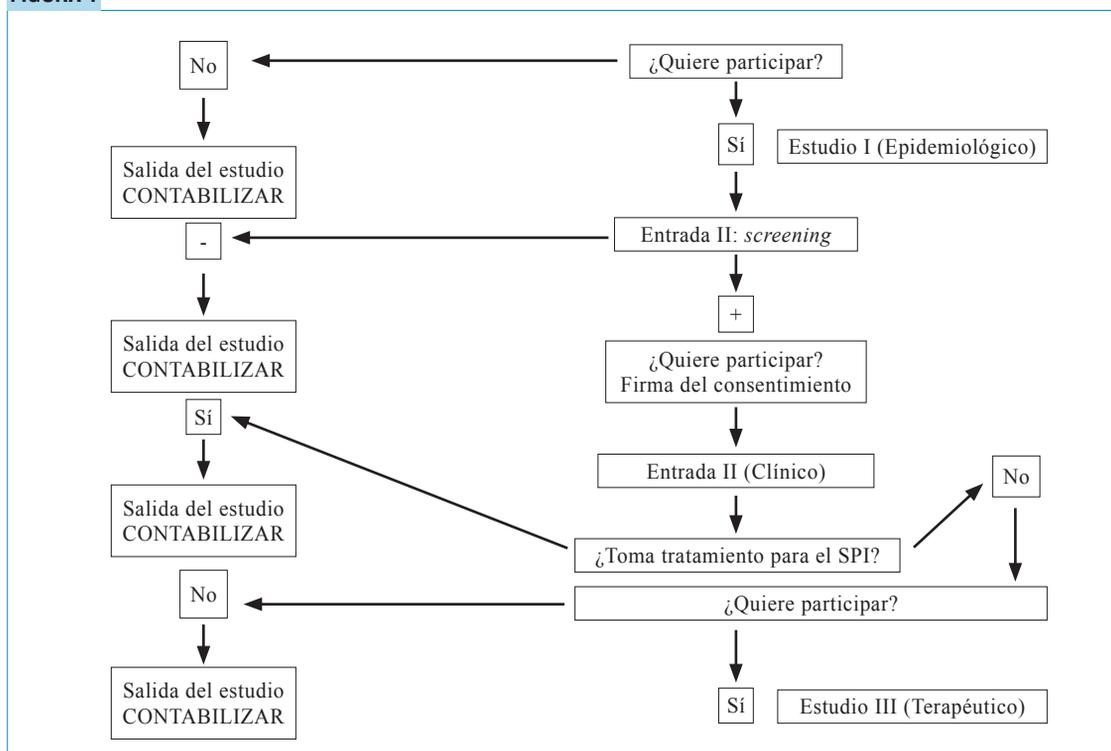
En una única entrevista, el profesional responsable obtuvo los datos siguientes:

1.- Medición de características sociodemográficas (edad, sexo, puesto laboral y relación de dicho puesto con la bipedestación, según estuviera más de 4 horas al día, menos de 4 horas o permanentemente sentados).

2.- Escala de *screening*, publicada por Walters¹⁵ y validada posteriormente para población hispana por García-Borreguero¹⁶.

3.- En los sujetos con escala de *screening* (+): los 5 ítems contestados positivamente se le ofrecía continuar el cuestionario con:

FIGURA 1



Flujo de decisiones.

- Escala ILRSSG¹⁷.
- Escala de Epworth de somnolencia diurna¹⁸.

Medición de variables médicas dependientes: diabetes, enfermedad neurológica previa, anemia, embarazo reciente, uso de psicofármacos, enfermedad de columna y diagnóstico previo de SPI con o sin antecedentes familiares de este padecimiento.

4.- Por último, se les solicitó su voluntad para ser tratados en caso de repercusiones personales y laborales en directa relación con sus síntomas, y en ese caso se planteó una visita de seguimiento para comprobar el efecto terapéutico cuyos resultados no se incluyen en el presente análisis.

Resultados

La cifra total de cuestionarios finalizados fue de 1.098 (un 14,1% de la masa laboral). La media de edad de 1.098 sujetos incluidos fue de 35,50 años ($\pm 10,02$ DE), siendo el valor mínimo de 18,63 años y el máximo de 63,61 años.

Grupo total

De los sujetos evaluados, 669 eran mujeres (60,9% de la muestra) y 429 hombres (39,1%). La mayoría ocupaban un puesto de trabajo en el que toda su jornada laboral permanecían en bipedestación (773 sujetos, 67,1% de la muestra).

Correspondían a la muestra de un colectivo de 7.718 trabajadores, de los que 4.908 (63,6%) eran mujeres y 2.810 hombres (36,4%).

Los resultados de test de *screening* fueron los siguientes: 0: 524 personas (47,7%); 1: 114 personas (10,4%); 2: 113 personas (10,3%); 3: 111 personas (10,1%); 4: 137 personas (12,5%); y finalmente, como grupo positivo (5 respuestas "Sí") se clasificaron 99 personas (9% de la muestra) (Tabla I).

Grupo con test de *screening* (+)

99 de los 1.098 iniciales (el 9%) contestaron positivamente al test de *screening*. La media de edad de este grupo fue algo mayor que la del global: 38,33 años (DE $\pm 10,30$), siendo el valor mínimo de 20,37 años y el máximo de 59,01 años. 9 decidieron no continuar respondiendo al estudio (8,8% de los casos positivos).

De ellos, 73 eran mujeres (73,3% de la muestra) y 26 hombres (26,3%). La mayoría ocupaban un puesto de trabajo con muchas horas de bipedestación (78 sujetos, 78,8% de la muestra) (Tabla II).

No todos completaron el cuestionario IRLSSG. De los 99, 91 pacientes (91,92%) completaron como mínimo 7 variables de las 10 que se estudiaban, y la mayor parte de sujetos (87,9%, 80 sujetos) completaron un mínimo de 9 preguntas (Tabla III).

La mayoría de los sujetos positivos en el test de *screening* no tenían antecedentes familiares de piernas inquietas (81,3%), y buena parte de los evaluados no refirió antecedentes patológicos de interés, aunque el antecedente más común detectado fueron enfermedades de columna en un 35,3% de los sujetos. Otros antecedentes, como diabetes (3,3%), enfermedades neurológicas (4,4%) y anemia (8,8%), se presentaron de una manera relevante. Ninguno refirió un diagnóstico previo de síndrome de piernas inquietas, ni tratamientos previos para este síndrome. Sin embargo, se observó un elevado porcentaje de pacientes que deseaban ser tratados para el SPI (67% de los personas) una vez descubierto (Tabla IV).

Si nos centramos en aspectos de gravedad del SPI medidos por la escala IRLSSG, de los 91 pacientes con datos válidos, la media de la puntuación global fue de 21 puntos (DE±7), siendo el valor mínimo de 0 y el máximo de 40. Los resultados referentes a la escala Epworth de somnolencia, de los 91 casos válidos, la media de la puntuación global fue de 10 puntos (DE±7), siendo el valor mínimo 1 y el máximo 24 (Tabla V).

Discusión

De este estudio preliminar surgen algunas ideas interesantes. Su correcto análisis debe partir de que algunos resultados pueden estar en relación con la especial naturaleza tanto del colectivo a estudiar como de los autores del trabajo (médicos de la empresa en la que ellos trabajan). En nuestra opinión, el grado de colaboración de los sujetos es bastante elevado.

La frecuencia de aparición es del 9%, similar a los estudios de prevalencia comunicados previamente y en muy diferentes comunidades (10,6% en una reciente serie¹⁹ en la que si se seleccionaba la población con sensaciones molestas en las piernas, la frecuencia de SPI se elevaba a un 22,7%). Esto está en consonancia con estudios recientes realizados en Corea, en el que no se encuentran diferencias en ninguno de los parámetros anteriores con respecto a la población caucásica y se comenzaba a hacer hincapié en las repercusiones anímicas²⁰. La distribución por sexos en nuestro estudio es favorable al femenino por más margen del esperado (2,7 veces más, por 1,5 en el estudio de Hennig⁵).

El colectivo analizado es joven con respecto a otros estudios poblacionales generales y llama la atención que el grupo con test de *screening* (+) tenga una edad media mayor que los demás (38,3 años frente a 35,5 años). Como otros estudios también demuestran, existe una escasa conciencia del problema entre la población general

		Resultado	% del nº total
Género	Mujer	669	60,9%
	Hombre	429	39,1%
	Total	1.098	
Puesto de trabajo (según tiempo de bipedestación)	Toda la jornada	737	67,1%
	+ de 4 horas	221	20,1%
	- de 4 horas	140	12,8%
	Total	1.098	
Test de <i>screening</i>	0	524	47,7%
	1	114	10,4%
	2	113	10,3%
	3	111	10,1%
	4	137	12,5%
	Positivo	99	9,0%
	Total	1.098	

		Recuento	% del nº total
Género	Mujer	73	73,7%
	Hombre	26	26,3%
	Total	99	
Puesto de trabajo (según tiempo de bipedestación)	Toda la jornada	78	78,8%
	+ de 4 horas	13	13,1%
	- de 4 horas	8	8,1%
	Total	99	

Variables contestadas	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
7	3	3,0	3,3	3,3
8	8	8,1	8,8	12,1
9	79	79,8	86,8	98,9
10	1	1,0	1,1	100,0
Total	91	91,9	100,0	
Perdidos	8	8,1		
Total	99	100,0		

(laboral en este caso), y debe recordarse que ninguno se sabía sufridor del síndrome antes de contestar el cuestionario de *screening*.

Es de destacar que casi un 10% de los pacientes con diagnóstico de SPI según el test de *screening* no completaron adecuadamente el cuestionario IRLSSG.

Asimismo, los datos en relación con antecedentes familiares positivos frente a SPI son muy bajos en comparación con otras series. Quizá una explicación coherente sea que el cuestionario era completado en una única visita, con lo que el sujeto no podía corroborar su afirmación entre sus familiares con un interrogatorio dirigido específicamente hacia el problema.

Las repercusiones del trastorno de sueño así

TABLA IV Antecedentes médicos de la muestra de SPI					
	Recuento		% del nº total	% del nº válido	Perdidos
Antecedentes familiares	Sí	17	17,2%	18,7%	
	No	74	74,7%	81,3%	
	Total	91			8
Diabetes	Sí	3	3,0%	3,3%	
	No	87	87,9%	96,7%	
	Total	90			9
Enfermedad neurológica diagnosticada	Sí	4	4,0%	4,4%	
	No	87	87,9%	95,6%	
	Total	91			8
Anemia en los últimos 12 meses	Sí	8	8,1%	8,8%	
	No	83	83,8%	91,2%	
	Total	91			8
Embarazo en los últimos 12 meses	Sí	1	1,4%	1,5%	
	No	67	91,8%	98,5%	
	Total	68			5
Toma psicofármaco en los últimos 12 meses	Sí	25	25,3%	27,5%	
	No	66	66,7%	72,5%	
	Total	91			8
Enfermedad de columna ya diagnosticada	Sí	32	32,3%	35,2%	
	No	59	59,6%	64,8%	
	Total	91			8
Diagnóstico previo de SPI	Si	0	,0%	,0%	
	No	91	91,9%	100,0%	
	Total	91			8
Tratamiento previo de SPI	Sí	0	,0%	,0%	
	No	81	81,8%	100,0%	
	Total	81			18
"Quiere ser tratado"	Sí	59	59,6%	67,0%	
	No	29	29,3%	33,0%	
	Total	88			11

TABLA V Resultado de las escalas de medición en la muestra de SPI									
	Nº válido	Perdidos	Media	Desviación típica	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mínimo	Máximo
IRLSSG	91	8	21	7	22	17	26	0	40
EPWORTH	91	8	10	5	10	6	14	1	24

analizado infiriendo que todas fueran motivadas por el SPI son, en cualquier caso, moderadas, con una puntuación media en la escalas de Epworth justo en el punto de corte del diagnóstico de hipersomnia. Esto, pensamos, supone repercusiones relativamente importantes en puestos de trabajo con riesgo físico.

Este estudio, con sus evidentes limitaciones, sugiere una relativa influencia en la aparición de SPI en sujetos con un puesto de trabajo en el que los M.M. inferiores tengan una sobrecarga. La relación sugerida entre la aparición de síntomas del SPI y la carga laboral en bipedestación continua estaría a favor de las teorías que atri-

buyen un origen medular del síndrome como su aparición en lesiones medulares a niveles altos (liberación de un generador lumbosacro)²¹ o el aumento de la respuesta flexora espinal en pacientes diagnosticados de SPI²². Quizá la elevada incidencia de problemas de columna (y raíces lumbosacras) (el 35,2% de los sujetos tenían este tipo de patología ya diagnosticada, sin duda el antecedente médico más frecuente) pueden estar en la base de estos resultados. La posibilidad de padecer otro tipo de problemas periféricos no está contemplada en este estudio, pero pudiera tener importancia. En la anteriormente citada serie de Möller, los diagnósticos diferen-

ciales más comunes eran osteoartritis, lesiones discales, varicosidades venosas y calambres musculares¹⁹.

Dados los óptimos resultados de fármacos agonistas dopaminérgicos y su evidente implicación, el sistema dopaminérgico medular podría tener un papel muy significativo.

Conclusiones

Es evidente que las conclusiones de un estudio preliminar de este tipo son muy limitadas. Sin embargo, y en base a los datos analizados, una mujer de edad algo superior a la media de este

colectivo que trabaje toda la jornada de pie tiene mayor probabilidad de tener un SPI leve-moderado, sobre todo si previamente está diagnosticada de problemas de columna lumbar. Por último, las repercusiones de la hipersomnia diurna relacionada con el SPI durante su jornada laboral son moderadas.

Del más profundo análisis de los datos aún pendientes y de la valoración de los datos de la terapéutica podrán inferirse más y mejores conclusiones. Estos resultados han animado a nuestro grupo a poner en marcha un análisis en profundidad considerando otros factores como la respuesta terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Rotdach A, Trendwalker C, Haberstock J, et al. Prevalence and risk factors of restless legs syndrome in an elderly population: the MEMO study. *Neurology* 2000; 54: 1064-1068.
- 2.- Hogl B, Kiechl S, Willet, Saletu M, Frauscher B, Seppi K, Muller J, Rungger G, gasperi A, Wenning G, Poewe W. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity and risk factors. *Neurology* 2005; 64: 1920-1924.
- 3.- Walters AS. The international restless legs syndrome group: Towards a better definition of the restless legs syndrome from the international restless legs syndrome study group. *Mov Disord* 1995; 10: 634-642.
- 4.- Allen RP, Pichietti D, Wayne AH, et al. The participants in the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the national institute of health in collaboration with members of the international restless legs syndrome study group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special consideration and epidemiology. *Sleep Med* 2003; 4: 101-119.
- 5.- Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004; 5: 237-249.
- 6.- Desaultels A, Turecki G, Montplaisir J, Xiong L, Walters AS, Ehrenberg BL, Brisebois K, Desaultels AK, Gingras Y, Johnson WG, Lugaresi E, Coccagna G, Pichietti DL, Lazzarini A, Roulaeu GA. Restless legs syndrome: confirmation of linkage to chromosome 12q, genetic heterogeneity and evidence of complexity. *Arch Neurol* 2005; 62: 591-596.
- 7.- Winkelmann J, Liechtner P, Putz B, Trenwalder C, Hauk S, Meitinger T, Strom T, Muller-Myhsok B. Evidence for further genetic locus heterogeneity and confirmation of RSL-1 in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2006; 21: 28-33.
- 8.- Åkerstedt, T. Shift work and sleep disorders. *Sleep* 2005; 28: 9-11.
- 9.- Sharifian A, Firoozeh M, Pouryaghoub G, Shahryari M, Rahimi M, Hesamian M, Fardi A. Restless Legs Syndrome in shift workers: A cross sectional study on male assembly workers. *J Circadian Rhythms* 2009 Sep 14; 7:12.
- 10.- Happe S, Reese JP, Stiasny-Kolster K, Peglau I, Mayer G, Klotsche J, Giani G, Geraedts M, Trenkwalder C, Dodel R. Assessing health-related quality of life in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2009 Mar; 10 (3): 295-305.
- 11.- Reinhold T, Müller-Riemenschneider F, Willich SN, Brüggjenjürgen B. Economic and human costs of restless legs syndrome. *Pharmacoeconomics* 2009; 27 (4): 267-279.
- 12.- Caruso C. Possible broad impacts of long work hours. *Industrial Health* 2006, 44: 531-536.
- 13.- Turcker P. Conditions of work and employment programme International Labour Office de Geneva, 2006.
- 14.- Caruso C, Hitchcock EM, Dick RB, Russo JM, Scmit JM. Overtime and extend work shifts: Recent findings on illnesses, injuries and health behaviors. NIOSH Publications dissemination. *Cincinnati* 2004.
- 15.- Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Trenwalder C, International restless legs syndrome study. Validation of the international Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003 Mar; 4 (2): 121-132.
- 16.- Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Ilave Y,

- Granizo JJ, Allen R. Correlation between rating scales and sleep laboratory measurement in restless legs syndrome. *Sleep* 2004; 27(12): 1561-1565.
- 17.- Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med* 2006; 7 (2): 175-183.
 - 18.- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14 (6): 540-545.
 - 19.- Möller C, Wetter TC, Köster J, Stiasny-Kolster K. Differential diagnosis of unpleasant sensation in the legs: Prevalence of restless leg syndrome in a primary care population. *Sleep Med* 2009; Dec.18 [Epub ahead of print].
 - 20.- Kim KW, Yoon IY, Chung S, Shin YK, Lee SB, Choi EA, Park JH, Kim JM. Prevalence, comorbidities and risk factors of restless legs syndrome in the Korean elderly population - results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *J Sleep Res* 2009 Jul 21 [Epub ahead of print].
 - 21.- Brown LK, Heffner JE, Obbens E. Transverse myelitis associated with restless legs syndrome and periodic movements of sleep responsive to an oral dopaminergic agent but not to intrathecal baclofen. *Sleep* 2000; 23 (5): 591-594.
 - 22.- Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallet M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000; 54 (8): 1609-1616.

Investigadores asociados

- M^a Luisa Infante Márquez. Especialista en Medicina del Trabajo.
- Mónica Fernández-Arias González. Especialista en Medicina del Trabajo.
- Antonio González Romera. Especialista en Medicina del Trabajo. Especialista en Análisis Clínicos.
- José Antonio Cardenete Almirón. Especialista en Medicina del Trabajo.
- Francisco Doña Nieves. Especialista en Medicina del Trabajo.
- Fermín García Martín. Licenciado en Medicina.
- M^a Jesús Casáis Martínez. Especialista en Medicina del Trabajo.
- Daniel Gómez Aliaño. Especialista en Medicina del Trabajo.
- Carlos Gómez Cubillo. Especialista en Medicina del Trabajo.
- Mariano Caballero Placencia. Especialista en Medicina del Trabajo.
- Enrique Mármol Peis. Especialista en Medicina del Trabajo.
- Begoña Remón López. Especialista en Medicina del Trabajo.
- Diego Molina Ruiz. Especialista en Medicina del Trabajo.

Hablando de problemas asociados en la E.P. y de estimulación dopaminérgica continua

Trastornos no motores y *wearing off*. ¿Cómo mejorarlos?

Luis Javier López del Val,
Sonia Santos Lasaosa,
Laura Martínez Martínez,
Elena López García

Servicio de Neurología.

Unidad de Trastornos del Movimiento.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Zaragoza.

RESUMEN. En la enfermedad de Parkinson, además de los trastornos motores, aparecen una serie de anomalías de carácter NO motor que afectan la calidad de vida del paciente. Por otra parte, las fluctuaciones en la movilidad como el “deterioro de fin de dosis” o *wearing off*, también se comportan como otro problema a solucionar. A través de estas líneas revisamos cuáles son los principales trastornos no motores y cómo es el fenómeno de *wearing off*; y describimos los resultados derivados de dos estudios para mejorar estos síntomas: por un lado, el estudio RECOVER, utilizando un AD (rotigotina) para mejorar los trastornos NO motores, y por otro el estudio DERBI (utilizando l-dopa/carbidopa/entacapona) para mejorar el *wearing off*.

Palabras clave: *trastornos no motores: wearing-off, rotigotina, entacapona.*

Describiremos a continuación algunos de los principales trastornos no motores que acompañan a los pacientes con enfermedad de Parkinson a lo largo de su evolución. Éstos, junto a los síntomas de deterioro de fin de dosis (*wearing-off*), están considerados como los principales inconvenientes contra los que luchamos en la enfermedad. Y en esta lucha, nos aportan su ayuda diferentes estudios encaminados a mejorar los síntomas no motores (Ej: Estudio RECOVER) y el *wearing-off* (Ej: estudio DERBY) (Ver algoritmo y Figura 1).

Síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson

Se trata de síntomas no motores muy comunes y poco valorados

1.- Trastornos emocionales y cognitivos o del comportamiento^{2,3}

- Deterioro cognitivo en un 84% y demencia en un 48% de los pacientes, que se inicia con alteraciones cognitivas: cualquier trastorno de las funciones mentales superiores.

Puede ser focal de inicio y tiende a progresar haciéndose global.

Implica importantes alteraciones sociales y compromete las actividades sociales, laborales y domésticas. Y como factores de riesgo: la edad (a mayor edad, mayor riesgo), la edad de comienzo de la enfermedad (sobre todo > 70 años), y finalmente, la gravedad y características clínicas de la enfermedad de Parkinson.

- Asociación con un gran número de enfermedades neuropsiquiátricas como depresión (afecta a más del 50% de los enfermos de Parkinson), apatía, ansiedad, alucinaciones, y son frecuentes los comportamientos obsesivo-compulsivos (por ejemplo, ansiedad por dulces, comedores compulsivos, búsqueda compulsiva, hipersexualidad, juego patológico, compras y “jugueteo” o *pudding*, compulsivos...)

Caracterizados por una intensa fascinación junto con la realización de movimientos repetitivos, examinando, clasificando y organizando objetos.

Correspondencia

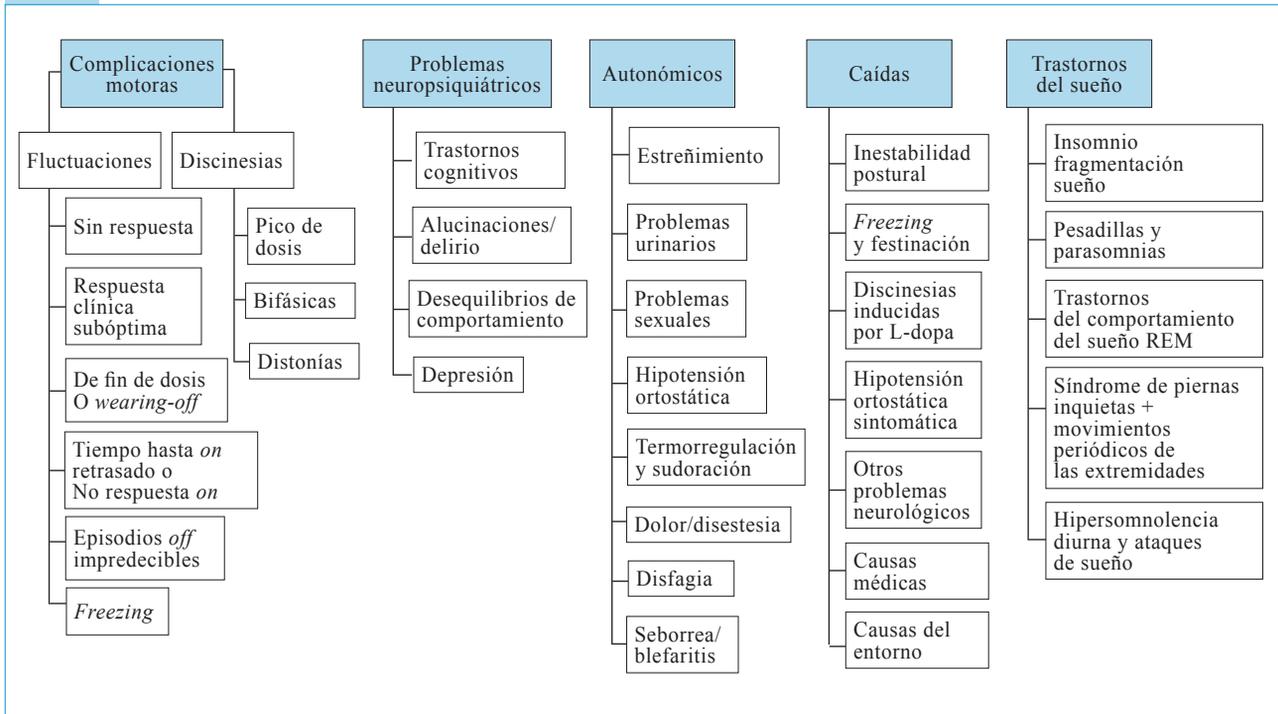
Javier López del Val

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Avda. San Juan Bosco, 15 – 50009 Zaragoza

Teléfono: 976 76 57 00 – E-mail: javivineuro@telefonica.net

FIGURA 1



Problemas asociados a la enfermedad de Parkinson (estadios avanzados).

2.- Disfunción autónoma

Aproximadamente el 50% de los pacientes. Incluyen: hipotensión ortostática, hipersudoración, rubor, seborrea, taquicardia, sialorrea, pérdida de peso, disfunción eréctil, estreñimiento y otros trastornos digestivos y finalmente; trastornos genitourinarios y esfinterianos. Muy importantes por su alta frecuencia de presentación y por su dificultad de tratamiento. Todos ellos los describiremos en líneas posteriores:

Trastornos gastrointestinales

- La sialorrea es muy frecuente, sobre todo en fases tardías de la enfermedad (el 70% de los enfermos).

- La disfagia: puede afectar a más del 50% de los pacientes durante la evolución de la enfermedad y es importante porque puede producir aspiraciones neumónicas.

- El estreñimiento: lo sufren más del 60% de los pacientes que puede preceder a la aparición de los primeros síntomas motores y puede ser causado por la propia enfermedad o por la medicación.

- El vaciado gástrico: se hace más lento y lo padecen más del 50% de los pacientes.

Trastornos cardiovasculares

- El edema: sobre todo en el lado afecto al

despertar, causado probablemente por la falta de contracción muscular.

- La hipotensión ortostática: es el síntoma cardiovascular más incapacitante. Se cree que se debe a la afectación medular.

- Otros: existe un alto número de trastornos cardiovasculares debidos a los efectos secundarios de la medicación.

Trastornos genitourinarios y esfinterianos

- Excesiva frecuencia y urgencia miccional: es más frecuente en varones, y cuando aparece se debe descartar problemas de la edad y de la próstata. También puede ser inducido por fármacos antiparkinsonianos con acción antimuscarínica.

3.- Anormalidades sensitivas

- Incluyen disfunción olfatoria, calambres, dolores, parestesias y disestesias, acatisia, dolor bucal y genital. Son muy frecuentes, pero no siempre reconocidas como síntomas parkinsonianos.

- La acatisia: es un trastorno caracterizado por inquietud y agitación. Muy frecuente, sobre todo en estadios avanzados de la enfermedad.

- El dolor puede aparecer asociado a depresión o con parestesias y disestesias o calambres.

- Otras anomalías como la disfunción olfatoria (anosmia).

4.- Trastornos del sueño: al inicio aumenta la intensidad de los sueños

- Trastornos del sueño REM (aumento del contenido violento del sueño, que normalmente se acompaña de habla, gritos, insultos, "agarrar al cónyuge o compañero de cama", puñetazos, patadas, saltos y otras actividades motoras violentas y potencialmente dañinas). Se trata de sueños vívidos, pesadillas y parasomnias o incluso sonambulismo.

- Insomnio (idiopático o secundario a medicación, depresión, demencia), y especialmente fragmentación del sueño con despertares nocturnos e interrupciones frecuentes. Duermen y despiertan cada 2-3 horas.

- Hipersomnolencia diurna que contribuye a un incremento en la fatiga diaria.

Las alteraciones empiezan en los estadios precoces pero van aumentando con la enfermedad.

- Alucinaciones y confusión nocturna: desde alucinaciones benignas orgánicas hasta trastornos del pensamiento de tipo ilusorio, paranoico con confusión o delirio verdadero.

5- Síntomas no motores: mencionados y no mencionados en la consulta⁵

En este estudio se menciona que un total de un 42,8% de los síntomas no motores no fueron mencionados al doctor en la consulta. Esto conlleva complicaciones en el tratamiento y calidad de vida. De estos síntomas los menos mencionados son: apatía, sueños vívidos, intensos y somnolencia diurna. Y los más mencionados fueron: incontinencia y sudoración.

Las consecuencias de un mal manejo en consulta serán las siguientes:

- Un tratamiento inadecuado.
- Errores en el diagnóstico.
- Pobre y parcial manejo de la enfermedad.
- Gran impacto sobre el estrés del cuidador.
- Gran impacto en la calidad de vida del paciente.

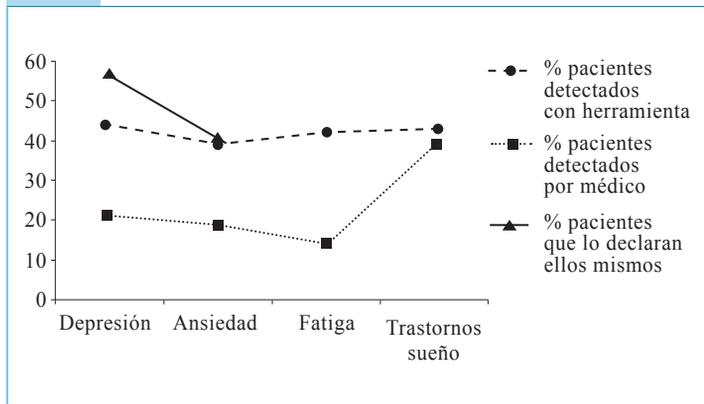
La valoración de los síntomas no motores en la consulta pueden verse en la Figura 2.

Tratamiento general de estos trastornos

Deberíamos tratar las alteraciones autonómicas, gastrointestinales y genitourinarias, además de los trastornos del sueño, el déficit cognitivo y la depresión, recomendando los siguientes fármacos⁴:

- Para la depresión: antidepresivos tricíclicos o ISRS.
- Para la ansiedad y ataques de pánico que pueden estar relacionados con los *wearing off*.

FIGURA 2



Valoración de los síntomas no motores en la consulta. A no ser que no se utilice una herramienta específica, la gran mayoría de ellos no se evalúa en la consulta diaria⁶.

intentar reajustar la terapia dopaminérgica o utilizar ansiolíticos.

- Para las alucinaciones: modificación de la terapia dopaminérgica o utilizar antipsicóticos no parkinsonizantes: clozapina o quetiapina a dosis bajas.

- Para el deterioro cognitivo y/o la demencia: anticolinesterásicos tipo rivastigmina.

- Para los trastornos del sueño: buscar la mejora en la higiene del sueño y realizar tratamiento de los síntomas motores durante la noche, control de la nicturia (amitriptilina, tolterodina, oxibutinina), de la somnolencia diurna (modafinilo), y de la sialorrea (toxina botulínica, anticolinérgicos...).

Estudio RECOVER

Para un mejor conocimiento y diagnóstico de los Trastornos no Motores se diseñó el estudio RECOVER (Randomized Evaluation of the 24-hour-Coverage: Efficacy of Rotigotine) SP899.

- Diseño: Fase IIIb, doble ciego, randomizado, de grupos paralelos, multicéntrico, multinacional.

- Sujetos: pacientes con enfermedad de Parkinson (todos los estadios) con un control no satisfactorio de los trastornos motores al despertar.

- Tratamiento: rotigotina hasta 16 mg/24 h. Titulación semanal en incrementos de 2 mg/24 h hasta dosis óptima/máxima.

- Duración: hasta 12 semanas.

- Países participantes: US, Alemania y Austria, UK, España, Italia, Finlandia, Polonia, Hungría, Sudáfrica, Australia y Nueva Zelanda.

- Variables: variables primarias (Motora UPDRS Parte III examen motor -al despertar-) y Escala de sueño de la Enfermedad de Parkinson PDSS (co-primaria).

TABLA I Severidad de la EP en situación basal

	Placebo n=96		Rotigotina n=191		Total n=287		
Años desde el primer diagnóstico	4,9		4,6		4,7		
Puntuación total PDSS	20,5		19,3		19,7		
Puntuación total subescala III de la UPDRS	30,2		29,6		30,4		
Categorías parte III UPDRS	n	%	n	%	n	%	
	0-9	2	2	5	3	7	2
	10-19	12	13	38	20	50	17
	20-29	32	33	60	31	92	32
	30-39	22	23	49	26	71	25
≥40	28	29	38	20	66	23	

RECOVER (Randomized Evaluation of the 24-hour Coverage: Efficacy of Rotigotine)

- Otras: Escala no motora de la enfermedad de Parkinson (PDNMS), puntuación de acinesia nocturna, distonía y calambres nocturnos (NADCS), Cuestionario abreviado de la PDQ (Parkinson's Disease Questionnaire) PDQ-8, nº nicturias, cuestionario de Depresión de Beck (BDI), Escala de dolor de Likert, UPDRS II (Actividades de la vida diaria) y IV (Complicaciones de la terapia).

Criterios de inclusión

- Enfermedad de Parkinson idiopática inicial y avanzada (estadios I-IV Hoehn & Yahr).
- Síntomas cardinales de bradicinesia, más, al menos, uno de los siguientes síntomas: temblor de reposo, rigidez o alteración de los reflejos posturales.
- Función motora insatisfactoria al despertar según criterio del investigador.
- Hombres y mujeres > 18 años. Interesados y capaces de cumplir con todos los requerimientos del estudio.
- Dosis estable > 28 días previos a la basal (Visita 2) de: levodopa, anticolinérgicos, inhibidor de la monoamino oxidasa B y antagonista NMDA.

Criterios de exclusión

- Paciente que haya participado anteriormente en algún ensayo con rotigotina.
- Participación en otro ensayo en los últimos 28 días.
- Discontinuación de la terapia dopaminérgica debido a falta de eficacia.
- Medicación concomitante no permitida:
 - Tratamiento previo con un agonista dopaminérgico durante los 28 días anteriores a la visita basal.

- Terapia con L-Dopa de liberación controlada durante los 28 días anteriores a la visita basal (Visita 2) o tratamiento con tolcapona.

- Tratamiento con uno de los siguientes fármacos o bien simultáneamente o bien durante los 28 días anteriores a la visita basal (Visita 2): alfa-metildopa, metoclopramida, reserpina, neurolépticos (excepto específicos neurolépticos atípicos: olanzapina, ziprasidona, aripiprazol, clozapina, quetiapina), inhibidores de la monoamino oxidasa A (IMAO-A), metilfenidato o anfetaminas.

- Estar recibiendo fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC), como por ejemplo sedantes, hipnóticos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), ansiolíticos, otras medicaciones que puedan afectar al sueño; excepto cuando hayan permanecido en dosis diarias estables al menos durante los 28 días previos a la visita basal.

- Historia de hipotensión ortostática en los últimos 6 meses.
- Síndrome parkinsoniano atípico.
- Historia de eczema atópico o enfermedad activa de la piel.
- Demencia, psicosis activa, alucinaciones.
- Convulsiones o ataque en los últimos 12 meses.
- Infarto de miocardio en los últimos 6 meses.

Objetivo

Evaluar los efectos de la rotigotina en el control de la función motora al despertar y los trastornos del sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática. Nº total = 287 pacientes.

El brazo de rotigotina: n = 190 (un paciente fue asignado a placebo pero se le dio una dosis de rotigotina por error, por lo que se le consideró como tratado con rotigotina).

El brazo de placebo: n = 97.

Completan el ensayo un 82,5% en el brazo placebo y 87,4% en brazo rotigotina. Causas más comunes de discontinuación:

- Acontecimientos adversos: 6,2% en brazo placebo, 5,8% en brazo rotigotina.
- Retirada del consentimiento: 7,2% en brazo placebo, 5,8% en brazo rotigotina.

Medicación concomitante: llevaba el 86,5% pacientes en brazo placebo y el 86,4% pacientes en brazo rotigotina (Tabla I y Figura 3).

Resultados

Las puntuaciones en situación basal de la subescala III de la UPDRS para placebo (31,8) y rotigotina (29,7) redujeron una media de 3,9 y 7 puntos

respectivamente al final de la fase de mantenimiento (Figura 4).

El porcentaje de pacientes con una reducción de > 30% en la subescala III de la UPDRS al final de la fase de mantenimiento fue de 19,1% para el brazo placebo y 38,2% para el brazo de rotigotina.

Las puntuaciones en la escala PDSS en situación basal de placebo (20'3) y rotigotina (19'3) redujeron una media de 1,9 y 5,9 puntos, respectivamente (Figura 5).

Acontecimientos adversos más comunes aparecidos durante el período de tratamiento tuvieron una incidencia $\geq 5\%$. Reacciones en el lugar de aplicación (placebo 4% - rotigotina 15%). Náusea (plac 9% - rotigo 22%). Mareo (placebo 6% - rotigo 11%). Dolor de cabeza (placebo 5% - rotigo 7%) y Discinesias (placebo 4% - rotigo 8%).

Conclusiones

Rotigotina demuestra una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante tanto en la disfunción motora del Parkinson al despertar (medida mediante la subescala UPDRS III) como en sueño (evaluado mediante la escala PDSS).

Calidad del sueño. Estudio SP 826

Derivado del estudio anterior se realizó otro sobre "Efecto del parche de 24 horas de rotigotina sobre las alteraciones motoras del despertar, la calidad del sueño y la somnolencia durante el día, en enfermos de Parkinson"^{8,9}. Con el siguiente diseño:

Diseño

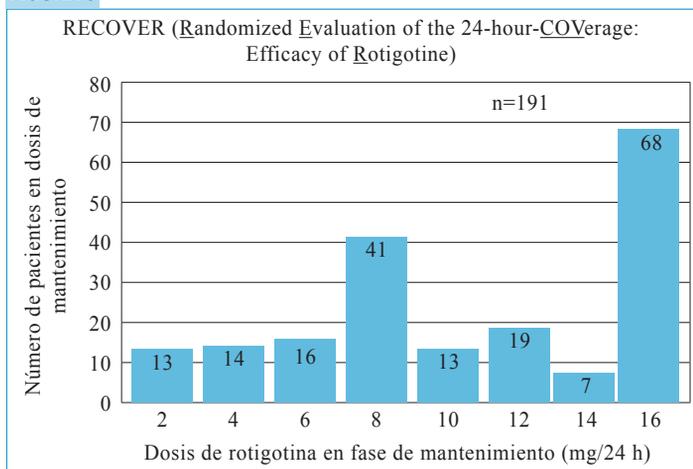
Una fase de pretratamiento de 4 semanas de duración. Una fase de titulación: 2 a 8 semanas de titulación hasta alcanzar la dosis óptima en incrementos semanales de 2 mg/24 h; dosis máx.: 16 mg/24 h. Una fase de mantenimiento de 4 semanas con una dosis óptima y una fase de escalado (si fuera necesario) de hasta 2 semanas.

Los datos recogidos en la BL y fin de fase de mantenimiento se hicieron como pacientes ingresados. Los pacientes fueron hospitalizados el día anterior a que se realizaran las valoraciones y fueron evaluados en su estado off matutino.

Cambio en la UPDRS parte III (en la valoración del off del despertar) bajó de 35,7 a 24,3 puntos.

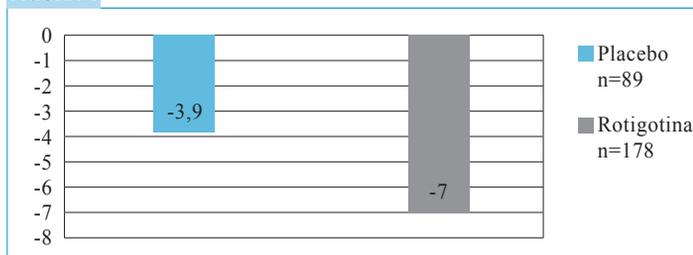
La Parkinson's Disease Sleep Scale. Puntuación total (0-150) pasó de 95,3 a 105,9 ($p < 0,0001$). Mejorando todos los ítems contemplados en la misma.

FIGURA 3



Dosificación de rotigotina.

FIGURA 4



Cambio medio en la UPDRS III desde la situación basal (± SD). $p=0,0002$.

FIGURA 5



Cambio medio desde la situación basal en la PDSS (± SD). $p < 0,0001$.

La Nocturnal Akinesia, Dystonia, and Cramps (calambres) Score (NADCS*) mejoró de 3,38 a 1,25 puntos. Mejorando el número de nicturias.

Mejoró también la somnolencia durante el día medida mediante la Epworth Sleepiness Scale (ESS*), pasando de 7,3 puntos a 6,1.

Conclusiones

En pacientes con enfermedad de Parkinson con un control insatisfactorio de las funciones motoras, rotigotina en parches transdérmicos a do-

Periodo Screening	Periodo tratamiento			
Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5
Sem -4/0	Día 0	Mes 1; ± 4 días	Mes 2; ± 4 días	Mes 3; ± 4 días
Selección	Visita basal	1 ^{er} control	2 ^o control	Visita final
Tratamiento	Sinemet®	Stalevo® ó Sinemet® enmascarado	Stalevo® ó Sinemet® enmascarado	Stalevo® ó Sinemet® enmascarado
	Sinemet®			

sis entre 2-16 mg/24 h consiguen: mejoría de las funciones motoras al despertar. Disminución de la acinesia, distonía y calambres nocturnos. Mejoría de la calidad del sueño. Disminución de la nicturia y no empeora la somnolencia durante el día.

Estudio DERBY

Y para valorar si se produce mejoría en el *wearing-off*, mediante una estimulación dopaminérgica más continua, se diseñó el Estudio DERBY^{10,11}.

Estudio multicéntrico, Doble ciego, aleatorizado y de tres meses de seguimiento para evaluar la eficacia de levodopa/carbidopa/entacapona frente a levodopa/carbidopa en pacientes con enfermedad de Parkinson y *wearing-off* (WO).

Objetivos del estudio

- Principal: comparar la eficacia de levodopa/carbidopa/entacapona frente a levodopa/carbidopa respecto a las AVD determinadas mediante la parte II de la UPDRS en pacientes con EP que presentan WO identificado con el cuestionario QUICK.

- Objetivos secundarios: el estudio evalúa los efectos de levodopa/carbidopa/entacapona en: las puntuaciones total y parciales de las partes I, III y IV de la UPDRS, en la calidad de vida mediante el cuestionario PDQ-39. En la impresión global del investigador y del paciente.

Diseño global del estudio

Se trata de un estudio en fase IV multicéntrico, doble ciego y aleatorizado controlado con Sinemet®, con 3 meses de seguimiento de los pacientes. Se incluirán hombres y mujeres con EP idiopática y WO con levodopa. El estudio se

realiza en condiciones de doble ciego mediante el enmascaramiento de los fármacos del estudio (comprimidos de Stalevo® y Sinemet® encapsulados) (Tabla II).

Criterios de inclusión

Hombres o mujeres > 30 años, con el diagnóstico clínico de EP idiopático (Criterios UKBB). Dosis estable de Sinemet® durante al menos el mes previo a la visita basal (dosis total de levodopa ≥ 300 mg y ≤ 600 mg al día).

Podían utilizar alguna de las siguientes presentaciones de Sinemet® (Sinemet® plus (levodopa/carbidopa 100/25 mg) 1 comp y/o 1½ comp. Sinemet® Retard (levodopa/carbidopa 200/25 mg) 1 comp. Sinemet® plus Retard (levodopa/carbidopa 100/25 mg) 1 comp).

Los pacientes deben presentar WO definido como ≥ 2 y ≤ 7 respuestas positivas al cuestionario QUICK. Y deben mostrar un deterioro de las AVD definido por una puntuación ≥ 9 y ≤ 16 en la parte II de la UPDRS en fase on.

Pueden no presentar discinesias o bien discinesias leves (puntuación de "1" a las preguntas 35 y "0" en las preguntas 36, 37 y 38 de la escala UPDRS).

Criterios de exclusión

- Pacientes que tomen o hayan tomado entacapona.

- Pacientes que presenten síntomas, signos o historia de Parkinsonismo atípico o secundario.

- Pacientes que estén tomando las siguientes dosis/presentaciones de levodopa/carbidopa durante los 30 días previos a la visita basal: ½ Sinemet® plus o 2 o más Sinemet® plus (200 mg levodopa, o más, en alguna toma del día). O presentaciones de 100/10 o 250/25 mg de levodopa/carbidopa (< 300 mg y > 600 mg al día).

- Pacientes con alucinaciones o alteraciones psiquiátricas relacionadas con la administración de levodopa o agonistas dopaminérgicos. Pacientes con depresión mayor. O que estén en tratamiento con IMAO (excepto selegilina hasta 10 mg al día o rasagilina), o neurolépticos, dentro de los 60 días previos a la visita de selección.

- Pacientes con historia previa de síndrome neuroléptico maligno y/o rabdomiolisis no traumática... O que participen en otro ensayo clínico... que presenten valores de laboratorio fuera de rango normal con relevancia clínica o hallazgos electrocardiográficos no relacionados con una enfermedad crónica estable.

Se designará un investigador ciego para evaluar la escala UPDRS desde la visita basal y

durante todo el desarrollo del estudio. Este investigador no podrá realizar ningún otro procedimiento del estudio. Evita hablar de cualquier otro aspecto del estudio: instrucciones para el paciente (Tabla III).

VARIABLES DE EFICACIA

Variable principal: UPDRS parte II (AVD). Variables secundarias: UPDRS (Partes I, III, IV y puntuación total), PDQ-39, Evaluación global del paciente y del investigador y número de respuestas positivas al QUICK.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para dicho cálculo se utiliza la parte II de la UPDRS como variable principal. El tamaño de la muestra se calculó bajo el supuesto de obtener un intervalo de confianza del 95% para un test bilateral con una diferencia (delta) de 1,6 puntos en la parte II de la UPDRS entre grupos de tratamiento, una desviación estándar de 3,7 puntos (Reichmann, 2005), y para una potencia del 80%.

Según estas premisas, se estimó que el tamaño de la muestra es de 85 pacientes por grupo de tratamiento (170 pacientes evaluables en total). Previendo un 15% de pérdidas, sería necesario aleatorizar 100 pacientes por grupo (200 pacientes en total).

Finalmente se aleatorizaron 95 pacientes que recibieron LCE (levodopa-carbidopa-entacapona) 46 y LC (levodopa-carbidopa) 49.

Del grupo LCE discontinuaron 11 pacientes (por incumplimiento terapéutico 5, por efectos adversos 3 y por falta de eficacia otros 3 casos). Finalizan 35 casos.

Del grupo LC discontinuaron 10 pacientes (por incumplimiento de criterios de selección 2, por insuficiente efecto terapéutico 4, otras causas 4 pacientes). Finalizan 39 casos (Tabla IV).

RESULTADOS

- Variable principal: UPDRS II (AVD) (Tabla V).
 - Valores absolutos (Figura 6).
- Variable secundaria: UPDRS global (Tabla VI).
 - Valores absolutos (Figura 7).

VARIABLES SECUNDARIAS

También se observó una mejoría en la subescala I de la UPDRS y en la subescala III, y para la PDQ 39 los cambios fueron los que aparecen en la Tabla VII.

PDQ 39: cambios desde la basal (Figura 8).

TABLA III Escala de Evaluación de Wearing-Off o Quick

	Síntomas que experimenta	Suele mejorar tras la siguiente dosis
1.- Temblor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.- Dificultad para hablar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.- Ansiedad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.- Sudores	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.- Cambios de humor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.- Debilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.- Problemas de equilibrio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.- Lentitud de movimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.- Reducción de la habilidad y destreza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.- Entumecimiento, hormigueos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.- Rigidez general	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.- Ataques de pánico (angustia o temor)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.- Mente nublada o embotada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.- Molestias abdominales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.- Calambres musculares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.- Dificultad para levantarse de la silla	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.- Sensaciones de frío y calor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.- Dolor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19.- Molestias dolorosas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TABLA IV Medida del cumplimiento del tratamiento

		Levodopa/Carbidopa/Entacapona (N=45)	Levodopa/Carbidopa (N=49)	Total (N=94)
¿Ha cumplido el paciente con el tratamiento?	Sí	38 (84,44%)	43 (87,76%)	81 (86,17%)
	No	6 (13,33%)	5 (10,20%)	11 (11,70%)

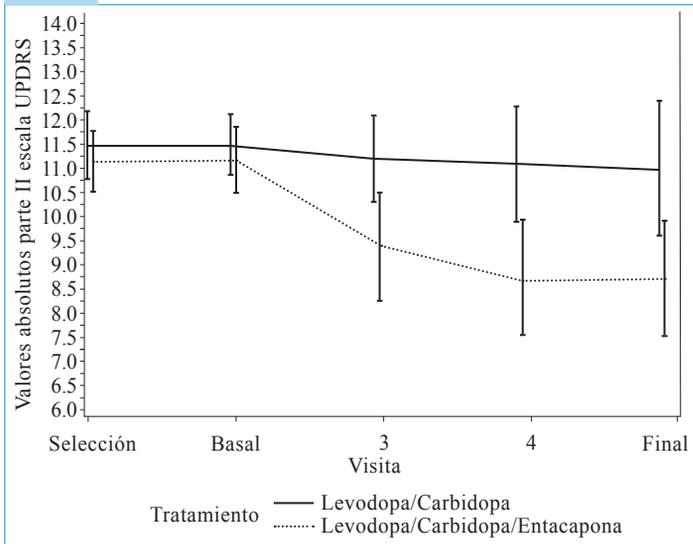
TABLA V UPDRS II: ADV

Número casos	Grupo LCE : 35	Grupo LC: 36
Visita selección	11,14	11,47
Visita basal	11,17	11,50
Visita 3	9,37	11,20
Visita 4	8,69	11,08
Visita final	8,71	11,00

Y finalmente como Variable secundaria: QUICK. Número de respuestas positivas (Tabla VIII).

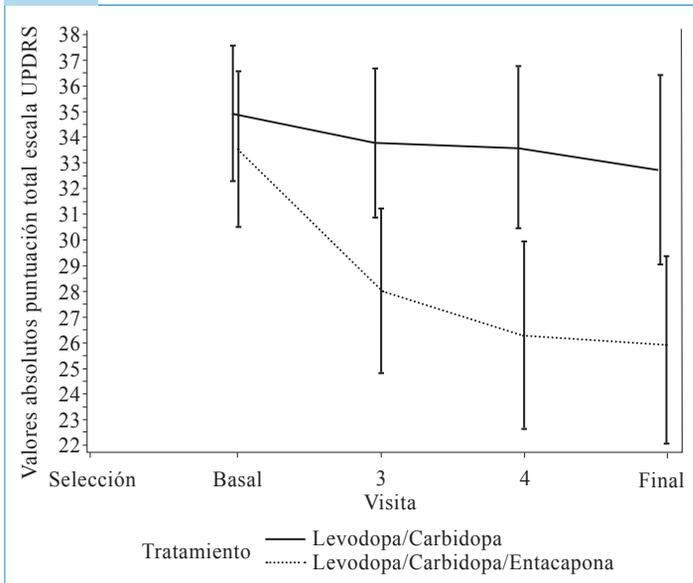
No hubo grandes anomalías en cuestiones de seguridad ni efectos adversos diferentes de los descritos en otras ocasiones. Por lo que se pueden elaborar las siguientes conclusiones.

FIGURA 6



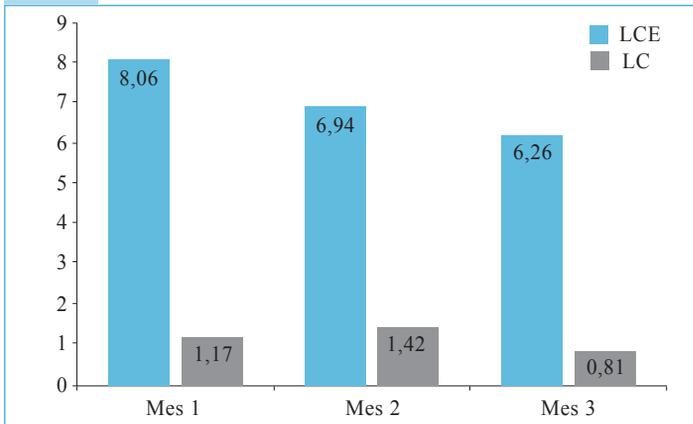
UPDRS II: AVD Valores absolutos.

FIGURA 7



UPDRS Global. Valores absolutos.

FIGURA 8



PDQ 39: Cambios desde la basal.

TABLA VI

UPDRS Global

Número de casos	Grupo LCE: 35	Grupo LC: 36
Visita basal	33,54	34,92
Visita 3	28,03	33,77
Visita 4	26,29	33,61
Visita final	25,89	32,72

TABLA VII

PDQ 39

Número de casos	Grupo LCE: 35	Grupo LC: 36
Visita basal	139,26	138,89
Visita 3	147,31	140,06
Visita 4	146,20	140,31
Visita final	145,51	139,69

TABLA VIII

QUICK Respuestas positivas

Número de casos	Grupo LCE: 35	Grupo LC: 36
Visita basal	4,57	4,72
Visita 3	3,74	4,47
Visita 4	3,83	4,44
Visita final	3,94	4,11

Conclusiones

- Comparado con LC, Stalevo® reduce significativamente las puntuaciones de la UPDRS parte II (AVD) en pacientes con WO precoz (pacientes QUICK +) y deterioro de las actividades de la vida diaria.

- En los objetivos secundarios, UPDRS total, UPDRS III e impresión clínica global del investigador y del paciente, también mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Stalevo® con respecto a LC

- Esta mayor eficacia de Stalevo® frente a LC, al igual que en otros estudios con entacapona, puede deberse a la mayor biodisponibilidad cerebral de levodopa (30%) proporcionada por Stalevo®.

- El perfil de seguridad fue comparable entre Stalevo® y LC, presentando ambos un número semejante de EAs, aunque aparecieron un mayor número de EA dopaminérgicos con Stalevo®.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's Disease (2001): Treatment guidelines. Supplement to Neurology 2001; 56 (11 Suppl 5): S1-S88.
- 2.- UK: National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE clinical guideline 35, 28th June 2006.
- 3.- Jankovic J. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 368-376.
- 4.- Schapira. Treatment options in the modern management of Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2007; 64 (8): 1083-1088.
- 5.- Naidu Y *et al.*, on behalf of the International PD Non Motor Group. Non motor symptoms of Parkinson's undeclared to health care professionals: International multicentre study using the Non Motor Symptoms Questionnaire (NMSQuest)". *Mov Disord* 2009 (abstract).
- 6.- Shulman LM, *et al.* *Parkinsonism & Relat Disord* 2002; 8 (3): 193-197.
- 7.- Trenkwalder C, *et al.* Effect of rotigotine on control of early morning motor function and sleep quality in subjects with idiopathic Parkinson's disease". Poster presented at XVIII WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. *Parkinsonism & Rel. Dis.* 15S2 (2009): S136.
- 8.- Chaudhuri KR, *et al.* Rotigotine Transdermal Patch as a Treatment of Nocturnal Symptoms in Patients with Idiopathic Parkinson's Disease. *MDS*, 2007.
- 9.- Chaudhuri, *et al.* SP 511, SP 515 (Cleopatra-PD) y SP 650 (Prefer); NADCS: escala de acinesia, distonías y calambres nocturnos WCP poster, 2007.
- 10.- Martinez Martin P, Tolosa E, Hernandez B, Badia X and group Quick. Validation of the QUICK cuestionarie. A tool for diagnosis of wearing off in patients with Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2008; V 23, 6: 830-836.
- 11.- Stocchi F, Vacca L, Grassini P, *et al.* Optimizing levodopa pharmacokinetics in Parkinson's Disease: The role of COMT inhibitor. *Neurol Sci* 2003; 24: 217-218.

Plasticidad y neuromodulación en trastornos del movimiento

Gurutz Linazasoro^{1,2}, Nadège Van Blercom¹

¹Centro de Investigación Parkinson. Policlínica Gipuzkoa.

²Fundación Inbiomed.

San Sebastián.

RESUMEN. El origen de algunos trastornos del movimiento podría estar relacionado con anomalías en la plasticidad sináptica. Diversas técnicas de estimulación transcranial han mostrado anomalías en los mecanismos de plasticidad en el córtex motor de pacientes con enfermedad de Parkinson, discinesias inducidas por levodopa y distonía. No está claro si estas alteraciones son primarias o secundarias a las anomalías neurofisiológicas presentes en los ganglios basales. Los tratamientos dirigidos a modificar estas alteraciones en la plasticidad pueden ser eficaces por ejercer un efecto neuromodulador.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, distonía, plasticidad, neuromodulación.

ABSTRACT. Abnormalities in the mechanisms regulating synaptic plasticity might be on the origin of movement disorders. Transcranial stimulation methods that probe mechanisms of synaptic plasticity in the motor cortex show different disturbances in patients with Parkinson's disease, levodopa-induced dyskinesias and dystonia. Whether these changes are a primary or secondary phenomenon to abnormal neurophysiology of basal ganglia circuits remain to be understood. Treatments directed at modifying these abnormalities could be useful by exerting a neuromodulatory effect.

Key words: Parkinson's disease, dystonia, plasticity, neuromodulation.

Alteraciones de la plasticidad en los trastornos del movimiento

Los síntomas más relevantes de los procesos que cursan con trastornos del movimiento derivan de la disfunción de los circuitos que unen la corteza cerebral y los ganglios basales y el tálamo. Esta red de núcleos está ordenada e interconectada con múltiples mecanismos regulatorios y en ella existen subcircuitos con sus propias propiedades intrínsecas y sistemas de regulación¹. Esta organización anatómica redundante explica la enorme plasticidad de los mismos. Dos ejemplos ilustran esta idea: la EP tiene un periodo presintomático muy largo, cercano a los 6 años, y la mayoría de lesiones focales agudas de los ganglios basales pasan desapercibidas, o si originan algún síntoma, la recuperación es rápida (p. ej. hemibalismo tras lesión vascular del NST).

La plasticidad se refiere a la capacidad de adaptación y reorganización del sistema nervioso ante nuevas condiciones por su capacidad de cambiar la eficacia en la transmisión en circuitos neurales^{2,3}. La plasticidad es considerada como un fenómeno muy útil e importante en la fisiología normal del SNC (está implicada en la memoria y el aprendizaje) y en la recuperación de lesiones (mecanismos de compensación). Sin embargo, también puede ser la base de diversas patologías, como la adicción, la epilepsia, el dolor y los trastornos del movimiento^{2,5}. En estos casos la plasticidad es un fenómeno anómalo, negativo y aberrante.

La plasticidad cerebral puede ser neuronal o no neuronal (p. ej. mediada por los astrocitos). La plasticidad neuronal puede ser sináptica o no sináptica (p. ej. cambios en la excitabilidad intrínseca). Teniendo en cuenta la importancia fundamental de la transmisión sináptica en la función cerebral, la sinapsis es el lugar que incorpora el mayor número de elementos y mecanismos de acción necesarios para que sucedan fenómenos de plasticidad.

Los mecanismos celulares implicados en los fenómenos de plasticidad pueden ser muy variados. Pueden estar implicados cambios funcionales en las propiedades de membrana (reducción en el umbral de inicio de un potencial de acción, cambios en la efectividad de la transmisión sináptica por un aumento en la liberación

Correspondencia

Gurutz Linazasoro

Centro de Investigación Parkinson – Policlínica Gipuzkoa

Parque Tecnológico de Miramón, 174 – 20009 San Sebastián

E-mail: glinazasoro@telefonica.net

del neurotransmisor o por cambios en el estado de afinidad de los receptores). También pueden ocurrir cambios anatómicos (regeneración axonal, *sprouting*, sinaptogénesis o neurogénesis). La sinapsis es un lugar fundamental donde suceden los cambios propios del fenómeno de plasticidad. Los principales sustratos a nivel bioquímico y molecular de la plasticidad sináptica son la potenciación a largo plazo (Long-term synaptic potentiation o LTP) y la depresión a largo plazo (Long-term depression (LTD))^{2, 6}. La LTP resulta de la actividad coincidente de elementos pre y post-sinápticos que facilitan la transmisión química durante horas *in vitro* y durante semanas o meses *in vivo*. La LTD provoca una reducción duradera de la eficiencia sináptica. Ambos fenómenos sinápticos se relacionan, sobre todo, con la liberación de ácido glutámico y la estimulación de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) que provocan una activación de cinasas intracelulares que aumentan la fosforilación de proteínas y la producción de factores de transcripción, resultando al final en la síntesis de nuevas proteínas⁶. La neurotransmisión glutamatergica que conduce a la inducción de estos factores media la adaptación del cerebro a largo plazo, tal y como se ha observado en modelos animales de memoria y aprendizaje y discinesias inducidas por levodopa (DIL)^{6, 9}. Estas modificaciones, y su correlato fisiológico o patológico, son muy duraderas^{10, 11}.

La LTP y LTD pueden ser estudiadas en pacientes con diversos problemas en la clínica mediante técnicas neurofisiológicas^{2, 12}. Estas técnicas evalúan, sobre todo, la actividad de diferentes áreas de la corteza cerebral (en el caso concreto que nos ocupa, son áreas relacionadas con la función motora). Aunque la EP, el temblor, las DIL o la distonía son trastornos que resultan de una disfunción de los ganglios basales, también provocan alteraciones en la fisiología de áreas corticales conectadas con los ganglios basales^{13, 14} e interconectadas entre sí. La estimulación magnética transcranial (EMT) y la estimulación eléctrica directa de la corteza cerebral pueden estimular la corteza de un modo indoloro y evocar cambios plásticos con un riesgo relativamente bajo^{2, 3, 15}.

La EMT del área motora produce la activación de las neuronas piramidales, la conducción de los impulsos a la médula espinal y la contracción de los músculos contralaterales. Los pulsos de la EMT no activan las neuronas piramidales de salida directamente, sino que estimulan los axones de las neuronas que establecen sinapsis en ellas. Por lo tanto, el tamaño de la respuesta a un estímulo determinado es sensible a la excitabilidad de las conexiones sinápticas en la propia corteza, lo que origina una medida muy útil de

TABLA I		Plasticidad en la EP
Natural		Variabilidad y heterogeneidad evolutiva.
Útil		Fases presintomáticas de la EP.
Aberrante		Discinesias, síndrome de disregulación dopaminérgica, dolor.

cualquier cambio producido por un fenómeno de plasticidad neural a nivel de la corteza motora.

La EMT puede producir cambios de larga duración en la excitabilidad si los pulsos son aplicados de un modo repetitivo, como ocurre en la EMT repetitiva (EMTr), la estimulación en salvas theta y la estimulación pareada asociativa (PAS). Cada una de estas modalidades de EMT tiene sus ventajas e inconvenientes. La PAS tiene un menor riesgo de inducir convulsiones que la EMTr y es más realista desde el punto de vista fisiológico, con un efecto potenciador limitado a pocos músculos¹⁶⁻¹⁸. El protocolo estándar para inducir una LTP consiste en la aplicación de trenes e impulsos de baja frecuencia (1Hz) durante largo tiempo o en la desincronización de potenciales de acción pre y postsinápticos. Los cambios inducidos exceden al protocolo de estimulación durante unos 30 minutos y pueden ser reducidos por fármacos antiglutamatergicos^{2, 16-18}. Por lo tanto, se piensa que afectan a la efectividad sináptica en la corteza estimulada que son análogos a la LTP y LTD observada en preparaciones celulares *in vitro*. Todavía no está claro si los cambios observados se deben a modificaciones en la transmisión sináptica o en la excitabilidad de la neurona o en el balance excitación-inhibición de la red neuronal.

Alteraciones de la plasticidad en la EP y las DIL

La Tabla I muestra los diferentes papeles de la plasticidad en la EP. Los fenómenos de plasticidad tienen mucho que ver con los mecanismos de compensación que resultan en una evolución clínica más o menos agresiva¹⁹.

Cambios en la EP: de la compensación a las complicaciones (19 y refs. ahí contenidas)

Como ocurre en cualquier estructura del sistema nervioso, la deservación de la vía nigroestriada se sigue de unos cambios compensatorios. Inicialmente, la pérdida neuronal y, por lo tanto, la deficiencia en la síntesis de dopamina se compensa con la hiperactividad de las neuronas indemnes y por cambios en la liberación vesicular y en la recaptación de dopamina desde el espacio sináptico. También existe una proliferación de nuevos terminales nigroestriados (*sprouting*). El núcleo

subtalámico se hace hiperactivo en fases iniciales y trata de estimular la liberación de dopamina desde la sustancia *nigra pars compacta* (SNc). Cuando este proceso se agota o es insuficiente, los receptores dopaminérgicos aumentan su sensibilidad por el neurotransmisor deficitario en un intento final por maximizar la eficacia de la escasa dopamina disponible. Estos mecanismos tratan de mantener el equilibrio de todo el sistema y que no se desarrollen los síntomas y signos parkinsonianos. Existen otros mecanismos de compensación que van más allá de la vía nigroestriada y los receptores estriatales y que entran en acción cuando estos se agotan (mecanismos corticales, etc.).

Una vez que aparecen los síntomas, se producen una serie de cambios que son esenciales para comprender la acción de los fármacos, el fenómeno del *priming* y el desarrollo de discinesias. En modelos animales de parkinsonismo se ha observado que la desnervación intensa produce cambios en la expresión del RNA mensajero de los neuropéptidos que se localizan en las neuronas estriatales gabaérgicas de proyección. El tratamiento sustitutivo con los fármacos dopaminérgicos modifica estos cambios compensatorios. Así, tras unos meses de tratamiento con levodopa, desaparece la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos estriatales. Por otra parte, el tratamiento crónico con un fármaco de vida media corta puede inducir fenómenos de hipersensibilidad que se traducen en la diferente expresión de genes que puede ser la base de la aparición de las discinesias. En condiciones normales, las neuronas dopaminérgicas descargan de un modo tónico y lento, sólo interrumpido por salvas de actividad en situaciones muy especiales que supongan algún tipo de excitación (peligro, placer, atención...). Esto implica que la dopamina es liberada de un modo continuo. En la EP, la fisiología de la vía nigroestriada y del resto de estructuras de los ganglios basales cambia radicalmente como consecuencia de la pérdida neuronal, de los mecanismos compensatorios y del tratamiento crónico con fármacos muchas veces de vida media corta, como la levodopa, que continúa siendo el fármaco antiparkinsoniano más potente y eficaz, pero el más relacionado con el desarrollo de discinesias.

Pero los fármacos dopaminérgicos también pueden actuar en otros lugares. Existen proyecciones dopaminérgicas desde la SNc hasta el NST y existen receptores dopaminérgicos en el NST. Es probable que esta vía esté sujeta a los mismos mecanismos compensatorios que la vía nigroestriada. Así, se ha descrito que los receptores dopaminérgicos del NST se hacen hipersensibles tras la lesión dopaminérgica. De hecho,

el estriado y el NST son estructuras especialmente dotadas para que en ellas tengan lugar estos fenómenos de plasticidad: existen sinapsis dopaminérgicas y glutamatérgicas sobre las mismas terminaciones dendríticas en neuronas de proyección gabaérgicas (estriado) o glutamatérgicas (NST).

Plasticidad y situación motora

En la EP se han descrito anomalías en la excitabilidad cortical. Por ejemplo, las interacciones entre la corteza motora y premotora están alteradas porque el déficit de dopamina en los ganglios basales altera la conectividad entre áreas motoras y premotoras²⁰. La capacidad de estas conexiones de aumentar la excitabilidad de la corteza motora es defectuosa, pero se normaliza tras la administración de medicación antiparkinsoniana. Del mismo modo, la plasticidad de la corteza motora de pacientes con EP determinada con PAS es defectuosa^{21,22} (ver más abajo).

Un fenómeno constatado en modelos animales de parkinsonismo es el denominado fenómeno de primera exposición, sensibilización o efecto *priming*²³. Este efecto precede al desarrollo de discinesias, y parece ser el responsable de la aparición (y de la persistencia) de las DIL. Este fenómeno conduce al bien conocido hecho de que tras la inducción de discinesias por la administración pulsátil de agentes antiparkinsonianos de vida media corta, éstas reaparecen cuando se vuelve a administrar cualquier fármaco antiparkinsoniano incluso tras meses sin aplicar ningún tratamiento. Su base fisiopatológica se desconoce, pero por la necesidad de varias dosis del fármaco inductor para su aparición y por su persistencia en el tiempo, se podría considerar como una forma patológica de aprendizaje. El conocimiento de los mecanismos moleculares íntimos responsables de estos fenómenos de plasticidad neuronal es clave para comprender la fisiopatología de las DIL y del fenómeno de *priming*. La dopamina, el ácido glutámico y los ganglios basales han sido implicados en estas respuestas plásticas^{24,25}. El estriado ocupa un lugar preponderante en todos estos fenómenos de sensibilización dopaminérgica⁸⁻¹⁰.

Muchas de las moléculas implicadas en la LTP y en la memoria a largo plazo en otros sistemas participan también en esta respuesta estriatal. La plasticidad sináptica estriatal podría verse como el resultado de la estimulación de los receptores dopaminérgicos que produciría cambios intracelulares en el estado de fosforilación de proteínas clave implicadas en la liberación o en la respuesta postsináptica a ciertos neurotransmisores, sobre todo ácido glutámico (ver más adelante).

Picconi y cols. estudiaron las diferencias en la respuesta a la estimulación de alta y baja frecuencia de las aferencias corticoestriatales en rodajas de estriado de ratas con hemiparkinsonismo por 6-OHDA²⁶. Algunas desarrollaron discinesias tras la administración de levodopa y otras no. La estimulación de alta frecuencia indujo una LTP de las sinapsis corticoestriatales en ambos grupos. Sin embargo, sólo el grupo control y los animales que no desarrollaron discinesias mostraron una depotenciación sináptica tras la estimulación de baja frecuencia, hecho que no sucedió en las ratas discinéticas.

Por lo tanto, las DIL podrían ser vistas como la consecuencia de la usurpación de los mecanismos fisiológicos normales que median el control motor debido a la administración pulsátil y no fisiológica de la levodopa⁵. Algunos datos neurofisiológicos apuntan a que las DIL pueden resultar de fenómenos aberrantes de plasticidad. Morgante y cols. estudiaron la plasticidad de la corteza motora mediante PAS en 16 pacientes con EP, 9 de ellos con DIL²¹. PAS produjo un potencial evocado motor de tamaño aumentado durante una hora en el grupo control, mientras que esta respuesta característica de una LTP estaba ausente en los pacientes. La situación se normalizó tras la administración de levodopa, pero sólo en los pacientes sin DIL. Esto sugiere que la plasticidad de la corteza motora es deficiente en pacientes con EP y que se corrige tras la administración de levodopa cuando no existen DIL. Ueki y cols. obtuvieron un resultado similar²². Más recientemente, Bäumer *et al.*²⁷ han observado unos efectos diferentes de la EMTr del córtex premotor, la levodopa y la estimulación del NST en 10 pacientes con EP avanzada. La EMTr normaliza la excitabilidad cortical, pero no induce mejoría clínica en la UPDRS, la levodopa mejora la función motora y normaliza la excitabilidad cortical (periodo silente), mientras que la estimulación del NST solamente mejora la función motora. Esto sugiere que la levodopa ejerce un efecto más difuso sobre la actividad de las redes neurales implicadas en el control motor, mientras que el efecto de la EMTr y la estimulación del NST es más parcial y focalizado. La dopamina incrementa la plasticidad en la corteza motora relacionada con la co-incidencia temporal de estímulos nerviosos²⁸. Por último, un estudio realizado en 15 pacientes con EP intervenidos quirúrgicamente mostró que la estimulación subtalámica regula la excitabilidad de la corteza motora modificando el balance entre excitación e inhibición²⁹.

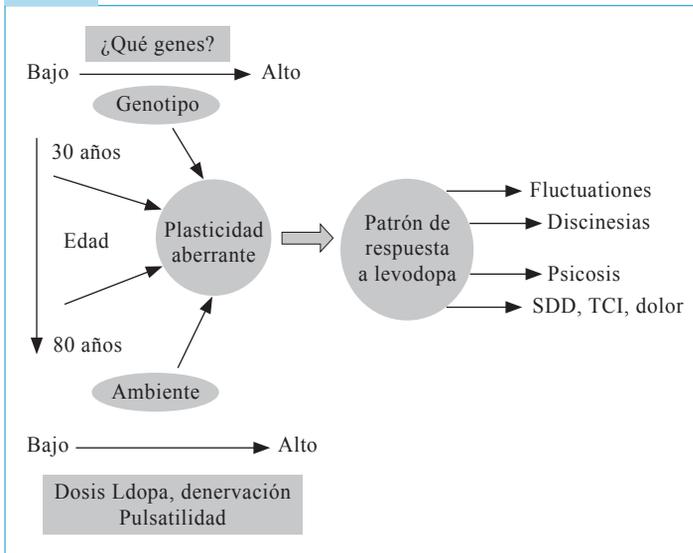
La plasticidad de la corteza motora humana está controlada por la dopamina (entre otros transmisores), que también desempeña un papel

importante en el aprendizaje motor³⁰. La dopamina es esencial al permitir el cambio en la fuerza de las conexiones sinápticas cuando se aplica una estimulación repetitiva. Esto se ha comprobado en el estriado denervado donde la dopamina modula la actividad glutamatergica corticoestriatal potenciando la transmisión a través de sinapsis activas y suprimiéndola en sinapsis inactivas, así como regulando la LTP y la LTD^{6, 31}. Los estudios recién mencionados^{21, 22} indican que algo comparable ocurre en la corteza motora. Es importante resaltar que la EMTr de la corteza motora produce una liberación de dopamina en un área del estriado que se corresponde topográficamente: en este caso se trata del putamen dorsolateral^{32, 33}. En el caso de la EP, la reducción de la plasticidad sináptica cortical podría relacionarse con el déficit de dopamina cortical, la deficiencia en la integración sensitivomotora y la llegada de una actividad oscilatoria anómala desde los ganglios basales (la disfunción de los ganglios basales resulta en una actividad sincronizada en la corteza motora).

Se desconoce por qué las anomalías en la LTP no son corregidas en los pacientes con DIL. Como ya se ha mencionado, los estudios *in vitro* indican que las DIL se asocian con una afectación selectiva de la LTD y la depotenciación²⁶. La depotenciación es un mecanismo regulatorio de la LTP que podría ser la base de la capacidad de ignorar u olvidar asociaciones irrelevantes para conseguir un aprendizaje adaptativo y eficaz. En el caso del control motor, la depotenciación podría ser responsable de ignorar patrones motores anómalos que podrían contaminar una acción motora precisa. Por lo tanto, un fallo en la depotenciación podría explicar la existencia de discinesias.

La alteración de la plasticidad relacionada con la LTP en la corteza motora de pacientes con DIL podría ser un fenómeno secundario a la propia discinesia y, por lo tanto, independiente de la concentración de dopamina. Sin embargo, pacientes con distonía de la mano presentan un patrón de anomalías en respuesta al PAS muy diferente³⁴. Una explicación alternativa es que pueda estar relacionado con los patrones de descarga neuronal alterados en los circuitos entre los ganglios basales y la corteza que reflejan actividades sincrónicas anómalas entre los ganglios basales y la corteza motora, un hecho bien conocido en la EP³⁵ y en las DIL³⁶⁻³⁸. Los estudios de potencial de campo local muestran que las DIL se asocian con una actividad oscilatoria en el globo pálido medial (Gpm) a frecuencias inferiores a 30 Hz³⁶, con un 80% de incremento en la banda entre 4 y 10 Hz en el NST y con un des-

FIGURA 1



Etiopatogenia de las complicaciones en la EP.

censo de la sincronización en frecuencias entre 8 y 30 Hz entre el NST y el GPM³⁸. Se desconoce si estas anomalías son un fenómeno primario o un epifenómeno. Lo cierto es que la cancelación de estos ritmos anómalos conduce a una mejoría del parkinsonismo y las DIL.

En definitiva, estos resultados indican que las DIL están asociadas con una hiperactividad inapropiada de las proyecciones estriado-frontales tanto en reposo como durante la realización de movimientos. Los estudios de neuroimagen funcional indican que la corteza motora está hiperactiva en la EP³⁹. Esta hiperactividad es parcialmente revertida con fármacos dopaminérgicos, palidotomía³⁹ y estimulación del NST⁴⁰. En el caso de las DIL hay una mayor hiperactividad que se extiende a áreas premotoras, corteza prefrontal dorsolateral y ganglios basales⁴¹. Esto indica que hay un incremento anómalo de la actividad sináptica y neuronal en dichas áreas. No obstante, no puede precisarse si la hiperactividad obedece a un aumento de actividad excitatoria o inhibitoria, local o mediada por aferencias. Podría ser que fuera el resultado de una reorganización compensatoria cortical consecuencia de la deficiencia en la inhibición intracortical o de las aferencias desde los ganglios basales.

Es interesante que la hiperactividad de la corteza motora y las anomalías en la plasticidad mediada por la LTP estén presentes en pacientes con EP y DIL. La normalización de la conducta motora por levodopa se asocia con una reversión de estas anomalías; pero si el efecto de la levodopa es excesivo y resulta en DIL, las alteraciones continúan presentes. Esto sugiere que el

parkinsonismo y las DIL resultan de una forma común de anomalía en la plasticidad de la corteza motora, a pesar de ser la consecuencia de influencias talamocorticales opuestas. Esta idea apoyaría que el origen de todas estas alteraciones son las anomalías en la actividad neural en los ganglios basales (sobre todo en el patrón de actividad neuronal y sincronización) y explicaría que la estimulación del NST ejerza efectos positivos sobre el parkinsonismo y las DIL. Además, si se asume que el parkinsonismo y las DIL son la expresión clínica de niveles bajos y altos de dopamina en el cerebro, estos hallazgos podrían estar indicando que los niveles altos y bajos de dopamina ejercen un efecto deletéreo sobre los mecanismos que regulan la plasticidad relacionada con la LTP. En consecuencia, el mantenimiento de niveles cerebrales de dopamina estables restauraría la LTP en la corteza motora y explicaría la acción beneficiosa simultánea de las estrategias que proporcionan una estimulación dopaminérgica continua⁴. En resumen, la LTP es anormal en la corteza motora de pacientes con EP y DIL, lo que sugiere que la fisiopatología de ambos trastornos puede ser una alteración de la plasticidad sináptica. En este contexto, las DIL pueden verse como un fenómeno de aprendizaje aberrante asociado a cambios adaptativos y muy duraderos en los ganglios basales y la corteza cerebral.

La aparición de discinesias es mucho más frecuente en pacientes con EP de inicio antes de los 50 años^{42, 43}. La intensidad de la denervación nigroestriatal también parece ser un factor crucial para la aparición de las discinesias. En personas con EP, las discinesias aparecen antes en el lado más parkinsoniano y, en modelos animales, se ha visto que a mayor denervación, mayor facilidad para sufrir discinesias. Respecto a la influencia genética, se ha asociado la aparición de discinesias con ciertos polimorfismos en el gen del receptor dopaminérgico D2⁴⁴ y se conoce que los pacientes con EP debida a mutaciones en el gen de la parkina, en el DJ-1 y el PINK1 son especialmente susceptibles a padecer complicaciones motoras.

La plasticidad sináptica podría constituir el nexo de unión de estos factores (Figura 1). La plasticidad depende de la edad y está bajo el control de ciertos genes⁴⁵. El envejecimiento se asocia con una disminución en la expresión de genes relacionados con la plasticidad neuronal al menos en el córtex prefrontal humano⁴⁶. El patrón de expresión en personas menores de 40 y mayores de 70 años es muy homogéneo. Sin embargo, existe mucha heterogeneidad en personas de entre 41 y 70 años. Cada paciente tendría un determinado umbral para la aparición

de discinesias que condicionaría el momento de aparición, su intensidad y las dosis de levodopa necesarias. ¿Qué factor determina ese umbral? La edad de inicio de los síntomas podría ser un factor clave. No en vano, las discinesias son mucho más frecuentes en pacientes jóvenes. Además, los pacientes jóvenes tienen una plasticidad sináptica más poderosa que les hace poseer una mayor capacidad compensatoria (la enfermedad evoluciona más lentamente en personas jóvenes), pero un mayor riesgo de desarrollar formas aberrantes de plasticidad que serían responsables de las discinesias. Esto explicaría por qué las discinesias en los pacientes jóvenes son más frecuentes, más tempranas y relacionadas con dosis bajas de dopa y menor severidad de la EP.

Alteraciones de la plasticidad como base de los efectos adverbos psiquiátricos de los fármacos dopaminérgicos en la EP

Muchos de los cambios descritos más arriba se han observado en ratas tratadas con cocaína y adictos a la cocaína⁴⁷. En este sentido es interesante comentar la posible relación entre las adicciones y las DIL en pacientes con EP^{48,49}. Ambos son procesos relacionados con el sistema dopaminérgico. El grupo de Lees describió el "síndrome de disregulación dopaminérgica"⁴⁸. La mayoría eran varones (80%) y sufrían una EP de comienzo a una edad temprana (edad media de 43 años con sólo un caso de inicio después de los 70 años). Establecieron una serie de criterios clínicos para el diagnóstico del síndrome: necesidad de incrementar las dosis de antiparkinsonianos a pesar de sufrir violentas discinesias, ausencia de distonía dolorosa, trastornos afectivos (manía en *on* y depresión intensa en *off*), desarrollo de síndrome de abstinencia y duración superior a 6 meses. Podían, además, sufrir una variedad de síntomas como estereotipias (actos motores sin objetivo como el *punding* que afecta a los adictos a la cocaína o las anfetaminas), hipersexualidad, vagabundeo, ludopatía, compras compulsivas, anorexia con pérdida de peso, autoadministración de dosis extra de medicación, conductas agresivas, problemas sociales, etc.

Otra similitud interesante es que tanto los adictos como las personas con EP pueden experimentar un efecto placebo muy intenso. El efecto placebo se ha asociado casi exclusivamente con la liberación de dopamina en el *accumbens*⁵⁰. La base del efecto placebo es la expectativa de recibir la recompensa (en este caso, levodopa o distintas drogas). Un estudio con tomografía por emisión de positrones (PET) ha comprobado que, tanto en sujetos parkinsonianos como controles,

la expectativa a recibir una inyección de apomorfina se acompaña de una liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, pero también en *putamen* y *caudado*, lo que en algunos sujetos parkinsonianos provocaba una respuesta motora antiparkinsoniana.

El tratamiento crónico con psicoestimulantes induce cambios en el patrón de respuesta a una dosis que se hace más temprana, intensa y corta. Estos cambios en el patrón de respuesta son superponibles a los cambios en la respuesta motora a una dosis de levodopa que se observan en los pacientes con EP a lo largo de la progresión de la enfermedad: la latencia al pico del efecto se acorta, la magnitud de la respuesta motora es mayor, la duración del efecto motor se acorta y aparecen discinesias porque el umbral para su aparición se reduce⁵¹. Además, con las DIL en animales parkinsonianos y en sujetos con EP ocurre lo mismo que con las drogas tras un periodo de abstinencia: tras mantener unas vacaciones de fármacos, las discinesias reaparecen al poco tiempo de reintroducir el tratamiento dopaminérgico.

Es probable que la mayor diferencia entre la adicción y las DIL estribe en la topografía de los cambios moleculares que predominarían en el *putamen* en el caso de las DIL y en el núcleo *accumbens* en el caso de la adicción en virtud de una afectación predominante de la vía dopaminérgica mesoestriada o mesolímbica, respectivamente⁴⁹. Recientes estudios con PET apoyan estas ideas⁵². Es decir, podría tratarse del mismo fenómeno con diferente topografía.

El trastorno del control de impulsos (TCI) también puede aparecer como una complicación del tratamiento dopaminérgico en la EP⁵³. Adopta la forma de adicciones al sexo, compras, comida, *punding*, etc. Comparte muchos de los factores de riesgo existentes en las DIL y en el síndrome de disregulación homeostática, como la afectación de sujetos jóvenes o la presencia de psicopatología previa. No obstante, también hay importantes diferencias ya que el TCI fundamentalmente se asocia con el uso de agonistas dopaminérgicos de vida más o menos largo y con acción preferente sobre el receptor dopaminérgico D3 (las áreas límbicas son muy ricas en este subtipo de receptor). Desde esta perspectiva, el TCI se ve más como un efecto tóxico directo de los fármacos que como una consecuencia de fenómenos de plasticidad aberrante.

Alteraciones de la plasticidad como base del dolor en la EP

El dolor es un síntoma y síndrome de gran interés para el concepto de neuromodulación. La

hiperalgesia parece guardar alguna relación con la LTP⁵⁴. La neurotransmisión peptidérgica es afectada por cambios tipo LTP⁵⁴. La estimulación nerviosa transcutánea con trenes de impulsos a alta y baja frecuencia modifican la percepción del dolor en respuesta a la estimulación mecánica de la piel⁵⁴. Por estas razones, el dolor podría ser visto como una forma de plasticidad aberrante. El dolor es frecuente en la EP. Puede obedecer a diferentes causas que condicionan diferentes mecanismos fisiopatológicos. En cualquier caso, los ganglios basales están implicados en la percepción del dolor⁵⁵.

Tinazzi y cols. estudiaron la sociación de dolor y complicaciones motoras en 117 pacientes con EP⁵⁶. Un 40% de ellos (n = 47) sufrían dolores. Los pacientes con dolor tenían una enfermedad de más larga duración y mayor frecuencia de complicaciones motoras. Existía una correlación entre severidad del dolor y severidad de las complicaciones. La transmisión opioide en los ganglios basales está alterada en pacientes con EP y DIL. Tal y como sucede con los efectos adversos psiquiátricos, es posible que ambos síntomas deriven de un fenómeno común de plasticidad aberrante con una topografía de afectación diferente: en el caso del dolor, serían los núcleos ventrales del tálamo; en las adicciones, el estriado ventral (*accumbens*); mientras que en las DIL, se trataría del estriado dorsal (*putamen*).

Alteraciones de la plasticidad en la distonía

La distonía es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista etiológico, sintomático y evolutivo⁵⁷, si bien es probable que en última instancia existan mecanismos patogénicos comunes. Podrían existir, al menos, cuatro niveles de posible asiento patológico: la sensibilidad periférica, los ganglios de la base, la corteza motora y la corteza sensitiva.

La distonía representa un trastorno de la función de los ganglios basales. Hay muchos casos de distonía sintomática debidas a lesiones de diferentes núcleos de los ganglios basales, por la mejoría tras la estimulación palidal o por la presencia de síntomas y signos distónicos en pacientes con enfermedades en las que existe una afectación de estas estructuras (enfermedad de Wilson, *Halleworden-Spatz*, *Parkinson*, *Huntington*, etc.)⁵⁷. Investigaciones en modelos animales y en pacientes con distonía sometidos a cirugía funcional, han mostrado de modo consistente la existencia de una disminución en la frecuencia de descarga de las neuronas del GPi asociada a cambios en el patrón de descarga con salvas,

neuronas oscilatorias, disminución de la especificidad con incremento de los campos receptivos y un grado de sincronización mayor con estructuras relacionadas^{58, 59}. Los cambios cualitativos son muy similares a los observados en la EP, aunque en este caso están sobreimpuestos a un incremento de la frecuencia de descarga, mientras que en la distonía lo harían sobre una hipoproteína^{58, 59}. La interrupción de esas anomalías mediante una palidotomía o la implantación de un estimulador proporcionan una mejoría de los síntomas y signos distónicos. Los estudios de neuroimagen funcional sugieren que la distonía se asocia a una inhibición anómala a nivel cortical y subcortical^{60, 61}, con cambios en la actividad neuronal de áreas motoras y premotoras que se normalizan tras la realización de una palidotomía o tras la implantación de estimuladores en el GPi⁶². El punto final del fenómeno distónico es una coactivación de grupos musculares agonistas y antagonistas debido a una reducción de la inhibición a múltiples niveles del SNC⁶³.

Cada vez hay más datos que sugieren que todos estos hallazgos resulten o sean la consecuencia de una anomalía en la integración sensitivomotora por la existencia de una plasticidad neural aberrante². Por ejemplo, la distonía puede aliviarse mediante trucos sensitivos, existe un fenómeno de difusión u *overflow* a otros músculos, y las distonías ocupacionales aparecen al realizar actividades caracterizadas por movimiento repetitivos y que requieren un buen control motor. Esta plasticidad podría desencadenarse por el uso repetitivo de un grupo muscular, pero debería existir una cierta vulnerabilidad o predisposición. Al día de hoy puede estudiarse el estado de la plasticidad sináptica en áreas cerebrales basándose en los postulados de Hebb mediante estudios con PET o con técnicas neurofisiológicas^{2, 12}. De hecho, estos estudios ponen de manifiesto la existencia de anomalías en la excitabilidad del córtex sensitivomotor y en la organización somatotópica del estriado en pacientes con distonía de la mano². Estas anomalías también se ven en el córtex y en el estriado contralaterales a la mano no afectada, lo que sugiere que estos pacientes son portadores de un endofenotipo que les hace más vulnerables. Esta conclusión está apoyada por observaciones idénticas en portadores sanos de la mutación DYT1.

La importancia de esta hipótesis radica en sus consecuencias en la selección de las estrategias rehabilitadoras más adecuadas puesto que apoya la idea de mantener el grupo muscular afecto en reposo y no forzar la actividad de grupos musculares sanos⁶⁴. Esto es muy relevante en

la distonía ocupacional, en especial tras los datos sobre la plasticidad obtenidos en músicos profesionales con y sin distonía. Se eligió este grupo de personas por la razón de que ejecutan de manera repetitiva un movimiento superespecializado; y en ellos, la frecuencia de distonía específica de tarea u ocupacional es más alta que en la población normal. Los músicos presentan un incremento en la plasticidad de áreas corticales implicadas en el control motor y en la integración sensitivomotora respecto a sujetos control. El incremento se correlaciona con el grado de entrenamiento. Este fenómeno se va incrementado aún más en músicos con distonía (Rothwell J, comunicación personal).

Estrategias neuromoduladoras como terapia en los trastornos del movimiento

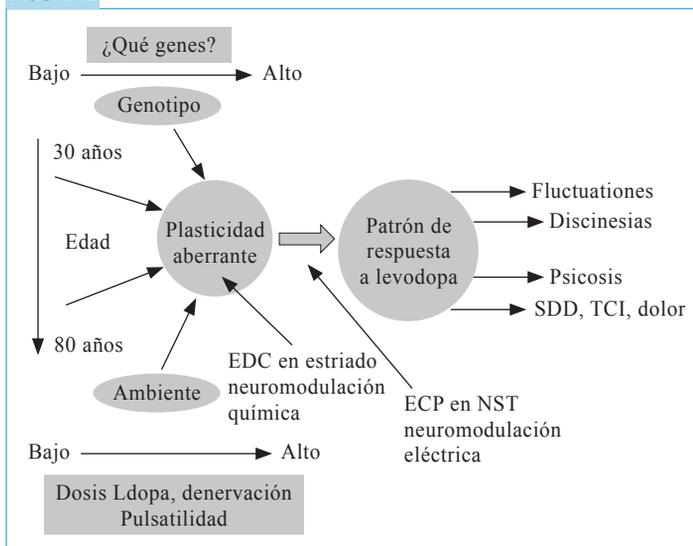
Enfermedad de Parkinson y sus complicaciones

Los conceptos sobre la fisiología de la vía nigroestriada indican que la mejor manera de conseguir un efecto clínico positivo (mejoría del parkinsonismo sin inducción de complicaciones motoras) es mediante una estimulación continua de los receptores dopaminérgicos, bien por fármacos, estrategias que produzcan una liberación continuada (y fisiológica) de dopamina, estrategias que cancelen los patrones neurofisiológicos anómalos o estrategias que reviertan las anomalías descritas en la plasticidad neuronal. Además, cabe la posibilidad de que estas estrategias sean capaces de revertir los cambios funcionales que la progresión de la EP y el tratamiento pulsátil con levodopa han provocado en el cerebro de estas personas. Podría considerarse que todas ellas están modulando la función de todo el sistema de conexiones internucleares que conforman la red neural en la que están inmersos los ganglios basales y que se encarga del control motor. Existen cinco líneas de actuación:

- 1.- Estimulación dopaminérgica continua (EDC) o liberación dopaminérgica continua (LDC).
- 2.- Estimulación cerebral profunda (ECP).
- 3.- Implantes celulares.
- 4.- Fármacos antiepilepticos.
- 5.- Estimulación magnética transcraneal.

Estas estrategias podrían estar consiguiendo un efecto neuromodulador a través de diferentes mecanismos (químico, eléctrico...) y actuando a diversos niveles (estriado, NST, corteza motora y premotora...), pero podrían estar ejerciendo su acción sobre un mecanismo común, que es la plasticidad aberrante y las alteraciones moleculares que la sustentan (Figura 2).

FIGURA 2



Neuromodulación química y eléctrica.

1.- Estimulación dopaminérgica continua (EDC) o liberación dopaminérgica continua (LDC)

El riesgo de sufrir complicaciones motoras es significativamente menor si los agonistas dopaminérgicos se utilizan en lugar de la levodopa desde el inicio⁶⁵⁻⁶⁷. Cuando ya aparecen las complicaciones motoras puede recurrirse a estrategias que intentan complementar a la levodopa y reducir la estimulación pulsátil de los receptores dopaminérgicos. Entre ellas destacan la optimización de la cinética periférica de levodopa, la adición de otros fármacos (inhibidores de la MAO-B o de la COMT, amantadine, agonistas, etc.). Con el paso del tiempo, muchos de estos pacientes necesitarán opciones más agresivas y definitivas, como las infusiones de fármacos⁶⁸⁻⁷⁰. Es interesante que estas estrategias mejoren los periodos off y las DIL. En este sentido, los nuevos conceptos sobre EDC o LDC propugnan que el elemento básico para conseguir una estimulación continua de los receptores dopaminérgicos es la ausencia de niveles bajos de dopamina en el terminal sináptico nigroestriatal. Parece una paradoja que las DIL puedan mejorar manteniendo niveles muy altos de levodopa en plasma o dopamina en estriado ya que tradicionalmente se han considerado como una expresión de una situación de hiperestimulación dopaminérgica. Sin embargo, es más probable que las DIL no sean sólo la expresión de un problema cuantitativo (cantidad total de dopamina y de estimulación de receptores), sino cualitativo (modo en el que los receptores son estimulados).

2.- Estimulación cerebral profunda (ECP)

La hiperactividad neuronal a nivel del NST y del GPi es considerada como el marcador neurofi-

siológico fundamental del parkinsonismo⁷¹. Tanto en ratas como en monos parkinsonizados se ha observado que la frecuencia de descarga de las neuronas del NST se incrementa desde las fases iniciales de la EP⁷². No obstante, además de este aumento en la frecuencia de descarga neuronal, también se producen una serie de alteraciones en el patrón de descarga de estas neuronas. Así, se ha observado un aumento del porcentaje de neuronas disparando en salvas, un aumento de porcentaje de neuronas disparando con patrón irregular, un aumento de neuronas oscilatorias y un aumento del grado de sincronización en frecuencias no gamma (ver más abajo). Estos cambios son normalizados tras la administración de fármacos antiparkinsonianos y tras la implantación de estimuladores en el NST. Los mecanismos de acción de la ECP no son del todo conocidos. Se han implicado el bloqueo por despolarización, *neural jamming* o interferencia con actividad anómala, la generación de potenciales de acción, la estimulación de axones inhibitorios, la liberación de neurotransmisores, los cambios plásticos en circuitos o la modificación de patrones de frecuencia de sincronización⁷³. Por lo tanto, las técnicas de ECP pueden producir una mejoría sintomática por cancelar estos patrones anómalos de sincronización y modular el funcionamiento de todo el sistema compuesto por los ganglios basales y sus conexiones corticales y con estructuras troncoencefálicas.

3.- *Implantes celulares*

Los implantes celulares se realizan con el objetivo de reinervar el estriado y restaurar la conectividad sináptica. Por lo tanto, se supone que producirían una liberación continuada y sujeta al control fisiológico de dopamina. Los datos experimentales sugerían que los implantes celulares podrían mejorar el parkinsonismo y las DIL e incluso revertir los mecanismos fisiopatológicos responsables. Resultados de pequeños estudios piloto en pacientes con EP corroboraban estos resultados experimentales. Sin embargo, en los dos estudios doble-ciego llevados a cabo en EEUU con implantes celulares de sustancia negra fetal en pacientes con EP avanzada se han observado discinesias que se han asociado a una situación de hipoestimulación dopaminérgica global asociado a un patrón anómalo de reinervación por una supervivencia irregular y no homogénea de las células implantadas quizás por diferencias metodológicas (selección de pacientes, manipulación del tejido fetal a implantar, técnica de implante, inmunosupresión, etc.)^{74, 75}. Estos resultados sugieren que debe incrementarse la eficiencia de los implantes, implantando cé-

lulas que reestablezcan la conectividad sináptica estriatal de un modo fisiológico y homogéneo. Para ello es necesario que sobreviva durante largo tiempo un número suficiente de células, para lo cual se requieren fuentes celulares alternativas y estrategias combinadas (células más moléculas que incrementen la viabilidad celular).

4.- *Fármacos antiepilépticos (FAES) (Revisado en cita 76)*

Los fármacos antiepilépticos ejercen diversas acciones sobre el control motor por actuar modificando la actividad de sistemas de neurotransmisores. Esta influencia puede ser directa o indirecta, y en la mayoría de los casos intervienen el ácido glutámico o el GABA. En la epilepsia hay un hiperexcitabilidad neuronal y, por esta razón, las estrategias farmacológicas se orientan a disminuirla, bien incrementando el tono gabaérgico (inhibitorio), bien disminuyendo el glutamatergico (excitatorio). Por otra parte, los FAES actúan también sobre los canales iónicos ejerciendo una acción más difusa sobre la actividad sináptica. Por último, en la epilepsia tiene lugar una hiper-sincronización de la descarga de ciertos grupos neuronales que es cancelada por los fármacos.

Desde hace muchos años se conoce que los FAES son útiles en los trastornos del movimiento. El clonazepán es un fármaco de primera elección en muchas situaciones urgentes causadas por enfermedades que cursan con trastornos del movimiento (disonía aguda, tormenta distónica, discinesias por levodopa, acatisia, etc.). En estas circunstancias, su eficacia podría deberse a su acción sedante. Los FAES son también excelentes fármacos antimiolónicos y una buena opción en pacientes con tics, corea, discinesia tardía y distonía. Finalmente, primidona es eficaz en el temblor esencial con un nivel de evidencia de tipo I que le convierte en la primera elección junto al propranolol (AAN)⁷⁷. Aunque parezca paradójico, los trastornos del movimiento se cuentan entre los efectos adversos de algunos FAES.

Se han ensayado diversos FAES en diferentes situaciones propias de la EP, sobre todo en pacientes con complicaciones motoras refractarias a otras terapias farmacológicas. Los fármacos mejor estudiados son zonisamida (con resultados prometedores)⁷⁸ y levetiracetam (con muchos efectos adversos). Topiramato está comenzando a ser empleado en pacientes con EP y trastornos del control de impulsos⁷⁹.

5.- *Estimulación magnética transcraneal*

En los últimos años se han descrito las posibilidades terapéuticas de las técnicas de estimulación transcraneal^{18, 80}. Se trata de procedimientos

menos agresivos que la estimulación cerebral profunda porque estimulan áreas corticales superficiales y no requieren cirugía. Su seguridad parece clara (las convulsiones constituyen la principal preocupación) incluso con frecuencias de estimulación muy altas. El efecto neuromodulador depende de varios factores (área estimulada, frecuencia, intensidad, duración, número de sesiones...)¹⁸. Así, la eficacia de la EMTr depende de si la estimulación se centra en la corteza motora, el área motora suplementaria, la corteza motora o la corteza dorsolateral prefrontal.

Una revisión sistemática de todas las publicaciones realizadas indica que la EMTr a alta frecuencia provoca una mejoría clínica moderada y transitoria, superior a placebo, pero que existen varios problemas metodológicos, como la estandarización del protocolo de EMTr y la eliminación definitiva del potencial efecto placebo^{80, 81}. La eficacia de la EMTr a baja frecuencia es menos evidente. El mecanismo de acción podría ser múltiple, desde la normalización de la excitabilidad cortical²⁷, el reequilibrio de la actividad neuronal en redes neurales involucradas en el control de la función motora hasta la inducción de liberación de dopamina en el estriado^{32, 81}. La estimulación repetitiva a baja frecuencia sobre el área motora suplementaria y cerebelo pueden reducir las discinesias inducidas por levodopa en la enfermedad de Parkinson, pero tan sólo por un breve periodo de tiempo⁸².

En el temblor

La definición más simple del temblor es la de "una oscilación rítmica de una parte del cuerpo". Es la discinesia más frecuente. La fisiopatología del temblor sigue sin ser del todo conocida⁸³. Los recientes datos de PET indican que los hemisferios cerebelosos, los núcleos olivares inferiores y la vía dentato-talámica son las principales estructuras involucradas en el origen del temblor esencial⁸³. Las neuronas de todas ellas tienen la capacidad de generar actividad oscilatoria y rítmica. Todos estos hallazgos hacen pensar que el

oscilador central puede ser clave en el origen del temblor y que las estructuras periféricas pueden simplemente modificar alguna de sus características clínicas.

Las estrategias terapéuticas que podrían ejercer su efecto contra el temblor por una acción neuromoduladora son los FAES y la estimulación cerebral profunda talámica. Además de la primidona y el clonazepán, que se utilizan desde hace muchos años, los fármacos que han recibido una mayor atención en los últimos años son gabapentina, topiramato, levetiracetam y zonisamida. La experiencia con gabapentina es bastante contradictoria (ver cita 77). Topiramato ha demostrado su utilidad en estudios doble ciego controlados con placebo en pacientes con diversos tipos de temblor refractario a otras terapias. Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de su eficacia⁸⁴. Finalmente, la lesión o estimulación crónica del núcleo ventral intermedio del tálamo es eficaz en el alivio del cualquier tipo de temblor, aunque la cirugía sobre el núcleo subtalámico ha mostrado ser muy eficaz (tanto como la cirugía talámica) en el temblor parkinsoniano.

En la distonía

Los FAES se vienen utilizando en distonía desde hace años, aunque no exista mucha evidencia científica y los resultados sean muy variables. Respecto a la ECP, la ECP palidal es el procedimiento de elección^{85, 86}. Mejora de modo duradero la distonía (más de un 50% de mejoría como media), sobre todo en pacientes con distonía DYT-1. Los movimientos distónicos mejoran más y de modo más precoz que las posturas distónicas. El dolor mejora de modo importante. Los trastornos del habla y deglución secundarios a la distonía no mejoran de manera significativa. El impacto en la capacidad funcional y calidad de vida de los pacientes es muy positivo y continuado. La experiencia es más limitada en la distonía cervical y otras formas focales. El posible mecanismo de acción se ha comentado más arriba y acaba modulando la actividad de la corteza motora⁸⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986; 9: 357-381.
- 2.- Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC. Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *TINS* 2006; 29: 193-200.
- 3.- Cooke SF, Bliss TV. Plasticity in the human central nervous system. *Brain* 2006; 129: 1659-1673.
- 4.- Linazasoro G. Plasticity in Parkinson's disease: From useful compensation to abnormal behaviours. *Focus in Parkinson's disease* 2006; 18: 5-9.
- 5.- Linazasoro G. New ideas on the pathophysiology of L-dopa-induced dyskinesias: age, genes and

- neural plasticity. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 391-397.
- 6.- Bear MF, Malenka RC. Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4: 389-399.
 - 7.- Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 2001; 294: 1030-1038.
 - 8.- Pisani A, Centonze D, Bernardi G, et al. Striatal synaptic plasticity: implications for motor learning and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 395-402.
 - 9.- Calabresi P, Pisani A, Mercuri NB, et al. The corticostriatal projection: from synaptic plasticity to dysfunctions of the basal ganglia. *TINS* 1996; 19: 19-24.
 - 10.- Calabresi P, Giacomini P, Centonze D, et al. Levodopa-induced dyskinesia: a pathological form of striatal synaptic plasticity? *Ann Neurol* 2000; 47 (Suppl 1): S60-S68.
 - 11.- Kuhar MJ, Joyce A, Domínguez G. Genes in drug abuse. *Drug Alcohol Depend* 2001; 62: 157-162.
 - 12.- Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 1997; 74: 113-122.
 - 13.- Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, et al. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 2001; 124: 2131-2146.
 - 14.- Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998; 121: 1195-1212.
 - 15.- Hallett M. The neurophysiology of dystonia. *Arch Neurol* 1998; 55: 601-603.
 - 16.- Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, et al. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000; 123: 572-584.
 - 17.- Stefan K, Kunesch E, Benecke R, et al. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 2002; 543: 699-708.
 - 18.- Wu AD, Fregni F, Simon DK, Deblieck C, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 345-361.
 - 19.- Linazasoro G. A global view of Parkinson's disease pathogenesis: implications for natural history and neuroprotection. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 401-405.
 - 20.- Mir P, Matsunaga K, Gilio F, et al. Dopaminergic drugs restore facilitatory premotor-motor interactions in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 1906-1912.
 - 21.- Morgante F, Espay AJ, Gunraj C, et al. Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. *Brain* 2006; 129: 1059-1069.
 - 22.- Ueki Y, Mima T, Kotb MA, et al. Altered plasticity of the human motor cortex in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006; 59: 60-71.
 - 23.- Jenner P. Factors influencing the onset and persistence of dyskinesia in MPTP-treated primates. *Ann Neurol* 2000; 47 (supl 1): 90-104.
 - 24.- Chase TN. Striatal plasticity and extrapyramidal motor dysfunction. *Parkinsonism and related disorders* 2004; 10: 305-313.
 - 25.- Graybiel AM. Network-level neuroplasticity in cortico-basal ganglia pathways. *Parkinsonism and related disorders* 2004; 10: 293-296.
 - 26.- Picconi B, Centonze D, Hakansson K, et al. Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Neurosci* 2003; 6: 501-506.
 - 27.- Bäumer T, Hidding U, Hamel W, Buhmann C, Moll CK, Gerloff C, Orth M, Siebner HR, Münchau A. Effects of DBS, premotor rTMS, and levodopa on motor function and silent period in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 672-676.
 - 28.- Rodrigues JP, Walters SE, Stell R, Mastaglia FL, Thickbroom GW. Spike-timing-related plasticity is preserved in Parkinson's disease and is enhanced by dopamine: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 2008; 448: 29-32.
 - 29.- Fraix V, Pollak P, Vercueil L, Benabid AL, Maudigère F. Effects of subthalamic nucleus stimulation on motor cortex excitability in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 2513-2518.
 - 30.- Floel A, Breitenstein C, Hummel F, et al. Dopaminergic influences on formation of a motor memory. *Ann Neurol* 2005; 58: 121-130.
 - 31.- Chase TN, Oh JD. Striatal mechanisms and pathogenesis of parkinsonian signs and motor complications. *Ann Neurol* 2000; 47 (Suppl 1): S122-S129.
 - 32.- Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, et al. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 2003; 126: 2609-2615.
 - 33.- Kim JY, Chung EJ, Lee WY, Shin HY, Lee GH, Choe YS, Choi Y, Kim BJ. Therapeutic Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease: Analysis of [11C] Raclopride PET Study. *Mov Disord* 2008; 23 (2): 207-211.
 - 34.- Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, et al. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain* 2003; 126: 2586-2596.
 - 35.- Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 357-363.
 - 36.- Silberstein P, Kuhn AA, Kupsch A, Trottenberg T, Krauss JK, Wöhrle JC, Mazzone P, Insola A, Di Lazzaro V, Oliviero A, Aziz T, Brown P. Patterning of *globus pallidus* local field potentials differs

- between Parkinson's disease and dystonia. *Brain* 2003; 126: 2597-2608.
- 37.- Alonso-Frech F, Zamarbide I, Alegre M, et al. Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129: 1748-1757.
 - 38.- Foffani G, Ardolino G, Meda B, et al. Altered subthalamo-pallidal synchronisation in parkinsonian dyskinesias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 426-428.
 - 39.- Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Turjanski N, et al. Pallidotomy in Parkinson's disease increases supplementary motor area and prefrontal activation during performance of volitional movements an H2(15)O PET study. *Brain* 1997; 120: 1301-1313.
 - 40.- Limousin P, Greene J, Pollak P, et al. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 283-291.
 - 41.- Rascol O, Sabatini U, Brefel C, et al. Cortical motor overactivation in parkinsonian patients with L-dopa-induced peak-dose dyskinesia. *Brain* 1998; 121: 527-533.
 - 42.- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, et al. Young-onset Parkinson's disease revisited--clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord* 1998; 13: 885-894.
 - 43.- Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH, Ahlskog JE. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Mov Disord* 2004; 19: 342-344.
 - 44.- Oliveri RL, Annesi G, Zappia M, Civitelli B, Montesanti R, Branca D, et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphism and the risk of levodopa-induced dyskinesias in PD. *Neurology* 1999; 53: 1425-1430.
 - 45.- Barnes CA. Long-term potentiation and the ageing brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003; 358: 765-772.
 - 46.- Lu T, Pan Y, Kao SY, et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature* 2004; 429: 883-891.
 - 47.- Carlezon WA, Nestler EJ. Elevated levels of GluR1 in the midbrain: a trigger for sensitization to drugs of abuse. *TINS* 2002; 25: 610-615.
 - 48.- Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 393-398.
 - 49.- Linazasoro G, Van Blercom N. Dopamine dysregulation syndrome and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease: common consequences of anomalous forms of neural plasticity. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 22-27.
 - 50.- De la Fuente R, Stoessl AJ. The placebo effect in Parkinson's disease. *TINS* 2002; 25: 302-306.
 - 51.- Nutt JG, Holford NHG. Response to levodopa in Parkinson's disease. Imposing pharmacological law and order. *Ann Neurol* 1996; 39: 561-573.
 - 52.- Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006; 59: 852-858.
 - 53.- Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 212-216.
 - 54.- Ji RR, Kohno T, Moore KA, et al. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 2003; 26: 696-705.
 - 55.- Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995; 60: 3-38.
 - 56.- Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 822-825.
 - 57.- Tarsy D, Simon DK. Dystonia. *N Eng J Med* 2006; 355: 818-829.
 - 58.- Vitek JL. Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. *Mov Disord* 2002; 17 (Suppl 3): S49-S62.
 - 59.- Starr PA, Rau GM, Davis V, et al. Spontaneous pallidal neuronal activity in human dystonia: comparison with Parkinson's disease and normal macaque. *J Neurophysiol* 2005; 93: 3165-3176.
 - 60.- Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Warner T, Playford ED, Marsden CD, Brooks DJ. Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann Neurol* 1995; 37: 363-372.
 - 61.- Eidelberg D, Moeller D, Antonini A, et al. Functional brain networks in DYT1 dystonia. *Ann Neurol* 1998; 44: 303-312.
 - 62.- Detante O, Vercueil L, Thobois S, et al. Globus pallidus internus stimulation in primary generalized dystonia: a H215O PET study. *Brain* 2004; 127: 899-908.
 - 63.- Mink JW. The basal ganglia and involuntary movements. *Arch Neurol* 2003; 60: 1365-1368.
 - 64.- Priori A, Pesenti A, Cappellari A, Scarlato G, Barbieri S. Limb immobilization for the treatment of focal occupational dystonia. *Neurology* 2001; 57: 405-409.
 - 65.- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Eng J Med* 2000; 342: 1484-1491.
 - 66.- Rinne UK, Bracco F, Chouza C, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double blind levodopa controlled trial. *Drugs* 1998; 55 (supl 1): 23-40.
 - 67.- Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial therapy for Parkinson's disease: a ran-

- domized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1931-1938.
- 68.- Nyholm D, Nilsson Remahl AIM, Dizdar N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy versus oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216-223.
 - 69.- Kanovsky P, Kubova D, Bares M, Hortova H, Stretitova H, Rektor I, Znojil V. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord* 2002; 17: 188-191.
 - 70.- Stocchi F, Ruggieri S, Vacca L, Olanow W. Prospective randomized trial of lisuride infusion versus oral levodopa in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125: 2058-2066.
 - 71.- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249: 1436-1438.
 - 72.- Ni ZG, Bouali-Benazzouz R, Gao DM, Benabid AL, Benazzouz A. Time course of changes in neuronal activity of subthalamic nucleus after 6-OHDA induced dopamine depletion in rats. *Brain Res* 2001; 899: 142-147.
 - 73.- García L, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C. High frequency stimulation in Parkinson's disease. More or less? *TINS* 2006; 28: 209-216.
 - 74.- Freed CR, Greene PE, Breeze RE, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 710-719.
 - 75.- Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 54: 403-414.
 - 76.- Johannessen LC. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008; 22: 27-47.
 - 77.- Zesiewicz TA, Elble R, Louis E, Hauser R, Sullivan K, Dewey R, y cols. Therapies for essential tremor. *Neurology* 2005; 64: 2008-2020.
 - 78.- Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I; Japan Zonisamide on PD Study Group. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007; 68: 45-50.
 - 79.- Bermejo PE. Topiramate in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 448-449.
 - 80.- Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function--systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord* 2009; 15; 24: 357-363.
 - 81.- Kim JY, Chung EJ, Lee WY, Shin HY, Lee GH, Choe YS, Choi Y, Kim BJ. Therapeutic Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease: Analysis of [11C] Raclopride PET Study. *Mov Disord* 2008; 23: 207-211.
 - 82.- Fillipovic S, Rothwell JC, van de Warrenburg BP, Bhatia K. Repetitive transcranial magnetic stimulation for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 246-253.
 - 83.- Elble RJ. Origins of tremor. *Lancet* 2000; 355: 1113-1114.
 - 84.- Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 97-103.
 - 85.- Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the *globus pallidus* in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005; 352: 459-467.
 - 86.- Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 201-202.
 - 87.- Kuhn AA, Meyer BU, Trottenberg T, et al. Modulation of motor cortex excitability by pallidal stimulation in patients with severe dystonia. *Neurology* 2003; 1; 60: 768-774.

Agenda

ABRIL

- **American Academy of Neurology 62nd Annual Meeting**
Ciudad: Toronto (Canadá).
Fecha: 10-17 abril 2010.
Más información: www.aan.com/go/am10
- **XXVº Seminario Nacional Neurológico de Invierno**
Ciudad: Candanchú. Huesca (España).
Fecha: 13-16 abril 2010.
Más información: www.sen.es/pdf/2010/candanchu_2010.pdf
- **EFNS Regional Teaching Course Odessa**
Ciudad: Odessa (Ucrania).
Fecha: 22-24 abril 2010.
Más información: www.efns.org/EFNS-Regional-Teaching-Course-in-Odessa-Ukraine.308.0.html
- **6th European Conference on Comparative Neurobiology (ECCN6)**
Ciudad: Valencia (España).
Fecha: 22-24 abril 2010.
Más información: www.fundacioncac.es/eng/fundacion/actividades/actividadesficha.jsp?idActividad=102
- **De Novo Parkinson's Disease: Diagnosis & Treatment**
Ciudad: Lisboa (Portugal).
Fecha: 24 abril 2010.
Más información: www.movementdisorders.org/education
- **Synaptic Plasticity: From Bench to Bed Side**
Ciudad: Taormina (Italia).
Fecha: 28 abril - 1 mayo 2010.
Más información: www.synapticplasticity.org

MAYO

- **V Congreso de la Sociedad Catalano Balear de Psicología**
Ciudad: Sant Cugat del Vallés (Barcelona).
Fecha: 7 mayo 2010.
Más información: www.academia.cat/psicologia
- **Academia de Semiología. Una aproximación al arte de hacer Neurología**
Ciudad: Madrid (España).
Fecha: 7-8 mayo 2010
Más información: www.sen.es/pdf/2010/semiologia_2010.pdf
- **George Karpati Symposium on Neuromuscular Diseases**
Ciudad: Montreal (Canadá).
Fecha: 10 mayo 2010.
Más información: <http://neuroevents.mcgill.ca/index.php?page=g-karpati-symposium>
- **ABN Annual Meeting**
Ciudad: Bournemouth (Reino Unido).
Fecha: 11-14 mayo 2010.
Más información: www.theabn.org/Meeting.aspx?type=1
- **VII Conferencia Bial Barcelona-Pittsburgh "La demencia hoy por hoy"**
Ciudad: Barcelona (España).
Fecha: 12-14 mayo 2010.
Más información: <http://bcnpit2010.familialzheimer.org>
- **24th Annual PSG Symposium on Etiology, Pathogenesis, and Treatment of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders**
Ciudad: Irving (USA).
Fecha: 15 mayo 2010.
Más información: www.parkinson-study-group.org
- **Simposio Internacional de Cirugía de la Epilepsia del Hospital del Mar**
Ciudad: Barcelona (España).
Fecha: 20 mayo 2010.
Más información: www.sen.es/pdf/2010/epilepsia_mar_2010.pdf
- **Tercer Curso de Patología Neuromuscular en la Infancia**
Ciudad: Barcelona (España).
Fecha: 20-21 mayo 2010.
Más información: www.sen.es/pdf/2010/neuromuscular_infancia_2010.pdf
- **1st International Congress on Treatment of Dystonia**
Ciudad: Hannover (Alemania).
Fecha: 6-8 mayo 2010.
Más información: www.treatment-of-dystonia.org

- **XV European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics Congress**
Ciudad: Madrid (España).
Fecha: 22-25 mayo 2010.
Más información: www.neurosonology-2010madrid.org
- **XIX European Stroke Conference**
Ciudad: Barcelona (España).
Fecha: 25-28 mayo 2010.
Más información: www.eurostroke.eu
- **International Symposium on Usher Syndrome and Related Diseases**
Ciudad: Valencia (España).
Fecha: 27-29 mayo 2010.
Más información: www.fundacioncac.es/eng/fundacion/actividades/actividadesficha.jsp?idActividad=103
- **Third International Congress on Neuropathic Pain**
Ciudad: Atenas (Grecia).
Fecha: 27-30 mayo 2010.
Más información: www2.kenes.com/neuropathic/Pages/home.aspx
- **Second International Conference "Advances in Clinical Neuroimmunology"**
Ciudad: Gdask (Polonia).
Fecha: 31 mayo - 1 junio 2010.
Más información: www.bokiz.pl/neuroim2010/teksty_eng.php?plik=neuroim2007.php

JUNIO

- **3rd European Workshop on Lipid Mediators**
Ciudad: París (Francia).
Fecha: 3-4 junio 2010.
Más información: <http://workshop-lipid.eu>
- **The 14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders**
Ciudad: Buenos Aires (Argentina).
Fecha: 13-17 junio, 2010.
Más información: www.movementdisorders.org/congress/congress2010
- **20th Meeting of the European Neurological Society**
Ciudad: Berlín (Alemania).
Fecha: 19-23 junio 2010.
Más información: www.congrex.ch/ens2010
- **14th International Aphasia Rehabilitation Conference**
Ciudad: Montreal (Canadá).
Fecha: 27-29 junio 2010.
Más información: www.iarc2010.org
- **Basal Ganglia Speech Disorders and Deep Brain Stimulation**
Ciudad: Aix-en-Provence (Francia).
Fecha: 29 junio - 1 julio 2010.
Más información: <http://aune.lpl.univ-aix.fr/~dbs-speech-symposium2010>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Nitoman 25 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene 25 mg de tetrabenazina. Excipientes: Lactosa monohidrato (64 mg), almidón de maíz (33 mg). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos de color beige-amarillento, cilíndricos, biplanos, con borde biselado, ranurados y con la marca "CL25". **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1. Indicaciones terapéuticas:** Trastornos del movimiento asociados a Corea de Huntington. **4.2. Posología y forma de administración:** Los comprimidos se administran por vía oral. **Adultos:** Las dosis y forma de administración pueden ser variables por lo que se facilitan pautas orientativas. Se recomienda una dosis inicial de 25 mg tres veces al día. Esta dosis puede aumentarse cada 3 ó 4 días, a razón de 25 mg al día hasta un máximo de 200 mg/día o bien si se alcanza el límite de tolerancia marcado por efectos no deseados, cualquiera que sea la dosis. Si no se observa mejoría a la dosis máxima dentro de los siete días siguientes, es poco probable que el tratamiento sea beneficioso para el paciente, ni aumentando la dosis ni prolongando la duración del tratamiento. **Pacientes de edad avanzada:** No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada, si bien, se ha administrado Nitoman a pacientes de edad avanzada a dosis normales, sin efecto dañino aparente. **Pacientes con insuficiencia renal:** Si se administra tetrabenazina a pacientes con una función renal disminuida, se recomienda que el aumento gradual de la dosis de tetrabenazina sea lento. Además, puede ser necesaria una dosis diaria más baja. **Pacientes con insuficiencia hepática:** Si se administra tetrabenazina a pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda que el aumento gradual de la dosis de tetrabenazina sea lento. Además, puede ser necesaria una dosis diaria más baja. **Niños:** Nitoman no está recomendado para su uso en niños. **4.3. Contraindicaciones:** Este medicamento está contraindicado en los siguientes casos: Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes, pacientes con depresión que estén en tratamiento con inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAO) (ver sección 4.5), en asociación con levodopa o medicamentos dopaminérgicos anti-Parkinson (ver secciones 4.4 y 4.5), pacientes tratados con reserpina (ver sección 4.5), uso en niños. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Este medicamento debe emplearse con precaución en los siguientes casos: En pacientes con enfermedad de Parkinson, puede aumentar el riesgo de agravamiento de los síntomas de tipo parkinsoniano o de desarrollar un síndrome neuroléptico maligno. Por tanto, debe evaluarse el beneficio/riesgo cuando se prescriben neurolépticos antipsicóticos, incluyendo tetrabenazina, a estos pacientes. Se desaconseja la instauración del tratamiento con tetrabenazina en pacientes tratados con 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 dolos 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, hipotrofia del corazón, hipocalcemia o hipomagnesemia. La tetrabenazina aumenta las concentraciones séricas de prolactina en humanos. Aunque la amenorrea, galactorrea, ginecomastia y la impotencia pueden ser causadas por un aumento de las concentraciones de prolactina en suero, se desconoce la importancia clínica de las concentraciones de prolactina en suero para la mayoría de los pacientes. Información importante sobre alguno de los componentes del medicamento: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** En presencia de Nitoman los tratamientos con levodopa y los agonistas de dopamina, deben realizarse con precaución, ya que la tetrabenazina inhibe la acción de la levodopa y puede reducir sus efectos (ver secciones 4.3 y 4.4). Nitoman bloquea la acción de la reserpina (ver sección 4.3). No se debe administrar Nitoman inmediatamente después de un tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa ya que puede producir un estado de excitación central e hipertensión. Se recomienda dejar un periodo de 15 días antes de comenzar el tratamiento con Nitoman, tras interrumpir el tratamiento con IMAO. La tetrabenazina puede potenciar los efectos sedantes del alcohol. Los ensayos in vitro e in vivo indican que los metabolitos de la tetrabenazina, α -DTBZ y β -DTBZ son sustratos del CYP2D6. Se debe tener precaución cuando se administre un inhibidor de CYP2D6 a un paciente que ya está recibiendo una dosis estable de tetrabenazina y se debe considerar la reducción de la dosis de tetrabenazina. Se debe tener precaución si se administra tetrabenazina concomitantemente con otros medicamentos que incrementen el intervalo QTc. **4.6. Embarazo y lactancia:** No existen datos suficientes sobre la utilización de tetrabenazina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos (ver sección 5.3). Nitoman no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. No hay datos sobre el paso de tetrabenazina a leche materna. No se recomienda el uso de Nitoman 25 mg durante la lactancia ya que no existen datos sobre la seguridad para el niño. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Nitoman sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe informar a los pacientes que Nitoman puede causar somnolencia y por tanto, afectar a su capacidad de realizar tareas específicas (conducir, utilizar maquinaria, etc) en un grado que dependerá de la dosis y de la susceptibilidad de cada individuo. **4.8. Reacciones adversas:** En un 45 % de los casos, las reacciones adversas que ocurren están relacionadas con la dosis. Las reacciones adversas incluyen somnolencia, depresión y parkinsonismo. Estas reacciones adversas generalmente desaparecen tan pronto como el tratamiento se interrumpe. Las reacciones adversas notificadas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ 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 cardíacos: Frecuencia no conocida: bradicardia. Trastornos vasculares: Frecuencia no conocida: hipotensión postural, crisis hipertensivas. Trastornos gastrointestinales: Frecuencia no conocida: problemas con la deglución, náusea, vómito, dolor epigástrico, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca. Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo: Frecuencia no conocida: sudoración. Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Frecuencia no conocida: ciclo menstrual irregular. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuencia no conocida: fatiga, debilidad, hipotermia. En raras ocasiones, se ha descrito un síndrome neuroléptico maligno (SNM) asociado al tratamiento con tetrabenazina (ver sección 4.4). Durante el tratamiento con neurolépticos se han notificado alteraciones cardíacas incluyendo prolongación del QT y arritmias ventriculares (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación ventricular) que conllevan a una parada cardíaca o muerte súbita no explicada. **4.9. 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: N07X06. La tetrabenazina es un derivado sintético de la bencilquinolizina que produce la depleción de la dopamina y otras monoaminas a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC). Se diferencia de la reserpina por su acción específica sobre el SNC, por una menor actividad periférica y por una menor duración de acción. Los estudios in vitro han mostrado que la tetrabenazina es un inhibidor selectivo del transporte de monoaminas hacia el interior de las vesículas neuronales presinápticas debido a la unión reversible y de corta duración a la proteína VMAT (Transportador Vesicular de Monoaminas). La tetrabenazina tiene una mayor afinidad por VMAT2, que se localiza principalmente a nivel del SNC, que por el VMAT1. Los estudios han mostrado que la dihidrotetrabenazina, el principal metabolito de la tetrabenazina, tiene una afinidad similar y una selectividad más importante por la proteína VMAT2. Es probable que este metabolito sea el principal agente terapéutico. Atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa, preferentemente, a nivel del núcleo estriado. **5.2. Propiedades farmacocinéticas:** Absorción: Tetrabenazina se absorbe rápida y casi completamente a través del tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad oral es baja y muy variable, porque sufre mayoritariamente efecto primer paso hepático. La biodisponibilidad de su principal metabolito, dihidrotetrabenazina, es del 80 %. Tras la administración de dosis únicas de 12,5, a 50 mg de tetrabenazina, la concentración plasmática máxima aumenta de forma proporcional a la dosis, indicando una cinética lineal. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente a la hora y media. **Distribución:** Se une a proteínas entre el 83-85 %. El volumen de distribución es alto. Tras la administración normal no se ha observado que se produzca acumulación significativa. **Metabolismo:** Los metabolitos de tetrabenazina se forman a nivel hepático. Los datos in vitro han mostrado que la tetrabenazina se metaboliza principalmente vía CYP2D6. Se han encontrado nueve metabolitos en orina, 4 de ellos conjugados con ácido glucurónico. Los principales metabolitos de la tetrabenazina son α y β -dihidrotetrabenazina, ambos son activos. El AUC de α -dihidrotetrabenazina es 0,8-4,2 veces mayor (media de 2,9) que el AUC de β -dihidrotetrabenazina. **Eliminación:** La eliminación de la tetrabenazina se realiza, mayoritariamente, a través de la orina, en forma de metabolitos (menos del 2 % de la tetrabenazina administrada se elimina de forma inalterada). La semivida de eliminación de la α -dihidrotetrabenazina es, aproximadamente, 4-5 horas y de la β -dihidrotetrabenazina 2-4 horas. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad:** **Toxicidad:** En animales se han observado efectos neuronales y hormonales relacionados con la actividad farmacológica de la tetrabenazina. Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción. Los efectos observados a los niveles plasmáticos de los principales metabolitos en ratones, los cuales fueron varias veces mayores a los esperados a la dosis máxima recomendada en humanos, fueron un aumento en el peso del hígado y una disminución en el peso del timo, bazo, glándulas adrenales y corazón. Tras la administración de tetrabenazina a ratas embarazadas, se observó un mayor número de crías nacidas muertas y crías con bajo peso al nacer a las dosis maternas tóxicas. Durante la lactancia hubo un porcentaje bajo de supervivencia, se observó un retraso en el crecimiento de las crías jóvenes y un número de crías mostró rasgos de desarrollo retardado. Parte de estos datos pueden justificarse por un cuidado materno insuficiente. En cultivos de células de hamster solo se observó genotoxicidad a concentraciones citotóxicas. En vista de la concentración y la ausencia de cualquier efecto observable in vivo, estos hallazgos probablemente no son significativos para el uso de tetrabenazina en humanos. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con tetrabenazina. **6. DATOS FARMACÉUTICOS:** **6.1. Lista de excipientes:** Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Talco, Estearato de magnesio, Óxido de hierro amarillo (E 172). **6.2. Incompatibilidades:** No procede. **6.3. Periodo de validez:** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30°C. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** Frasco y tapón a prueba de niños, de HDPE blanco, que contiene 112 comprimidos. PVP: 177,81 € y PVP IVA: 184,92 €.

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

BIBLIOGRAFÍA:

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

ENVÍO DE MANUSCRITOS

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

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

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

SECCIONES DE LA REVISTA

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

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

ORIGINALES BREVES (NOTAS CLÍNICAS): trabajos originales de experiencias o estudios clínicos, ensayos terapéuticos o casos clínicos de particular interés, cuya extensión no debe superar 5 folios y 4 figuras y/o tablas.

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

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

PRESENTACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS TRABAJOS

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

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

PRIMERA PÁGINA: en la primera página figurarán en el orden que se citan:

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

RESUMEN CON PALABRAS CLAVE: se acompañará un resumen en castellano de unas cuatro líneas y el mismo traducido al inglés, con palabras clave (10 máximo) también en ambos idiomas.

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

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

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

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

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

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

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Neupro 2 mg/24 h 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 rotigolina cada 24 horas. Cada parche de 10 cm² contiene 4,5 mg de rotigolina. Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico: Un parche libera 4 mg de rotigolina cada 24 horas. Cada parche de 20 cm² contiene 9,0 mg de rotigolina. Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico: Un parche libera 6 mg de rotigolina cada 24 horas. Cada parche de 30 cm² contiene 13,5 mg de rotigolina. Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico: Un parche libera 8 mg de rotigolina cada 24 horas. Cada parche de 40 cm² contiene 18,0 mg de rotigolina. 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 o 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 anterior hasta 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 rotigolina. 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 rotigolina. **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 rotigolina, 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 síncope 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 rotigolina, 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 síndrome neuroleptico maligno. 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 ergolamina se han descrito casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatía cardíaca. Aunque estas complicaciones pueden desaparecer cuando se interrumpe el tratamiento, no siempre se produce la desaparición completa. Aunque parece que estas reacciones adversas están relacionadas con la estructura ergolina de estos compuestos, se desconoce si otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergolamina también pueden producirlos. No se debe administrar neuroleptico 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, disonisia 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 rotigolina. En estudios clínicos en estos compuestos, con Parkinson, las tasas de incidencia de 6 meses de edema periférico permanecieron alrededor del 4% durante todo el periodo de observación de hasta 36 meses. Neupro contiene metabisulfito de sodio, un sulfito que puede producir reacciones alérgicas incluyendo síntomas anafilácticos y, en algunas personas susceptibles, episodios asmáticos que pueden poner en peligro la vida o no ser tan graves. Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico. Puede producirse un empeoramiento paradójico (augmentation) en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas. 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 rotigolina 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 rotigolina es un agonista dopaminérgico, se supone que los antagonistas dopaminérgicos como los neurolepticos (p. ej., las fenotiazinas, butirofenonas o flotanzenos) 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 rotigolina junto con sedantes u otros depresores del SNC (sistema nervioso central) (p. ej., benzodiazepinas, antipsicóticos o antidepressivos) o junto con alcohol. La administración concomitante de L-dopa y carbidopa con rotigolina no afectó a la farmacocinética de rotigolina, y la administración de rotigolina tampoco afectó a la farmacocinética de L-dopa y carbidopa. La administración concomitante de domperidona con rotigoline no afectó a la farmacocinética de rotigolina. La administración concomitante de omeprazol (inhibidor del CYP2C19), a dosis de 40 mg/día, no afectó a la farmacocinética ni al metabolismo de rotigolina en voluntarios sanos. La administración de Neupro puede potenciar la reacción adversa dopaminérgica de L-dopa y provocar o exacerbar una disonisia preexistente, como se describe con otros agonistas dopaminérgicos. La administración concomitante de rotigolina (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 teratogénicos 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 rotigolina durante el embarazo. Como rotigolina 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 rotigolina 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 Rotigolina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con rotigolina que presentan 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 65,2% de los pacientes tratados con Neupro y el 33,2% 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 e 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, problemas de astenia 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.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico: Un parche libera 2 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 10 cm² contiene 4,5 mg de rotigotina. Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico: Un parche libera 4 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 20 cm² contiene 9,0 mg de rotigotina. Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico: Un parche libera 6 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 30 cm² contiene 13,5 mg de rotigotina. Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico: Un parche libera 8 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 40 cm² contiene 18,0 mg de rotigotina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA:** Parche transdérmico. Parche fino de tipo matrix con forma cuadrada y esquinas redondeadas, compuesto por tres capas. La parte exterior de la capa cubradora 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: hipoplasia 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 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"). **Psicología 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. **Psicología.** Las recomendaciones psicológicas se basan en las dosis nominales. **Síndrome de Piernas Inquietas.** 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. **Psicología 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 o 4 semanas, con dosis de 6 mg/24 h u 8 mg/24 h, respectivamente. La dosis máxima es de 8 mg/24 h. **Psicología 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 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 4 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. 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 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 empaquetado 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 refina 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 período de administración de 24 horas. No se debe cortar el parche en trozos. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al propio activo o a cualquiera de los excipientes. Pacientes que vayan a someterse a estudios de imagen por resonancia magnética o cardiorresonancia (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **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. 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 cardiorresonancia. Los agonistas de la dopamina alteran la regulación sistémica de la presión arterial, por lo que pueden provocar hipotensión postural u ortostática. Estos episodios también han aparecido durante el tratamiento con Neupro, si bien con una incidencia similar a la de los pacientes tratados con placebo. Asimismo, se han descrito síncope asociados a Neupro, aunque también con una tasa similar a la de los pacientes tratados con placebo. Se debe recomendar 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 repetitivo del sueño. El inicio repetitivo del sueño puede aparecer durante las actividades cotidianas, a veces sin signos previos de aviso. El médico responsable deberá evaluar continuamente la aparición de somnolencia o adormecimiento, ya que los pacientes no reconocen su presencia hasta que se les interruge 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 indistintos de un síndrome neurológico 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 "Psicología 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 ergolamina se han descrito casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatía cardíaca. 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 ergolina de estos compuestos, se desconoce si otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergolamina también pueden producirlos. No se debe administrar a pacientes 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, superficies 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 (o. e., 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 producen 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 (o. e., exantema alérgico de tipo eritematoso, macular o papular o prurito). La incidencia de algunas reacciones adversas dopaminérgicas, como alucinaciones, disoncia y edema periférico es, generalmente, mayor cuando se administra en combinación con L-dopa en pacientes con Parkinson. En estudios clínicos en pacientes con Parkinson, las tasas específicas de 6 meses de edema periférico permanecieron alrededor del 4% durante todo el período de observación de hasta 36 meses. Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico. Puede producirse un empeoramiento paradójico (augmentación). El empeoramiento paradójico (augmentación) 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 base abierta de 1 año de duración, los síntomas que reflejan un empeoramiento paradójico (augmentación) clínicamente relevante y/o 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 (augmentación) clínicamente relevante frente al 0,5% de los pacientes tratados con placebo. En dos ensayos de seguimiento en base abierta durante los siguientes 12 meses, el índice de empeoramiento paradójico (augmentación) clínicamente relevante fue de un 2,9%. Ninguno de estos pacientes abandonó el tratamiento debido al empeoramiento paradójico (augmentación). **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Como rotigotina es un agonista dopaminérgico, se supone que los antagonistas dopaminérgicos como los neurolepticos (o. e., las fenotiazinas, butirofenonas o tiorantinas) o metoprololam disminuyen la eficacia de la lactancia por la acción de la lactancia por la acción de la lactancia. En los estudios con ratas se ha demostrado que la lactancia se interrumpe en la leche materna. Se debe interrumpir el tratamiento con Neupro si se observan episodios de lactancia 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 presentan somnolencia u/o episodios de inicio repetitivo del sueño que se abstengan de conducir o participar en actividades (o. e., 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/o 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 66,0% 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 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 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 presentaron 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 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 ≥1/10, <1/10	Poco frecuentes ≥1/100, <1/100	Raras ≥1/10.000, <1/10.000
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, dispepsia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de la aplicación (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 (incluyendo hipersexualidad), aumento de la libido), insomnio, trastornos del sueño, sueños anormales	Trastornos compulsivos (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 los síntomas que duraron 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 (augmentación). **Enfermedad de Parkinson.** Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 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 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 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 presentaron 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.

Órgano y sistemas según el MedDRA	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/10, <1/10	Poco frecuentes ≥1/100, <1/100	Raras ≥1/10.000, <1/10.000
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Anorexia, pérdida del apetito	
Trastornos psiquiátricos		Trastornos de la percepción ^a (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		Síncope, síncope vasovagal, distonía, hipersomnia, letargo, trastorno de la atención, pérdida de memoria, paréresia, disparexia, trastorno del equilibrio, temblor	Convulsiones, pérdida de conciencia
Trastornos oculares (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")			Trastornos visuales, fotopsia, visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo (incluyendo posicional)	
Trastornos cardíacos			Fibrilación auricular, aumento de la frecuencia cardíaca, palpitaciones	Taquicardia supraventricular
Trastornos vasculares		Hipertensión ortostática (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")	Hipertensión ^a , hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Tos, hipo ^a , disrea	
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, GST 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, hipodermosis ^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 ^a (incluyendo eritema ^a , prurito ^a , irritación ^a), sensación de quemazón ^a , dermatitis ^a , inflamación, pápulas, vesículas, ampollas, dolor, hipersensibilidad) (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")	Edema periférico ^a , problemas de astenia ^a (incluyendo cansancio ^a , astenia, malestar), descenso de peso	Anomalías de la marcha ^a , sensación de anomalidad, aumento de peso ^a	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Cáidas		

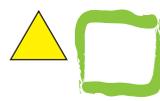
^a En estudios controlados con placebo combinados estas reacciones adversas han sido al menos un 1% más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo. ^b Término de Alto Nivel (HLT según diccionario MedDRA). **Ambs indicaciones.** Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, 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 repetitivo. En casos aislados, los "episodios de sueño repetitivos" 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 los parches del paciente. Tras la retirada del parche disminuyen las concentraciones de rotigotina. Antes de interrumpir completamente el tratamiento con rotigotina ver sección "Psicología y forma de administración". Se debe monitorizar cuidadosamente la frecuencia cardíaca, el ritmo cardíaco y la presión arterial. Como la rotigotina presenta un porcentaje de unión a proteínas superior al 90%, la realización de diálisis no parece tener utilidad. El tratamiento de la sobredosis puede requerir medidas de soporte generales para mantener las constantes vitales. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes:** Capa cubradora: Lámina de polipropileno, silicónizada, aluminizada y coloreada con una capa de pigmento (óxido de titanio (E171), pigmento amarillo 95 y pigmento rojo 166) e impresa (pigmento rojo 144, pigmento amarillo 95 y pigmento negro 7). **Matrix autoadhesiva:** Polí (dimetilsiloxano, trimetilsilil siloxano) copolimerizado, povidona K90, metabisulfito sódico (E223), palmitato de ascorbilo (E304) y DL-α-tocoferol (E307). **Recubrimiento protector:** Lámina de polipropileno transparente recubierta de fluoropolímero. **Incompatibilidades.** No presente. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nueva envoltura entre 2°C y 8°C. Conservar en el envoltorio original. **Neutraliza 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 externa), aluminio, copolímero de etileno y papel. Cada envase contiene 7, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 o 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 matrix 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 DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** De E.U.I./05/331/001 a E.U.I./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 4 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: 128,67€. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Neupro 4 mg/24 h, 6 mg/24 h, 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 está incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Las presentaciones de Neupro 1 mg/24h y 3 mg/24 h no están comercializadas en España. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto/2009.

En todos los estadios de la Enfermedad de Parkinson¹



Neupro® proporciona “verdadera” Estimulación Dopaminérgica Continua en modelos experimentales²

- Reduce los períodos OFF con ganancias equivalentes de períodos ON sin discinesias* problemáticas³
- Niveles plasmáticos constantes y predecibles 24 h al día²
- Mejora la calidad del sueño nocturno⁴
- Mejora los trastornos motores nocturnos⁵ (Escala NADCS)
- Mejora la Acinesia al Despertar⁴
- Una vez al día¹

 **Neupro®**
rotigotina parche transdérmico

El parche del Parkinson



1. Ficha Técnica Neupro. 2. M- Stejger. 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. 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. 4. 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, Istanbul, Turkey. 5. 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.

* 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.



CNS

Innovation.
Inspired by patients.™

