

REVISTA ESPAÑOLA DE

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Volumen II – Número 6 – Junio de 2010

¿Por qué no se ve mi vídeo?

Juan Carlos Martínez Castrillo, Araceli Alonso Cánovas,
Ana Mariscal¹
*Servicios de Neurología y ¹Anestesia.
Hospital Ramón y Cajal.
Madrid.*

Distonía paroxística (I)

J. Vaamonde Gamo, R. Ibáñez Alonso,
J.P. Cabello, M.J. Gallardo
*Servicio de Neurología.
Hospital General de Ciudad Real.
Ciudad Real.*

Avances en la enfermedad de Huntington: biomarcadores y tratamientos que vienen

Mónica M. Kurtis
*Programa de Trastornos del Movimiento.
Servicio de Neurología.
Hospital Ruber Internacional.
Madrid.*

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

AGENDA DE CONGRESOS



Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento



Sociedad Española de Neurología

Por fin llega la tetrabenazina a España

Comportamiento
Emociones
Alimentarse
Hablar
Caminar
Moverse



Rompiendo Barreras

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

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



Director

Luis Javier López del Val
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Comité editorial

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

Comité asesor

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

EDITA



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

E-mail: informacion@lineadecomunicacion.com

Depósito Legal: M-13448-2006 - ISSN: 1886-2268 - © 2010

REVISTA ESPAÑOLA DE
**TRASTORNOS
DEL MOVIMIENTO**

¿Por qué no se ve mi vídeo?

Juan Carlos Martínez Castrillo, Araceli Alonso Cánovas,
Ana Mariscal¹

*Servicios de Neurología y ¹Anestesia.
Hospital Ramón y Cajal.
Madrid.*

6

Distonía paroxística (I)

J. Vaamonde Gamo, R. Ibáñez Alonso,
J.P. Cabello, M.J. Gallardo

*Servicio de Neurología.
Hospital General de Ciudad Real.
Ciudad Real.*

11

**Avances en la enfermedad de Huntington:
biomarcadores y tratamientos que vienen**

Mónica M. Kurtis

*Programa de Trastornos del Movimiento.
Servicio de Neurología.
Hospital Ruber Internacional.
Madrid.*

18

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

24

AGENDA DE CONGRESOS

28

¡Feliz verano!

Luis Javier López del Val

Queridos amigos: Ya vamos a llegar al verano, y antes de que la canícula embote nuestras cabezas y reduzca nuestra capacidad científica, nos defendemos contra ella aumentando el ritmo de la misma.

Ya en el número precedente os informaba del tema monográfico que tuvo lugar en el XXV Seminario Nacional Neurológico de Invierno: "Estimulación Dopaminérgica continua", que dará origen a un número monográfico de nuestra Revista de Trastornos del Movimiento.

Y avanzando en el tiempo, los pasados días 28 y 29 de mayo, tuvo lugar en Madrid la actividad de primavera del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento sobre Neurofarmacología & Terapéutica y Trastornos del Movimiento.

Comenzó la sesión la Dra. Ana Rojo con el tema titulado "Controversias en neuroprotección de la Enfermedad de Parkinson. ¿Mito o realidad?", en la que realizó un exhaustivo repaso de la situación actual de la neuroprotección. Continuó la reunión con la intervención del Dr. Pedro García Ruiz, que nos presentó el tema "Farmacología básica y clínica de los Agonistas Dopaminérgicos". A continuación, el Dr. Eduardo Tolosa nos habló sobre "Fármacos por llegar en la EP (Inhibidores de adenosina, safinamida, etc.)".

En la segunda parte de la mañana, el Dr. Santiago Giménez Rol-dán revisó el controvertido tema de "La discinesia tardía, formas clínicas y tratamiento". Y finalmente, el Dr. J. L. Montastruc (que tuvo la amabilidad y el valor de realizar su presentación en castellano y... sin traductores...) nos habló de "Neurolépticos y antidepresivos en la EP". Para acabar la sesión, el Dr. J. Serratosa, quien hizo una penetración como epileptólogo en los trastornos del movimiento, presentando el tema "Fronteras terapéuticas: Movimientos anormales y epilepsia". La calidad y claridad de las presentaciones mereció el aplauso de todos los asistentes.

La sesión de tarde estuvo destinada a la revisión bibliográfica de Ciencias Clínicas por el Dr. Juan Carlos Martínez Castrillo; y de Ciencias Básicas por parte de la Dra. Trinidad Herrero. Finalizando la sesión, la Dra. A. Mendoza, que disertó sobre "Avances en mioclonías y tics"; y el Dr. I. Pascual, que nos habló de "La toxina botulínica en la espasticidad infantil. Nuevas evidencias".

La clausura de esta maratónica jornada de trabajo la puso el Dr. P. Pollak de Grenoble, quien revisó la situación de "La estimulación cerebral profunda en discinesias". Y por último tuvo lugar una interesantísima y densa sesión de casos clínicos presentados por los asistentes a la reunión, que resultó entretenida y muy didáctica.

Dentro de un par de semanas tendrá lugar la reunión de la Movement Disorders Society en Buenos Aires (Argentina) de la que os daremos cumplida información en los siguientes números de la Revista. Mientras tanto... Feliz verano, y nos reencontraremos al inicio del próximo curso.

Un saludo a todos.

¿Por qué no se ve mi vídeo?

Juan Carlos Martínez Castrillo,
Araceli Alonso Cánovas, Ana Mariscal¹

Servicios de Neurología y Anestesia.

Hospital Ramón y Cajal.

Madrid.

RESUMEN. La videofilmación y reproducción de vídeos en presentaciones de trastornos del movimiento se ha constituido en una parte esencial para la transmisión de conocimiento y también para el análisis individual y colectivo de la fenomenología de nuestros pacientes. En este artículo, hemos querido dar unas nociones de cómo evitar y solucionar los problemas que, a menudo, surgen al hacer presentaciones con vídeos en *powerpoint*.

Palabras clave: *trastornos del movimiento, vídeo, powerpoint.*

ABSTRACT. Videorecording and playing in movement disorders presentations are now an important part for the knowledge and analysis of these patients and their diseases. In this paper we have tried to solve the most usual problems that appear while playing videos on *powerpoint* presentations.

Key words: *movement disorders, video, powerpoint.*

Cuando cargamos una presentación con vídeos, casi contenemos la respiración hasta que no vemos los vídeos funcionando. Todos hemos tenido la desagradable experiencia de que un vídeo no se reproduce en una presentación de *powerpoint*, y de esto es de lo que vamos a hablar. Las causas son varias y se pueden resumir:

1.- Hemos olvidado copiar el vídeo, sólo hemos copiado al *pendrive* la presentación, o bien el archivo del vídeo no está en la misma carpeta del *pendrive* que la presentación.

2.- Al pinchar, la imagen se pone en negro (se veía la imagen parada), y no se ve, pero sí se oye.

3.- El vídeo tampoco se puede reproducir con el reproductor de vídeo del ordenador.

4.- El vídeo no se ve, ni se oye, pero sí se ve con el reproductor de vídeo.

5.- Al impartir la presentación desde mi propio ordenador, en el que todo funcionaba perfectamente, no se ve en el cañón, e incluso mal en la pantalla del portátil.

1.- Hemos olvidado copiar el vídeo, sólo hemos copiado al *pendrive* la presentación

No hay solución, salvo que tengamos el vídeo en otro *pen*, disco u ordenador. El archivo del vídeo no está en la misma carpeta que la presentación. Es conveniente que el fichero de vídeo y archivo de *powerpoint* estén en la misma carpeta. Cuando no lo están, no se ve la imagen inicial del vídeo, sólo hay un cuadro negro y cuando pinchamos no sale nada, o incluso puede desaparecer el cuadro negro. Al copiar los ficheros del PC al *pendrive*, las carpetas se llaman de forma distinta y la presentación no va a reconocer la ruta de los vídeos; esto se soluciona poniéndolo en la misma carpeta. Nunca deberíamos cambiar el nombre del vídeo o su ubicación una vez embebido en la presentación, porque entonces *powerpoint* no lo va a reconocer. Consejos:

- Colocar siempre la película en la misma carpeta que la presentación de *powerpoint*. De este modo, si posteriormente movemos la presentación de *powerpoint* a otra carpeta, copiará también la película.

- Al guardar la película en la misma carpeta que la presentación se asegurará que el vínculo siga funcionando.

- Sin embargo, debemos probar siempre la película en un nuevo equipo para estar seguros

Correspondencia

Juan Carlos Martínez Castrillo
Servicio de Neurología – Hospital Ramón y Cajal
Carretera Colmenar Viejo, Km 9,100 – 28034 Madrid
Tel.: 913 368 397 – E-mail: jcmcastrillo@gmail.com

TABLA I

Formatos de audio de apoyo para formatos de vídeo

	Compresión con pérdidas								Compresión sin pérdidas				
	MP3	WMA	RealAudio	Vorbis	Musepack	AAC	AC3	DTS	APE	FLAC	ALAC	SHN	WV
QuickTime	Sí	Sí	?	Sí	?	Sí	Sí	?	?	Sí	Sí	?	?
AVI	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No
Matroska	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	?	Sí	?	?	Sí
MP4	Sí	No	No	No	?	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	No

TABLA II

Formatos de apoyo para vídeos

	MPEG-1	MPEG-2	MPEG-4(A) SP	H.264	VC-1WMV	RealVideo	Theora
QuickTime	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	?	Sí
AVI	Sí	Sí	Sí	Problemática, limitada B-frames	Sí	No	Sí
OGM	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	?	Sí
Matroska	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Mp4	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No

de que funciona. Si no funcionara, habría que volver a insertar la película.

2.- Al pinchar, la imagen se pone en negro (se veía la imagen parada), y no se ve pero sí se oye (o no)

Aquí, posiblemente, el formato del vídeo sea AVI, que precisa los códecs DIVX de vídeo y MP3 de audio, por eso se oye, pero no se ve. Los formatos de vídeo y audio se suelen combinar de formas diversas (Tablas I y II). Lo más habitual entre los formatos problemáticos para *powerpoint* son: AVI vídeo Divx + audio mp3, no se ve, pero sí se oye; MOV vídeo MPEG4 + audio MP3, no se ve, pero se puede oír; Mp4 vídeo MPEG4 + audio ACC, ni se ve ni se oye en Windows *powerpoint*. MOV y MP4 funcionan perfectamente en Apple. Para solucionar estos problemas, ver conversión de formatos más adelante.

3.- El vídeo tampoco se puede reproducir con el reproductor de vídeo del ordenador

En este caso, falta el códec apropiado. El códec es el software que se ha empleado para codificar y decodificar el vídeo, con el propósito de comprimirlo. Hay múltiples tipos de códecs, y siguen apareciendo más. Lo mejor para esto es tener un paquete con todos los códecs. Este paquete lo podríamos llevar siempre en un *pendrive* (ocupa alrededor de 15 Mb) por si acaso tuviéramos que instalarlos. Este paquete puede obtenerse en la página http://www.codecguide.com/download_kl.htm/, desde donde puede bajarse el paquete *K-Lite Codec Pack Full*.

Una opción alternativa, o complementaria, sería llevar en ese *pendrive* de soporte un reproductor universal, que funcione tanto en entorno

Apple como Windows y fácil de instalar, como VLC media player (<http://www.videolan.org>).

4.- El vídeo no se ve, ni se oye, pero sí se ve con el reproductor de vídeo

Generalmente, si se ve con el Windows Media Player, se ve con *powerpoint*, aunque hay excepciones. Aquí ocurre que el instrumento que se ha empleado para codificar y decodificar el vídeo, es decir, el famoso códec, funciona en el reproductor, pero NO con el reproductor de *powerpoint*. No sirve en este caso descargarse el códec. Aquí las soluciones son crear un hipervínculo o convertir a formatos que no den problemas en *powerpoint*, como WMV o MPEG1.

En cualquier caso, recordar que aunque un archivo de sonido o de película tenga la misma extensión de archivo que los enumerados anteriormente, podría no reproducirse correctamente si no está instalada la versión adecuada del códec o si el archivo no está codificado en un formato que su versión de Microsoft Windows reconozca.

Crear un hipervínculo

Cuando en una página web pinchamos en un texto remarcado, o en algún icono o imagen que nos lleva a otro sitio, estamos pinchando en un vínculo. Esto es lo que vamos a crear en nuestra presentación: un hipervínculo. Para ello, simplemente marcamos con el botón izquierdo del ratón una imagen, un texto o un dibujo que pongamos al efecto (p. ej. un cuadradito); una vez marcado, pinchamos con el botón derecho, y vemos que una de las opciones es crear hipervínculo; pinchamos ahí, y nos sale un desplegable donde tenemos que buscar el fichero (puede ser también otra diapo, etc.) con el que queramos vincular y ya está. Ahora, en el modo de presen-

TABLA III Formatos de vídeo y powerpoint			
Formatos de vídeo	Cómo se ve en powerpoint	Se puede reproducir	Observaciones. Soluciones
WMV	Imagen.	Sí.	Formato idóneo.
ASF	Imagen.	Sí.	
MPG	Cuadro negro.	Sí, desde cuadro negro.	Si queremos que no se vea el cuadro negro inicial hay que cambiar de formato.
MPG1	Imagen.	Sí.	Formato idóneo.
MPG4 = MP4	Cuadro negro.	No.	Crear hipervínculo. Cambiar el formato. Funciona en Mac, pero ojo con resolución del cañón.
AVI	Imagen.	Desaparece la imagen, pero se oye.	Crear hipervínculo. A veces puede verse si sólo lo proyectamos en el cañón y no en la pantalla del ordenador.
XVID	Imagen, a veces cuadro negro.	Puede verse muy rápido o muy lento.	Crear hipervínculo. Cambiar el formato.
MOV	Imagen.	No.	Crear hipervínculo. Formato útil para Mac.

tación, al acercar el ratón al objeto que hayamos vinculado, aparecerá el famoso dedo que indica vínculo, y al pinchar, se ejecutará el vídeo, con la particularidad que lo hará con el programa que tengamos por defecto como reproductor de vídeo. Esto es muy interesante porque nos va a permitir manejar el control deslizante de la reproducción de vídeo, y, por tanto, adelantar, parar o retrasar la reproducción del vídeo. A veces, antes de reproducir, nos preguntará si queremos o no reproducir el archivo; con dar aceptar es suficiente. Esto puede modificarse en la opciones de *powerpoint*. Seguramente la opción de hipervínculo sea la mejor porque el vídeo se va a reproducir siempre (salvo que el reproductor no tuviera el códec, cosa que ya sabemos solucionar) y nos permite controlar la reproducción del vídeo. El único inconveniente es que el vínculo se hace con una localización concreta, y *powerpoint* no va a buscarlo en otro sitio: por tanto, o hacemos la presentación desde nuestro propio ordenador, o al hacer los vínculos los hacemos con los vídeos en el *pendrive* que usaremos para nuestra presentación. Si hacemos el vínculo con el vídeo que está en la carpeta C:\Usuario\Documentos\Videos, *powerpoint* lo va a buscar sólo ahí, no sirve que lo copiemos a la carpeta de la presentación en el *pendrive*.

Convertir el formato del fichero de vídeo

Entre los muchos programas para conversión de vídeo, *Any Video Converter Professional* es

fácil de usar, potente y gratuito (<http://www.any-video-converter.com/>). Quizás el mejor sea *Total Video Converter* (<http://www.effectmatrix.com/>), es más potente y permite un mayor control en la conversión. Se puede probar la versión última, que es muy intuitiva y con una apariencia gráfica en pantalla muy agradable. Ambos programas tienen una interfaz bastante intuitiva y permiten múltiples conversiones entre diversos formatos de vídeo. Además, permiten la edición de los vídeos de forma elemental, pero muy eficaz, acotando el vídeo durante su reproducción en los fragmentos que se desee. Para editar vídeos de forma más profesional es mejor emplear programas del tipo *Ulead Videos studio* (<http://www.ulead.com/runme.htm>), que permiten una edición sofisticada. Este programa suele venir como software de apoyo al comprar una videocámara.

¿A qué formato convertir el vídeo?

Analizaremos los más comunes. En la Tabla III hay un resumen con cada uno de ellos. Mi consejo es convertir siempre a los formatos que *powerpoint* va a leer sin problemas, como son WMV (Windows Media Video) y ASF.

Formato WMV (Windows Media Video)

Este formato de archivo comprime audio y vídeo mediante el códec de *Windows Media Video*, un formato muy comprimido que requiere una cantidad mínima de espacio de almacenamiento en el disco duro del equipo. Con este fichero no tendremos problemas.

Formato ASF (Advanced Streaming Format)

Este formato de archivo almacena datos multimedia sincronizados y puede utilizarse para transmitir contenido de audio y vídeo, imágenes y secuencias de comandos a través de una red. Normalmente se reproduce sin problemas.

Formato AVI

Es un formato de archivo multimedia para almacenar sonido e imágenes en movimiento en formato Microsoft RIFA (Formato de archivo para intercambio de recursos). Es el más común de los formatos porque el contenido de audio o vídeo se comprime con diversos códecs. Por esta razón, porque puede usar códecs de vídeo diversos (el más corriente es DIVX), puede suceder que a veces se vea y a veces no, y, sin embargo, siempre se oiga porque el sonido es en mp3. Esto genera cierto desconcerto y la razón es ésta. Se puede solucionar:

- Grabándolo, en lugar de AVI, como WMV, ASF ó MPEG1.

- O haciendo un hipervínculo.
- O quitando extender pantalla. Cuando la presentación está en la pantalla del ordenador y en el cañón a la vez, puede originarse un problema de overlay: el pc tiene que emitir una señal digital, a la pantalla, y otra analógica al cañón. Si hacemos que la presentación sólo se vea a través del cañón, podemos evitar este problema, aunque claro, nos priva del control de la presentación delante de nosotros, y nos obliga a dirigirnos más a la proyección que al público.

Formato MPEG

Éste es un conjunto en evolución de estándares para la compresión de audio y vídeo desarrollados por *Moving Picture Experts Group* (Grupo MPEG). Este formato de archivo se diseñó específicamente para utilizarlo con Vídeo-CD y CD-i. Hay varios tipos. Cuando ponemos un vídeo en MPEG, la imagen sale como un cuadro negro en *powerpoint*, y al pinchar se reproduce bien. En MPEG1 la imagen se ve y se reproduce bien, es un formato muy bueno.

Formato MOV

No es posible insertar un archivo de *Apple QuickTime (.mov)* en una presentación de *Microsoft Office PowerPoint 2007* en Windows. Sí en un Mac. Para reproducir una película de *QuickTime* durante la presentación:

- Crear un hipervínculo a la película de *QuickTime*. *QuickTime* para Windows se iniciará y reproducirá la película automáticamente.
- Convertir el archivo en un archivo de vídeo a WMV o MPG1.

Formato DIVX o XVID

Son formatos muy comunes para la compresión sobre todo de películas por su buena relación calidad/compresión. No se reproducen bien en *powerpoint* habitualmente; a veces lo pueden hacer muy rápido; otras, lento. Es mejor convertirlos en WMV o MPEG1.

5.- Al impartir la presentación desde mi propio ordenador, en el que todo funcionaba perfectamente, no se ve en el cañón, e incluso mal en la pantalla del portátil

Cuando llevamos una presentación desde nuestro propio ordenador y funcionaba bien, no deberíamos tener ningún problema. Esta es la opción de caballo ganador. Pero hay excepciones, cada vez más raras. Si nuestra pantalla está en una resolución mejor que la que soporta el cañón, cuando lo conectemos, nos cambiará la resolución de

nuestra pantalla a la del cañón por aquellos fenómenos del *plug&play*. Si esto sucediera, y nuestra presentación está en un formato de vídeo de alta calidad, p. ej. MP4, es posible que no se vea.

Este formato es muy popular en Apple, por tanto, cuidado; tener los vídeos en una calidad inferior y otra superior puede ser una buena idea. Otra cuestión con los Mac es que deben tener activada la casilla *Mirror* en la opción de pantalla para poder proyectarse por el cañón; si no, sólo se verá el fondo de escritorio.

Preguntas frecuentes

¿Por qué se reproducen en el reproductor de vídeo (Windows Media Player, Real Player, VLC, etc.) y, sin embargo, no se reproducen en powerpoint?

La razón es que aunque tengamos los códecs, éstos son útiles para los reproductores, pero puede que no para el reproductor de *powerpoint*. En esta circunstancia, lo mejor es convertir a formato compatible o crear un hipervínculo.

¿Por qué aparece un cuadro negro sin imagen y luego se reproduce bien?

Porque está en MPEG; si queremos que se vea la imagen y no el cuadro negro, habrá que cambiar a WMV o MPEG1.

¿Cómo puedo ver el vídeo en formato completo sin que me ocupe un espacio grande en la diapositiva?

Al insertar el vídeo, o cuando pinchamos encima cuando lo editamos, se marca en la parte superior de *powerpoint* herramientas de imagen; si marcamos la de reproducir a pantalla completa, ya está. Así podemos tener una imagen pequeña, que apenas ocupe espacio, y se reproduzca en toda la pantalla.

¿Cómo "bajar" un vídeo de Youtube?

Hay dos formas sencillas. Una con un complemento de Firefox que se llama *downloadhelper* (<http://www.downloadhelper.net/>); cuando hay un vídeo en la pantalla, un icono en la barra superior gira, y pinchando ahí, se descarga. La otra es instalando el programa *RealPlayer*, un excelente reproductor de vídeo y música (<http://es.real.com/realplayer/>); esta opción va a funcionar en Explorer y Firefox, no en Chrome. Con este programa, cuando se reproduce un vídeo, si ponemos encima el ratón, en el margen superior derecho del

vídeo aparece un *banner* que pone *descargar este vídeo*; si pinchamos, se descarga. Recordar que el formato de los vídeos de *Youtube* es FLV. Se puede ver con el reproductor VLC, RealPlayer o con el específico FLV player (<http://www.flvplayer.com/>).

¿Cómo insertar un vídeo de *Youtube* en una presentación?

Hay dos formas, descargando el complemento de *powerpoint* (<http://skp.mvps.org/youtube.htm>), que crea un icono en la tabla de herramientas que al pincharlo nos permite insertar el vídeo copiando la dirección desde *Youtube*. Evidentemente, requiere que estemos conectados a la red para su reproducción. La otra opción sería convertir el formato FLV en WMV e insertarlo como cualquier otro vídeo.

Resumen

1.- El archivo de vídeo debería estar en la misma carpeta que el archivo de *powerpoint*.

Consejo: poner todos los vídeos en la misma carpeta, poner en ella la presentación que queremos hacer, luego moverla a la carpeta de presentaciones. Sabemos dónde está, no la mezclamos, y cuando la necesitemos, la volvemos a editar en la carpeta de vídeos.

2.- Faltan los códecs (*K-LiteCodec-Full*, fichero con todos los códecs): www.codecguide.com.

3.- Crear hipervínculos (pero sólo en el ordenador propio o en la misma carpeta). Mejor opción para poder controlar la reproducción del vídeo.

4.- Convertir el formato del fichero de vídeo: *Any Vídeo Converter Professional*: www.any-video-converter.com. Formato recomendado: WMV o bien MPEG1.

BIBLIOGRAFÍA

- Página oficial de *powerpoint*:
 - <http://office.microsoft.com/es-es/powerpoint/default.aspx>
 - <http://office.microsoft.com/es-es/powerpoint/HA012303253082.aspx?pid=CH101956283082>
- Conversores de vídeo:
 - <http://www.any-video-converter.com>
 - <http://www.effectmatrix.com>
- Utilidades para descargar vídeos de la red:
 - <http://www.downloadhelper.net>
 - <http://skp.mvps.org/youtube.htm>
- Reproductores de vídeo y audio:
 - <http://es.real.com/realplayer>
 - <http://www.videolan.org>
 - <http://www.divx.com/es/win>
- Página con paquetes de códecs:
 - <http://www.codecguide.com>

Distonía paroxística (I)

J. Vaamonde Gamo, R. Ibáñez Alonso,
J.P. Cabello, M.J. Gallardo

Servicio de Neurología.

Hospital General de Ciudad Real.

Ciudad Real.

RESUMEN. Las distonías paroxísticas se incluyen en un grupo de trastornos que denominamos “trastornos del movimiento paroxísticos”, o “discinesias paroxísticas”. Los pacientes sufren estos trastornos de forma brusca e intermitente, permaneciendo asintomáticos en los periodos intercurrentes. Las discinesias paroxísticas cinesigénicas (DPC) son desencadenadas por un movimiento brusco, y pueden ser idiopáticas o sintomáticas.
Palabras clave: *distonía, paroxística, cinesigénica, coreoatetosis.*

ABSTRACT. Paroxysmal dystonias are included in “paroxysmal movement disorders” or “paroxysmal dyskinesias”. Patients have episodes of involuntary movement attacks, without similar symptoms between these episodes. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia is a rare disorder characterized by short episodes of involuntary movements triggered by sudden voluntary movements.
Key words: *dystonia, paroxysmal, kinesigenic, choreoathetosis.*

La distonía paroxística se incluye en un grupo de trastornos que denominamos trastornos del movimiento paroxísticos¹, o discinesias paroxísticas, cuya peculiaridad, en relación a otros trastornos del movimiento, se encuentra en su forma de presentación y, con frecuencia, en los factores que los desencadenan. Son entidades poco frecuentes, habitualmente de difícil diagnóstico y con alta incidencia de presentación familiar.

Los pacientes sufren estos trastornos de forma brusca e intermitente, permaneciendo asintomáticos en los periodos intercurrentes. A diferencia de otros trastornos del movimiento que aparecen siempre con determinadas posturas (temblor esencial, distonías de acción, mioclonías de acción...) o estímulos (mioclonías reflejas), estos trastornos del movimiento paroxísticos aparecen con mayor o menor frecuencia, pero siempre de forma imprevisible.

La distonía paroxística, en sus diversas manifestaciones, es el trastorno de movimiento paroxístico más frecuente. La ataxia paroxística y el temblor paroxístico son trastornos del movimiento paroxísticos, mucho más infrecuentes.

Dermirkirin y Jankovic², en un intento de evitar la confusión semiológica, clasifican estos trastornos del movimiento paroxísticos -distonías paroxísticas- en dos grandes grupos: discinesias paroxísticas cinesigénicas (DPC) si los episodios son desencadenados por un movimiento brusco y discinesias paroxísticas no cinesigénicas (DPNC) en caso de no existir tal factor desencadenante. Estos términos se corresponden respectivamente con los de coreoatetosis paroxística cinesigénica y distonía paroxística no cinesigénica o coreoatetosis paroxística distónica, de las clasificaciones anteriores³. Además de estos grupos se han añadido dos entidades más: discinesias paroxísticas inducidas por el ejercicio prolongado, por ejemplo caminar^{2,4}, y discinesias paroxísticas hipnagógicas^{2,5}, que son episodios discinéticos que aparecen exclusivamente en relación con el sueño. Cada uno de estos trastornos, según la etiología, puede ser idiopático (con gran frecuencia de carácter familiar) o sintomático.

Inicialmente estos trastornos englobados hoy en el término distonía paroxística/discinesias paroxísticas aparecen en la literatura como epilepsia extrapiramidal⁶, epilepsia estriatal⁷, epilepsia subcortical⁸, o epilepsia tónica refleja⁹, considerando un origen epiléptico dada su aparición paroxística.

Correspondencia

Julia Vaamonde Gamo

Servicio de Neurología – Hospital General de Ciudad Real

C/ Obispo Rafael Torrija, s/n. – 13005 Ciudad Real

Tel.: 926 278 000 – E-mail: juliavaamonde@hotmail.com

Mount y Reback¹⁰ fueron los primeros en introducir el término coreoatetosis distónica paroxística para describir a un varón de 23 años con episodios diarios de posturas y movimientos coreoatetósicos y distónicos de duración variable, a veces varias horas, precedidos con frecuencia de un aura sensitiva. La ingesta de alcohol, café, té y la fatiga eran factores precipitantes para la aparición de estos episodios, durante los cuales el paciente no sufría ningún trastorno del nivel de conciencia. El paciente pertenecía a una familia con 27 personas más afectadas por los mismos síntomas.

En 1967, Kertesz¹¹ introdujo el término coreoatetosis paroxística cinesigénica para describir 10 casos de discinesias paroxísticas inducidas por el ejercicio, distinguiendo este tipo de pacientes de los previamente descritos por Mount y Reback.

Lance¹², en 1977, distingue las discinesias paroxísticas inducidas por el ejercicio de otro tipo de discinesias paroxísticas. Establece una primera clasificación global basándose en la distinta duración de los episodios, habla así de coreoatetosis distónica paroxística, con episodios de 2 minutos a 4 horas de duración, una "forma intermedia" con ataques precipitados por el ejercicio prolongado con una duración de entre 5 y 30 minutos y la coreoatetosis paroxística cinesigénica con episodios de menos de 5 minutos de duración, precipitados por los movimientos bruscos.

Desde las primeras descripciones se observó cómo muchos de los pacientes tenían familiares afectados, aunque también existían casos esporádicos o sintomáticos, lo que llevó a añadir, en 1978, una clasificación según la etiología¹³.

La clasificación de Dermirkirin y Jankovic², utilizando el término discinesias permite englobar toda la gran variedad de movimientos involuntarios que se observan en estos pacientes.

Hasta hace unos años, las clasificaciones hacían referencia fundamentalmente a aspectos semiológicos. El gran avance en los estudios genéticos está permitiendo profundizar en la patofisiología de los trastornos paroxísticos del movimiento y la relación de alguno de ellos con la epilepsia¹⁴ o con otras enfermedades neurológicas relacionadas con trastornos de los canales iónicos¹⁵.

Discinesias Paroxísticas Cinesigénicas (DPC)/Coreoatetosis Paroxística Cinesigénica (CPC)

Aspectos clínicos

Aunque Kertesz¹¹ introdujo el término CPC en 1967, ya habían aparecido descritos en la literatura pacientes con episodios de movimientos involuntarios desencadenados por el movimiento¹⁶⁻¹⁹.

Series posteriores más largas²⁰⁻²² han permitido definir con mayor precisión las características clínicas de estos pacientes. Aunque es una enfermedad rara, se trata de la más frecuente dentro de los movimientos involuntarios paroxísticos y afecta con mayor frecuencia a los varones que a las mujeres, con una proporción estimada de 3,75:1, sin que haya una razón conocida para ello²¹.

La DPC se define por episodios bruscos, precipitados por el movimiento, de movimientos involuntarios de diverso tipo, que incluyen posturas distónicas (lo más frecuente), movimientos distónicos, balismo, corea, atetosis y, con frecuencia, la combinación de varios de ellos, de ahí la sugerencia de Dermirkirin y Jankovic² de utilizar el término, más general, de "discinesias". Con frecuencia, los episodios aparecen cuando el paciente se levanta desde una posición de sentado o echado, pero también con cualquier otro tipo de movimiento o cambio postural brusco, incluso con un ejercicio más continuo.

Hay pacientes que presentan los episodios al cambiar la intensidad del movimiento que están realizando, por ejemplo al variar la velocidad a la que están corriendo. La ansiedad, la hiperventilación, un estímulo táctil, la movilización pasiva de una extremidad... pueden actuar como factor desencadenante. Hay incluso una paciente descrita con un cuadro clínico típico de DPC, con otros miembros de su familia afectados, en la que, además de los movimientos bruscos, diversas maniobras de estimulación vestibular actuaban como precipitantes de los movimientos y posturas distónicas²³. Las discinesias, fundamentalmente distonía, afectan con más frecuencia a las extremidades, pueden ser focales o unilaterales, involucrando siempre la misma extremidad o alternando, pero también pueden ser bilaterales o generalizarse, pudiendo llegar a provocar la caída del paciente. El habla se altera si las discinesias implican la musculatura facial u oromandibular. Nunca se afecta el nivel de conciencia.

En más de la mitad de los pacientes hay síntomas prodrómicos, sensaciones diversas antes del episodio, que el paciente reconoce bien, de rigidez, tirantez, acorchamiento... Algunos pacientes pueden llegar a yugular los episodios, deteniendo el movimiento desencadenante, cuando notan los síntomas prodrómicos o evitando aquellos movimientos o factores precipitantes²⁴. Después de cada episodio hay un tiempo refractario, de duración variable, durante el cual el paciente no es susceptible de volver a tener otro ataque.

Los episodios aparecen con una frecuencia variable, hay casos descritos de hasta 100 al día,

lo habitual es que la frecuencia y severidad disminuyan con la edad. La edad más frecuente de comienzo en los casos idiopáticos o familiares está entre los 10 ó 12 años, pero el rango oscila entre 1 año y más de 40 años.

La duración suele ser de segundos o minutos, y lo habitual es que no sobrepase los 5 minutos, aunque sigue siendo un tema controvertido si la duración de los episodios debe ser un criterio diagnóstico mayor²⁵.

Etiología

Según la etiología, como ya señalaban Goode-nough DJ y cols. en 1978, la DPC puede clasificarse en idiopática y sintomática¹³.

DPC idiopática

La mayoría de los casos de DPC son idiopáticos y con una alta incidencia familiar; así, de los 111 pacientes recogidos en las series de Fhan, en 1994⁵ y Marsden, en 1996²⁰, 49 eran casos familiares, sugiriéndose una herencia autosómica dominante con penetrancia variable, el resto eran casos esporádicos.

La exploración de los pacientes es normal, fuera de los episodios de discinesias, aunque hay algún paciente descrito con la coexistencia de temblor esencial^{2, 26}, calambre del escribiente² o piramidismo²⁷. Las pruebas de neuroimagen estructural (Resonancia magnética craneal /TAC craneal) son habitualmente normales, con ocasionales excepciones como los pacientes de la familia de Nishi y cols.²⁷, que tenían una moderada dilatación ventricular, o el paciente de Watson y Scott²⁸, que mostraba una moderada atrofia del troncoencéfalo.

En cuanto a la neuroimagen funcional (Tomografía por emisión de fotón simple-SPECT cerebral/ o la PET) también suele ser normal, si bien Chung-hung y cols. presentaron en el 2001 el caso de un varón con episodios de hemidistonia desencadenados por movimientos bruscos en el que el 99m Tc SPECT, realizado durante los episodios, mostraba un aumento de la perfusión en los ganglios basales, contralateral a la hemidistonia²⁹, hallazgo corroborado por otros autores en estudios posteriores³⁰; también se ha descrito la misma alteración afectando a tálamo³¹. La PET, realizada en 4 de los pacientes de la serie de Marsden, fue normal²⁰. Con respecto a los estudios neurofisiológicos, los potenciales evocados visuales y somatosensoriales son normales³², aunque se ha descrito alteración en los potenciales relacionados con la preparación del movimiento³³. Los EEG de superficie son normales, tanto durante los ataques como en los periodos inter-

currentes, con alguna excepción que plantea el diagnóstico diferencial con crisis epilépticas³⁴.

Los estudios necrópsicos son muy escasos y no se han encontrado anomalías, salvo en algún paciente, como la discreta asimetría en sustancia negra del caso de Stevens³⁵ o el pigmento melánico en los macrófagos del *locus ceruleus* del paciente de Kertesz¹¹.

Los pacientes responden muy bien al tratamiento con antiepilépticos como la carbamacepina³⁶, la fenitoína²⁰, el topiramato³⁷, la oxcarbamacepina³⁸ o la lamotrigina.³⁹ Los adultos suelen necesitar menos dosis que las utilizadas en la epilepsia, mientras que los niños precisan dosis mayores. Otros fármacos que han resultado ocasionalmente eficaces han sido el fenobarbital, la L-Dopa, la flunaricina, la tetrabenacina y el clordiazeposito¹. Si se deja el tratamiento, normalmente los síntomas recurren.

Desde el punto de vista fisiopatológico, desde los primeros casos descritos de DPC se ha discutido su relación con las crisis epilépticas reflejas⁶⁻⁹. Los datos a favor del origen epiléptico son la no evolutividad de los síntomas, la coexistencia en algunos pacientes o en sus familias de crisis epilépticas de otro tipo^{40, 41}, la excelente respuesta al tratamiento anticonvulsivante^{20, 36-39} y el paciente descrito por Falconer en 1963⁴². Se trataba de un varón de 35 años con crisis frecuentes (más de 40 al día), de breve duración (de 10 a 20 segundos), sin ningún compromiso del nivel de conciencia, desencadenadas por el estrés o el movimiento voluntario de la pierna derecha. Los EEG con electrodos de superficie, tanto durante las crisis como en los periodos intercríticos, fueron normales. Se le intervino quirúrgicamente encontrándose una cicatriz en el área motora suplementaria. Una vez reseca la lesión, el paciente quedó libre de crisis, que habrían tenido su origen en la lesión cortical.

La hipótesis del carácter subcortical de los episodios se basa en la reiterada normalidad del nivel de conciencia en estos pacientes^{3, 5, 20, 21}, la normalidad de los EEG^{3, 5, 20, 21}, los estudios de neuroimagen funcional con alteraciones en ganglios basales o tálamo^{29, 31, 39} y los casos descritos sintomáticos a lesiones en los ganglios basales o tálamo^{43, 44}. En cualquier caso, parece que es la alteración funcional del eje ganglios basales-tálamo-área motora suplementaria³³ lo que da lugar a estos episodios que serán crisis epilépticas si la alteración está en corteza^{42, 45} o lo que denominamos movimientos involuntarios o discinesias si el origen es subcortical. Rusu y cols.⁴⁵ señalan en un estudio de 36 pacientes con epilepsia temporal que la aparición de determinadas posturas distónicas en el contexto de las crisis coincide con el

compromiso adicional de ganglios basales, lo cual se evidenció utilizando técnicas de neuroimagen funcional (fluorodeoxyglucosa-PET) complementarias al EEG. Las posturas distónicas nunca aparecían en estos pacientes como síntoma inicial de las crisis, sugiriendo la propagación a áreas subcorticales como base funcional de la distonía. En pacientes con focos epilépticos en determinadas áreas de la corteza, como área motora suplementaria, cíngulo o incluso en lóbulo parietal, pueden aparecer las posturas distónicas como principal manifestación clínica de las crisis⁴⁵.

Bennett y cols., en el año 2000, estudiaron pacientes con DPC de tres generaciones de una familia afroamericana, localizando el gen responsable de la enfermedad en el cromosoma 16⁴⁶. Estos resultados se observaron también en 8 familias japonesas con DPC⁴⁷. Hay dos entidades clínicas que genéticamente se solapan con la DPC²⁵ al encontrarse alteraciones genéticas en la misma región, alrededor del centrómero, del cromosoma 16:

El síndrome de convulsiones febriles y coreoatetosis

Son familias con convulsiones febriles en la infancia, que posteriormente desarrollan ataques muy breves de coreoatetosis paroxística, sin trastorno del nivel de conciencia, desencadenados por el movimiento^{48, 49}. Szepetowski y cols.⁴⁸ describieron cuatro familias francesas afectadas por este síndrome y con alteraciones genéticas ligadas al cromosoma 16, en torno al centrómero, las mismas descritas en la DPC. Una alteración genética similar se encontró posteriormente en otras familias (china y japonesa)^{49, 50} afectadas por el mismo síndrome.

El síndrome de epilepsia rolándica, distonía paroxística inducida por el ejercicio y calambre del escribiente

Hay una familia italiana descrita, con un patrón de herencia que parece recesivo, con tres personas, de la misma generación, afectadas por este síndrome. El estudio genético evidenció la alteración en la región pericentrómera del cromosoma 16⁵¹.

Para algunos autores, la DPC, el síndrome de convulsiones febriles y coreoatetosis y el síndrome de epilepsia rolándica, distonía paroxística y calambre del escribiente constituirían diversas manifestaciones clínicas de la misma entidad genética²⁵; sin embargo, otros autores defienden su independencia nosológica al no ser las alteraciones genéticas absolutamente superponibles, aunque estén involucrando a la misma zona, en torno al centrómero, del cromosoma 16^{52, 53}.

Finalmente, la DPC, como otras enfermeda-

des neurológicas paroxísticas, muchas de las cuales, con el ejercicio o el estrés como factores precipitantes, estaría en relación con la afectación de genes involucrados en el control de los canales iónicos⁵⁴⁻⁵⁷. Los fármacos que corrigen el funcionamiento de estos canales son los que mejoran de forma más evidente a estos pacientes^{20, 36-39}.

En este contexto es interesante señalar las similitudes entre la DPC y la ataxia episódica tipo 1 (AE1), que se sabe debida a una mutación en el gen que codifica los canales de potasio⁵⁶. Ambas entidades se inician en una época temprana de la vida, y tienden a mejorar con el tiempo. Los episodios de ataxia en los pacientes con AE1 pueden ser provocados por movimientos bruscos y tienden a ser breves y frecuentes. Muchos pacientes con AE1 responden a los fármacos antiépilépticos.

DPC sintomática

Aunque la mayoría de los casos de DPC son idiopáticos, hay numerosos pacientes descritos en la literatura con DPC sintomática. La mayoría de los casos están en relación con esclerosis múltiple, como síntoma de inicio de la enfermedad o a lo largo de su evolución⁵⁸ o traumatismos craneales⁵⁹. Otras causas relacionadas con la aparición de episodios de DPC son la anoxia perinatal⁶⁰, hipoparatiroidismo idiopático⁶¹, hipertiroidismo⁶², parálisis supranuclear progresiva⁶³, infarto talámico⁶⁴, hipoglucemia⁶⁵ o diabetes⁶⁶. La afectación estructural o funcional del eje ganglios basales-tálamo-corteza parece ser el sustrato anatómico. Volonté y cols.⁶⁷ presentaron el estudio con 18F-FDG PET (18F-fluorodeoxiglucosa-PET) de un paciente con DPC secundaria a hipoparatiroidismo primario idiopático, objetivándose un hipometabolismo en la región ventral del estriado, que desapareció, junto con los episodios de DPC, al ser controlado el hipoparatiroidismo con el tratamiento. Volonté y cols. sugieren que los hallazgos del PET corroboran el compromiso funcional de la vía indirecta del eje estriado-pálido-tálamo-corteza como sustrato fisiopatológico de la aparición de la DPC en estos pacientes.

Excepcionalmente se han descrito pacientes diagnosticados de DPC, con lesiones afectando exclusivamente a médula espinal^{68, 69}. Muchos de estos pacientes con DPC sintomática a lesiones medulares han respondido al tratamiento con antiépilépticos que modulan canales iónicos, fundamentalmente canales de sodio, siendo muy pobre la respuesta a otro tipo de fármacos con acción GABA, lo cual parece corroborar la hipótesis de un compromiso de estos canales iónicos, más que una disfunción de interneuronas gaba, como se había hipotetizado inicialmente⁶⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Vela L, Vaamonde J, Obeso JA. Trastornos del movimiento paroxísticos. En: FJ Jiménez-Jiménez, MR Luquín, JA Molina (eds.). Tratado de los Trastornos del Movimiento. Madrid, IM&C, 1998, pp. 1043-1065.
- 2.- Dermirkirin M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann Neurol* 1995; 38: 571-579.
- 3.- Lance JW. Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and its differentiation from related syndromes. *Ann Neurol* 1977; 2: 285-293.
- 4.- Bhatia KP, Soland VL, Bhatt MH, Quinn NP, Marsden CD. Paroxysmal exercise induced dystonia: eight new sporadic cases and a review of the literature. *Mov Disord* 1997; 12: 1007-1012.
- 5.- Fhan S. The paroxysmal dyskinesias. In: Marsden CD, Fhan S, eds. Movement Disorders 3. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1994: 310-345.
- 6.- Sterling W. Le type spasmodique tetanoide et tetaniforme de léncéphalite epidemique remarques sur lépilepsie "extra-pyramidale". *Rev Neurol (Paris)* 1924; 2: 484-492.
- 7.- Wimmer A. Etudes sur les syndromes extra-piramidaux: spasm de torsion infantile debutant par crises d'hémispasmes toniques (épilepsie striée). *Rev Neurol (Paris)* 1925; 32: 281-295.
- 8.- Spiller WG. Subcortical epilepsy. *Brain* 1927; 50: 171-187.
- 9.- Wilson SAK. The Morrison Lectures on nervous semeiology, with special reference to epilepsy. Lecture III. Symptoms indicating increase of neural function. *Br Med J* 1930; 2: 90-94.
- 10.- Mount LA, Reback S. Familial paroxysmal choreoathetosis. *Arch Neurol Psychiatry* 1940; 44: 841-847.
- 11.- Kertesz A. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. An entity within the paroxysmal choreoathetosis syndrome. Description of 10 cases, including 1 autopsied. *Neurology* 1967; 17: 680-690.
- 12.- Lance JW. Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and its differentiation from related syndromes. *Ann Neurol* 1977; 2: 285-293.
- 13.- Goodenough DJ, Fariello RG, Annis BL, Chun RW. Familial and acquired paroxysmal dyskinesias. A proposed classification with delineation of clinical features. *Arch Neurol* 1978; 35: 827-831.
- 14.- Guerrini R. Idiopathic epilepsy and paroxysmal dyskinesia. *Epilepsia* 2001; 42 (suppl.3): 36-41.
- 15.- Bathia KP, Griggs RC, Ptacek LJ. Episodic movement disorders as channelopathies. *Mov Disord* 2000; 15: 429-433.
- 16.- Lishman WA, Symonds CD, Witty CW, Wilson RG. Seizures induced by movement. *Brain* 1962; 85: 93-108.
- 17.- Williams J, Stevens H. Familial paroxysmal choreoathetosis. *Pediatrics* 1963; 31: 651-659.
- 18.- Stevens H. Paroxysmal choreoathetosis. A form of reflex epilepsy. *Arch Neurol* 1966; 44: 140-152.
- 19.- Rosen JA. Paroxysmal choreoathetosis. Associated with perinatal hypoxic encephalopathy. *Arch Neurol* 1964; 11: 385-387.
- 20.- Marsden CD. Paroxysmal choreoathetosis. *Adv Neurol* 1996; 70: 467-470.
- 21.- Bhatia KP. The paroxysmal dyskinesias. *J Neurol* 1999; 246: 149-155.
- 22.- Tsai JD, Chou IC, Tsai FJ, Kuo HT, Tsai CH. Clinical manifestation and carbamazepine treatment of patients with paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Acta Paediatr Taiwan* 2005; 46: 138-142.
- 23.- Chew NK, Tan CT, Goh KJ. Idiopathic paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: precipitation of attacks by vestibular stimulation. *J Clin Neurosci* 2002; 9: 604-605.
- 24.- Houser MK, Soland VL, Bathia KP, Quinn NP, Marsden CD. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: a report of 26 cases. *J Neurol* 1999; 246: 120-126.
- 25.- Bathia KP. Familial (idiopathic) paroxysmal dyskinesias: an update. *Seminars in Neurology* 2001; 21: 69-74.
- 26.- Nair KR, Bhaskaran R, Marsden CD. Essential tremor associated with paroxysmal kinesigenic dystonia. *Mov Disord* 1991; 6: 92-93.
- 27.- Nishi K, Tanaka S, Narabayashi H. Familial paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *No To Shinkei* 1981; 33: 981-988.
- 28.- Watson DA, Scott WR. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis and brain-stem atrophy. *Arch Neurol* 1979; 36: 522.
- 29.- Chun-hung K, Chi-keung K, Wai-tat N, Kwok-man M. Ictal 99mTcECD SPECT in paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Pediatric Neurology* 2001; 24: 225-227.
- 30.- Jo EY, Hong SB, Tae WS, Kim JH, et al. Perfusion abnormality of the caudate nucleus in patients with paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 1205-1209.
- 31.- Shirane S, Sasaki M, Kogure D, Matsuda H, Hashimoto T. Increased ictal perfusion of the thalamus in paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 408-410.
- 32.- Busard HLSM, Reiner WO, Gabreels FJM, Vos AJ, Declerck AC, Verhey FH. Autosomal dominant paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Clin Neurol Neurosurg* 1984; 86: 281-289.
- 33.- Fattapposta F, My F, Valente D, Quadri R,

- D'Alessio C, Amabile G. Preprogramming motor dysfunction in paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Funct Neurol* 2003; 18: 29-34.
- 34.- Akiyama T, Ohtsuka Y, Kobayashi K, Oka E. Kinesigenic attacks with ictal electroencephalographic abnormalities. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 357-359.
 - 35.- Stevens H. Paroxysmal choreoathetosis. A form of reflex epilepsy. *Arch Neurol* 1966; 14: 415-420.
 - 36.- Tsai JD, Chou IC, Tsai FJ, Kuo HT, Tsai CH. Clinical manifestations and carbamazepine treatment of patients with paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Acta Paediatr Taiwan* 2005; 46: 138-142.
 - 37.- Huang YG, Chen YC, Du F, Li R, Xu GL, Jiang W, Huang J. Topiramate therapy for paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Mov Disord* 2005; 20: 75-77.
 - 38.- Iglesias S, Vadillo FJ, Abella J, Rodriguez I, Peleteiro M, Castro A, Noya M. Oxcarbamazepine in the treatment of kinesigenic paroxysmal choreoathetosis. *Rev Neurol* 2005; 41: 314-316.
 - 39.- Pereira AC, Loo WJ, Bamford M, Wroe SJ. Use of lamotrigine to treat paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *J Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 796-797.
 - 40.- Akiyama T, Ohtsuka Y, Kobayashi K, Oka E. Kinesigenic attacks with ictal electroencephalographic abnormalities. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 357-359.
 - 41.- Ohmori I, Ohtsuka Y, Ogino T, Yoshinaga H, Kobayashi K, Oka E. The relationship between paroxysmal kinesigenic choreoathetosis and epilepsy. *Neuropediatrics* 2002; 33: 15-20.
 - 42.- Falconer M, Driver M, Serafetidines E. Seizures induced by movement: report of a case relieved by operation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1963; 26: 300-307.
 - 43.- Ross R, Wintzen AR, Vielvoya G, Polder TW. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis as presenting symptom of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 657-658.
 - 44.- Camal A, Greene P, Khandj A. Paroxysmal kinesigenic dystonic choreoathetosis associated with a thalamic infarct. *Mov Disord* 1990; 5: 235-238.
 - 45.- Rusu V, Chassoux F, Landré E, Bouilleret V, Nataf F, Devaux B, Turak B, Semah F. Dystonic posturing in seizures of mesial temporal origin: electroclinical and metabolic patterns. *Neurology* 2005; 65: 1612-1619.
 - 46.- Bennett LB, Roach ES, Bowcock AM. Locus for paroxysmal kinesigenic dyskinesia maps to human chromosome 16. *Neurology* 2000; 54: 125-130.
 - 47.- Tomita H-A, Nagamitsu S, Wakui K, Fukushima Y, Yamada K, Sadamatsu M, et al. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis locus maps to chromosoma 16p11.2-q12.1. *Am J Human Genetic* 1999; 65: 1688-1697.
 - 48.- Szeptowski P, Rochette J, Berquin P, Piussan C, Lathrop GM, Monaco AP. Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 889-898.
 - 49.- Lee WL, Tay A, Ong HT, Ghot LM, Monaco AP, Szeptowski P. Association of infantile convulsions with paroxysmal dyskinesias (ICCA syndrome): confirmation of linkage to human chromosome 16p12-q12 in a Chinese family. *Hum Genet* 1998; 103: 608-612.
 - 50.- Sadamatsu M, Masui A, Sakai T, Kunugi H, Nanko S, Kato N. Familial paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: an electrophysiologic and genotypic analysis. *Epilepsia* 1999; 40: 942-949.
 - 51.- Guerrini R, Bonanni P, Nardocci N, Parmeggiani L, Piccirilli M, De Fusco M et al. Autosomal recessive rolandic epilepsy with paroxysmal exercise-induced dystonia and writer's cramp: delineation of the syndrome and gene mapping to chromosome 16p12-11.2. *Ann Neurol* 1999; 45: 344-352.
 - 52.- Guerrini R, Parmeggiani L, Bonanni P, Carozzo R, Casari G. Locus for paroxysmal kinesigenic dyskinesia maps to human chromosome 16. *Neurology* 2000; 55: 738-739.
 - 53.- Valente EM, Spacy SD, Wali GM, Bhatia KP, Dixon PH, Wood NW, Davis MB. A second paroxysmal kinesigenic choreoathetosis locus (EKD2) mapping on 16q13-q22.1 indicates a family of genes which give rise to paroxysmal disorders on human chromosome 16. *Brain* 2000; 123: 2040-2045.
 - 54.- Hanna MG, Wood NW, Kullmann DM. Ion channels and neurological disease: DNA based diagnosis is now possible, and ion channels may be important in common paroxysmal disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 427-431.
 - 55.- Bhatia KP, Griggs RC, Ptacek LJ. Episodic movement disorders as channelopathies. *Mov Disord* 2000; 15: 429-433.
 - 56.- Browne DL, Gancher ST, Nutt JG, et al. Episodic ataxia myokymia syndrome is associated with point mutation in the human potassium channel gene, KCNA1. *Nat Genet* 1994; 8: 136-140.
 - 57.- Vidailhet M. Paroxysmal dyskinesias as a paradigm of paroxysmal movement disorders. *Current Opinion in Neurology* 2000; 13: 457-462.
 - 58.- Berger JR, Sheremata WA, Melamed E. Paroxysmal dystonia as the initial manifestation of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984; 41: 747-750.
 - 59.- Robin JJ. Paroxysmal choreoathetosis following head injury. *Ann Neurol* 1977; 2: 447-448.
 - 60.- Rosen JA. Paroxysmal choreoathetosis associated

with perinatal hypoxic encephalopathy. *Arch Neurol* 1964; 11: 385-387.

- 61.- Tabae-Zaden MJ, Frame B, Kappahn K. Kinesigenic choreoathetosis and idiopathic hypoparathyroidism. *N Engl Med* 1972; 286: 762-763.
- 62.- Fishbeck KH, Layzer RB. Paroxysmal choreoathetosis associated with thyrotoxicosis. *Ann Neurol* 1979; 6: 453-454.
- 63.- Adam AM, Orinda D. Focal paroxysmal kinesigenic choreoathetosis preceding the development of Steele- Richardson- Olszewski syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 957-968.
- 64.- Camac A, Greene P, Khandji A. Paroxysmal kinesigenic dystonic choreoathetosis associated with a thalamic infarct. *Mov Disord* 1990; 5: 235-238.
- 65.- Newman RP, Kinkel WR. Paroxysmal choreoathetosis due to hypoglycemia. *Arch Neurol* 1984; 41: 341-342.
- 66.- Clark JD, Phawa R, Koller C, Morales D. Diabetes mellitus presenting as paroxysmal kinesigenic dystonic choreoathetosis. *Mov Disord* 1995; 10: 353-355.
- 67.- Volonté MA, Perani D, Lanzi R, Poggi A, Anchisi A, Belini A, Comi G, Fazio F. Regression of ventral striatum hypometabolism after calcium/calcitriol therapy in paroxysmal kinesigenic choreoathetosis due to idiopathic primary hypoparathyroidism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 691-695.
- 68.- Cosentino C, Torres L, Flores M, Cuba JM. Paroxysmal kinesigenic dystonia and spinal cord lesion. *Mov Disord* 1996; 11: 435-455.
- 69.- Bonev VI, Gledhill RF. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis because of cryptogenetic myelitis. Remission with carbamazepine and the pathogenic role of altered sodium channels. *Eur J Neurol* 2002; 9: 517-520.

Avances en la enfermedad de Huntington: biomarcadores y tratamientos que vienen

Mónica M. Kurtis

Programa de Trastornos del Movimiento.

Servicio de Neurología.

Hospital Ruber Internacional.

Madrid.

RESUMEN. En esta revisión de trabajos publicados en los dos últimos años sobre la enfermedad de Huntington, se resumen algunos de los estudios más destacados, con el fin de actualizar los conocimientos sobre:

1) biomarcadores clínicos y anatómicos identificados; 2) factores determinantes de la variabilidad clínica; y 3) algunas estrategias terapéuticas moleculares en investigación.

Palabras clave: *enfermedad de Huntington, portador, diagnóstico preclínico, biomarcador, neuroimagen, pronóstico, tratamiento, ciencias básicas, modelo animal, biología molecular.*

ABSTRACT. This review article is based on Huntington's disease studies that have been published in the past two years. It offers an update on the most recent advances regarding:

1) identification of clinical and anatomical biomarkers, 2) clinical variability determinants, and 3) some of the therapeutic molecular strategies under investigation.

Key words: *Huntington's disease, carrier, preclinical diagnosis, biomarker, neuroimaging, prognosis, treatment, basic science, animal model, molecular biology.*

La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno degenerativo hereditario, de origen monogénico, caracterizado por alteraciones del comportamiento, cognitivas y motoras. La patología motora presenta un amplio rango clínico: desde la presencia de movimientos hiperkinéticos (corea, distonía, tics) hasta la alteración de movimientos normales (parkinsonismo, inestabilidad, movimientos oculares). El cuadro de trastornos psicocognitivos presenta un patrón de síndrome frontal (bradifrenia, disfunción ejecutiva, alteraciones afectivas, perseverancia, impulsividad), probablemente por desconexión estriato-frontal.

Desde 1993, la sospecha clínica se puede confirmar mediante una prueba genética que detecta la expansión anómala del trinucleótido CAG en el gen de la huntingtina del cromosoma 4 (4p16.3). En los casi 150 años desde que George Huntington describió la enfermedad, se han realizado grandes avances para definir sus síntomas y signos; sin embargo, los tratamientos disponibles son sintomáticos y de eficacia limitada.

En la actualidad, el reto más importante radica en encontrar terapias que cambien la evolución natural de la EH. Para ello, la investigación básica está volcando sus esfuerzos en describir los mecanismos etiopatogénicos a nivel molecular y celular con el objetivo de diseñar estrategias terapéuticas dirigidas al sustrato fisiopatológico que subyace a la enfermedad. Una vez extrapolados los resultados de modelos animales, proponen ensayos clínicos en personas afectadas, para lo cual es crucial caracterizar la población y poder monitorizar y evaluar los efectos de la intervención con instrumentos precisos y fiables. Con este fin, es necesario encontrar marcadores que sean detectables en estadios subclínicos, que progresen de forma gradual a lo largo de la enfermedad y que se puedan medir de forma objetiva (Tabla I). La EH tiene una causa genética única, lesiones bien definidas por anatomía patológica y una prueba genética predictiva, por lo cual es, a priori, el tipo de enfermedad idónea para el desarrollo de biomarcadores¹.

En busca de biomarcadores clínicos

El desafío reside en encontrar estos signos clínicos, y con este objetivo se están formando gru-

Correspondencia

Mónica M. Kurtis

Servicio de Neurología – Hospital Ruber Internacional
C/ La Masó, 38 – 28034 Madrid – Teléfono: 913 875 000
E-mail: mkurtis@ruberinternacional.es

pos internacionales de estudio para la realización de grandes estudios multicéntricos y longitudinales. Uno de estos grupos publica los primeros datos del estudio PREDICT-HD hace dos años, mostrando diferencias importantes y significativas entre una gran muestra de portadores de la mutación (N = 428) y sujetos control en tareas motoras, tareas cognitivas y alteraciones psicoconductuales². Mediante técnicas neurofisiológicas se cuantifica una disminución de fuerza lingual, mayor número de errores en antisacadas oculares, y enlentecimiento y alteración del ritmo en el *tapping* de los dedos en portadores de la mutación. En las pruebas neuropsicológicas, los portadores muestran alteraciones en el procesamiento de emociones negativas y en la memoria de trabajo visual; y presentan depresión, apatía, irritabilidad y agresividad con más frecuencia que los controles. Los investigadores extrapolan estos primeros resultados transversales y estiman (conforme a la edad en el momento del estudio y al número de repeticiones de CAG) el comienzo de síntomas subclínicos, detectables y medibles, hasta en 10-20 años antes del diagnóstico clínico habitual.

Corroborando estos hallazgos, en septiembre del 2009 se conocen los primeros resultados del TRACK-PD, un estudio multicéntrico europeo que incluye portadores asintomáticos, pacientes en estadios iniciales de la enfermedad y sujetos control³. Se ratifican los resultados del PREDICT: los portadores preclínicos presentan diferencias importantes y significativas con respecto a controles en cuanto a la fuerza lingual, el *tapping* de los dedos, ciertas tareas cognitivas, así como en escalas de irritabilidad, apatía y afecto. Aporta, como dato nuevo, que estas diferencias son incluso mayores en pacientes en estadios iniciales de la enfermedad que en aquellos en fases preclínicas. Los resultados sugieren que estos signos clínicos, detectables y cuantificables, están presentes en estadios subclínicos y progresan gradualmente conforme evoluciona la enfermedad, apuntando, por tanto, a su posible utilidad como biomarcadores.

En busca de biomarcadores anatómicos: neuroimagen

Se han realizado múltiples estudios de neuroimagen en la EH; sin embargo, los resultados son difíciles de comparar y extrapolar por la variedad de las muestras, metodologías y análisis de imagen. Se han encontrado evidencias más consistentes en los estudios de resonancia magnética (RM), que demuestran atrofia de los núcleos caudado y putamen en la EH. La existencia de atrofia extra-estriatal es más controvertida. Algunos estudios sugieren que la sustancia blanca subcorti-

TABLA I Características del biomarcador idóneo

- 1.- Sensible y específico.
- 2.- Cuantificable de forma objetiva.
- 3.- Presente en estadio subclínico.
- 4.- Progresa (de forma linear) conforme evoluciona la enfermedad.

cal se pierde incluso antes que la sustancia gris, que existe un adelgazamiento cortical³⁻⁵ y que posiblemente se desarrolla una pérdida de volumen total. En cuanto a estadios preclínicos, se ha demostrado la presencia de atrofia del caudado y pérdida de sustancia blanca^{6,7}. Los datos sobre la afectación cortical y sobre cuándo empieza la degeneración neuronal son menos congruentes.

Los datos transversales del PREDICT-HD y TRACK-HD indican que la atrofia estriatal debuta hasta 15 años antes del diagnóstico de la EH, y que el volumen estriatal se correlaciona con los años de progresión hasta el debut de síntomas motores^{3,8}. El primer análisis de los datos longitudinales del estudio PREDICT-HD sugiere que los mejores biomarcadores de neuroimagen en estadios preclínicos (hasta 15 años antes del diagnóstico clásico) son la pérdida de volumen estriatal y de sustancia blanca⁶.

Recientemente, un estudio de 40 pacientes con síntomas motores y 19 controles también aporta datos longitudinales, ya que realiza un seguimiento radiológico de hasta 27 meses⁹. Los investigadores se proponen: 1) determinar el nivel de atrofia del caudado y aumento de volumen ventricular en el momento de la aparición de síntomas motores; 2) estudiar la velocidad de progresión de estos cambios; y 3) estimar cuántos años antes del diagnóstico clínico varían estos volúmenes significativamente de los controles. Observan que la atrofia del n. caudado presenta gran variabilidad entre pacientes, a pesar de controlar por tiempo de evolución de la enfermedad, edad, sexo, volumen intracraneal total y repeticiones de CAG. Extrapolando al pasado, calculan que existe un 30% de atrofia hasta 14 años antes del comienzo de los síntomas. En cuanto a la velocidad de la atrofia del caudado, encuentran que es homogénea entre pacientes (no cambia según el comienzo de la enfermedad), es linear y hasta 10 veces mayor que en controles. Por tanto, es la velocidad de la atrofia del caudado la que puede servir como marcador de la EH, incluso años antes del comienzo de los síntomas.

Por primera vez en un estudio longitudinal, este grupo estudia el crecimiento del volumen ventricular como medida global de atrofia, más allá del estriado. Muestran que también es variable entre pacientes y calculan que se presen-

TABLA II Biomarcadores	
Clínicos	
Motores	- Fuerza y precisión lingual. - Antisacadas oculares. - <i>Tapping</i> de dedos.
Cognitivos	- Procesamiento emociones negativas. - Memoria de trabajo visual.
Psicoconductuales	- Apatía. - Depresión. - Irritabilidad.
Estructurales	
Ganglios basales	- Atrofia n. estriado (¿velocidad de pérdida?).
Extra-estriatal	- Pérdida de sustancia blanca. - Crecimiento de volumen ventricular.

ta hasta 5 años antes del diagnóstico clásico. La velocidad de crecimiento no es lineal, sino que muestra aceleración conforme progresa la enfermedad, posiblemente porque los ventrículos aumentan su volumen en base a la atrofia caudal, pero también reflejan la extensión de la patología a la sustancia gris extraestriatal y la sustancia blanca. Estos resultados sugieren que los mejores marcadores anatómicos son: la velocidad de atrofia del caudado y del incremento de volumen ventricular y, por tanto, sugiere la importancia de que sean los propios pacientes los que actúen como sus propios controles en los ensayos clínicos.

En futuros ensayos, posiblemente sea la neuroimagen multimodal la que se utilice para caracterizar la EH: la RM estructural (como la más sensible a cambios en este proceso lentamente degenerativo), la RM funcional para ayudar a monitorizar efectos farmacodinámicos y las secuencias de tensor de difusión para detectar cambios microestructurales¹⁰.

¿Qué pueden aportar estos biomarcadores?

La utilización de estos biomarcadores clínicos y de neuroimagen (Tabla II) como variables de interés en futuros ensayos clínicos puede ayudar a caracterizar poblaciones que entran en un ensayo clínico. A la hora de monitorizar el efecto de la intervención, pueden aportar más información que el uso de medidas convencionales (p. ej. puntuación en la escala de Unified Huntington Disease Rating Scale: UHDRS) ya que son parámetros finos y cuantificables (por medios neurofisiológicos, por imagen), presentes incluso en estadios preclínicos y progresan con la evolución de la enfermedad. Así, su utilización permitirá detectar cambios con gran precisión y, por tanto, disminuir el número de sujetos necesarios para ensayos con intervención neuroprotectora o terapéutica.

Variabilidad de presentación de la EH

La variabilidad en cuanto a la presentación clínica de la enfermedad también es un condicionante en el diseño de ensayos clínicos. Se sabe que la edad de comienzo y la gravedad de la enfermedad es inversamente proporcional al número de expansiones del trinucleótido CAG¹¹. Además, la enfermedad es más agresiva si se hereda por vía paterna (por fenómenos de anticipación), lo cual explica hasta un 50-70% de la variabilidad fenotípica y el pronóstico de este proceso.

Recientemente, Aziz y colaboradores aportan nuevos datos para explicar parte de la varianza restante mediante un estudio de interacción entre el alelo mutado y salvaje en más de 900 pacientes al inicio de la enfermedad, y en 512 a lo largo de su progresión¹². Sus datos sugieren que los dos alelos interactúan para determinar la edad de comienzo de la enfermedad y la gravedad de la misma. Describen que los pacientes con expansiones en un número cercano al límite inferior en el alelo mutado (y, por tanto, enfermedades más tardías) y un mayor número de CAG en el alelo normal, presentan una edad de comienzo más precoz y una progresión de la enfermedad más grave. Por tanto, en casos de características más benignas (por tener pocas repeticiones), si existe menor número de CAG en el alelo salvaje, menos agresiva será la enfermedad. Sin embargo, en pacientes con mayor número de expansiones en el alelo mutado, a mayor número de CAG en el alelo salvaje, mayor efecto protector (conforme aumentan las repeticiones de CAG en el alelo normal, la enfermedad tiene un comienzo más tardío y es menos severa).

Los autores concluyen que un mayor número de expansiones de CAG en el alelo normal disminuye la asociación entre el número de expansiones en el alelo mutado y la severidad de la enfermedad. Postulan que el mecanismo puede involucrar a la interacción de los dominios de poliglutamina de la proteína normal y la proteína mutada (fragmentos). La confirmación de estos hallazgos puede tener un alto valor predictivo y ser determinante en el diseño de futuros ensayos clínicos.

Tratamiento: un solo gen, una sola proteína... múltiples interacciones

La huntingtina es una proteína que se encuentra en todas las células del cuerpo humano, predominantemente en el cerebro y los testículos. Está en neuronas corticales, estriatales y también en las células gliales. Tiene múltiples funciones; entre ellas, la transcripción genética, el tráfico vesi-

cular celular y axonal, el reciclaje de membranas, y la interacción con vesículas sinápticas glutamatergicas. Si el gen que la codifica (HTT) tiene más de 39 expansiones del trinucleótido CAG (codifica el amino ácido glutamina), la proteína resultante presenta una cadena de poliglutaminas anómala en su terminal-N (Figura 1). Esta proteína mutada conduce a la EH, de forma dominante y con penetrancia completa.

Las funciones de la huntingtina están normalmente mediadas por su interacción con múltiples otras proteínas (HAP1, HIP14, ubiquitina, etc.) y la expansión de poliglutaminas debilita esta interacción. La configuración anómala de la huntingtina mutada (mHtt) también conlleva a la acumulación de agregados proteicos que forman cuerpos de inclusión intranucleares. Estas alteraciones producen diversas anomalías en la función celular, entre ellas una disregulación de la transcripción de múltiples proteínas (como factores tróficos) y una inhibición del sistema proteosómico, involucrado en la degradación proteica. Algunas consecuencias de estas alteraciones son la activación de caspasas, inhibición de chaperonas y disfunción mitocondrial que finalmente llevan a la muerte celular.

Este pequeño resumen de la fisiopatogenia de la EH corre el riesgo de simplificar en exceso un puzzle de interacciones francamente complicado. Da una idea de la complejidad de los sistemas celulares implicados plasmando las dificultades que se plantean al proponer estrategias terapéuticas moleculares para frenar la EH (Tabla III).

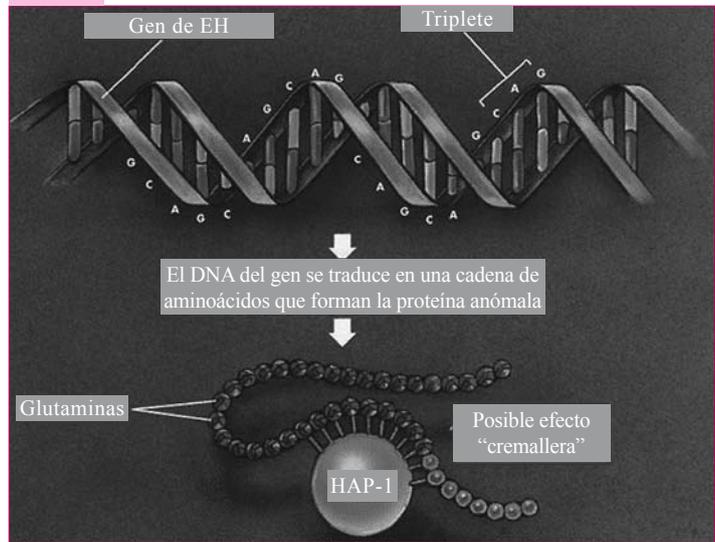
Algunas estrategias de tratamiento molecular en investigación

1.- Silenciar el gen mutado

Se puede evitar la producción y agrupación de mHtt interrumpiendo la transcripción del gen de huntingtina mediante pequeñas secuencias de RNA (siRNA) que interfieren con su RNA mensajero (mRNA). En modelos de ratones en estadio preclínico se han realizado múltiples estudios con esta técnica y los resultados son prometedores¹³. El problema es que los siRNAs no distinguen entre el gen normal y el gen mutado y la consecuencia de una disminución de expresión de Huntingtina normal es una hipersensibilidad a la muerte celular (a través de la activación de la caspasa 3)¹⁴.

Para distinguir el alelo mutado del salvaje se ha propuesto utilizar una diana de SNPs (single nucleotide polymorphisms), ya que existen polimorfismos de nucleótido único en algunas posiciones del gen de la huntingtina asociados a la expansión anómala de CAG¹⁵. En un estudio

FIGURA 1



La formación de la proteína huntingtina mutada. Su interacción con la proteína asociada a huntingtina (HAP-1) es anormalmente fuerte. Se encuentra en <http://www.sfn.org/brifings/huntingtons.html>

TABLA III Estrategias de tratamientos en investigación

Gen HTT	- Silenciar el gen mutado: siRNAs ligados a SNPs.
Proteína mHtt	- Modular las modificaciones post-traducción: Rhes, Fosforilación de serina 421, etc. - Aumentar degradación de mHtt: ↑chaperonas (geldamicina), ↑autofagia (rafamicina, trehalosa).
Revertir daños	- Activar BDNF. - Agentes vs. disfunción mitocondrial: Iatrepirdina. - Agentes vs. estrés oxidativo. - Agentes vs. excitotoxicidad: agonistas cannabinoides, rec. NMDA. - Agentes anti-inflamatorios.

siRNA (small interference RNA; SNP: single nucleotide polymorphisms; Rhes = Rhas homolog enriched in striatum; BDNF = Brain derived neurotrophic factor; mHtt = huntingtina mutada; Htt = huntingtina.

reciente, con una muestra de más de cien controles y pacientes, se concluye que utilizando 3 SNPs con 5 siRNAs, se puede detectar y silenciar el gen mutado de un 75% de la población de pacientes con EH¹⁶.

La terapia basada en silenciar el alelo mutado mediante siRNAs ligados a SNPs puede ser una realidad no muy lejana para nuestros pacientes. En la actualidad se dispone de un método para seleccionar la diana apropiada¹⁷ y un panel de SNPs candidatos^{16, 18} a la cual dirigir el siRNAs. También se ha desarrollado un panel de siRNA terapéuticos que han demostrado selectividad en cultivos celulares^{16, 18}. Hoy en día, los retos de la investigación son: 1) demostrar la seguridad del siRNA, ya que es preciso que no interfiera con la transcripción de otros genes, teniendo en cuenta que estas interacciones son especie específicas

y, por tanto, difíciles de prever con modelos animales; 2) evitar la estimulación inmunológica; y 3) encontrar métodos de introducir los siRNA en la célula de forma segura.

2.- Modificaciones de la huntingtina post-traducción

Las modificaciones que sufre la proteína tras su traducción tienen una influencia importante sobre su configuración anómala y toxicidad. Estudios recientes han centrado su atención en la proteína Rhes (Ras homolog enriched in the striatum), localizada selectivamente en el estriado ya que posiblemente modula la citotoxicidad de mHtt¹⁹. Rhes se une selectivamente a mHtt produciendo lo que el grupo de Snyder llama "SUMOylation" (aumenta la forma soluble de la proteína). Por tanto se disminuye la agregación de mHtt y la formación de cuerpos de inclusión, lo cual da lugar a un aumento de la citotoxicidad (dato más que apoya que estas inclusiones sean protectoras). Cuando Rhes se une con la forma salvaje de la proteína, no ocurre este fenómeno de "SUMOylation". Estos hallazgos abren una potencial vía de investigación de fármacos que bloquean la unión de Rhes a mHtt y que podrían ser protectores de las células estriatales.

3.- Revertir las consecuencias de la mHtt

En la EH disminuye el nivel de factores de transcripción y conllevando a un déficit de proteínas que incluyen los factores de crecimiento como el BDNF (brain derived neurotrophic factor). Además, la mHtt puede alterar el transporte axonal de BDNF. Todo ello apoya la investigación de terapias que activan el BDNF que ya han mostrado beneficio en modelos animales^{20,21}.

4.- Agentes vs. la disfunción mitocondrial

Un claro ejemplo de cómo la investigación básica se ha traducido en una posible terapia efectiva para los pacientes con EH se aprecia en un estudio reciente doble ciego, randomizado, con placebo, que incluye a 90 pacientes con se-

guimiento a 3 meses y que estudia el potencial beneficio de un estabilizador de la membrana mitocondrial²². La intervención es con latrepirdina, a dosis de 20 mg. Las variables a estudio incluyen la UHDRS, minimal score examination (MMSE), y Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog), en las cuales no se encuentran cambios significativos. Sin embargo, en el análisis *post hoc* de pacientes con puntuaciones menores de 27 en el MMSE, se observa una mejoría significativa de 1,9 vs. 0,27 ($p = 0,008$), apuntando a la posible utilidad de este fármaco en pacientes con deterioro cognitivo.

5.- Agonistas del receptor cannabinoide (CB)

Recientemente, un grupo español ha investigado la posibilidad de que la activación de receptores cannabinoide pueda ser neuroprotectora en la EH²³. En modelos de ratón tratados con un agonista CB2, la RM cerebral muestra menos edema que en ratones huntingtonianos control. El mecanismo que sugieren es que la activación de estos receptores disminuya la estimulación microglial y la influencia de la excitotoxicidad. Estos resultados ya se han aplicado a la práctica clínica, en un ensayo con nabilona (cannabinoide sintético) con el objetivo de mejorar las alteraciones neuropsiquiátricas de la EH²⁴. Durante las cinco semanas de seguimiento, el fármaco se tolera bien, no exacerba la corea, pero tampoco produce efectos significativos. Postulan que se precisen ensayos más largos para descubrir el posible beneficio de la nabilona para estos pacientes.

En conclusión, la investigación básica está continuamente avanzando en la caracterización de los mecanismos etiopatogénicos de la EH y en la propuesta de estrategias para frenar los eventos iniciales del proceso degenerativo. Gracias a la formación de grupos de estudio internacionales y colaborativos se han identificado biomarcadores clínicos y estructurales que harán que futuros ensayos clínicos con intervención sean más informativos y requieran una muestra de pacientes menor. Esperamos que en un futuro, no muy lejano, podamos ver la aplicación de estos adelantos para el beneficio de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ross CA, Shoulson I. Huntington disease: pathogenesis, biomarkers, and approaches to experimental therapeutics. *Parkinsonism and related disorders* 2009; 15(3):S135-8.
- 2.- Paulsen JS, Langnehn DR, Scout JC, Aylward E, ■ 3.- Ross CA, Nance M, et al. Detection of Huntington's disease decades before diagnosis: the PRE-DICT-HD study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 874-880.
- 4.- Tabrizi SJ, Langbehn DR, Leavitt BR, Roos RA, Durr

- A, Craufurd D, et al. Biological and clinical manifestations of Huntington's disease in the longitudinal TRACK-HD study: cross-sectional analysis of baseline data. *Lancet Neurol* 2009; 8: 791-801.
- 4.- Rosas HD, Salat DH, Lee SY, Zaleta AK, Pappu V, Fischl B, et al. Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain* 2008; 131: 1057-1068.
 - 5.- Rosas HD, Hevelone ND, Zaleta AK, Greve DN, Salat DH, Fischl B. Regional cortical thinning in preclinical Huntington disease and its relationship to cognition. *Neurology* 2005; 65: 745-747.
 - 6.- Paulsen JS, Nopoulos PC, Aylward E, Ross CA, Johnson H, Magnotta VA, et al. Striatal and white matter predictors of estimated diagnosis for Huntington disease. *Brain Res Bull* 2010 Apr 10. [Epub ahead of print].
 - 7.- Reading SA, Yassa MA, Bakker A, Dziorny AC, Gourley LM, Yallapragada V, et al. Regional white matter change in pre-symptomatic Huntington's disease: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res* 2005; 140: 55-62.
 - 8.- Paulsen JS, Hayden M, Stout JC, Langbehn DR, Aylward E, Ross CA, et al. and the PREDICT-HD Investigators of the Huntington Study Group. Preparing for preventive clinical trials: the PREDICT-HD study. *Arch Neurol* 2006; 63: 883-890.
 - 9.- Hobbs NZ, Barnes J, Frost C, Henley SM, Wild EJ, Macdonald K, Barker RA, Scahill RI, Fox NC, Tabrizi SJ. Onset and Progression of Pathologic Atrophy in Huntington Disease: A Longitudinal MR Imaging Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010 Feb 11. [Epub ahead of print].
 - 10.- Bohanna I, Georgiou-Karistianis N, Hannan AJ, Egan GF. Magnetic resonance imaging as an approach towards identifying neuropathological biomarkers for Huntington's disease. *Brain Res Rev* 2008; 58: 209-225.
 - 11.- Maat-Kievit A, Losekoot M, Zwinderman K, et al. Predictability of age at onset in Huntington disease in the Dutch population. *Medicine* 2002; 81: 251-259.
 - 12.- Aziz NA, Jurgens CK, Landwehrmeyer GB, van Roon-Mom WMC, van Ommen GJB, Stijnen T, Roos RAC. Normal and mutant HTT interact to affect clinical severity and progression in Huntington disease. *Neurology* 2009; 73: 1280-1285.
 - 13.- Harper SQ. Progress and challenges in RNA interference therapy for Huntington disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 933-938.
 - 14.- Zhang Y, Leavitt BR, van Raamsdonk JM, Dragatsis I, Goldowitz D, MacDonald ME, Hayden MR, Friedlander RM. Huntingtin inhibits caspase-3 activation. *EMBO J* 2006; 25: 5896-5906.
 - 15.- Warby SC, Montpetit A, Hayden AR, Carroll JB, Butland SL, Visscher H, et al. CAG expansion in the Huntington disease gene is associated with a specific and targetable predisposing haplogroup. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 351-366.
 - 16.- Pfister EL, Kennington L, Straubhaar J, Wagh S, Liu W, DiFiglia M, et al. Five siRNAs targeting three SNPs may provide therapy for three-quarters of Huntington's disease patients. *Curr Biol* 2009; 19: 774-778.
 - 17.- Liu W, Kennington L.A, Rosas H.D, Hersch S, Cha JH, Zamora PD, Aronin N. Linking SNPs to CAG repeat length in Huntington's disease patients. *Nat Methods* 2008; 5: 951-953.
 - 18.- Lombardi MS, Jaspers L, Spronkmans C, Gellera C, Taroni F, Di Maria E, Donato SD, Kaemmerer WF. A majority of Huntington's disease patients may be treatable by individualized allele-specific RNA interference. *Exp Neurol* 2009; 217: 312-319.
 - 19.- Subramaniam S, Sixt KM, Barrow R, Snyder SH. Rhes, a striatal specific protein, mediates mutant-huntingtin cytotoxicity. *Science* 2009; 324: 1327-1330.
 - 20.- Duan W, Peng Q, Masuda N, Ford E, Tryggestad E, Ladenheim B, et al. Sertraline slows disease progression and increases neurogenesis in N171-82Q mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2008; 30: 312-322.
 - 21.- Simmons DA, Rex CS, Palmer L, Pandeyarajan V, Fedulov V, Gall CM, et al. Up-regulating BDNF with an ampakine rescues synaptic plasticity and memory in Huntington's disease knockin mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 4906-4911.
 - 22.- Kieburz K, McDermott MP, Voss TS, Corey-Bloom J, Deuel LM, Dorsey ER, et al. A randomized, placebo-controlled trial of latrepirdine in Huntington disease. *Arch Neurol* 2010; 67: 154-160.
 - 23.- Palazuelos J, Aguado T, Pazos MR, Julien B, Carrasco C, Resel E, et al. Microglial CB2 cannabinoid receptors are neuroprotective in Huntington's disease excitotoxicity. *Brain* 2009; 132: 3152-3164.
 - 24.- Curtis A, Mitchell I, Patel S, Ives N, Rickards HA. Pilot Study Using Nabilone for Symptomatic Treatment in Huntington's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 2254-2259.

Comentarios bibliográficos

► Estimulación pedunculopontino unilateral, mejora las caídas en la enfermedad de Parkinson

Moro E, Hamani C, Poon YY, Al-Khairallah T, Dostrovsky JO, Hutchison WD, Lozano AM
Brain 2010; 133; 215-224

Los autores plantearon valorar la eficacia de la estimulación cerebral profunda (ECP) del núcleo pedunculopontino (NPP) hemilateral en la resolución de determinados síntomas tardíos de la enfermedad de Parkinson (EP) esencial de difícil tratamiento farmacológico. Se basaron en diversos estudios realizados en primates y humanos (1998 a 2007) que conceden importancia primordial al NPP y zonas adyacentes en el control de la marcha y la postura.

Material y métodos

Se trata de un estudio piloto realizado en seis pacientes con EP esencial avanzada con importantes trastornos de la marcha y la postura y evaluación doble-ciega a los 3 y a los 12 meses pre y post cirugía de ECP del núcleo pedunculopontino unilateral. Los criterios de inclusión fueron: 1.- EP idiopática. 2.- Edad < 70 años. 3.- Ausencia de demencia y alteraciones psiquiátricas graves. 4.- Alteración severa de la marcha en OFF medicación, deterioro del equilibrio y bloqueos con caídas provocando una marcada limitación en la realización de las actividades de la vida diaria, a pesar de la optimización del tratamiento médico. 5.- Ausencia de anomalías estructurales que interfieren con la cirugía (RM cerebral de 3 teslas), y 6.- Ausencia de comorbilidad médica grave que perjudique la cirugía o impida un seguimiento adecuado. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Toronto Western Hospital y los pacientes dieron su consentimiento por escrito para el estudio.

El procedimiento quirúrgico protocolizado consistió en el implante de electrodos de ECP (Medtronic, modelo 3387) en OFF medicación en el NPP contralateral al hemicuerpo más afectado. Se realizó RM T1, T2 y secuencias axiales, pre y post cirugía. Se calcularon las coordenadas (Weinberg, 2008) y se registraron la actividad neuronal espontánea a los movimientos pasivos y voluntarios y los potenciales de campo. Los contactos utilizados en la ECP crónica se situaron en el tegmento anterolateral de la unión pontomesencefálica. Se colocó días más tarde un generador de impulsos (Solettra) infraclavicular. La ubicación de los contactos en el NPP se realizó según técnica descrita con detalle (Hamani, 2008) me-

dante transferencia de imágenes axiales de RM en T2 y 3D a un sistema de neuronavegación. La programación se realizó en los 2-3 primeros meses tras cirugía, igualmente de manera protocolizada, evaluando los diferentes contactos y parámetros durante estimulación aguda y crónica en OFF medicación, manteniendo el voltaje 0,1 V. por debajo del umbral de efectos adversos, habitualmente en estimulación monopolar.

Desde el punto de vista clínico se utilizó en el análisis la escala UPDRS modificada (Fhan, 1987), el tapping-test y la prueba de la marcha, en OFF y ON medicación para valorar el rendimiento motor, pre cirugía y durante la ECP NPP aguda y crónica. La sub-escala II de la UPDRS (actividades de la vida diaria) se utilizó para evaluar caídas y fenómenos de congelación y las puntuaciones de la parte IV de la UPDRS para la evaluación de complicaciones del tratamiento (especialmente discinesias y duración de los períodos OFF/ON) durante la fase crónica. Los efectos adversos fueron recogidos de manera detallada. Se hicieron evaluaciones motoras doble ciego 3 y 12 meses después del comienzo de la estimulación crónica continua. En este momento, los pacientes fueron evaluados en OFF y ON medicación tras un período de 1 semana donde la estimulación se asignó aleatoriamente a encendido o apagado. Esta evaluación se repitió una semana después con estimulación asignada a la otra condición. Los pacientes fueron estudiados en OFF tras retirar medicación durante la noche y en ON tras prueba aguda con levodopa con la misma dosis, utilizada en las pruebas previas a cirugía. La UPDRS total, el tapping-test y la prueba de la marcha utilizadas en estas evaluaciones fueron grabadas en vídeo.

Los criterios primarios fueron obtenidos de las puntuaciones totales de las UPDRS Parte II y Parte III y de los resultados correspondientes a los ítems 13 (caídas), 14 (congelación cuando camina), 29 (marcha) y 30 (estabilidad postural) pre cirugía y en controles clínicos post a los 3 y 12 meses. Los criterios secundarios fueron los resultados de las sub-escala motora parte III de la UPDRS (rigidez, temblor y bradicinesia contralateral), los resultados parciales de la parte IV de la UPDRS (duración de la discinesias y de los períodos OFF), el tapping-test contralateral, la prueba de la marcha y la dosis del tratamiento dopaminérgico a nivel basal, y 3 y 12 meses después de la cirugía. El test de Wilcoxon se utilizó para analizar los resultados de los criterios primarios y secundarios.

Resultados

No hubo diferencia significativa en los resultados evaluados doble-ciego de la subescala motora de la UPDRS en ON versus OFF estimulación tras 3 y 12 meses de ECP continua y ninguna mejora en los resultados de la parte III de la escala UPDRS frente a valores basales. En contraste, los pacientes cuentan una significativa disminución del número de caídas en estados de ON y OFF medicación a los 3 y 12 meses tras ECP del núcleo pedunculopontino como se observa en la parte II de la UPDRS. Dichos resultados sugieren que la ECP del núcleo pedunculopontino puede ser efectiva para prevenir caídas en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, pero se requieren posteriores investigaciones. También es de importancia en un estudio de este tipo con un nuevo *target* para ECP el hecho de que no hubo importantes acontecimientos adversos permanentes inducidos por la estimulación crónica de la región del NPP a un año de seguimiento. Además, se observó que determinados síntomas no motores, tales como los movimientos oculares rápidos durante el sueño (Lim *et al.*, 2009), también puede mejorar con ECP del NPP unilateral.

Conclusiones

Creo que merece la pena evaluar mediante ECP NPP un mayor grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson que presenten alteraciones de la marcha y de la postura y se encuentren discapacitados por las caídas.

■ **Concentraciones elevadas de plaguicidas en suero y riesgo de enfermedad de Parkinson**

Richardson JR, Shalat SL, Buckley B, Winnik B, O'Suilleabhain P, Diaz-Arrastia R, Reisch J, German DC.
Arch Neurol 2009; 66 (7): 870-875.

Se recuerda que si bien la herencia, sin duda, juega un papel importante en la génesis de la enfermedad, no es menos relevante el papel de la circunstancia. La enfermedad de Parkinson puede ser originada por mutaciones genéticas específicas, pero éstas son poco frecuentes, y además, estudios en gemelos mono y dizigóticos han demostrado que la concordancia entre ellos respecto la enfermedad es prácticamente idéntica, dato que apoya la participación del factor ambiental.

Recogen, en este sentido, que estudios epidemiológicos han establecido que la exposición a plaguicidas es un factor de riesgo para la enfermedad, aunque no han precisado a cuál. También se ha demostrado que en tejido cerebral de pacientes hay una presencia más elevada de los pesticidas organoclorados dieldrina (dos estudios) y lindano (γ -hexaclorociclohexano, γ -HCH-) (un estudio).

Los plaguicidas organoclorados son neurotóxi-

cos, causan estrés oxidativo y lesionan el sistema dopaminérgico de roedores. Estos plaguicidas están presentes en el ambiente por contaminación, y su potencial lesión del sistema dopaminérgico humano podría ser una contribución causal al desarrollo de la enfermedad.

Objetivos

Determinar si la presencia de plaguicidas organoclorados en suero se relaciona con el diagnóstico de enfermedad de Parkinson.

Métodos

Se trata de un estudio clínico caso control, abierto, aunque el análisis de laboratorio tenía enmascarado el diagnóstico, en el que se obtuvieron muestras de sangre de 50 pacientes atendidos en el Clinical Center for Movement Disorders de la University of Texas Southwestern Medical Center entre el 10 de junio de 2002 y el 31 de diciembre de 2007, diagnosticados de enfermedad de Parkinson según criterios (*Arch Neurol* 1999;56(1):33-39) clínicos por un neurólogo, con ausencia de signos atípicos y de causas de parkinsonismo secundario. De las muestras, 41 procedían de un estudio anterior sobre homocisteína y enfermedad de Parkinson inicial. Además, en un subgrupo de 18 pacientes se obtuvieron dos muestras de sangre separadas cronológicamente 5 años.

Se contó con muestras recogidas desde el 2002 en el Alzheimer Disease Center del mismo centro, de 20 pacientes diagnosticados clínicamente de enfermedad de Alzheimer (*Neurology* 1984;34(7):939-944) y de 43 sujetos controles (con MMSE superior a 27, con RM normal, con exploración neurológica normal, con resultados normales de la batería de tests neuropsicológicos del Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease y sin síntomas parecidos a la enfermedad de Parkinson según la UPDRS).

La sangre se recolectó por venopunción, fue centrifugada, alícuotada y congelada. Las muestras se enviaron congeladas al laboratorio de la University of Medicine and Dentistry of New Jersey-Robert Wood Johnson Medical School donde se analizaron, sin conocer el diagnóstico del caso o control, las concentraciones de 16 pesticidas organoclorados α -HCH, β -HCH, γ -HCH, δ -HCH, aldrina, dieldrina, endrina, endrina aldehído, heptacloro, epóxido de heptacloro, α -clorano, γ -clorano, p,p'-DDE, 4,4'-DDD, p,p'-DDT y el metoxicloro) a través de espectrometría de masas y de cromatografía de gas.

Los resultados fueron analizados estadísticamente mediante test apropiados según las variables analizadas y se calculó la *odds ratio*.

Resultados

Sólo se detectaron 9 de los 16 pesticidas en las muestras. El pesticida más frecuentemente hallado

en las muestras de pacientes con enfermedad de Alzheimer fue el p,p'-DDE.

El plaguicida organoclorado más frecuentemente hallado en las muestras de pacientes con enfermedad de Parkinson fue el γ -HCH, que se detectó en 38 de los 50 pacientes, esto es, un 76%, comparado con 17 de los 43 controles (40%) y con 6 de los 20 pacientes con enfermedad de Alzheimer (30%), 18,01, ($P < 0,001$).

Además, las concentraciones encontradas de γ -HCH fueron distintas entre los grupos. Fueron claramente superiores en pacientes con enfermedad de Parkinson (mediana 0,36 ng/ml, rango 0,12-1,80 ng/ml, media 0,47 ng/ml) respecto los controles (mediana 0 ng/ml, rango 0,02-0,43 ng/ml, media 0,02 ng/ml) y los afectos de enfermedad de Alzheimer (mediana 0 ng/ml, rango 0,05-0,46 ng/ml, media 0,06 ng/ml), y estos dos últimos no eran estadísticamente distintos ($P < 0,05$). Los niveles altos de γ -HCH en la muestra estudiada fueron específicos de enfermedad de Parkinson.

Se midió el nivel de γ -HCH en el subgrupo de pacientes con dos muestras en dos momentos en el tiempo separados 5 años, y los niveles en el tiempo no fueron estadísticamente diferentes en el tiempo.

Mediante análisis estadístico de regresión logística entre enfermedad de Parkinson y controles se demostró una fuerte asociación entre niveles de γ -HCH y enfermedad de Parkinson con una *odds ratio* de 4,39, y entre enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer de 5,20.

Conclusiones

Los autores concluyen que el nivel elevado sérico del pesticida organoclorado γ -HCH se asocia al diagnóstico de la enfermedad de Parkinson (confirman la sospecha de estudios publicados anteriores de las islas Faroe y de los Inuit de Groenlandia). Y establecen que niveles altos de γ -HCH pueden ser un riesgo importante de enfermedad de Parkinson.

Dado que los plaguicidas organoclorados, antes de conocerse sus efectos tóxicos, tuvieron un uso indiscriminado, que en un estudio norteamericano de 1979 se estimó que un 92% de la población tenía niveles detectables de γ -HCH, y que en el presente estudio se encontraron concentraciones, menores, de γ -HCH en los controles, los autores sugieren que debe haber otros factores que interactúen con la exposición a γ -HCH y el riesgo de enfermedad de Parkinson.

A partir del hecho de que las concentraciones de γ -HCH en pacientes con enfermedad de Parkinson no variaron durante 5 años, a pesar de que su vida media es de 7-8 años, los autores consideran que los pacientes afectos de enfermedad de Par-

kinson deben tener una depuración de β -HCH disminuida. Los autores hipotetizan que polimorfismos en enzimas relacionados con la metabolización del γ -HCH podrían ser distintos en los pacientes con enfermedad de Parkinson.

Sugieren que el nivel elevado de γ -HCH podría ser un parámetro clínico para identificar la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad de Parkinson.

Considerando que existen otros estudios (Ascherio *Ann Neurol* 2006;60(2):197-203) con conclusiones divergentes y que no confirman la misma hipótesis, los autores aceptan que son necesarios más estudios, con una muestra mayor, para establecer con rigor la relación de γ -HCH y variables demográficas y geográficas. Así como para establecer su potencial papel etiológico en algunos casos de enfermedad de Parkinson.

También encuentran concentraciones mayores de p,p'-DDE en el grupo de enfermedad de Alzheimer. Hallazgo que confirmaría el papel de los pesticidas en esta enfermedad. Se conocía la presencia de p,p'-DDT en tejido cerebral de enfermos respecto controles, pero hay pocos estudios y de pocos pacientes al respecto.

Resumen

Los hallazgos del estudio apoyan las conclusiones de estudios epidemiológicos anteriores que asocian la exposición a pesticidas con un mayor riesgo de enfermedad de Parkinson, y en particular el γ -hexaclorociclohexano está asociado al diagnóstico de enfermedad de Parkinson.

Estimulación Cerebral Profunda (ECP) comparada con un grupo de pacientes con el mejor tratamiento médico en EP avanzada.

Estudio randomizado y controlado

Frances M. Weaver et al. for the CSP 468

Study Group

Jama 2009; 301(1): 63-73.

El trabajo publicado versa sobre una comparativa de la cirugía con ECP con el mejor tratamiento médico en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada.

Este trabajo es un ensayo randomizado comparando dos grupos, un grupo con pacientes intervenidos con implantación de electrodos de ECP en núcleo subtalámico (60 pacientes) y con implantación de electrodos de ECP en ambos pálidos (61 pacientes), en total 121 pacientes, contra un grupo de pacientes (134) con el mejor tratamiento médico.

Las conclusiones de este trabajo son que el grupo sometido a cirugía, tanto subtalámica como palidial en pacientes con enfermedad avanzada, obtienen unos resultados superiores al grupo de pacientes tratados con el mejor tratamiento médico.

Comentario

Los autores de la publicación titulada "Enough is Enough" en Arch Neurol (Junio 2009), Michael S. Okun y Kelly D. Foote, hacen un comentario detallado sobre el trabajo publicado en *Jama*, analizando los pros y los contras de un trabajo interdisciplinar y multidisciplinar, la importancia y dificultad de incluir pacientes tanto en un grupo como en el otro, pues la falta de un protocolo para el mejor tratamiento es una limitación para los resultados, aunque señalan el beneficio del grupo de operados con respecto al grupo de tratamiento médico, no sólo en la disminución de la duración del tiempo *off*, sino también la mejoría en la escala motora de la UPDRS, aunque no tan alta como cabía esperar por otras publicaciones. Esto lo achacan a la

distinta experiencia de los distintos grupos quirúrgicos y a que los trabajos abiertos ofrecen mejores resultados.

También señalan favorablemente la mejoría en las escalas de calidad de vida del grupo de operados y que esto es un dato alentador para quizás valorar más precozmente la cirugía en los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. También hacen un comentario favorable sobre la valoración detallada de los efectos adversos.

Conclusiones

Los resultados del grupo intervenido son superiores al grupo de mejor tratamiento médico, aunque deben seleccionarse adecuadamente los pacientes y ser enviados a centros con reconocida experiencia.

Agenda

AGOSTO

- **6º Congreso Latinoamericano de Epilepsia**
Ciudad: Cartagena de Indias (Colombia).
Fecha: 1-4 agosto 2010.
Más información: http://www.revneurolog.com/img/eventos/349_Programa%20Definitivo%206%20congreso%20lat%20epilepsia.pdf
- **12th European Congress on Epilepsy and Society**
Ciudad: Porto (Portugal).
Fecha: 25-27 agosto 2010.
Más información: <http://www.epilepsyandsociety.org>
- **23rd European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress**
Ciudad: Amsterdam (Países Bajos).
Fecha: 28 agosto - 1 septiembre 2010.
Más información: <http://www.ecnp.eu/emc.asp?pageld=332>

SEPTIEMBRE

- **Tissue Engineering & Regenerative Medicine International Society TERMIS AP 2010**
Ciudad: Sydney (Australia).
Fecha: 15-17 septiembre 2010.
Más información: <http://www.termis.org/ap2010>
- **The 14th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS 2010)**
Ciudad: Génova (Suiza).
Fecha: 25-28 septiembre 2010.
Más información: <http://www.kenes.com/efns2010>
- **The 23rd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension**
Ciudad: Vancouver (Canadá).
Fecha: 26-30 septiembre 2010.
Más información: <http://www.vancouverhypertension2010.com>
- **World Parkinson Congress 2010**
Ciudad: Glasgow (Reino Unido).
Fecha: 28 septiembre - 1 octubre 2010.
Más información: <http://www.worldpdcongress.org>

- **20th Alzheimer Europe Conference**
Ciudad: Luxemburgo (Luxemburgo).
Fecha: 30 septiembre - 2 octubre 2010.
Más información: <http://www.alzheimer-europe.org/Conferences/Luxembourg-2010>

OCTUBRE

- **Brain, Blood and Iron: Joint International Symposium on Neuroanthocytosis and Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation**
Ciudad: Bethesda (USA).
Fecha: 1-2 octubre 2010.
Más información: <http://www.checkorphan.org/grid/event/brain-blood-and-iron-joint-international-symposium-on-neuroanthocytosis-and-neurodegeneration-with-brain-iron-accumulation>
- **The 7th World Stroke Congress**
Ciudad: Seúl (Corea del Sur).
Fecha: 13-16 octubre 2010.
Más información: <http://www2.kenes.com/Stroke/Pages/Home.aspx>
- **International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education**
Ciudad: Zagreb (Croacia).
Fecha: 21-24 octubre 2010.
Más información: <http://www.docguide.com/crc.nsf/congresses/C65A1E-DEE3E004A28525764D003B0F58>
- **10º Congreso bianual de Neuroinmunología de la Sociedad Internacional de Neuroinmunología**
Ciudad: Sitges, Barcelona (España).
Fecha: 26-30 octubre 2010.
Más información: <http://www.isni2010.org>
- **The 4th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)**
Ciudad: Barcelona (España).
Fecha: 28-31 octubre 2010.
Más información: <http://comtecmed.com/cony/2010>



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-amarillo, cilíndricos, biplanos, con borde biselado, ranurados y con la marca "CL25". **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1. Indicaciones terapéuticas:** Trastornos del movimiento asociados a Corea de Huntington. **4.2. Posología y forma de administración:** Los comprimidos se administran por vía oral. **Adultos:** Las dosis y forma de administración pueden ser variables por lo que se facilitan pautas orientativas. Se recomienda una dosis inicial de 25 mg tres veces al día. Esta dosis puede aumentarse cada 3 ó 4 días, a razón de 25 mg al día hasta un máximo de 200 mg/día o bien si se alcanza el límite de tolerancia marcado por efectos no deseados, cualquiera que sea la dosis. Si no se observa mejoría a la dosis máxima dentro de los siete días siguientes, es poco probable que el tratamiento sea beneficioso para el paciente, ni aumentando la dosis ni prolongando la duración del tratamiento. **Pacientes de edad avanzada:** No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada, si bien, se ha administrado Nitoman a pacientes de edad avanzada a dosis normales, sin efecto dañino aparente. **Pacientes con insuficiencia renal:** Si se administra tetrabenazina a pacientes con una función renal disminuida, se recomienda que el aumento gradual de la dosis de tetrabenazina sea lento. Además, puede ser necesaria una dosis diaria más baja. **Pacientes con insuficiencia hepática:** Si se administra tetrabenazina a pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda que el aumento gradual de la dosis de tetrabenazina sea lento. Además, puede ser necesaria una dosis diaria más baja. **Niños:** Nitoman no está recomendado para su uso en niños. **4.3. Contraindicaciones:** Este medicamento está contraindicado en los siguientes casos: Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes, pacientes con depresión que estén en tratamiento con inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa (IMAO) (ver sección 4.5), en asociación con levodopa o medicamentos dopaminérgicos anti-Parkinson (ver secciones 4.4 y 4.5), pacientes tratados con reserpina (ver sección 4.5), uso en niños. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Este medicamento debe emplearse con precaución en los siguientes casos: En pacientes con enfermedad de Parkinson, puede aumentar el riesgo de agravamiento de los síntomas de tipo parkinsoniano o de desarrollar un síndrome neuroléptico maligno. Por tanto, debe evaluarse el beneficio/riesgo cuando se prescriben neurolépticos antipsicóticos, incluyendo tetrabenazina, a estos pacientes. Se desaconseja la instauración del tratamiento con tetrabenazina en pacientes tratados con antidepresivos (ver secciones 4.3 y 4.5). Sin embargo, pueden emplearse fármacos antidepresivos para tratar la depresión inducida por la tetrabenazina (ver sección 4.8). El tratamiento con Nitoman debe retirarse gradualmente. La interrupción brusca del mismo podría inducir un síndrome neuroléptico maligno (SNM). Este síndrome también puede aparecer inmediatamente después de comenzar el tratamiento, tras aumentar la dosis o en caso de tratamientos prolongados. Las características clínicas, por lo general, incluyen hipertermia, síntomas extrapiramidales graves con rigidez muscular, disfunción autónoma y niveles de conciencia alterados. También pueden aparecer daños a nivel de músculo esquelético. Si se sospechase la existencia de SNM debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Nitoman e instaurar las medidas de soporte adecuadas. En caso de insuficiencia hepática, se puede reducir sustancialmente el metabolismo de primer paso de la tetrabenazina. Los ensayos clínicos en voluntarios sanos han mostrado que la tetrabenazina produce una ligera prolongación del QTc. Este efecto no fue clínicamente significativo y no hubo diferencia significativa en la duración del QT comparado con el nivel basal en pacientes tratados con tetrabenazina. Sin embargo, como con otros medicamentos de este grupo, se debe tener precaución cuando se administre tetrabenazina con otros medicamentos que incrementen el intervalo QTc, especialmente en ancianos, en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del QT, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia 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 monoamino oxidasa ya que puede producir un estado de excitación central e hipertensión. Se recomienda dejar un periodo de 15 días antes de comenzar el tratamiento con NITOMAN, tras interrumpir el tratamiento con IMAO. La tetrabenazina puede potenciar los efectos sedantes del alcohol. Los ensayos in vitro e in vivo indican que los metabolitos de la tetrabenazina, α -DTBZ y β -DTBZ son sustratos del CYP2D6. Se debe tener precaución cuando se administre un inhibidor de CYP2D6 a un paciente que ya está recibiendo una dosis estable de tetrabenazina y se debe considerar la reducción de la dosis de tetrabenazina. Se debe tener precaución si se administra tetrabenazina concomitantemente con otros medicamentos que incrementan el intervalo QTc. **4.6. Embarazo y lactancia:** No existen datos suficientes sobre la utilización de tetrabenazina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos (ver sección 5.3). Nitoman no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. No hay datos sobre el paso de tetrabenazina a leche materna. No se recomienda el uso de Nitoman 25 mg durante la lactancia ya que no existen datos sobre la seguridad para el niño. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Nitoman sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe informar a los pacientes que Nitoman puede causar somnolencia y por tanto, afectar a su capacidad de realizar tareas específicas (conducir, utilizar maquinaria, etc) en un grado que dependerá de la dosis y de la susceptibilidad de cada individuo. **4.8. Reacciones adversas:** En un 45 % de los casos, las reacciones adversas que ocurren están relacionadas con la dosis. Las reacciones adversas incluyen somnolencia, depresión y parkinsonismo. Estas reacciones adversas generalmente desaparecen tan pronto como el tratamiento se interrumpe. Las reacciones adversas notificadas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (muy frecuentes: \geq 1/10; frecuentes: \geq 1/100 a $<$ 1/10; poco frecuente: \geq 1/1.000 a $<$ 1/100; muy 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 reproductivo y de la mama: Frecuencia no conocida: ciclo menstrual irregular. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuencia no conocida: fatiga, debilidad, hipotermia. En raras ocasiones, se ha descrito un síndrome neuroléptico maligno (SNM) asociado al tratamiento con tetrabenazina (ver sección 4.4). Durante el tratamiento con neurolépticos se han notificado alteraciones cardíacas incluyendo prolongación del QT y arritmias ventriculares (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación ventricular) que conllevan a una parada cardíaca o muerte súbita no explicada. **4.9. Sobre dosis:** Los síntomas asociados a una sobre dosis incluyen: náuseas, vómitos, diarrea, sudoración, somnolencia, hipotensión e hipotermia, confusión y alucinación. El tratamiento es sintomático. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** **5.1. Propiedades farmacodinámicas: Grupo farmacoterapéutico:** Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, código ATC: N07XX06. La tetrabenazina es un derivado sintético de la bencilquinolizina que produce la depleción de la dopamina y otras monoaminas a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC). Se diferencia de la reserpina por su acción específica sobre el SNC, por una menor actividad periférica y por una menor duración de acción. Los estudios in vitro han mostrado que la tetrabenazina es un inhibidor selectivo del transporte de monoaminas hacia el interior de las vesículas neuronales presinápticas debido a la unión reversible y de corta duración a la proteína VMAT (Transportador Vesicular de Monoaminas). La tetrabenazina tiene una mayor afinidad por VMAT2, que se localiza principalmente a nivel del SNC, que por el VMAT1. Los estudios han mostrado que la dihidrotetrabenazina, el principal metabolito de la tetrabenazina, tiene una afinidad similar y una selectividad más importante por la proteína VMAT2. Es probable que este metabolito sea el principal agente terapéutico. Atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa, preferentemente, a nivel del núcleo estriado. **5.2. Propiedades farmacocinéticas: Absorción:** Tetrabenazina se absorbe rápida y casi completamente a través del tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad oral es baja y muy variable, porque sufre mayoritariamente efecto primer paso hepático. La biodisponibilidad de su principal metabolito, dihidrotetrabenazina, es del 80 %. Tras la administración de dosis únicas de 12,5, a 50 mg de tetrabenazina, la concentración plasmática máxima aumenta de forma proporcional a la dosis, indicando una cinética lineal. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente a la hora y media. **Distribución:** Se une a proteínas entre el 83-85 %. El volumen de distribución es alto. Tras la administración normal no se ha observado que se produzca acumulación significativa. **Metabolismo:** Los metabolitos de tetrabenazina se forman a nivel hepático. Los datos in vitro han mostrado que la tetrabenazina se metaboliza principalmente via CYP2D6. Se han encontrado nueve metabolitos en orina, 4 de ellos conjugados con ácido glucurónico. Los principales metabolitos de la tetrabenazina son α y β - dihidrotetrabenazina, ambos son activos. El AUC de α -dihidrotetrabenazina es 0,8-4,2 veces mayor (media de 2,9) que el AUC de β -dihidrotetrabenazina. **Eliminación:** La eliminación de la tetrabenazina se realiza, mayoritariamente, a través de la orina, en forma de metabolitos (menos del 2 % de la tetrabenazina administrada se elimina de forma inalterada). La semivida de eliminación de la α -dihidrotetrabenazina es, aproximadamente, 4-5 horas y de la β -dihidrotetrabenazina 2-4 horas. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad: Toxicidad:** En animales se han observado efectos neuronales y hormonales relacionados con la actividad farmacológica de la tetrabenazina. Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción. Los efectos observados a los niveles plasmáticos de los principales metabolitos en ratones, los cuales fueron varias veces mayores a los esperados a la dosis máxima recomendada en humanos, fueron un aumento en el peso del hígado y una disminución en el peso del timo, bazo, glándulas adrenales y corazón. Tras la administración de tetrabenazina a ratas embarazadas, se observó un mayor número de crías nacidas muertas y crías con bajo peso al nacer a las dosis maternales tóxicas. Durante la lactancia hubo un porcentaje bajo de supervivencia, se observó un retraso en el crecimiento de las crías jóvenes y un número de crías mostró rasgos de desarrollo retardado. Parte de estos datos pueden justificarse por un cuidado materno insuficiente. En cultivos de células de hamster solo se observó genotoxicidad a concentraciones citotóxicas. En vista de la concentración y la ausencia de cualquier efecto observable in vivo, estos hallazgos probablemente no son significativos para el uso de tetrabenazina en humanos. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con tetrabenazina. **6. DATOS FARMACÉUTICOS:** **6.1. Lista de excipientes:** Lactosa monohidrato, Almidón de maíz, Talco, Estearato de magnesio, Óxido de hierro amarillo (E 172). **6.2. Incompatibilidades:** No procede. **6.3. Periodo de validez:** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30°C. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** Frasco y tapón a prueba de niños, de HDPE blanco, que contiene 112 comprimidos. **6.6. Precauciones especiales de eliminación:** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** UCB Pharma, S.A. Pº de la Castellana 141, Planta 15 28046 Madrid. **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 70.142. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Octubre 2008 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Octubre 2008.

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

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

BIBLIOGRAFÍA:

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

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico. Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico. Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico. Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 2 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 10 cm² contiene 4,5 mg de rotigotina. *Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 4 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 20 cm² contiene 9,0 mg de rotigotina. *Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 6 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 30 cm² contiene 13,5 mg de rotigotina. *Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 8 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 40 cm² contiene 18,0 mg de rotigotina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA:** Parche transdérmico. Parche fino de tipo matriz con forma cuadrada y esquinas redondeadas, compuesto por tres capas. La parte exterior de la capa cobertora es de color tostado y lleva impresa la leyenda Neupro 2 mg/24 h, Neupro 4 mg/24 h, Neupro 6 mg/24 h o Neupro 8 mg/24 h. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.**

Síndrome de Piernas Inquietas. *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico.* Neupro está indicado para el tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a grave en adultos. **Enfermedad de Parkinson.** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico.* Neupro está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la etapa inicial de la enfermedad de Parkinson idiopática como monoterapia (es decir sin L-dopa) o en combinación con levodopa, es decir, a lo largo de la enfermedad, durante los estadios finales, cuando se reduce el efecto de la levodopa o se vuelve incoherente y se producen fluctuaciones de su efecto terapéutico (fin de dosis o fluctuaciones "on-off"). **Posología y forma de administración.** Neupro se aplica una vez al día. El parche se debe aplicar aproximadamente a la misma hora todos los días. Debe dejarse sobre la piel durante 24 horas y después de ese tiempo, sustituirlo por otro nuevo que debe colocarse en un lugar de aplicación diferente. Si el paciente olvida ponerse el parche a su hora habitual, o si se desprende el parche que se ha puesto, se debe aplicar otro parche nuevo para el resto del día. **Posología:**

Las recomendaciones posológicas se basan en las dosis nominales. **Síndrome de Piernas Inquietas.** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico.* La administración debe comenzar con una única dosis diaria de 1 mg/24 h. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse con incrementos semanales de 1 mg/24 h hasta una dosis máxima de 3 mg/24 h. La necesidad de continuar con el tratamiento se debe reconsiderar cada 6 meses. **Enfermedad de Parkinson.** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico.* **Posología en pacientes con enfermedad de Parkinson en etapas iniciales:** La administración debe comenzar con una única dosis diaria de 2 mg/24 h, con incrementos semanales de 2 mg/24 h, pudiéndose alcanzar una dosis efectiva máxima de 8 mg/24 h. La dosis de 4 mg/24 h puede ser efectiva en algunos pacientes. En la mayoría de los casos la dosis efectiva se alcanza en 3 ó 4 semanas, con dosis de 6 mg/24 h u 8 mg/24 h, respectivamente. La dosis máxima es de 8 mg/24 h. **Posología en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada con fluctuaciones:** La administración debe comenzar con una dosis única diaria de 4 mg/24 h y después aumentarse en incrementos semanales de 2 mg/24 h hasta una dosis efectiva no superior a la dosis máxima de 16 mg/24 h. Una dosis de 4 mg/24 h ó 6 mg/24 h puede ser eficaz en algunos pacientes. Para la mayoría de los pacientes, la dosis efectiva se alcanza en 3 a 7 semanas, con dosis de 8 mg/24 h hasta una dosis máxima de 16 mg/24 h. En el caso de dosis mayores de 8 mg/24 h pueden usarse varios parches para alcanzar la dosis final, por ejemplo, se puede alcanzar la dosis de 10 mg/24 h combinando un parche de 6 mg/24 h y otro de 4 mg/24 h.

Interrupción del tratamiento: Síndrome de Piernas Inquietas. *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico.* El tratamiento con Neupro debe retirarse gradualmente. La dosis diaria debe reducirse en 1 mg/24 h, preferentemente en días alternos, hasta la retirada completa de Neupro (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Siguiendo estas indicaciones, no se ha observado que se produzca efecto rebote (empeoramiento de los síntomas con una intensidad mayor a la inicial tras la interrupción del tratamiento). **Enfermedad de Parkinson.** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico.* El tratamiento con Neupro debe retirarse gradualmente. La dosis diaria debe reducirse en 2 mg/24 h, preferentemente en días alternos, hasta la retirada completa de Neupro (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Insuficiencia hepática y renal:** No es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada ni en pacientes con insuficiencia renal leve o grave, incluso en aquellos que requieren diálisis. Se aconseja precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que puede disminuir el aclaramiento de rotigotina. No se ha estudiado el uso de Neupro en este grupo de pacientes. Se debe disminuir la dosis de Neupro en el caso de que se produzca un empeoramiento de la insuficiencia hepática del paciente. Un empeoramiento agudo de la función renal del paciente puede producir la acumulación inesperada de las concentraciones de rotigotina. **Niños y adolescentes:** No se recomienda el uso de Neupro ni en niños ni en adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Método de administración:** El parche debe aplicarse sobre piel limpia, seca, intacta y sana en el abdomen, muslo, cadera, costado, hombro o en la parte superior del brazo. No se debe aplicar un parche en la misma zona antes de que hayan pasado 14 días desde la anterior aplicación. Neupro no debe aplicarse sobre piel enrojecida, irritada o dañada (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Uso y manipulación:**

Cada parche se presenta envasado en un sobre y debe aplicarse directamente después de abrirlo. Se debe retirar la mitad de la cubierta protectora y aplicar el lado adherente sobre la piel, presionando firmemente. A continuación, se dobla el parche y se retira la segunda parte de la cubierta protectora, evitando tocar el lado adherente del parche. Después, se presionará firmemente el parche sobre la piel con la palma de la mano durante unos 20-30 segundos, para que se adhiera bien. Si el parche se desprende, aplique un parche nuevo para el resto del periodo de administración de 24 horas. No se debe cortar el parche en trozos. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Pacientes que vayan a someterse a estudios de imagen por resonancia magnética o cardioversión (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico.* Si un paciente con la enfermedad de Parkinson no está suficientemente controlado durante el tratamiento con rotigotina, el cambio a otro agonista dopaminérgico puede proporcionar beneficios adicionales (ver sección "Propiedades farmacodinámicas"). La capa de acondicionamiento de Neupro contiene aluminio, por lo que se debe retirar el parche de Neupro para evitar quemaduras en la piel cuando el paciente se someta a un estudio de imagen por resonancia magnética (RM) o cardioversión. Los agonistas de la dopamina alteran la regulación sistémica de la presión arterial, por lo que pueden provocar hipotensión postural u ortostática. Estos episodios también han aparecido durante el tratamiento con Neupro, si bien con una incidencia similar a la de los pacientes tratados con placebo. Asimismo, se han descrito 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 rotigotina, se han notificado casos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad. Tras la retirada brusca del tratamiento dopaminérgico se han descrito síntomas indicativos de síndrome neuroléptico 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 ergotamina se han descrito casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatía cardíaca. Aunque estas complicaciones pueden desaparecer cuando se interrumpe el tratamiento, no siempre se produce la desaparición completa. Aunque parece que estas reacciones adversas están relacionadas con la estructura ergolínica de estos compuestos, se desconoce si otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergotamina también pueden producirlos. No se debe administrar neuroléptico como antiemético a pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos (ver también sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Se recomienda realizar una monitorización oftalmológica a intervalos periódicos, especialmente si aparecen problemas de visión. No se debe aplicar calor externo en la zona del parche (por ejemplo, luz solar excesiva, compresas calientes y otras fuentes de calor, como la sauna o un baño caliente). Pueden producirse reacciones cutáneas en el lugar de aplicación y normalmente son leves o moderadas. Se recomienda rotar el lugar de aplicación diariamente (p. ej., cambiar del lado derecho al lado izquierdo y de la parte superior del cuerpo a la inferior). Se debe evitar aplicar el parche en el mismo sitio antes de que hayan pasado 14 días desde la última aplicación en dicha zona. Se debe realizar un estudio del balance riesgo-beneficio de la administración de Neupro al paciente en los siguientes casos: si aparecen reacciones en el lugar de aplicación que duren más de varios días o que sean persistentes; si aumenta la intensidad de las reacciones o si la reacción cutánea se extiende fuera del lugar de aplicación. Si se produce un exantema cutáneo o irritación debido al parche transdérmico, se debe evitar la exposición a la luz solar directa hasta que desaparezca completamente. La exposición podría provocar cambios en la coloración cutánea. Se debe interrumpir el tratamiento con Neupro si se observa una reacción cutánea generalizada asociada al uso de este medicamento (p. ej., exantema alérgico de tipo eritematoso, macular o papular o prurito). La incidencia de algunas reacciones adversas dopaminérgicas, como alucinaciones, discinesia y edema periférico es, generalmente, mayor cuando se administra en combinación con L-dopa en pacientes con Parkinson, lo que debe ser tenido en cuenta cuando se prescribe rotigotina. En estudios clínicos en pacientes con Parkinson, las tasas específicas de 6 meses de edema periférico permanecieron alrededor del 4% durante todo el periodo de observación de hasta 36 meses. Neupro 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 rotigotina presentaron un empeoramiento paradójico (augmentation) clínicamente relevante frente al 0,5% de los pacientes tratados con placebo. En dos ensayos de seguimiento en fase abierta durante los siguientes 12 meses, el índice de empeoramiento paradójico (augmentation) clínicamente relevante fue de un 2,9%. Ninguno de estos pacientes abandonó el tratamiento debido al empeoramiento paradójico (augmentation).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Como rotigotina es un agonista dopaminérgico, se supone que los antagonistas dopaminérgicos como los neurolépticos (p. ej., las fenotiazinas, butirofenonas o tioxantenos) o metoprolol disminuyen la eficacia de Neupro, por lo que debería evitarse su administración conjunta. Debido a los posibles efectos aditivos, se recomienda precaución durante el tratamiento concomitante de rotigotina junto con sedantes u otros depresores del SNC (sistema nervioso central) (p. ej., benzodiazepinas, antipsicóticos o antidepressivos) o junto con alcohol. La administración concomitante de L-dopa y carbidopa con rotigotina no afectó a la farmacocinética de rotigotina, y la administración de rotigotina tampoco afectó a la farmacocinética de L-dopa y carbidopa. La administración concomitante de domperidona con rotigotina no afectó a la farmacocinética de rotigotina. La administración concomitante de omeprazol (inhibidor del CYP2C19), a dosis de 40 mg/día, no afectó a la farmacocinética ni al metabolismo de rotigotina en voluntarios sanos. La administración de Neupro puede potenciar la reacción adversa dopaminérgica de L-dopa y provocar o exacerbar una discinesia preexistente, como se describe con otros agonistas dopaminérgicos. La administración concomitante de rotigotina (3 mg/24 h) con anticonceptivos orales, no afectó ni a la farmacodinamia ni a la farmacocinética de los anticonceptivos orales (0,03 mg etinilestradiol, 0,15 mg levonorgestrel). No se han estudiado las interacciones con otras formas hormonales anticonceptivas. **Embarazo y lactancia.** No hay datos adecuados acerca de la administración de Neupro a embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos teratógenos ni en ratas ni en conejos, pero se ha observado toxicidad embrionaria en ratas y ratones a dosis tóxicas para la madre. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No se debe utilizar rotigotina durante el embarazo. Como rotigotina disminuye la secreción de prolactina en el ser humano, se espera que se produzca una inhibición de la lactancia. En los estudios con ratas se ha demostrado que rotigotina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se debe interrumpir la lactancia debido a la ausencia de datos en el ser humano. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Rotigotina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con rotigotina que presenten somnolencia y/o episodios de inicio repentino del sueño que se abstengan de conducir o participar en actividades (p. ej., manejo de máquinas) en las que la reducción del estado de alerta pueda suponer un riesgo de lesión grave o muerte para ellos o para los demás, hasta que tales episodios de sueño recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido (ver también secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Reacciones adversas. Síndrome de Piernas Inquietas. *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico.* A partir del análisis conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se incluyeron un total de 748 pacientes tratados con Neupro y 214 pacientes tratados con placebo, se calculó que el 65,2% 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 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.

Clasificación por Órgano/sistema según MedDRA	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100, < 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000, < 1/100$
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, dispepsia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de la aplicación ^a (incluyendo eritema, prurito, irritación, erupción, dermatitis vesículas, dolor, eccema, inflamación, hinchazón, decoloración, pápulas, excoriaciones, urticaria, hipersensibilidad), Problemas de astenia ^a (incluyendo fatiga, astenia y malestar)	Irritabilidad	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia	
Trastornos psiquiátricos		Ataques de sueño/Episodios de sueño repentino, 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), Trastorno obsesivo compulsivo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipotensión ortostática

^a Término de Alto Nivel (HLT según MedDRA). El índice de abandono se evaluó en 3 ensayos clínicos con una duración de hasta 3 años. El porcentaje de pacientes que abandonaron fue del 25-38% durante el primer año, del 10% en el segundo año y del 11% en el tercer año. Debe realizarse una evaluación periódica de la eficacia, junto con la evaluación de la seguridad incluyendo el empeoramiento paradójico (augmentation). **Enfermedad de Parkinson.** Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico. A partir del análisis conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se incluyeron 1.307 pacientes tratados con Neupro y 607 tratados con placebo, se calculó que el 72,3% de los pacientes tratados con Neupro y el 57,8% de los tratados con placebo presentaron al menos una reacción adversa. Al inicio del tratamiento pueden presentarse reacciones adversas dopaminérgicas como náuseas y vómitos, que suelen ser leves o moderadas y transitorias aunque continúe el tratamiento. Las reacciones adversas (RA) descritas en más del 10% de los pacientes tratados con Neupro parche transdérmico son náuseas, vómitos, reacciones en el lugar de aplicación, somnolencia, mareos y cefalea. En los estudios en los que se rotó el lugar de aplicación como se indica en las instrucciones incluidas en la ficha técnica y en el prospecto del envase, el 35,7% de los 830 pacientes que usaron Neupro parche transdérmico presentó reacciones en el lugar de aplicación. La mayoría de las cuales fueron leves o moderadas y limitadas a las zonas de aplicación. Las reacciones en el lugar de aplicación produjeron la interrupción del tratamiento en el 4,3% de los pacientes. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia. En la Tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas notificadas en todos los estudios realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson.

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

^a Término de Alto Nivel (HLT según diccionario MedDRA)

Ambas indicaciones. Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico, Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico. El uso de Neupro se ha asociado a somnolencia, incluyendo excesiva somnolencia diurna y episodios de sueño repentino. En casos aislados, los "episodios de sueño repentinos" se produjeron mientras se conducía un vehículo, provocando accidentes de tráfico. Ver también secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas". En los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo Neupro, se han descrito síntomas de ludopatía, aumento de la libido y hipersexualidad, generalmente reversibles tras una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. **Sobredosis.** Las reacciones adversas que pueden producirse con mayor probabilidad en caso de sobredosis, son las relacionadas con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, como náuseas, vómitos, hipotensión, movimientos involuntarios, alucinaciones, confusión, convulsiones y otros signos de estimulación dopaminérgica central. No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de los agonistas dopaminérgicos. Si se sospecha que se ha producido una sobredosis, se deben retirar inmediatamente el/los parche/s del paciente. Tras la retirada del parche disminuyen las concentraciones de rotigotina. Antes de interrumpir completamente el tratamiento con rotigotina ver sección "Posología y forma de administración". Se debe monitorizar cuidadosamente la frecuencia cardíaca, el ritmo cardíaco y la presión arterial. Como la rotigotina presenta un porcentaje de unión a proteínas superior al 90%, la realización de diálisis no parece tener utilidad. El tratamiento de la sobredosis puede requerir medidas de soporte generales para mantener las constantes vitales. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes:** *Capa cobertura:* Lámina de poliéster, siliconada, aluminizada y coloreada con una capa de pigmento (dióxido de titanio (E171), pigmento amarillo 95 y pigmento rojo 166) e impresa (pigmento rojo 144, pigmento amarillo 95 y pigmento negro 7). *Matriz autoadhesiva:* Poli (dimetilsiloxano, trimetilsilil silicato) copolimerizado, povidona K90, metabisulfito sódico (E223), palmitato de ascorbilo (E304) y DL- α -tocopherol (E307). *Recubrimiento protector:* Lámina de poliéster transparente recubierta de fluoropolímero. **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 18 meses. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar en el embalaje original. **Naturaleza y contenido del envase.** Cada envase contiene sobres que pueden abrirse despegando los bordes: Un lado del sobre está compuesto por un copolímero de etileno (capa más interna), una lámina de aluminio, una película de polietileno de baja densidad y papel; el otro lado está compuesto por polietileno (capa más interna), aluminio, copolímero de etileno y papel. Cada envase contiene 7, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ó 100 parches transdérmicos sellados individualmente en sobres. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación.** Una vez utilizado, el parche todavía contiene principio activo. Después de retirarlo se debe plegar por la mitad, con los lados adhesivos hacia dentro de forma que la capa de la matriz no quede expuesta, introduciéndolo en el sobre original y después desechándolo fuera del alcance de los niños. La eliminación de los parches, tanto los utilizados como los no utilizados y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local o serán devueltos a la farmacia. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** SCHWARZ PHARMA Ltd. Shannon, Industrial Estate, Co. Clare, Irlanda. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** De EU/1/05/331/001 a EU/1/05/331/037. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN.** 15/02/2006. **P.V.P. IVA.** Neupro 2 mg/24 h, 7 parches: 40,21 €; Neupro 4 mg/24 h, 28 parches: 105,19 €; Neupro 6 mg/24 h, 28 parches: 136,74 €; Neupro 8 mg/24 h, 28 parches: 159,86 €; Neupro 2 mg/24 h + 4 mg/24 h + 6 mg/24 h + 8 mg/24 h, 7+7+7+7 parches: 128,87 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Neupro 4 mg/24 h, 6 mg/24 h y 8 mg/24 h, 28 parches, y Neupro 2 mg/24 h + 4 mg/24 h + 6 mg/24 h + 8 mg/24 h, 7+7+7+7 parches, incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, aportación reducida del beneficiario. Neupro 2 mg/24 h, 7 parches, no está incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Las presentaciones de Neupro 1 mg/24 h y 3 mg/24 h no están comercializadas en España. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** Mayo/2010.

En todos los estadios de la Enfermedad de Parkinson¹



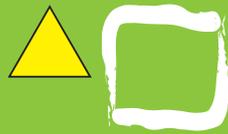
09:00
Paseo por la mañana
con el perro

16:00
Reunión con
los amigos

23:00
Preparados para
dormir bien

Mejores días, mejores noches

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

 **Neupro[®]**
rotigotina parche transdérmico



Mejores días, mejores noches

1. Ficha Técnica Neupro.

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