

REVISTA ESPAÑOLA DE

# TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Volumen II – Número 8 – Septiembre de 2010

## **“Congelación” de la marcha en la enfermedad de Parkinson**

L. Vela Desojo, B. de la Casa Fages  
*Unidad de Neurología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.  
Alcorcón (Madrid).*

## **Temblor esencial: tratamientos menos ortodoxos para una enfermedad considerada “benigna”**

Laura Ballester Marco<sup>1</sup>, Lorena García Fernández<sup>2</sup>,  
Luis Javier López del Val<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>*Servicio de Neurología. Hospital de Alcañiz (Teruel).*  
<sup>2</sup>*Servicio de Neurología. Hospital de Barbastro (Huesca).*  
<sup>3</sup>*Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario  
Lozano Blesa (Zaragoza).*

## **Enfermedad de Huntington de inicio tardío y atípico con deterioro cognitivo severo previo a sintomatología motora: hallazgos clínico-patológicos**

I. Gastón Zubimendi<sup>1</sup>, P. Quesada Jiménez<sup>1</sup>,  
C. Caballero Martínez<sup>2</sup>, MA. Ramos Arroyo<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>*Servicio de Neurología. Hospital Virgen del Camino.*  
<sup>2</sup>*Banco de Tejidos Neurológicos. Centro de Investigación Biomédica.  
Servicio Navarro de Salud-Osasumbidea.*  
<sup>3</sup>*Servicio de Genética. Hospital Virgen del Camino.  
Pamplona (Navarra).*

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

AGENDA DE CONGRESOS



Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento



Sociedad Española de Neurología

# Por fin llega la tetrabenazina a España

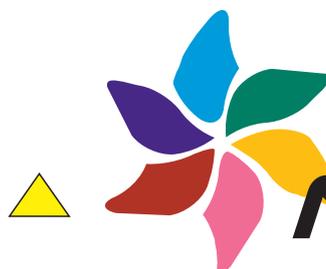


Comportamiento  
Emociones  
Alimentarse  
Hablar  
Caminar  
Moverse

## 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<sup>(1)</sup>
- ✿ Eficacia demostrada a largo plazo a más de 2 años<sup>(1)</sup>
- ✿ Buen perfil de seguridad y tolerabilidad con el ajuste de dosis adecuado<sup>(2)</sup>



**NITOMAN<sup>®</sup> 25 mg**  
tetrabenazina

## Director

Luis Javier López del Val  
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

## Comité editorial

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

## Comité asesor

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

## EDITA



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

E-mail: [informacion@lineadecomunicacion.com](mailto:informacion@lineadecomunicacion.com)

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

REVISTA ESPAÑOLA DE  
**TRASTORNOS  
DEL MOVIMIENTO**

**“Congelación” de la marcha en la  
enfermedad de Parkinson**

L. Vela Desojo, B. de la Casa Fages

*Unidad de Neurología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón.  
Alcorcón (Madrid).*

6

**Temblor esencial: tratamientos menos  
ortodoxos para una enfermedad  
considerada “benigna”**

Laura Ballester Marco<sup>1</sup>, Lorena García Fernández<sup>2</sup>,  
Luis Javier López del Val<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Servicio de Neurología. Hospital de Alcañiz (Teruel).*

<sup>2</sup>*Servicio de Neurología. Hospital de Barbastro (Huesca).*

<sup>3</sup>*Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario  
Lozano Blesa (Zaragoza).*

13

**Enfermedad de Huntington de inicio tardío  
y atípico con deterioro cognitivo severo previo  
a sintomatología motora: hallazgos  
clínico-patológicos**

I. Gastón Zubimendi<sup>1</sup>, P. Quesada Jiménez<sup>1</sup>,  
C. Caballero Martínez<sup>2</sup>, MA. Ramos Arroyo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Servicio de Neurología. Hospital Virgen del Camino.*

<sup>2</sup>*Banco de Tejidos Neurológicos. Centro de Investigación Biomédica.  
Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.*

<sup>3</sup>*Servicio de Genética. Hospital Virgen del Camino.  
Pamplona (Navarra).*

18

**COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS**

22

**AGENDA DE CONGRESOS**

25

## Una reunión con éxito en Santiago de Compostela

Luis Javier López del Val

Ya finalizó el estío y con él se fueron las vacaciones, el calor y los días de descanso. Y para olvidarnos rápidamente de estos días, algunos compañeros decidieron devolvernos a la dura realidad laboral la segunda quincena de septiembre.

Sin duda, así pensaron los Dres. Castro y Sesar, cuando nos convocaron a la 17ª Reunión de Trastornos del Movimiento que realiza la Unidad de Parkinson y Trastornos del Movimiento del Servicio de Neurología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago en colaboración con la Fundación Neurológica Compostelana.

Con un amplio y ambicioso programa que llevaba por título *Manifestaciones extranórgicas de la enfermedad de Parkinson y otros Trastornos del Movimiento*, a lo largo de las jornadas del viernes 17 de septiembre y del sábado 18, se fueron revisando los temas de acuerdo al siguiente orden:

El viernes 17 se revisaron aspectos básicos de la enfermedad de Parkinson extranórgica, la fisiología del estriado, la fisiopatología de los trastornos de la marcha y de los trastornos no motores de la enfermedad. Posteriormente se establecieron dos mesas redondas de discusión que revisaron "Las alteraciones autonómicas, el dolor y la fatiga" y "Las alteraciones del sueño y psiquiátricas acompañantes", en las que participaron diferentes expertos del panorama nacional. Finalizando la jornada con una última mesa redonda que revisaba el temblor, su diagnóstico y tratamiento.

Para la jornada del sábado se reservaron mesas redondas de revisión sobre "Distonía, genética y tratamiento"; "Enfermedad de Huntington e imitadores"; "Alteraciones del metabolismo del hierro y cobre" y una última sobre "Tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada". Finalizando el programa con una conferencia impartida por el Prof. Montastruc sobre "Parkinsonismos medicamentosos".

¡Casi nada! Al finalizar el programa de Santiago, donde acudimos recién recogidas las chanclas de playa y los pantalones de verano, ya estábamos dentro de la vorágine laboral de cada día.

Finalmente, recordaros que los próximos 1 y 2 de octubre se celebrará en Málaga el *XVII Curso Nacional Anual de Trastornos del Movimiento*, que este año tendrá como anfitrión al Dr. Víctor Campos. Y casi sin darnos cuenta, volvemos a estar dentro de la Reunión ordinaria de nuestro Grupo de Trastornos del Movimiento en la SEN de Barcelona el próximo mes de noviembre.

Os mantendremos informados de estos o cualquier otro acontecimiento que ocurra en relación con nuestro Grupo de Estudio de T. M.

Un saludo a todos.

## “Congelación” de la marcha en la enfermedad de Parkinson

L. Vela Desojo, B. de la Casa Fages

Unidad de Neurología.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

Alcorcón (Madrid).

**RESUMEN.** La “congelación” de la marcha es frecuente en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). Aparece fundamentalmente en los estadios avanzados de la enfermedad en situación *off*. Consiste en la dificultad para comenzar o continuar la deambulación debido a la imposibilidad para levantar los pies del suelo. Los fármacos dopaminérgicos mejoran los episodios de congelación en *off*. Cuando el fenómeno de congelación se presenta en *on*, su tratamiento es más complicado.

**Palabras clave:** “congelación” de la marcha, enfermedad de Parkinson, fluctuaciones, estado *off*, estado *on*, levodopa.

**ABSTRACT.** Freezing of gait (FOG) is common in Parkinson’s disease (PD). It is usually observed in the advanced stage of the disease in the *off* periods. FOG is characterized by a difficulty in stepping forward with the inability to lift the foot from the floor. Dopaminergic drugs improve *off* FOG. It is difficult to treat if appearing in *on* periods.

**Key words:** Freezing of gait, Parkinson, FOG, fluctuations, *on* stage, *off* stage, levodopa.

El fenómeno de “congelación” de la marcha (CM), denominado también en español “bloqueos” de la marcha o “imantación” de la marcha, es muy frecuente en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). Nir Giladi, uno de los neurólogos que más ha estudiado el fenómeno de la CM, con el objetivo de mejorar la comunicación y la terminología científica, define la CM como la “incapacidad episódica (de segundos de duración) para producir una deambulación eficaz en ausencia de cualquier otra causa conocida, aparte del parkinsonismo o un trastorno de la marcha de nivel superior. Frecuentemente se presenta en los giros y al iniciar la marcha, pero también se produce al deambular por lugares estrechos, en situaciones de estrés y desencadenado por distracciones. El episodio puede suprimirse si se presta atención a estímulos externos<sup>1</sup>”.

Es Charcot quien primero describe el fenómeno de la CM en los pacientes con EP. Wechsler, cincuenta años después, hace una detallada descripción de un paciente parkinsoniano con CM al inicio de la marcha. Barbeau fue el primero en darse cuenta de que la CM era más frecuente en pacientes tratados con levodopa<sup>2</sup>.

El fenómeno de la CM se caracteriza por la imposibilidad para levantar los pies del suelo que presentan los pacientes con EP en algunos momentos durante la marcha. Lo refieren como la sensación de que los pies se les quedan pegados al suelo. Es un fenómeno paroxístico que fundamentalmente se presenta al inicio de la marcha, durante los giros o al pasar por lugares estrechos, pero puede presentarse en cualquier momento de la deambulación.

Aunque la CM puede presentarse al inicio de la EP, es mucho más frecuente en fases avanzadas, fundamentalmente en pacientes fluctuantes durante los periodos *off*. Si la CM se presenta al inicio de la enfermedad hay que sospechar que se trata de un parkinsonismo atípico, como por ejemplo una parálisis supranuclear progresiva.

La CM se presenta en alrededor del 30% de los pacientes con EP, pero en estadios avanzados puede afectar al 60%. En una revisión retrospectiva, Giladi y cols.<sup>3</sup> estudiaron a 990 pacientes con EP y encontraron que 318 (32%) presentaban CM. Los pacientes con más años de evolución de la enfermedad y más años de tratamiento con levodopa tenían más riesgo de desarrollar CM.

### Correspondencia

Lydia Vela Desojo

Unidad de Neurología – Hospital Universitario Fundación Alcorcón

C/ Budapest, 1 – 28922 Alcorcón (Madrid) – Teléfono: 916 219 400

E-mail: lvela@fhfalcon.es

Con el objetivo de conocer el curso natural de la CM e identificar los factores de riesgo para desarrollar CM en pacientes en estadios iniciales de la EP, Giladi y cols.<sup>2</sup> analizaron los datos de los pacientes incluidos en el estudio DATATOP (Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism). Se consideró que los pacientes presentaban CM cuando el ítem 14 de la UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale) puntuaba  $\geq 1$ . Cincuenta y siete pacientes tenían CM al inicio del estudio, aunque 7 de ellos finalmente no evolucionaron como una EP idiopática. Durante la fase de tratamiento experimental y antes de llegar al *endpoint* (administración de levodopa), 154 pacientes desarrollaron CM y 39 durante los dos meses de supresión de la medicación del estudio. Los pacientes que desarrollaron CM presentaban mayor duración de la EP y estaban más severamente afectados al inicio del estudio. La CM se asoció con la aparición de mayores problemas de la marcha, el habla y el equilibrio. La afectación predominante de hemisfero izquierdo también favorecía la aparición de CM y el temblor era un factor protector.

Posteriormente se estudió la presencia de CM en pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, aprovechando el estudio LARGO (Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once-daily). De los 454 pacientes incluidos, 390 presentaban CM. Los pacientes con CM eran mayores, tenían más tiempo de evolución de la enfermedad y del tratamiento con levodopa y estaban más gravemente afectados<sup>4</sup>.

La CM representa una causa frecuente de caídas en pacientes con EP, interfiere con las actividades de la vida diaria y es una de las causas de aislamiento social<sup>5</sup>. Además se ha demostrado que deteriora de forma significativa la calidad de vida<sup>6</sup>. Giladi y cols. estudiaron 118 pacientes con EP, de los cuales el 55% presentaban CM. La calidad de vida fue evaluada con el cuestionario PDQ-39; la severidad de la enfermedad, con el estadio de Hoehn y Yahr y con la UPDRS; y la CM, con el cuestionario FOG-Q (Freezing Of Gait Questionnaire). La severidad de la CM se correlacionó con todas las dimensiones del PDQ-39, incluso si se suprimían los ítems de movilidad. Los autores concluyen que la CM influye de forma significativa en la calidad de vida, independientemente de la movilidad y de la marcha.

### **Caracterización de los subtipos de CM**

Los pacientes con EP y CM presentan fundamentalmente los síntomas en sus hogares, por lo que resulta muy difícil valorar los síntomas en la consulta o en un laboratorio. Con el fin de estudiar

de una forma más objetiva los episodios de bloqueos de la marcha, el grupo de Giladi ha protocolizado un circuito<sup>7</sup> en el que los pacientes se levantan de la silla y andan 20 metros, tienen que darse una vuelta a la derecha de 360° y otra vuelta de 540° a la izquierda. A mitad del recorrido (10 metros), los pacientes pasan por un lugar estrecho entre dos sillas (50 cm). Este recorrido se repite dos veces. Además se estudia la marcha en el trayecto de ida y vuelta hacia el laboratorio. La filmación y análisis posterior de los pacientes ha permitido la clasificación según el tipo, duración y movimientos de las piernas durante los episodios de congelación. El tipo de congelación se refiere al momento en el que se presenta. Se utiliza la clasificación de Fahn<sup>8</sup>, que lo divide en cinco categorías: 1- al inicio de la marcha, 2- en los giros, 3- al pasar por lugares estrechos, 4- al llegar al destino y 5- en lugares abiertos. Los episodios de imantación suelen durar menos de 10 segundos, pero se clasifican en cuatro categorías: 0-2 sg, 3-10 sg, 11-30 sg y >30 sg. Se han diferenciado tres tipos de movimientos que se realizan con las piernas durante los episodios de congelación: 1- pasos cortos arrastrando los pies, que apenas permite el desplazamiento; 2- temblor de piernas sin movimiento hacia adelante y 3- acinesia completa.

Con el objetivo de caracterizar los episodios de CM y valorar la respuesta a la levodopa se estudiaron 19 pacientes con EP y CM en *off* y una hora después de haber tomado levodopa<sup>7</sup>. Los pacientes fueron filmados mientras llevaban a cabo el recorrido descrito y estudiados por tres especialistas. Durante los periodos *off*, la CM se presentó fundamentalmente en los giros (63%), al comienzo de la marcha (23%), al pasar por lugares estrechos (12%) y al llegar al destino (9%). En situación *on*, los porcentajes fueron, respectivamente, 14%, 4%, 2% y 1%. Los pacientes presentaban más frecuentemente durante los episodios de CM pasos cortos arrastrando los pies y el temblor de piernas. La mayor parte de los episodios duraron menos de 10 sg.

### **Fisiopatología de la CM**

La mayoría de los estudios diseñados para intentar entender el proceso subyacente se basan en aspectos kinemáticos y neurofisiológicos. Los pacientes, inmediatamente antes de presentar un episodio de CM, tienen pasos más cortos, mayor variabilidad de los pasos y un aumento de la base de sustentación<sup>9</sup>. Algunos estudios EMG han mostrado que durante los episodios de CM se producía una contracción simultánea o recíproca de los músculos flexores y extensores de

las piernas, lo que llevó a relacionar la CM con la distonía<sup>10</sup>.

Se desconoce el mecanismo por el que se produce la CM en los pacientes con EP. La favorable respuesta a la levodopa y al tratamiento con estimulación subtalámica bilateral a alta frecuencia apoya la hipótesis de que la alteración de los ganglios basales es, en parte, la base de los síntomas. Sin embargo, la presencia de imantación de la marcha en otras patologías, como la hidrocefalia a presión normal, la parálisis supranuclear progresiva o el parkinsonismo vascular, en las que no existe una afectación directa de la vía dopaminérgica, sugiere que la CM no sólo está relacionada con la depleción de dopamina. Es posible que la interrupción de redes neuronales comunes en otros puntos y producidos por diferentes mecanismos patológicos pueda desencadenar el mismo síntoma<sup>11</sup>. Se ha sugerido que existe una disfunción del lóbulo frontal o una desconexión entre el lóbulo frontal y los ganglios basales en los pacientes con CM. El bajo resultado obtenido en pacientes con EP y CM en los tests que estudian la función frontal lo apoyan<sup>12</sup>. También hay estudios de neuroimagen funcional que apoyan esta hipótesis. Un estudio de SPECT (Single Proton Emission Computed Tomography) mostró hipoperfusión de la corteza orbitofrontal en los pacientes con CM, sugiriendo un papel de esta región cerebral en el origen de los bloqueos<sup>13</sup>. Otro estudio, realizado con PET (Positron Emission Tomography), demostró una disminución de la recaptación de dopamina en el putamen y caudado de los pacientes con CM<sup>14</sup>.

También el núcleo pedunculopontino (NPP) parece tener un papel relevante en la génesis de la CM. En la EP la pérdida de dopamina produce una hiperactivación del *globus pálido interno* (GPi)/sustancia negra pars reticulada que inhiben la actividad del tálamo y del NPP. El NPP actúa sobre vías ascendentes y descendentes produciendo una reducción de la actividad motora. Pero, además, en la EP se ha identificado una pérdida neuronal en el NPP que puede relacionarse con la progresión de la enfermedad y el trastorno de la marcha<sup>11</sup>. La hipótesis que plantean Lewis y Barker es que los reducidos niveles de dopamina del estriado podrían producir el trastorno de la marcha mediante la inhibición del NPP, pero en el caso de una mayor demanda de dopamina, como en una sobrecarga sensorial o un reto cognitivo, se produciría una mayor activación del GPi y una mayor inhibición del NPP, desencadenando así los episodios de congelación. La mejoría de la marcha objetivada en pacientes con EP sometidos a estimulación cerebral profunda (ECP) del NPP apoyaría el papel de este núcleo en la

fisiopatología de los trastornos de la marcha y el equilibrio en pacientes parkinsonianos<sup>15</sup>.

### **Evaluación de los pacientes**

La CM es muy frecuente en la EP, pero no todos los pacientes que presentan CM lo refieren a su neurólogo, unas veces por la dificultad para explicarlo y otras por su infrecuente presentación. Teniendo en cuenta la influencia que tiene la CM sobre la calidad de vida y el riesgo de caídas que representa, deberíamos preguntar a todos nuestros pacientes si se pegan al suelo durante la marcha en alguna ocasión. La CM sólo está presente en el ítem 14 de la UPDRS II, y no es la parte de la escala que se pasa en todas las consultas. Tampoco es frecuente que durante la exploración en la consulta el paciente presente algún episodio de bloqueo, ya que fundamentalmente los presentan en sus casas. El cuestionario de CM, denominado FOG-Q, consta de seis preguntas que son formuladas por el evaluador. La tercera pregunta es la que da la clave de si el paciente presenta o no imantación de la marcha<sup>16,4</sup>. El cuestionario aporta también datos sobre la gravedad de la CM (frecuencia de aparición y duración de cada episodio). Sin embargo, sólo pregunta sobre CM al comenzar a andar y durante los giros, pero no al pasar por lugares estrechos ni al llegar al objetivo. Tampoco pregunta por la respuesta de los episodios de bloqueo a la levodopa<sup>17</sup>. El cuestionario está validado en inglés y en sueco<sup>17</sup> y se ha aplicado en el ensayo LARGO en varios países de lengua española, pero no está validado en español, aunque sí traducido<sup>4</sup>.

Lo importante es que al final de la consulta sepamos si el paciente presenta o no CM y en qué circunstancias: al inicio, durante los giros, al pasar por lugares estrechos, al llegar al objetivo/meta o al realizar más de una actividad durante la marcha. También si mejora o desaparecen los episodios cuando el paciente toma la levodopa o, por el contrario, si empeora tras su ingesta y si el paciente tiene algún "truco" para poder continuar la deambulacion. Con el fin de demostrar algún episodio de CM en la consulta convendría explorar la marcha en un pasillo largo, hacer girar al paciente en varias ocasiones y hacerle pasar por algún lugar estrecho.

### **Tratamiento de la CM**

La mayoría de los episodios de CM se presentan en situación *off*, por lo que todos aquellos fármacos que disminuyen el tiempo *off* o que mejoran su calidad pueden disminuir los episodios de CM. Durante años, la imantación de la

marcha se ha considerado un síntoma resistente a la levodopa<sup>19</sup>, pero estudios recientes han demostrado que el tratamiento con levodopa mejora claramente la CM, excepto en aquellos pacientes en los que los bloqueos se producen también en situación *on*. Schaafsma y cols.<sup>7</sup> demostraron que los episodios de CM eran más frecuentes, duraban más y alguno de ellos era del tipo de acinesia total en los pacientes en situación *off*. Algunos pacientes también presentaban CM en *on*, pero el número de episodios era menor y duraban menos. En el estudio ELLDOPA, los pacientes en tratamiento con levodopa presentaron menor frecuencia de CM que aquellos tratados con placebo, sin que existieran diferencias significativas entre los tres grupos tratados con diferentes dosis de levodopa<sup>20</sup>. Conforme la enfermedad progresa, la respuesta de la CM a la levodopa cada vez es menor, y se presentan más alteraciones del equilibrio con caídas frecuentes. La respuesta de la CM a la levodopa no cursa de forma paralela a la respuesta de la rigidez o la acinesia, como demostraron Bartels y cols.<sup>21</sup>.

Los agonistas dopaminérgicos deberían mejorar los episodios de CM ya que han demostrado disminuir el tiempo y mejorar la calidad de los periodos *off*. Sin embargo, los dos estudios prospectivos llevados a cabo con los agonistas dopaminérgicos más utilizados en la actualidad, en pacientes en fases iniciales de la enfermedad, mostraron que los pacientes tratados con ropinirol o pramipexol presentaban más frecuentemente bloqueos de la marcha que los tratados con placebo<sup>22, 23</sup>. Otros agonistas D2 han mostrado el mismo efecto. Se desconoce si el mecanismo está relacionado con la estimulación de los receptores D2 a nivel frontal y límbico o por el efecto negativo sobre el estado de alerta que provocan estos fármacos<sup>24</sup>.

En el análisis del estudio DATATOP<sup>2</sup> se demostró que la *selegilina*, administrada al inicio de la enfermedad, disminuía de forma significativa la aparición de fenómenos de congelación. La *selegilina* redujo el riesgo de desarrollar CM en un 53%, pero su efecto se desvaneció con su retirada, lo que puede significar que se trataba de un efecto sintomático. Su efecto sintomático se demostró también en un caso aislado en el que el paciente mejoraba o empeoraba al administrar o retirar el fármaco<sup>25</sup>. Algunos pacientes del estudio DATATOP fueron seguidos durante 2 años de forma prospectiva y Shoulson y cols. registraron que los pacientes que habían sido tratados con *selegilina* presentaban menos CM que aquellos tratados con placebo<sup>26</sup>. El efecto de la *rasagilina* sobre la CM fue estudiado de forma prospectiva en el estudio LARGO en pacientes con EP avan-

zada. Se incluyeron 454 pacientes que fueron randomizados a placebo, *rasagilina* o entacapone. Aunque hubo una discreta mejoría en el FOG-Q con *rasagilina*, ésta no fue significativa. Coria describió, sin embargo, un paciente que presentó una mejoría espectacular de los episodios de congelación tras añadir tratamiento con *rasagilina*<sup>27</sup>.

El *amantadine* puede ser una opción a probar en pacientes con CM resistentes a otros tratamientos, ya que se han publicado, en estudios retrospectivos, disminución de la CM en pacientes tratados con este fármaco<sup>24</sup>, aunque también empeoramientos.

El tratamiento con toxina botulínica (Botox<sup>®</sup>) administrada en los gemelos y soleo, entre 100 y 300 U por sesión, fue probado en un estudio piloto en el que se incluyeron 10 pacientes con EP y otras patologías, de los cuales el 70% mejoraron<sup>28</sup>. Posteriormente se han llevado a cabo dos estudios doble ciego, randomizados y controlados con placebo en los que se incluyeron 12 y 11 pacientes, respectivamente. En el estudio de Wieler<sup>29</sup> se administraron 200-300 U de Botox<sup>®</sup> distribuidas entre músculos gastronemios y soleos de ambas piernas bajo control EMG. Los autores no encontraron mejoría de la CM en los pacientes tratados con Botox<sup>®</sup>. El estudio llevado a cabo por Giladi no mostró mejoría de la CM en los pacientes tratados con Botox<sup>®</sup> y aumentó el riesgo de caídas<sup>30</sup>. Sin embargo, los autores se plantean si están bien elegidos los lugares de inyección y las dosis.

El efecto sobre la CM ha sido estudiado con otros fármacos como L-threo-DOPS<sup>31</sup>, donepezilo<sup>32</sup>, atomoxetina<sup>33</sup>, cafeína<sup>34</sup> o metilfenidato<sup>35</sup> con resultados variables. El que ha mostrado mejores resultados es el metilfenidato<sup>24</sup>.

La ECP, tanto del *globus pálido interno* (GPi) como del núcleo subtalámico (NST) mejora todos los síntomas que responden a la levodopa, por lo que si los pacientes presentan antes de la intervención CM que mejora con levodopa, ésta mejorará de forma significativa tras la intervención<sup>36</sup>. Tras la ECP del GPi, los efectos sobre la CM duran al menos 2 años, e incluso puede verse su eficacia a los 4 años<sup>37</sup>. El beneficio que se obtiene tras la ECP en NST puede llegar a durar hasta 5 años<sup>38</sup>. Recientemente, a 13 pacientes que tras 5 años de ECP en NST desarrollan un importante trastorno de la marcha se redujo la frecuencia de estimulación de 130 Hz a 60 Hz. En todos los pacientes hubo mejoría de la marcha y del número de episodios de bloqueo. Dos pacientes tuvieron que volver a la estimulación previa por la aparición de otros síntomas que no se controlaban. El resto de pacientes permanecían estables a los 8 meses<sup>39</sup>.

Los autores aconsejan reducir la frecuencia de estimulación a 60 Hz en aquellos pacientes que desarrollan un trastorno de la marcha importante.

En los últimos años se está considerando el NPP como diana para la ECP en pacientes con EP y trastornos importantes de la marcha. Steffani y cols.<sup>15</sup> incluyeron a 6 pacientes con EP avanzada y un importante trastorno de la marcha y del equilibrio en un estudio abierto. Los pacientes fueron sometidos a ECP en NST y PPD y seguidos durante 6 meses con importante mejoría de la marcha y de la postura. Sin embargo, el efecto sobre la CM no se estudió en estos pacientes. Moreau y cols.<sup>40</sup> estudiaron a cuatro pacientes que presentaban CM y habían sido sometidos a ECP en NST y NPP. Modificando la frecuencia de estimulación, apagando o encendiendo uno u otro electrodo y optimizando la dosis de levodopa concluyeron que la marcha mejora más en pacientes tratados con estimulación aislada del NST a baja frecuencia (60 Hz) que con estimulación dual, excepto un paciente con CM muy severa que requirió la estimulación de ambos núcleos.

La falta de respuesta de la CM a los tratamientos médicos y quirúrgicos es la razón para el desarrollo de estrategias de rehabilitación con el objetivo de mejorar la imantación de la marcha. Nieuwboer y cols.<sup>41</sup>, en un estudio simple ciego, randomizado y cruzado, comparan la aplicación temprana o tardía de fisioterapia basada en estímulos sensoriales. Aplicando estímulos sensoriales visuales, auditivos o táctiles se consigue reducir en un 5,5% la severidad de la CM y aumenta la velocidad de la marcha. Por supuesto, el efecto de la intervención es transitorio, como mucho dura 12 semanas. También la relajación es eficaz en reducir la ansiedad y el estrés en una persona con EP y secundariamente se reduce el número de episodios de bloqueo. Los propios pacientes se fabrican artilugios que les permiten despegar los pies del suelo. Un paciente mío ha creado un bastón con un dispositivo que cuando se aprieta, una varilla se coloca perpendicular al bastón y el paciente tiene que saltarla. Otro paciente llevaba un trozo de madera atado a una cuerda y cuando se bloqueaba lo colocaba delante de sus pies y lo saltaba. También hay pacientes que se pintan en casa rayas blancas o se ponen marchas militares o suben y bajan escaleras... Es importante

enseñar a los pacientes, que no han encontrado ninguna técnica para "romper" la imantación, que levantando las rodillas y marchando como los militares puede ayudarles mucho durante los episodios de CM. Existen unos bastones y unos andadores que disponen de un rayo láser que se proyecta horizontal justo por delante de los pies del paciente para que éste intente pasarlo por encima. Bartels y cols.<sup>42</sup> especulaban que si los pacientes cambian a actos motores externamente dirigidos en los que tienen que aumentar su atención, la habilidad reducida de éstos para reclutar o mantener los programas motores en la EP se puede compensar.

### CM en situación on

Ya se ha comentado que los episodios de CM se presentan fundamentalmente en situación *off* y que mejoran con levodopa. Sin embargo, hay pacientes con numerosos bloqueos en *off* que pueden presentar también CM durante los periodos *on*. Los episodios de CM en situación *on* son, en general, menos frecuentes, tienen menor duración, en ellos el beneficio de pistas externas<sup>44</sup> (auditivas, táctiles, mentales...) es menor y sólo ocasionalmente consisten en acinesia completa<sup>7</sup>. Excepcionalmente la levodopa desencadena episodios de CM, lo que se conoce como "levodopa induced FOG"<sup>43, 3</sup>. Reconocer que los episodios de bloqueo están provocados por la levodopa tiene implicaciones terapéuticas ya que los pacientes mejoran reduciendo la dosis de fármacos antiparkinsonianos y consecuentemente pueden responder al tratamiento con ECP en NST, puesto que la intervención permite la reducción de la dosis de levodopa<sup>45</sup>.

### Conclusiones

La CM afecta a más del 30% de los pacientes con EP y es más frecuente en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad y mayor tiempo de evolución. Fundamentalmente se presenta en situación *off* e inicialmente responde bien al tratamiento con levodopa y con ECP en Gpi o NST. Se desconoce en la actualidad su fisiopatología, aunque en los últimos años se está avanzando mucho en el conocimiento de este síntoma tan incapacitante.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Giladi N, Nieuwboer A. Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed

working definition, and setting the stage. *Mov Disord* 2008; 23 Suppl 2: S423-425.

- 2.- Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al. Parkinson Study Group. Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001; 56: 1712-1721.
- 3.- Giladi N, McMahon D, Przedborski S, et al. Motor blocks in Parkinson's disease. *Neurology* 1992; 42: 333-339.
- 4.- Giladi N, Tal J, Azulay T, et al. Validation of the freezing of gait questionnaire in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 655-661.
- 5.- Bloem BR, Hausdorff JM, Visser JE, Giladi N. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord* 2004; 19: 871-884.
- 6.- Moore O, Peretz C, Giladi N. Freezing of gait affects quality of life of peoples with Parkinson's disease beyond its relationships with mobility and gait. *Mov Disord* 2007; 22: 2192-2195.
- 7.- Schaafsma JD, Balash Y, Gurevich T, Bartels AL, Hausdorff, Giladi N. Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease. *Europ J Neurol* 2003; 10: 391-398.
- 8.- Fahn S. The freezing phenomenon in parkinsonism. In Fahn S, Hallet M, Luders HO, Marsden CD, eds. *Negative motor phenomena. Advances in Neurology*, vol 67, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp 53-63.
- 9.- Almeida QJ, Lebold CA. Freezing of gait in Parkinson's disease: a perceptual cause for a motor impairment? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 513-518.
- 10.- Ueno E, Yanagisawa N, Takami M. Gait disorders in Parkinsonism. A study with floor reaction forces and EMG. *Adv Neurol* 1993; 60: 141-418.
- 11.- Lewis S, Barker RA. A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 333-338.
- 12.- Amboni M, Cozzolino A, Longo K, Picillo M, Barone P. Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008 23 (3): 395-400.
- 13.- Matsui H, Udaka F, Miyoshi T, et al. Three-dimensional stereotactic surface projection study of freezing of gait and brain perfusion image in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 1272-1277.
- 14.- Bartels AL, de Jong BM, Giladi N, et al. Striatal dopa and glucose metabolism in PD patients with freezing of gait. *Mov Disord* 2006 Sep; 21 (9): 1326-1332.
- 15.- Stefani A, Lozano AM, Peppe A, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunclopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 2007; 130: 1596-1607.
- 16.- Giladi N, Shabtai H, Simon ES, Biran S, Tal J, Korczyn AD. Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2000; 6: 165-170.
- 17.- Snijders AH, Nijkrake MJ, Bakker M, Munneke M, Wind C, Bloem BR. Clinimetrics of freezing of gait. *Mov Disord* 2008; 23 Suppl 2: S468-s474.
- 18.- Nilsson MH, Hagell P. Freezing of Gait Questionnaire: validity and reliability of the Swedish version. *Acta Neurol Scand* 2009; 120: 331-334.
- 19.- Ambani LM, Van Woert MH. Start hesitation--a side effect of long-term levodopa therapy. *N Engl J Med* 1973; 288: 1113-1115.
- 20.- Fahn S; and the Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J Neurol* 2005; 252 Suppl 4: 37-42.
- 21.- Bartels AL, Balash Y, Gurevich T, Schaafsma JD, Hausdorff JM, Giladi N. Relationship between freezing of gait (FOG) and other features of Parkinson's: FOG is not correlated with bradykinesia. *J Clin Neurosci* 2003; 10: 584-588.
- 22.- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 18; 342: 1484-1491.
- 23.- The Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *Jama* 2002; 287: 1653-1661.
- 24.- Giladi N. Medical treatment of freezing of gait. *Mov Disord* 2008; 23 Suppl 2: S482-S488.
- 25.- Zúñiga C, Lester J, Cersósimo MG, Díaz S, Micheli FE. Treatment of primary progressive freezing of gait with high doses of selegiline. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 20-21.
- 26.- Shoulson I, Oakes D, Fahn S, et al. Parkinson Study Group. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Ann Neurol* 2002; 51: 604-612.
- 27.- Coria F, Cozar-Santiago M del P. Rasagiline improves freezing in a patient with primary progressive freezing gait. *Mov Disord* 2008; 23: 449-451.
- 28.- Giladi N, Gurevich T, Shabtai H, Paleacu D, Simon ES. The effect of botulinum toxin injections to the calf muscles on freezing of gait in parkinsonism: a pilot study. *J Neurol* 2001; 248: 572-576.
- 29.- Wieler M, Camicioli R, Jones CA, Martin WR. Botulinum toxin injections do not improve freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 23; 65: 626-628.
- 30.- Gurevich T, Peretz C, Moore O, Weizmann N, Gi-

- ladi N. The effect of injecting botulinum toxin type a into the calf muscles on freezing of gait in Parkinson's disease: a double blind placebo-controlled pilot study. *Mov Disord* 2007; 22: 880-883.
- 31.- Quinn N, Perlmutter JS, Marsden CD. Acute administration of L-threo DOPS does not affect the freezing phenomenon in parkinsonian patients. *Neurology* 1984; 34: S149.
  - 32.- Kondo T. Drug intervention for freezing of gait resistant to dopaminergic therapy: a pilot study. *Parkinsonism Relat Disord* 2006; 12(Suppl 2): S63-S66.
  - 33.- Jankovic J. Atomoxetine for freezing of gait in Parkinson Disease. *J Neurol Sci* 2009; 284: 177-178.
  - 34.- Kitagawa M, Houzen H, Tashiro K. Effects of caffeine on the freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007 Apr 15; 22 (5): 710-712.
  - 35.- Pollak L, Dobronevsky Y, Prohorov T, Bahunker S, Rabey JM. Low dose methylphenidate improves freezing in advanced Parkinson's disease during off-state. *J Neural Transm Suppl* 2007; (72): 145-148.
  - 36.- Ferraye MU, Debu B, Fraix V, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on freezing of gait in Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 1431-1437.
  - 37.- Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005; 128: 2240-2249.
  - 38.- Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1925-1934.
  - 39.- Moreau C, Defebvre L, Destée A, et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2008; 71: 80-84.
  - 40.- Moreau C, Defebvre L, Devos D, et al. STN versus PPN-DBS for alleviating freezing of gait: toward a frequency modulation approach? *Mov Disord* 2009; 24: 2164-2166.
  - 41.- Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 134-140.
  - 42.- Bartels AL, de Jong BM, Giladi N, et al. Striatal dopa and glucose metabolism in PD patients with freezing of gait. *Mov Disord* 2006; 21: 1326-1332.
  - 43.- Giladi N, Treves TA, Simon ES, et al. Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2001; 108: 53-61.
  - 44.- Kompoliti K, Goetz CG, Leurgans S, Morrisey M, Siegel IM. On freezing in Parkinson Disease: resistance to visual cue walking devices. *Mov Disord* 2000; 15: 309-312.
  - 45.- Ferraye MU, Debu B, Pollak P. Deep brain stimulation effect on freezing of gait. *Mov Disord* 2008; 23 Suppl 2: S489-S494.

# Temblor esencial: tratamientos menos ortodoxos para una enfermedad considerada "benigna"

Laura Ballester Marco<sup>1</sup>,  
Lorena García Fernández<sup>2</sup>,  
Luis Javier López del Val<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología. Hospital de Alcañiz (Teruel).

<sup>2</sup>Servicio de Neurología. Hospital de Barbastro

(Huesca). <sup>3</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza).

**RESUMEN.** El temblor esencial (TE) es el trastorno del movimiento más frecuente, el tratamiento se instaura de forma individualizada valorando riesgo-beneficio. En ocasiones es rebelde al tratamiento farmacológico convencional y discapacitante, por lo que en los últimos años nuevos fármacos y técnicas quirúrgicas se han añadido a nuestro arsenal terapéutico. Repasamos los principales avances en la materia.

**Palabras clave:** temblor esencial, tratamiento.

**ABSTRACT.** The essential tremor is the movement disorder more frequent, the treatment is introducing individually assessed risk-benefit. It is sometimes rebel to the pharmacological conventional treatment and disabling, so that in recent years new drugs and surgical techniques have been added to our therapeutic arsenal, reviewed the major progress in this area.

**Key words:** essential tremor, treatment.

El temblor esencial (TE) es uno de los trastornos del movimiento más frecuentes que existen en los adultos. Se trata, en general, de un temblor postural y de acción que afecta generalmente a las manos, cabeza o la voz, aunque también pueden verse afectadas otras partes del cuerpo, como las extremidades inferiores, el tronco, la mandíbula o la lengua, siendo en estas localizaciones más difícil de diagnosticar<sup>1</sup>.

El TE es una enfermedad de prevalencia creciente de manera exponencial debido al incremento de la esperanza de vida de la población. Así, en la población española afecta a 5,8 por 1.000 habitantes y año, valor que se multiplica por 8 en los mayores de 65 años<sup>2</sup>. No existe una clara relación de la incidencia con el sexo, aunque parece que las mujeres tienen con mayor frecuencia temblor de la voz y cefálico, al igual que parece existir una mayor incidencia en la raza blanca<sup>3</sup>. De esta manera, siendo una enfermedad cada vez más frecuente, se están llevando a cabo más estudios, que demuestran la presencia de discapacidad e interferencias en la vida diaria, a pesar de ser una enfermedad de carácter benigno en el inicio y que suele asociarse a longevidad.

Clínicamente el temblor es de predominio en brazos y antebrazos, bilateral y simétrico, aunque en ocasiones puede ser unilateral y de evolución asimétrica, creando dificultades en el diagnóstico diferencial<sup>4</sup>. El TE puede diferenciarse en clásico e indeterminado; el primero se define como un cuadro aislado que no asocia otros síntomas o signos neurológicos, mientras que el indeterminado se refiere a aquel que se acompaña de otro trastorno neurológico, como sería la bradicinesia, la hipomimia, alteraciones discretas de la marcha o la coordinación<sup>5</sup>.

Generalmente, según pasa el tiempo, la clínica suele empeorar y afectar a más zonas corporales, presentando mayor amplitud y, por tanto, mayor discapacidad. Además, la presencia de otros síntomas neurológicos asociados ya mencionados es más frecuente con el paso de los años<sup>6</sup>.

El diagnóstico sigue siendo clínico; así, en el año 2000, Elbe recoge los siguientes criterios fundamentales: la presencia de temblor postural o cinético en manos, antebrazos o cefálico (sin

## Correspondencia

Laura Ballester Marco

Servicio de Neurología – Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

C/ San Juan Bosco, s/n – 50005 Zaragoza. Teléfono: 976 765 700

E-mail: Lauraballestermarco@gmail.com

existencia de alteración postural cervical para diferenciarlo de la distonía), ausencia de temblor en reposo u otros signos neurológicos (exceptuando la rueda dentada), una duración de más de tres años, historia familiar y respuesta al alcohol<sup>6</sup>.

En la actualidad existen distintos estudios en desarrollo sobre la fisiopatología del temblor esencial, como son pruebas neurofisiológicas, resonancia magnética funcional y la tomografía por emisión de positrones.

Haremos a continuación una revisión de los tratamientos más utilizados en el TE, incluyendo los clásicos y todos aquellos intentos terapéuticos publicados que tienen un mínimo rigor científico.

### Tratamiento no farmacológico conservador

De inicio hay que tener clara la no existencia de terapia etiológica, sino sintomática, transmitirlo al paciente y de esta manera tomar una decisión sobre el tipo de tratamiento individualizado, en dependencia del tipo e intensidad de temblor, pero también del grado de discapacidad que está provocando.

Además, antes de hacer uso de medidas farmacológicas, hay que saber que distintos pacientes pueden beneficiarse de maniobras no farmacológicas que pueden mitigar el temblor. Así pues, existen terapias de modificación de la conducta, búsquedas de puntos de apoyo, cambios de posturas o hacer uso de herramientas de mayor calibre del habitual<sup>7</sup>.

### Tratamiento farmacológico

Hasta hace unos años, tan sólo se conocían el *propranolol* y la *primidona* como sustancias que habían demostrado su eficacia frente al tratamiento del TE, siendo fármacos de difícil uso dada la cantidad de efectos secundarios en este tipo de población y baja efectividad<sup>8</sup>. Sin embargo, a pesar de que siguen siendo los fármacos más eficaces y utilizados, en los últimos años han aparecido una gran cantidad de estudios apoyando nuevas propuestas terapéuticas para esta sintomatología. Siendo en la actualidad, el grupo de fármacos que está cobrando mayor relevancia, los antiepilépticos, fundamentalmente los de segunda generación<sup>9</sup>.

El *topiramato* es uno de los fármacos antiepilépticos más importantes por sus múltiples funciones a desempeñar en neurología y seguridad demostrada. Además de su uso en el campo de la epilepsia o la migraña, hoy día es común ya el uso de este fármaco con función antitremórica. Recientemente se ha demostrado en distintos estudios a doble ciego, controlados con grupos

placebo, la eficacia de dicho fármaco tanto en la reducción del temblor como en la discapacidad funcional en aquellas personas con clínica moderada-severa<sup>10</sup>. Posteriormente, en el 2003, Gatto y cols.<sup>11</sup> demostraron, además, la eficacia de dicho fármaco a dosis bajas (rango 75-150 miligramos) en comparación con el estudio más amplio realizado hasta el momento, llevado a cabo por Ondo y cols., con dosis diana de 400 mg/día<sup>12</sup>. A tener en cuenta, sin embargo, efectos secundarios de tipo psicótico<sup>13</sup> e incluso exacerbación del propio temblor descrito en 2006 por Frima et al. a propósito de dos casos<sup>14</sup>.

La *gabapentina* se trata de un análogo estructural del GABA, cuyo mecanismo de acción sea probablemente la inhibición de dicho sistema, produciendo de esta manera una disminución del temblor. Desde hace unos años se ha iniciado el uso de dicho fármaco en distintos tipos de temblor, debido a la ausencia de interacciones con otros fármacos antitremóricos. De esta manera, se ha incluido recientemente en el arsenal terapéutico para el tratamiento del TE, tanto de forma aislada como de manera asociada a otros fármacos<sup>15</sup>. En un trabajo llevado a cabo por Saverino y cols., se manifiesta, además, el uso de la *gabapentina* en una nueva indicación de temblor, en la neuropatía desmielinizante asociada a paraproteinemia benigna IgM<sup>16</sup>. En otro caso, de una manera menos generalizada, está descrita la mejoría de un único paciente con temblor vocal tras el uso de dicho fármaco<sup>17</sup>. Igualmente se han llevado a cabo otros estudios y revisiones como la de Olson y cols., donde se demuestra, aunque no de manera significativa, una reducción del temblor producido por la enfermedad de Parkinson<sup>18</sup>, o los de Evidence y Onofrj y cols., obteniéndose resultados prometedores ante el temblor ortostático en ambos<sup>19,20</sup>.

La *zonisamida*, que actúa bloqueando los canales de sodio dependientes de voltaje y es un inhibidor de anhidrasa carbónica<sup>21</sup>, ha demostrado también su eficacia en trastornos del movimiento mediante su efecto dual a nivel del sistema dopaminérgico<sup>22</sup>. En la actualidad, es un fármaco de uso extendido por sus múltiples indicaciones: epilepsia, migraña, dolor neuropático, síndrome de ansiedad, control de impulsos, temblor esencial y enfermedad de Parkinson<sup>23</sup>. Este fármaco demostró ya en 2005 por Morita y cols.<sup>24</sup> el beneficio terapéutico en monoterapia en temblor esencial, realizando posteriormente varios estudios que apoyan esta postura<sup>25,26</sup>.

El *levetiracetam* ha demostrado una eficacia comparable a la de la *primidona* y la del *propranolol*, con buena tolerancia en algunos estudios; el más relevante, uno abierto llevado a cabo por

Ondo en 2004<sup>27</sup> y otros a doble ciego controlado por placebo<sup>28, 29</sup>. Sin embargo, en otros dos estudios, el *levetiracetam* no ha podido demostrar eficacia en la mejoría de la clínica de TE ni de la amplitud pico frecuencia<sup>30, 31</sup>.

En los últimos años se han realizado estudios acerca de otros neuromoduladores como la *pregabalina*, obteniéndose resultados no significativos en cuanto a su verdadera eficacia, en un estudio randomizado a doble ciego controlado con placebo<sup>32, 33</sup>. Igualmente, y con resultados similares, se ha estado usando en diferentes estudios *oxcarbamacepina* sin llegar a demostrarse eficacia significativa, a pesar de apoyar su uso casos clínicos aislados con buena respuesta al tratamiento<sup>34</sup>.

### Otros tratamientos farmacológicos

Numerosos fármacos han sido estudiados como posibles opciones terapéuticas para el temblor esencial. Ninguno de ellos obtuvo buenos resultados. *Nadolol*, *nimodipino*, *clonazepam* y *clozapina* han alcanzado un nivel de recomendación C. Mientras que *azetazolmida*, *mirtazapina* e *isoniacida* no son recomendados (nivel B)<sup>35</sup>.

### Tratamiento con toxina botulínica

La *toxina botulínica* es un tratamiento bien conocido para las distonías, la espasticidad, el dolor o trastornos vegetativos; dentro de los trastornos del movimiento que implican aumento de la actividad muscular, es un tratamiento emergente<sup>36</sup>.

Los estudios desarrollados son realizados con toxina botulínica A para el tratamiento del temblor de manos, cabeza y voz. Los resultados son positivos respecto a efectividad para el temblor de manos postural y negativos en el temblor cinético, sin encontrar mejoría en escalas funcionales<sup>37, 38</sup>; la inyección se realiza en musculatura del antebrazo con dosis entre 50 y 100 unidades. Respecto al temblor cefálico se encontró mejoría en la amplitud del temblor con inyecciones en esternocleidomastoideo y músculo *splenius capitis*<sup>40</sup>.

Los resultados son más discretos para el temblor de voz, ya que hay tres estudios y con pocos pacientes<sup>39</sup>.

Para el tratamiento del temblor se recomien-

da el uso de toxina botulínica A, con un nivel B de evidencia, o cuando tratamientos farmacológicos vía oral no han sido efectivos previamente y valorando la incapacidad que produce el temblor a los pacientes y los posibles efectos secundarios de la toxina (sobre todo la debilidad)<sup>36</sup>.

### Tratamientos quirúrgicos

Pacientes que presentan temblor incapacitante y refractario a tratamiento farmacológico son susceptibles de tratamiento quirúrgico, las técnicas más empleadas son la talamotomía, la radiocirugía y la estimulación cerebral profunda.

La talamotomía convencional sobre el núcleo ventral intermedio (NVI) reduce el temblor de extremidades de forma sostenida en más del 80% de los pacientes; lo que limita esta técnica son sus efectos secundarios permanentes, entre los que destacan la hemiparesia o dificultades en el habla en un 30-60% de los casos. La talamotomía bilateral se asocia a complicaciones más severas<sup>41</sup>.

Una opción alternativa en pacientes con alto riesgo quirúrgico es la radiocirugía con Gamma-Knife, con la que se han obtenido resultados bastante buenos, hasta un 70% de mejoría en la intensidad del temblor en algunos estudios<sup>42, 43</sup>, mientras en otros, como el publicado este mismo año, refieren una eficacia más modesta<sup>46</sup>, los efectos pueden tardar varias semanas o meses y pueden ocurrir complicaciones tardías<sup>44, 45</sup>.

La estimulación cerebral profunda, que se ha convertido sin duda en el Gold Standard de los tratamientos quirúrgicos, consiste en la implantación de electrodos en el NVI que mediante pulsos eléctricos modifican la actividad de esta región<sup>47</sup>. Una revisión publicada en el número de agosto de *Movement Disorders* pone de manifiesto la eficacia y seguridad de dicho tratamiento. Señalan una importante ventaja respecto a los tratamientos quirúrgicos previos, ya que los efectos adversos son leves y además son solventados cambiando los parámetros de la estimulación. Así mismo se hace hincapié en que este tipo de tratamiento debe ser valorado por un comité de expertos caso a caso de forma individualizada. Proponen la estimulación cerebral profunda como tratamiento para el temblor con un nivel de evidencia IV<sup>48</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Lou JS, Jankovic. Essential tremor: Clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991; 41: 234-238.
- 2.- Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, Vega S, Molina JA. Prevalence of Essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003; 18: 389-394.

- 3.- Nava-Vinagre I. Diferencias clínicas, funcionales y de calidad de vida en pacientes con temblor esencial de ambos sexos. *Neurología* 2006; 21 (2) 60: 60-67.
- 4.- Frakas J, Csillik A, Szirmai I, Kamondi A. Asymmetry of tremor intensity and frequency in Parkinson's disease and not essential tremor. *Parkinson Relat Disord* 2006; 12 (1): 49-55.
- 5.- Deusch I G, Bain P, Brin M, Ad Hoc Scientific Committee. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Mov Disord* 1988; 13 (Suppl. 3): 2-23.
- 6.- Elbe RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000; 54(Suppl. 4): S2-S6.
- 7.- Rojo-Sebastian A. Temblor: diagnóstico y tratamiento 2007. ISBN 84-9751-219-217. Ars Médica.
- 8.- Bermejo PE. Tratamiento del temblor esencial. *Med Clin* 2007; 129: 222-227.
- 9.- Benito-León J, Louis ED. Clinical update: diagnosis and treatment of Essentials tremor. *Lancet* 2007; 369: 1152-1154.
- 10.- Connor GS. A double blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for Essentials tremor. *Neurology* 2002; 59: 132-134.
- 11.- Gatto EM, Roca MC, Raina G, Micheli F. Low doses of topiramate are effective in essential tremor: a report of three cases. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 294-296.
- 12.- Ondo WG, Jankovic, Connor GS, Pahwa R, Elbe R, Stacy MA, et al. Topiramate in essential, tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 66: 672-677.
- 13.- Frima N, Grunewald RA. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of topiramate in essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 94-96.
- 14.- Zesiwicz TA, Tullidge A, Tidwell J, Sullivan KL, Hauser RA. Topiramate-induced psychosis in patients with essential tremor: report of two cases. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 168-169.
- 15.- Lopez del Val LJ, Santos S. Gabapentina en el tratamiento del temblor. *Rev Neurol* 2003; 36: 322-326.
- 16.- Saverino A, Solaro C, Capello E, Trompetto C, Abbruzzese G, Scheone A. Tremor associated with benign IgM paraproteinemic neuropathy successfully treated with gabapentin. *Mov Disord* 2001; 16: 967-968.
- 17.- Padilla F, Berthier ML, Campos-Arillo VM. Temblor esencial de la voz y tratamiento con gabapentina. *Rev Neurol* 2000; 31: 798-789.
- 18.- Olson WL, Gruenthal M, Mueller ME, Olson WH. Gabapentin for Parkinsonism: a double blind, placebo controlled, crossover trial. *Am J Med* 1997; 102: 60-66.
- 19.- Evidence VG, Adler CH, Caviness JN, Gwinn KA. Effective treatment of orthostatic tremor with gabapentin. *Mov Disord* 1998; 13: 829-831.
- 20.- Onofrj M, Thomas A, Paci C, D'Andrematteo G. Gabapentin in orthostatic tremor: results of a double blind crossover with placebo in four patients. *Neurology* 1998; 51: 880-882.
- 21.- Kito M, Maehara S, Watanebe K. Mechanisms of T-type calcium channel blockade by Zonisamide. *Seizure* 1996; 5: 115-119.
- 22.- Murata M. Novel therapeutic effects on the anti-convulsant, zonisamide on Parkinson's disease. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 687-693.
- 23.- Bermejo P, Ruiz-Hurte C, Dorado R, Anciones B. Zonisamida en el temblor esencial refractario. *Rev Neurol* 2008; 46 (3): 139-142.
- 24.- Morita S, Miwa H, Kondo T. Effect of Zonisamide on Essentials tremor: a pilot crossover study in comparison with alonolol. *Parkinson Relat Disord* 2005; 11: 101-103.
- 25.- Zesiwicz TA, Ward CI, Hauser RA, Sanchez-Ramos J, Staffetti JF, Sullivan KL. A Double blind placebo controlled trial of zonisamide (zonegran) in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 2007; 22: 279-282.
- 26.- Bermejo PE. Zonisamide in patients with essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 2137-2138.
- 27.- Ondo WG, Jimenez JE, Vuong KD, Jankovic J. An open-label pilot study of levetiracetam for essential tremor. *Clin Neuropharmacology* 2004; 27: 274-277.
- 28.- Bushara KO, Malik T, Exconde RE. The Effect of levetiracetam on essential tremor. *Neurology* 2005; 64: 1078-1080.
- 29.- Handforth A, Martin FC. Pilot efficacy and tolerability: a randomized, placebo controlled trial of levetiracetam for essential tremor. *Mov Disord* 2004; 19: 1215-21.
- 30.- Sullivan KL, Hauser RA, Zesiwicz TA. Levetiracetam for the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 2005; 20: 640.
- 31.- Sanz-Cartagena P, Fossas P, Floriach-Robert M, Serra-Prat M, Cano A, Palomerias E. Eficacia y tolerabilidad del Levetiracetam en pacientes con temblor esencial: datos de un ensayo abierto de 11 semanas de seguimiento. *Rev Neurol* 2007; 45 (3): 134-136.
- 32.- Zesiwicz TA, Ward CI, Hauser RA, Pease Campbell JA, Sullivan KL. Pregabalin (lyrica) in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 2006; 22: 139-41.
- 33.- Ferrara J, Kenney C, Davidson A, Shinawi L. Efficacy and tolerability of pregabalin in essential tremor: A randomized, double-blind, placebo-

- controlled, crossover trial. *Journal of neurological sciences* 2009, vol. 285, n°1-2, pp. 195-197.
- 34.- Raj V, Landess JS, Martin PR. Oxcarbazepine use in Essentials tremor. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1876-1879.
  - 35.- Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, et al. Quality Standards Subcommittee of ET. *American Academy of Neurology* 2005 Jun 28; 64 (12): 2008-2020.
  - 36.- Simpson DM, Gracies J-M, Graham HK, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70: 1707-1714.
  - 37.- Jankovic J, Schwartz K, Clemence W, Aswad A, Mordant J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Mov Disord* 1996; 11: 250-256.
  - 38.- Brin MF, Lyons KE, Doucette J, et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology* 2001; 56: 1523-1528.
  - 39.- Adler CH, Bansberg SF, Hentz JG, et al. Botulinum toxin type A for treating voice tremor. *Arch Neurol* 2004; 61: 1416-1420.
  - 40.- Wissel J, Masuhr F, Schelosky L, et al. Quantitative assessment of botulinum toxin treatment in 43 patients with head tremor. *Mov Disord* 1997; 12: 722.
  - 41.- Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342-461.
  - 42.- Kondziolka D, et al. Gamma-Knife thalamotomy for essential tremor. *J Neurosurg* 2008; 108: 111-117.
  - 43.- Young RF, Jacques S, Mark R, et al. Gamma Knife thalamotomy for treatment of tremor: long-term results. *J Neurosurg* 2000; 93 Suppl 3: 128.
  - 44.- Niranjana A, Kondziola D, Baser S, et al. Functional outcomes after gamma knife thalamotomy for essential tremor and MS related tremor. *Neurology* 2000; 55: 443.
  - 45.- Siderowf A, Gollump SM, Stern MB, et al. Emergence of complex, involuntary movements after gamma knife radiosurgery for essential tremor. *Mov Disord* 2001; 16: 965.
  - 46.- Shen-Yang L, Mojgan H, Melanie F. Gamma Knife thalamotomy for disabling tremor. *Arch Neurol* 2010; 67 (5): 584-588.
  - 47.- Hubble JP, Busenbark KL, Wilkinson S, Pahwa R, Paulson GW, Lyons K, Koller WC. Effects of thalamic deep brain stimulation based on tremor type and diagnosis. *Mov Disord* 1997 May; 12 (3): 337-341.
  - 48.- Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord* 2010 Aug 15; 25 (11): 1550-1559.

# Enfermedad de Huntington de inicio tardío y atípico con deterioro cognitivo severo previo a sintomatología motora: hallazgos clínico-patológicos

I. Gastón Zubimendi<sup>1</sup>,  
P. Quesada Jiménez<sup>1</sup>,  
C. Caballero Martínez<sup>2</sup>,  
MA. Ramos Arroyo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología.

Hospital Virgen del Camino.

<sup>2</sup>Banco de Tejidos Neurológicos.

Centro de Investigación Biomédica.

Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.

<sup>3</sup>Servicio de Genética.

Hospital Virgen del Camino.

Pamplona (Navarra).

**RESUMEN.** La enfermedad de Huntington se caracteriza por presentar síntomas motores, principalmente corea, cognitivos y conductuales. Las formas de inicio tardío debutan con síntomas motores y cognitivos. Presentamos un paciente de inicio tardío y atípico con deterioro cognitivo progresivo durante 4 años, sin síntomas motores y sin otros hallazgos que justifiquen la demencia. **Palabras clave:** enfermedad de Huntington, inicio tardío, deterioro cognitivo, demencia, neuropatología.

**ABSTRACT.** Huntington's disease is characterized by motor symptoms, cognitive decline and psychiatric disorders. Late-onset cases combine both motor and cognitive changes. We describe an atypical late-onset patient with progressive cognitive decline during 4 years as isolated symptomatology and with no other findings justifying his dementia. **Key words:** Huntington's disease, late-onset, cognitive decline, dementia, neuropathology.

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante que cursa fundamentalmente con corea, alteraciones conductuales y deterioro cognitivo y comienza a una edad media de entre los 35 y los 44 años. Las formas de presentación tardía (más de 50 años) representan el 25% de los casos, asemejándose clínicamente a los de presentación en la edad media, con deterioro cognitivo y síntomas motores en el 100% de los pacientes, principalmente corea, pero de evolución más lentamente progresiva y con menor incapacidad funcional<sup>1</sup>. Presentamos un caso de EH de inicio tardío con clínica atípica, que comenzó con un deterioro cognitivo progresivo severo de 4 años de evolución en ausencia de síntomas motores.

## Caso clínico

Varón de 70 años que acudió a consulta por fallos de memoria reciente, dificultad para evocar palabras y para tomar decisiones, así como cambios de carácter con tendencia a la obstinación e irritabilidad, de unos 4 años de evolución, carácter progresivo y con repercusión socio-familiar. No presentaba fallos de orientación temporal ni espacial. Como antecedentes personales destacaban hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, cardiopatía isquémica, hiperuricemia y síndrome de apneas obstructivas del sueño; y en los antecedentes familiares, padre fallecido con demencia. La exploración neurológica física fue normal y la analítica sanguínea no mostró alteraciones. La TAC craneal evidenció atrofia difusa córtico-subcortical. En la valoración cognitiva, la puntuación global de Mini Mental fue de 23/30 y mostró disminución en el rendimiento de funciones prefrontales, visuoespacial y visuoespaciales y en test de memoria (Tabla I). En una revisión a los 6 meses, presentaba leves movimientos coreicos axiales y distalmente en extremidades que la familia confirmó como de inicio reciente. Se realizó Resonancia Magnética (RM) cerebral que mostró atrofia difusa córtico-subcortical (Figura 1) y estudio genético por

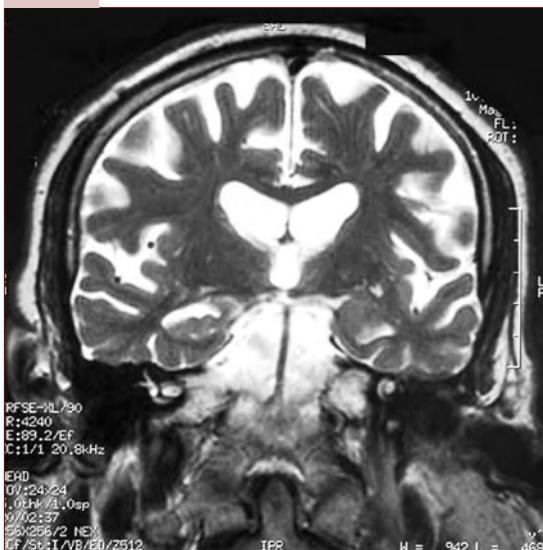
### Correspondencia

Itziar Gastón Zubimendi  
Hospital Virgen del Camino – C/ de Irunlarrea, 4, planta baja  
31008 Pamplona. Teléfono: 948 429 400  
E-mail: igastonz@cfnavarra.es

TABLA I Valoración neuropsicológica	
Memoria	Resultado (rango percentil)
RAVLT (Rey Auditive Verbal Learning Test)	
RAVT ( $\Sigma$ A1-A5)	21 (<P5) <sup>2</sup>
RAVT7	4 (P10) <sup>2</sup>
Función prefrontal	
Evocación categorial (animales, 1 minuto)	9 (P2) <sup>3</sup>
Evocación categorial (letra "p", 1 minuto)	3 (<P1) <sup>3</sup>
Clave de números	6 (<P1) <sup>4</sup>
Test de reloj*	2
Denominación visuoverbal D †	12
Denominación visuoverbal T ‡	34
Función visuoespacial y visuconstructiva	
Cubos de Wais D	0
Cubos de Wais T	0

\* Punto de corte: 6; † Valores estándar: media 14, DE 0.0; ‡Valor estándar: media 42, DE 0.0.

FIGURA 1



RM cerebral, coronal, potenciada en T2 que muestra atrofia córtico-subcortical difusa.

sospecha de EH que confirmó al paciente como portador de una expansión patológica de CAG en rango de baja penetrancia (37 repeticiones). Tras la emisión del diagnóstico, la familia pudo acceder al antecedente de una tía materna del paciente fallecida con EH.

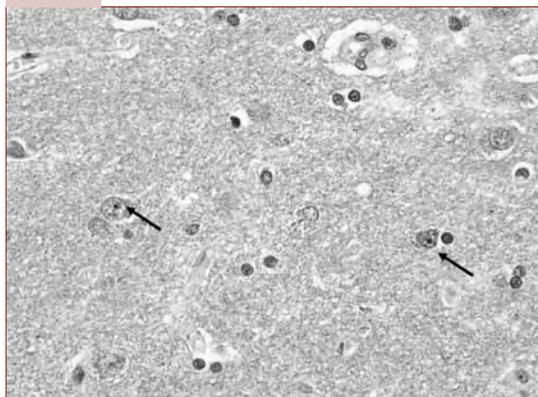
A los 4 años del diagnóstico, el paciente falleció con 75 años por neumonía aguda y la familia donó el cerebro al Banco de Tejidos Neurológicos del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. El estudio neuropatológico macroscópico mostró un cerebro sin atrofia significativa (peso 1.100 g) (Figura 2). A nivel microscópico se observó lige-

FIGURA 2



Macroscopía de núcleo estriado.

FIGURA 3



Microscopía: neuronas con inclusiones de ubiquitina intranucleares en estriado.

ra pérdida de neuronas y placas seniles en corteza cerebral; en ganglios basales, ligera pérdida de neuronas y astrogliosis en zona dorsal de estriado. En el estudio inmunohistoquímico se observaron inclusiones intranucleares ubiquitina+, redondeadas, en neuronas de núcleo estriado (Figura 3), corteza temporal, silviana, amígdala, hipocampo y sustancia negra; así mismo había aislados depósitos de proteína tau en forma de ovillos e hilillos en sistema límbico y placas seniles de  $\beta$ -amiloide difusas y maduras en corteza cerebral, hipocampo y amígdala. Estos hallazgos se corresponden con EH grado 1 de Vonsattel.

**Discusión**

En los casos previamente descritos de EH de presentación tardía, algunos pacientes presentan clínica cognitiva inicial, pero siempre acompañando a síntomas motores<sup>1,7</sup> y se afectan más las funciones visuoespaciales por comparación a las formas de inicio tempranas, donde la afectación predomina en funciones prefrontales<sup>8</sup>. Por otra parte, los estudios neuropsicológicos en pacientes portadores asintomáticos han mostrado resultados contradictorios<sup>9-11</sup>, en cuanto a la existencia de alteraciones cognitivas, momento en el que éstas pueden aparecer y su capacidad para predecir la conversión a pacientes sintomáticos.

El caso que presentamos es atípico en todos estos aspectos ya que presentó clínica cognitiva con afectación difusa y severa, tanto visuoespacial como prefrontal y mnésica. Pero aún más atípica fue la ausencia de síntomas motores hasta pasados 4 años, que como ya se ha comentado forman siempre parte de la clínica inicial en las formas tardías. El desconocimiento inicial de antecedentes familiares previos para EH, la ausencia de clínica motora y la ausencia de hallazgos radiológicos sugestivos en RM de esta enfermedad hizo que no se considerase la EH como posibilidad en el diagnóstico diferencial inicial de demencia subcortical. El estudio necrópsico confirmó los diagnósticos clínico y genético previos de EH. No se observaron cambios a nivel macroscópico típicos de la enfermedad, únicamente a nivel microscópico, fenómeno que ocurre hasta en un 5% de pacientes con EH y que corresponde al grado 1 de la clasificación neuropatológica de Vonsattel, en función de la severidad de afectación del núcleo estriado<sup>12</sup>. En nuestro caso, el bajo número de repeticiones CAG se correlaciona con menor intensidad de afectación

neuropatológica, tal y como ya ha sido descrito con anterioridad<sup>13</sup>. En cambio, también es conocido que el grado de atrofia del núcleo caudado se correlaciona con la severidad de la afectación cognitiva en EH<sup>14</sup>, pero en nuestro caso no fue así. Esto podría plantear la posibilidad de que el origen del deterioro cognitivo en este paciente fuese diferente a la EH. Sin embargo, otros hallazgos neuropatológicos objetivados, como los depósitos de proteína tau y placas seniles, no eran suficientes para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer<sup>15, 16</sup> y no se observaron otras lesiones neuropatológicas que justificasen la demencia que caracterizó la clínica de forma aislada y prolongada.

Otros casos descritos de inicio tardío atípico, imitando otras enfermedades neurológicas (hidrocefalia a presión normal, atrofia multisistema)<sup>17, 18</sup>, siempre han debutado con clínica motora. En un caso publicado con deterioro cognitivo severo previo a la corea, el debut no fue tardío y el número de repeticiones fue de 46 CAG; por tanto, probablemente con afectación neuropatológica más severa<sup>19</sup>.

Tras el estudio de este paciente, concluimos que a la dificultad del diagnóstico de EH tardía y sin antecedentes familiares hay que añadir la de una mayor heterogeneidad clínica inicial a la descrita previamente. Este caso demuestra que el deterioro cognitivo severo puede ser la única sintomatología clínica de EH de forma prolongada en formas de presentación tardía y de baja penetrancia y en ausencia de síntomas motores. Por lo tanto, ante un deterioro cognitivo de tipo subcortical debería incluirse la EH dentro del diagnóstico diferencial y debe insistirse en la encuesta sobre antecedentes familiares y en una exhaustiva evaluación física evolutiva que permita detectar precozmente síntomas motores.

**BIBLIOGRAFÍA**

<p>■ 1.- Myers RH, Sax DS, Schoenfeld M, Bird ED, Wolf PA, Vonsattel JP, et al. Late onset of Huntington's disease. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 1985; 48: 530-534.</p> <p>■ 2.- Burin DI, Ramenzoni V, Arizaga RL. Evaluación neuropsicológica del envejecimiento: normas según edad y nivel educacional. <i>Revista Neurológica Argentina</i> 2003; 28: 149-152.</p> <p>■ 3.- Peña-Casanova J, Cerullac N, Molinuelo JL, Ruiz E, Robles A, Barquero MS, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Fluency Tests. <i>Archives of Clinical Neuropsychology</i> 2009; 24: 395-411.</p>	<p>■ 4.- Peña-Casanova J, Quiñones-Ubeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana-Aparicio M, M Aguilar M, Badenes D, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Span, Visuospatial Span, Letter and Number Sequencing, Trail Making Test, and Symbol Digit Modalities Test. <i>Archives of Clinical Neuropsychology</i> 2009; 24: 321-341.</p> <p>■ 5.- Cacho J, García-García R, Arcaya J, Gay J, Guerreoperal AL, Gómez-Sánchez, et al. The clock drawing test in healthy elderly people. <i>Rev Neurol</i> 1996; 24: 1525-1528.</p> <p>■ 6.- Peña-Casanova J. Test Barcelona Revisado. Nor-</p>
---	---

- malidad, semiología y patología neuropsicológicas. 2ª ed. Barcelona: Masson; 2005.
- 7.- Lipe H, Bird T. Late onset Huntington Disease: Clinical and genetic characteristics of 34 cases. *J Neurol Sci* 2009; 276: 159-162.
  - 8.- Gómez-Tortosa E, del Barrio A, García Ruiz PJ, Sánchez Pernaute R, Benítez J, Barroso A, et al. Severity of Cognitive Impairment in Juvenile and Late-Onset Huntington Disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 835-843.
  - 9.- Giordani B, Berent S, Boivin MJ, Penney JB, Lehtinen S, Markel DS, et al. Longitudinal neuropsychological and genetic linkage analysis of persons at risk for Huntington's disease. *Arch Neurol* 1995; 52 (1): 59-64.
  - 10.- Hahn-Barma V, Deweer B, Durr A, et al. Are cognitive changes the first symptoms of Huntington's disease? A study of gene carriers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 172-177.
  - 11.- Paulsen JS, Zhao H, Stout JC, Brinkman RR, Guttman M, Ross CA, et al. and the Huntington Study Group. Clinical markers of early disease in persons near onset of Huntington's disease. *Neurology* 2001; 57: 658-662.
  - 12.- Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP Jr. Neuropathological Classification of Huntington's Disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985; 44: 559-577.
  - 13.- Penney JB, Vonsattel JP, MacDonald ME, Gusella JF, Myers RH. CAG repeat number governs the development rate of pathology in Huntington's disease. *Ann Neurol* 1997; 41: 689-692.
  - 14.- Aylward EH, Codori AM, Rosenblatt A, et al. Rate of caudate atrophy in presymptomatic and symptomatic stages of Huntington's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 552-560.
  - 15.- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-259.
  - 16.- The National Institute on Aging and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. Consensus Recommendations for the Post-mortem Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18 Suppl 4: 1-2.
  - 17.- Reuter I, Hu MTM, Andrews TC, Brooks DJ, Clough C, Chaudhuri KR. Late onset levodopa responsive Huntington's disease with minimal chorea masquerading as Parkinson plus syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 238-241.
  - 18.- Cooper DB, Ales G, Lang C, Clement P. Atypical Onset of Symptoms in Huntington Disease: Severe Cognitive Decline Preceding Chorea or Other Motor Manifestations. *Cog Behav Neurol* 2006; 19: 222-224.
  - 19.- Caserta M, Sullivan E, Late-Onset Huntington's Disease Masquerading as Normal Pressure Hydrocephalus. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009; 21:1.

# Comentarios bibliográficos

## ► Deterioro cognitivo... una casualidad en la enfermedad de Parkinson no tratada

Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G and The Norwegian ParkWest Study. *Neurology* 2009; 72: 1121-1126.

El deterioro cognitivo ligero (DCL) es frecuente en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y se asocia con un mayor riesgo de desarrollar demencia. Se han publicado escasos estudios sobre este tema, pero dos de ellos concluyen que el 36% y 24%, respectivamente, de los pacientes con EP inicial presentan deterioro cognitivo ligero. La mayoría de los estudios incluyen a pacientes que están en tratamiento con fármacos dopaminérgicos, lo que puede interferir en la interpretación de los resultados, ya que son fármacos que pueden influir en la cognición.

Se han propuesto definiciones de DCL en pacientes con EP, pero no existen todavía criterios definidos. Para explorar la frecuencia, riesgo relativo y perfil del DCL en pacientes con EP inicial que no estuvieran recibiendo tratamiento dopaminérgico, se estudió una cohorte grande y no seleccionada de pacientes con EP recién diagnosticados. Este estudio es parte del proyecto Norwegian ParkWest.

Se utilizó una estricta definición de DCL que se basó en la comparación con un grupo de controles de la misma área emparejados por edad y sexo.

### Método

Los pacientes, diagnosticados de EP entre el 1 de noviembre de 2004 y el 31 de agosto de 2006, fueron reclutados de cinco comarcas de Noruega. Se estudiaron 207 pacientes y 171 controles. 201 pacientes sin tratamiento y 6 lo habían suspendido 2 semanas antes. El diagnóstico de demencia asociada con EP se hizo según los criterios consensuados de 2007.

La valoración neuropsicológica fue llevada a cabo por una enfermera experta. Los pacientes que fueron incapaces de completar más de un test fueron excluidos. La memoria verbal se estudió con el *California verbal learning test II (CVLT-2)*, que consiste en que se leen al paciente 16 palabras en cinco ocasiones y tras cada una de ellas se le pide que diga las que recuerde.

Las habilidades visuoespaciales fueron estudiadas mediante los subtests de siluetas y cubos del *Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)*.

El test de las siluetas consiste en que el paciente tiene que identificar a 30 objetos que están rotados en diferentes grados desde el eje lateral. El test de los cubos consiste en que el paciente tiene que adivinar cuántos cubos hay en las 10 figuras que se le presentan.

Las funciones ejecutivas y atencionales se estudiaron mediante diferentes tests. En la fluencia verbal, el paciente tenía que decir el máximo número de nombres de animales en 1 minuto. La memoria de trabajo se estudió con la serie de 7s de 100 hacia abajo y el Stroop test, donde el paciente tiene: 1.- que leer el máximo número de palabras en 45 segundos, 2.- decir el color de las palabras y 3.- decir el color de la palabra. La suma de los puntos se utilizó como medida de la velocidad psicomotriz.

La presencia de depresión se estudió con el *Aasberg Depression Rating Scale (MADRS)*. Los pacientes que puntuaban más de 17 fueron excluidos. Estos tests cognitivos fueron divididos en tres dominios: 1) memoria (CVLT-2), 2) atención y funciones ejecutivas (serie de 7s, fluencia semántica verbal, suma de palabras del Stroop) y 3) función visuoespacial (VOSP siluetas). Los pacientes con DCL fueron clasificados como amnésicos (múltiples dominios), amnésicos (un dominio) no amnésicos (múltiples dominios) y no amnésicos (un dominio).

### Resultados

Se incluyeron 196 pacientes. Los pacientes tuvieron puntuaciones mayores en MADRS y IQ Code y menores en MMSE que los controles. Los pacientes presentaron alteración de todos los tests neuropsicológicos, excepto la serie de 7s y el test de las siluetas. 37 pacientes (18,9%) cumplían criterios de DCL. El riesgo relativo (RR) fue de 2,6 en pacientes mayores de 65 años frente a 1,5 en aquellos por debajo de los 65 años. Los pacientes con DCL tenían menor puntuación en el MMSE que aquellos que no tenían DCL, pero no había diferencias en edad, educación, sexo, severidad de la depresión, IQCode, UPDRS I, duración o severidad de los síntomas motores.

### Discusión

El principal hallazgo de este estudio es que en el momento del diagnóstico, los pacientes con EP tienen una probabilidad de padecer DCL dos veces mayor que las personas que no padecen EP. El 20% de los pacientes presentaban DCL. La mayoría presentaban DCL tipo no-amnésico, pero los pacientes

puntuaron menos que los controles en casi todos los tests neuropsicológicos.

Otros estudios muestran cifras mayores de DCL en pacientes con EP inicial. Las razones pueden ser que son estudios de pacientes que acuden al hospital, que el número y tipo de tests empleados es diferente y finalmente que la exclusión de pacientes con la definición utilizada de demencia en este estudio puede disminuir el número de DCL.

Es importante resaltar que en este estudio los pacientes no estaban tomando medicación dopaminérgica. Estos datos apoyan la idea de que la alteración cognitiva está presente en los pacientes con EP desde el diagnóstico. Las limitaciones de este estudio son el número reducido de tests cognitivos aplicados debido al diseño del estudio, que las funciones ejecutivas y atencionales fueron combinadas en un dominio y que los tests utilizados para medir la atención y la función visuoespacial no son los tests ideales.

► **El riesgo de juego patológico. Correlación con hallazgos en neuroimagen en pacientes tratados crónicamente con agonistas dopaminérgicos**

Able B, Hahlbrock R, Unrath A, Gron G, Kassubek J.  
*Brain* 2009; 132: 2396-2402.

El juego patológico es una complicación conocida de los agonistas dopaminérgicos (AD). Últimamente se ha constatado que este problema también puede ocurrir en pacientes con síndrome de piernas inquietas (SPI), tratados con dosis bajas de AD. Se ha comprobado que, en condiciones normales, una recompensa no esperada ante una tarea hace que aumente la señal en el estriado ventral, que forma parte del sistema mesolímbico. En caso de falta de obtención de recompensa, la señal disminuye.

Para comprobar qué sucede en el caso de tratamiento con AD, se estudiaron 12 mujeres con SPI, a las que se realizó una resonancia magnética funcional (RMf) con y sin tratamiento con AD. Se les aplicó una prueba de juego para comprobar el comportamiento de recompensa. Mientras que la señal en el estriado ventral fue la esperada cuando las pacientes no tenían medicación, al dar el fármaco la señal del estriado ventral no se correlacionaba con la obtención o no de recompensa.

Aunque ninguna de las pacientes presentaba juego patológico, se comprobó que el sistema mesolímbico muestra alteraciones incluso con dosis bajas de AD, y que esto se podría relacionar con los problemas de adicción al juego a los que pueden dar lugar estos fármacos.

► **Quejas cognitivas en la EP: relación con declinar cognitivo objetivo**

Dujardin, et al.  
*J Neurol* 2010; 257: 79-84.

El deterioro cognitivo es frecuente en la EP. Hay síntomas circunscritos desde el inicio y un 40% de pacientes desarrolla demencia en estadios avanzados. El riesgo de que una persona con EP desarrolle demencia es 6 veces mayor que el de la población general. El deterioro cognitivo y la demencia determinan la calidad de vida y son un factor de riesgo para otras alteraciones (alucinaciones, caídas, etc.). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa son moderadamente eficaces. Por todas estas razones, la detección del trastorno cognitivo en la EP es muy importante.

Sin embargo, la valoración neuropsicológica estándar es muy pesada, tanto para el paciente como para el explorador. Por este motivo, hacen falta medios de *screening*, pues los disponibles (como el Minimental) no son buenos. Existen cuestionarios de quejas cognitivas útiles para predecir demencia en ancianos, pero se desconoce su valor en la EP.

**Objetivo**

El objetivo de este trabajo fue doble. Por una parte, pretendía conocer la capacidad de una entrevista o cuestionario de quejas cognitivas (CQC) para detectar deterioro cognitivo (comprobado con tests neuropsicológicos estándar) en pacientes con EP. Por otra parte, pretendía conocer el perfil de pacientes con un CQC positivo frente a pacientes con CQC negativo. La CQC consiste en 10 preguntas sobre la situación cognitiva en los últimos 6 meses y es administrada por el sanitario (no por el cuidador) en el *on*. Un resultado superior a 3 indica la existencia de queja cognitiva.

**Metodología**

Para el objetivo 1 consistió en la administración del CQC a 180 pacientes consecutivos con probable EP y sin depresión. La existencia de deterioro se comprobó con el Mattis con un punto de corte 130. En aquellos pacientes con Mattis superior a 130 se valoraba si cumplían los criterios de demencia del DSM IV. La metodología para el objetivo 2 incluyó a un grupo de 50 pacientes con EP comparables en sus características demográficas con y sin CQC. Se les administró una extensa batería de tests de funciones cognitivas (Stroop, trail Making, Digit Span, recuerdo libre de palabras, etc.).

**Análisis de datos**

Se llevó a cabo mediante diferentes instrumentos estadísticos (ROC y AUC, sensibilidad y especificidad, coeficiente de regresión, regresión logística,

procedimiento de validación cruzada y MANOVA ( $p < 0.05$ ).

### Resultados

58 pacientes de 180 tenían un CQC score superior a 3. De ellos, 28 tenían un Mattis  $> 130$  y 26 estaban demenciados. De los 122 con un CQC score inferior a 3,31, tenían un Mattis  $> 130$  y 28 estaban demenciados. El poder discriminatorio del CQC fue bajo con un solapamiento considerable y con una sensibilidad baja y especificidad moderada. Este poder puede aumentarse si se analizan por separado la edad y los años de escolarización (a mayor edad y menor tiempo de escolarización, mayor poder del CQC). Por otra parte, no se encontraron diferencias entre los pacientes CQC positivos y negativos, salvo en que los pacientes con CQC positivo puntuaban más en la escala de depresión de Montgomery (si bien no llegaban a puntuar suficiente como para ser considerados pacientes deprimidos, pues era un criterio de exclusión).

### Conclusiones

La demencia y el deterioro cognitivo objetivo son más frecuentes en pacientes con  $CQC > 3$  y que, no obstante, el CQC no es un medio de *screening* válido por su baja sensibilidad que podría mejorar analizando edad y años de escolarización. Además, el perfil cognitivo de pacientes con y sin CQC es similar. Estos resultados podrían deberse a varios factores. Por un lado, el CQC está diseñado para el envejecimiento y la EA (demencia cortical) e incluye pocas cuestiones que midan el deterioro de funciones ejecutivas, atencionales o visuoespaciales, más características de la demencia asociada a la EP. Además, no se incluye información de los cuidadores y algunos pacientes estaban ya demenciados, con lo que es posible que no hayan notado nada nuevo en los últimos 6 meses o sean incapaces de valorarlo. En definitiva, hace falta un instrumento nuevo que refleje el deterioro disejecutivo, atencional y visuoespacial.

# Agenda

## OCTUBRE

- **The 7th World Stroke Congress**  
Ciudad: Seúl (Corea del Sur).  
Fecha: 13-16 octubre 2010.  
Más información: [www2.kenes.com/Stroke/Pages/Home.aspx](http://www2.kenes.com/Stroke/Pages/Home.aspx)
- **Treatment of Parkinson's Disease**  
Ciudad: São Paulo (Brasil).  
Fecha: 16 octubre 2010.  
Más información: [www.movementdisorders.org/education/live\\_activities.php](http://www.movementdisorders.org/education/live_activities.php)
- **Congreso Nacional de Alzheimer**  
Ciudad: Sevilla (España).  
Fecha: 21-23 octubre 2010.  
Más información: [www.congresonacionaldealzheimer.org](http://www.congresonacionaldealzheimer.org)
- **International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education**  
Ciudad: Zagreb (Croacia).  
Fecha: 21-24 octubre 2010.  
Más información: [www.docguide.com/crc.nsf/congresses/C65A1E-DEE3E004A28525764D003B0F58](http://www.docguide.com/crc.nsf/congresses/C65A1E-DEE3E004A28525764D003B0F58)
- **10º Congreso bianual de Neuroinmunología de la Sociedad Internacional de Neuroinmunología**  
Ciudad: Barcelona (España).  
Fecha: 26-30 octubre 2010.  
Más información: [www.isni2010.org](http://www.isni2010.org)
- **The 4th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)**  
Ciudad: Sitges, Barcelona (España).  
Fecha: 28-31 octubre 2010.  
Más información: <http://comtecmed.com/cony/2010>
- **New Therapies for Advanced Parkinson's Disease**  
Ciudad: Durham (USA).  
Fecha: 29 octubre 2010.  
Más información: [www.movementdisorders.org/education](http://www.movementdisorders.org/education)

## NOVIEMBRE

- **II Encuentro de Neurociencia y Neurología sobre Trastornos del Movimiento**  
Ciudad: Sevilla (España).  
Fecha: 5-6 noviembre 2010.  
Más información: [www.sen.es/pdf/2010/II\\_Encuentro\\_Programa\\_trastornos\\_moviemento2010.pdf](http://www.sen.es/pdf/2010/II_Encuentro_Programa_trastornos_moviemento2010.pdf)
- **LXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología**  
Ciudad: Barcelona (España).  
Fecha: 16-20 noviembre 2010.  
Más información: [www.sen.es/reunion2010/index.htm](http://www.sen.es/reunion2010/index.htm)
- **Society for Neuroscience (SfN) - 2010 Annual Meeting**  
Ciudad: San Diego (USA).  
Fecha: 13-17 noviembre 2010.  
Más información: [www.sfn.org/am2010](http://www.sfn.org/am2010)

## DICIEMBRE

- **Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology**  
Ciudad: Miami Beach (USA).  
Fecha: 5-9 diciembre 2010.  
Más información: [www.acnp.org/annualmeeting/default.aspx](http://www.acnp.org/annualmeeting/default.aspx)
- **Atypical Parkinsonian Syndromes**  
Ciudad: Olomouc (República Checa).  
Fecha: 9-10 diciembre 2010.  
Más información: [www.upol.cz](http://www.upol.cz)
- **Brainstem Society Meeting 2010**  
Ciudad: Londres (Reino Unido).  
Fecha: 9-10 diciembre 2010.  
Más información: [www.smi.auc.dk/bss](http://www.smi.auc.dk/bss)
- **Dopamine Transporter Imaging in Neurological Practice**  
Ciudad: París (Francia).  
Fecha: 10 diciembre 2010.  
Más información: [www.movementdisorders.org/education/](http://www.movementdisorders.org/education/)

- **7th International Congress on Mental Dysfunction & Other Non-motor Features in Parkinson's Disease**  
Ciudad: Barcelona (España).  
Fecha: 9-12 diciembre 2010.  
Más información: [www2.kenes.com/mdpd2010/pages/home.aspx](http://www2.kenes.com/mdpd2010/pages/home.aspx)
- **American Epilepsy Society Annual Meeting**  
Ciudad: San Antonio (USA).  
Fecha: 3-7 diciembre 2010.  
Más información: <http://www.aesnet.org/>

### ENERO

- **4th European Neurological Conference on Clinical Practices. Neurovascular and Neurodegenerative Diseases**  
Ciudad: Lisboa (Portugal).  
Fecha: 28-30 enero 2011.  
Más información: [www.paragon-conventions.net/enccp2011](http://www.paragon-conventions.net/enccp2011)

### FEBRERO

- **7th Annual Update Symposium Series on Clinical Neurology and Neurophysiology**  
Ciudad: Tel Aviv (Israel).  
Fecha: 21-22 febrero 2011.  
Más información: [www.neurophysiology-symposium.com](http://www.neurophysiology-symposium.com)
- **Biennial interdisciplinary conference of the brain injury and families / European Federation (BIF)**  
Ciudad: Viena (Austria).  
Fecha: 23-26 febrero 2011.  
Más información: <http://www.tbi-challenge.eu/>
- **Third International Symposium on Paediatric Movement Disorders**  
Ciudad: Barcelona (España).  
Fecha: 25-26 febrero 2011.  
Más información: <http://childmovdisorders.com/>

**ENVÍO DE MANUSCRITOS**

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

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

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

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

**SECCIONES DE LA REVISTA****REVISIONES:**

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

**ORIGINALES:**

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

**ORIGINALES BREVES (NOTAS CLÍNICAS):**

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

**CARTAS AL DIRECTOR:**

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

**OTRAS SECCIONES:**

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

**PRESENTACIÓN  
Y ESTRUCTURA  
DE LOS TRABAJOS**

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

**ESTRUCTURA:**

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

**PRIMERA PÁGINA:**

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

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

**RESUMEN CON PALABRAS CLAVE:**

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

**BIBLIOGRAFÍA:**

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

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

**ILUSTRACIONES:**

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

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

**ILUSTRACIONES DIGITALES:**

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

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

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Nitoman 25 mg comprimidos **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene 25 mg de tetrabenazina. Excipientes: Lactosa monohidrato (64 mg), almidón de maíz (33 mg). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimidos de color beige-amarillento, cilíndricos, biplanos, con borde biselado, ranurados y con la marca "CL25". **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1. Indicaciones terapéuticas:** Trastornos del movimiento asociados a Corea de Huntington. **4.2. Posología y forma de administración:** Los comprimidos se administran por vía oral. **Adultos:** Las dosis y forma de administración pueden ser variables por lo que se facilitan pautas orientativas. Se recomienda una dosis inicial de 25 mg tres veces al día. Esta dosis puede aumentarse cada 3 ó 4 días, a razón de 25 mg al día hasta un máximo de 200 mg/día o bien si se alcanza el límite de tolerancia marcado por efectos no deseados, cualquiera que sea la dosis. Si no se observa mejoría a la dosis máxima dentro de los siete días siguientes, es poco probable que el tratamiento sea beneficioso para el paciente, ni aumentando la dosis ni prolongando la duración del tratamiento. **Pacientes de edad avanzada:** No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada, si bien, se ha administrado Nitoman a pacientes de edad avanzada a dosis normales, sin efecto dañino aparente. **Pacientes con insuficiencia renal:** Si se administra tetrabenazina a pacientes con una función renal disminuida, se recomienda que el aumento gradual de la dosis de tetrabenazina sea lento. Además, puede ser necesaria una dosis diaria más baja. **Pacientes con insuficiencia hepática:** Si se administra tetrabenazina a pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda que el aumento gradual de la dosis de tetrabenazina sea lento. Además, puede ser necesaria una dosis diaria más baja. **Niños:** Nitoman no está recomendado para su uso en niños. **4.3. Contraindicaciones:** Este medicamento está contraindicado en los siguientes casos: Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes, pacientes con depresión que estén en tratamiento con inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa (IMAO) (ver sección 4.5), en asociación con levodopa o medicamentos dopaminérgicos anti-Parkinson (ver secciones 4.4 y 4.5), pacientes tratados con reserpina (ver sección 4.5), uso en niños. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Este medicamento debe emplearse con precaución en los siguientes casos: En pacientes con enfermedad de Parkinson, puede aumentar el riesgo de agravamiento de los síntomas de tipo parkinsoniano o de desarrollar un síndrome neuroléptico maligno. Por tanto, debe evaluarse el beneficio/riesgo cuando se prescriben neurolépticos antipsicóticos, incluyendo tetrabenazina, a estos pacientes. Se desaconseja la instauración del tratamiento con tetrabenazina en pacientes tratados con antidepressivos (ver secciones 4.3 y 4.5). Sin embargo, pueden emplearse fármacos antidepressivos para tratar la depresión inducida por la tetrabenazina (ver sección 4.8). El tratamiento con Nitoman debe retirarse gradualmente. La interrupción brusca del mismo podría inducir un síndrome neuroléptico maligno (SNM). Este síndrome también puede aparecer inmediatamente después de comenzar el tratamiento, tras aumentar la dosis o en caso de tratamientos prolongados. Las características clínicas, por lo general, incluyen hipertermia, síntomas extrapiramidales graves con rigidez muscular, disfunción autónoma y niveles de conciencia alterados. También pueden aparecer daños a nivel de músculo esquelético. Si se sospechase la existencia de SNM debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Nitoman e instaurar las medidas de soporte adecuadas. En caso de insuficiencia hepática, se puede reducir sustancialmente el metabolismo de primer paso de la tetrabenazina. Los ensayos clínicos en voluntarios sanos han mostrado que la tetrabenazina produce una ligera prolongación del QTc. Este efecto no fue clínicamente significativo y no hubo diferencia significativa en la duración del QT comparado con el nivel basal en pacientes tratados con tetrabenazina. Sin embargo, como con otros medicamentos de este grupo, se debe tener precaución cuando se administre tetrabenazina con otros medicamentos que incrementen el intervalo QTc, especialmente en ancianos, en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del QT, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia del corazón, 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,  $\alpha$ -DTBZ y  $\beta$ -DTBZ son sustratos del CYP2D6. Se debe tener precaución cuando se administre un inhibidor de CYP2D6 a un paciente que ya está recibiendo una dosis estable de tetrabenazina y se debe considerar la reducción de la dosis de tetrabenazina. Se debe tener precaución si se administra tetrabenazina concomitantemente con otros medicamentos que incrementen el intervalo QTc. **4.6. Embarazo y lactancia:** No existen datos suficientes sobre la utilización de tetrabenazina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos (ver sección 5.3). Nitoman no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. No hay datos sobre el paso de tetrabenazina a leche materna. No se recomienda el uso de Nitoman 25 mg durante la lactancia ya que no existen datos sobre la seguridad para el niño. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Nitoman sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe informar a los pacientes que Nitoman puede causar somnolencia y por tanto, afectar a su capacidad de realizar tareas específicas (conducir, utilizar maquinaria, etc) en un grado que dependerá de la dosis y de la susceptibilidad de cada individuo. **4.8. Reacciones adversas:** En un 45 % de los casos, las reacciones adversas que ocurren están relacionadas con la dosis. Las reacciones adversas incluyen somnolencia, depresión y parkinsonismo. Estas reacciones adversas generalmente desaparecen tan pronto como el tratamiento se interrumpe. Las reacciones adversas notificadas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (muy frecuentes:  $\geq$  1/10; frecuentes:  $\geq$  1/100 a  $<$  1/10; poco frecuente:  $\geq$  1/1.000 a  $<$  1/100; raras:  $\geq$  1/10.000 a  $<$  1/1.000; muy raras:  $\leq$  1/10.000; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)). Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Muy rara: leucopenia. Trastornos psiquiátricos: Muy frecuente: depresión. Frecuente: nerviosismo, ansiedad, confusión, insomnio. Frecuencia no conocida: desorientación, trastornos del sueño, inquietud nerviosa. Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: somnolencia, parkinsonismo (puede incluir problemas del equilibrio), temblor o exceso de salivación. Muy rara: síndrome neuroléptico maligno (SNM). Frecuencia no conocida: ataxia, acatisia, distonía, pérdida de memoria, mareo. Trastornos oculares: Muy raras: crisis oculogiras, fotofobia. Trastornos cardíacos: Frecuencia no conocida: bradicardia. Trastornos vasculares: Frecuencia no conocida: hipotensión postural, crisis hipertensivas. Trastornos gastrointestinales: Frecuencia no conocida: problemas con la deglución, náusea, vómito, dolor epigástrico, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca. Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo: Frecuencia no conocida: sudoración. Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Frecuencia no conocida: ciclo menstrual irregular. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuencia no conocida: fatiga, debilidad, hipotermia. En raras ocasiones, se ha descrito un síndrome neuroléptico maligno (SNM) asociado al tratamiento con tetrabenazina (ver sección 4.4). Durante el tratamiento con neurolépticos se han notificado alteraciones cardíacas incluyendo prolongación del QT y arritmias ventriculares (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación ventricular) que conllevan a una parada cardíaca o muerte súbita no explicada. **4.9. Sobredosis:** Los síntomas asociados a una sobredosis incluyen: náuseas, vómitos, diarrea, sudoración, somnolencia, hipotensión e hipotermia, confusión y alucinación. El tratamiento es sintomático. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** **5.1. Propiedades farmacodinámicas:** **Grupo farmacoterapéutico:** Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, código ATC: 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 la VMAT1. Los estudios han mostrado que la dihidrotetrabenazina, el principal metabolito de la tetrabenazina, tiene una afinidad similar y una selectividad más importante por la proteína VMAT2. Es probable que este metabolito sea el principal agente terapéutico. Atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa, preferentemente, a nivel del núcleo estriado. **5.2. Propiedades farmacocinéticas:** **Absorción:** Tetrabenazina se absorbe rápida y casi completamente a través del tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad oral es baja y muy variable, porque sufre mayoritariamente efecto primer paso hepático. La biodisponibilidad de su principal metabolito, dihidrotetrabenazina, es del 80 %. Tras la administración de dosis únicas de 12,5, a 50 mg de tetrabenazina, la concentración plasmática máxima aumenta de forma proporcional a la dosis, indicando una cinética lineal. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente a la hora y media. **Distribución:** Se une a proteínas entre el 83-85 %. El volumen de distribución es alto. Tras la administración normal no se ha observado que se produzca acumulación significativa. **Metabolismo:** Los metabolitos de tetrabenazina se forman a nivel hepático. Los datos in vitro han mostrado que la tetrabenazina se metaboliza principalmente vía CYP2D6. Se han encontrado nueve metabolitos en orina, 4 de ellos conjugados con ácido glucurónico. Los principales metabolitos de la tetrabenazina son  $\alpha$  y  $\beta$ -dihidrotetrabenazina, ambos son activos. El AUC de  $\alpha$ -dihidrotetrabenazina es 0,8-4,2 veces mayor (media de 2,9) que el AUC de  $\beta$ -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  $\alpha$ -dihidrotetrabenazina es, aproximadamente, 4-5 horas y de la  $\beta$ -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 tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology*. 1997;48:358-362.
2. Marshall FJ: Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. Et al for the Huntington Study Group. *Neurology* 2006; 66: 366-372.

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico. Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico. Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico. Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 2 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 10 cm<sup>2</sup> contiene 4,5 mg de rotigotina. *Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 4 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 20 cm<sup>2</sup> contiene 9,0 mg de rotigotina. *Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 6 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 30 cm<sup>2</sup> contiene 13,5 mg de rotigotina. *Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 8 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 40 cm<sup>2</sup> 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 fibrilatorias: 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 ergolínea de estos compuestos, se desconoce si otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergotamina también pueden producirlos. No se debe administrar neuroléptico como antiemético a pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos (ver también sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Se recomienda realizar una monitorización oftalmológica a intervalos periódicos, especialmente si aparecen problemas de visión. No se debe aplicar calor externo en la zona del parche (por ejemplo, luz solar excesiva, compresas calientes y otras fuentes de calor, como la sauna o un baño caliente). Pueden producirse reacciones cutáneas en el lugar de aplicación y normalmente son leves o moderadas. Se recomienda rotar el lugar de aplicación diariamente (p. ej., cambiar del lado derecho al lado izquierdo y de la parte superior del cuerpo a la inferior). Se debe evitar aplicar el parche en el mismo sitio antes de que hayan pasado 14 días desde la última aplicación en dicha zona. Se debe realizar un estudio del balance riesgo-beneficio de la administración de Neupro al paciente en los siguientes casos: si aparecen reacciones en el lugar de aplicación que duren más de varios días o que sean persistentes; si aumenta la intensidad de las reacciones o si la reacción cutánea se extiende fuera del lugar de aplicación. Si se produce un exantema cutáneo o irritación debido al parche transdérmico, se debe evitar la exposición a la luz solar directa hasta que desaparezca completamente. La exposición podría provocar cambios en la coloración cutánea. Se debe interrumpir el tratamiento con Neupro si se observa una reacción cutánea generalizada asociada al uso de este medicamento (p. ej., exantema alérgico de tipo eritematoso, macular o papular o prurito). La incidencia de algunas reacciones adversas dopaminérgicas, como alucinaciones, discinesia y edema periférico es, generalmente, mayor cuando se administra en combinación con L-dopa en pacientes con Parkinson, lo que debe ser tenido en cuenta cuando se prescriba rotigotina. En estudios clínicos en pacientes con Parkinson, las tasas específicas de 6 meses de edema periférico permanecieron alrededor del 4% durante todo el periodo de observación de hasta 36 meses. Neupro 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 metoclopramida disminuyen la eficacia de Neupro, por lo que debería evitarse su administración conjunta. Debido a los posibles efectos aditivos, se recomienda precaución durante el tratamiento concomitante de rotigotina junto con sedantes u otros depresores del SNC (sistema nervioso central) (p. ej., benzodiazepinas, antipsicóticos o antidepresivos) o junto con alcohol. La administración concomitante de L-dopa y carbidopa con rotigotina no afectó a la farmacocinética de rotigotina, y la administración de rotigotina tampoco afectó a la farmacocinética de L-dopa y carbidopa. La administración concomitante de domperidona con rotigotina no afectó a la farmacocinética de rotigotina. La administración concomitante de omeprazol (inhibidor del CYP2C19), a dosis de 40 mg/día, no afectó a la farmacocinética ni al metabolismo de rotigotina en voluntarios sanos. La administración de Neupro puede potenciar la reacción adversa dopaminérgica de L-dopa y provocar o exacerbar una discinesia preexistente, como se describe con otros agonistas dopaminérgicos. La administración concomitante de rotigotina (3 mg/24 h) con anticonceptivos orales, no afectó ni a la farmacodinamia ni a la farmacocinética de los anticonceptivos orales (0,03 mg etinilestradiol, 0,15 mg levonorgestrel). No se han estudiado las interacciones con otras formas hormonales anticonceptivas. **Embarazo y lactancia.** No hay datos adecuados acerca de la administración de Neupro a embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican efectos teratógenos ni en ratas ni en conejos, pero se ha observado toxicidad embrionaria en ratas y ratones a dosis tóxicas para la madre. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No se debe utilizar rotigotina durante el embarazo. Como rotigotina disminuye la secreción de prolactina en el ser humano, se espera que se produzca una inhibición de la lactancia. En los estudios con ratas se ha demostrado que rotigotina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se debe interrumpir la lactancia debido a la ausencia de datos en el ser humano. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Rotigotina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se debe informar a los pacientes en tratamiento con rotigotina que presenten somnolencia y/o episodios de inicio repentino del sueño que se abstengan de conducir o participar en actividades (p. ej., manejo de máquinas) en las que la reducción del estado de alerta pueda suponer un riesgo de lesión grave o muerte para ellos o para los demás, hasta que tales episodios de sueño recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido (ver también secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Reacciones adversas. Síndrome de Piernas Inquietas.** *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico.* A partir del análisis conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo, en los que se incluyeron un total de 748 pacientes tratados con Neupro y 214 pacientes tratados con placebo, se calculó que el 65,2% 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 <sup>a</sup> (incluyendo eritema, prurito, irritación, erupción, dermatitis vesículas, dolor, eczema, inflamación, hinchazón, decoloración, pápulas, excoriaciones, urticaria, hipersensibilidad), Problemas de astenia <sup>a</sup> (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

<sup>a</sup> 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, eczema, inflamación, hinchazón, decoloración, pápulas, excoriaciones, urticaria, hipersensibilidad)	Edema periférico, Problemas de astenia <sup>a</sup> (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		

<sup>a</sup> 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- $\alpha$ -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 Parkinson<sup>1</sup>



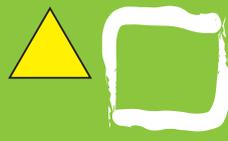
09:00  
Paseo por la mañana  
con el perro

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<sup>®</sup>

 **Neupro<sup>®</sup>**

rotigotina parche transdérmico

Mejores días, mejores noches

NEUPDI581010



1. Ficha Técnica Neupro.

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