

REVISTA ESPAÑOLA DE

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Volumen II – Número 9 – Diciembre de 2010

Evolución de la Torre de Hanoi en los pacientes parkinsonianos sometidos a estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico bilateral

Sonia González, Renée Ribacoba,
Esther Suárez San Martín, Carlos Salvador
*Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología.
Área de Neurociencias. Hospital Universitario Central de Oviedo.
Oviedo.*

¿Qué tratamiento es más seguro, en la enfermedad de Parkinson avanzada, desde el punto de vista de las complicaciones psiquiátricas?

E. Cebrián Pérez¹, J. C. Martínez Castrillo², M. C. Amigo Jorrín¹
¹*Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Pontevedra.
Área de Medicina Universidad de Vigo.*
²*Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal.
Madrid.*

La genética en las distonías ocupacionales en músicos. ¿Y si heredásemos la emoción?

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

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

AGENDA DE CONGRESOS



Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento



Sociedad Española de Neurología

EDITA:

Línea
de Comunicación

Por fin llega la tetrabenazina a España

Comportamiento
Emociones
Alimentarse
Hablar
Caminar
Moverse



Rompiendo Barreras

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

✿ Fármaco de primera elección en la reducción de la corea en pacientes con Enfermedad de Huntington⁽¹⁾

✿ Eficacia demostrada a largo plazo a más de 2 años⁽¹⁾

✿ Buen perfil de seguridad y tolerabilidad
con el ajuste de dosis adecuado⁽²⁾



Director

Luis Javier López del Val
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Comité editorial

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

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

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

Comité asesor

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

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

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

EDITA



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

REVISTA ESPAÑOLA DE TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Evolución de la Torre de Hanoi en los pacientes parkinsonianos sometidos a estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico bilateral

Sonia González, Renée Ribacoba,
Esther Suárez San Martín, Carlos Salvador

*Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología.
Área de Neurociencias. Hospital Universitario Central de Oviedo.
Oviedo.*

6

¿Qué tratamiento es más seguro, en la enfermedad de Parkinson avanzada, desde el punto de vista de las complicaciones psiquiátricas?

E. Cebrián Pérez¹, J. C. Martínez Castrillo², M. C. Amigo Jorrín¹

¹*Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Pontevedra.
Área de Medicina Universidad de Vigo.*

²*Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal.
Madrid.*

11

La genética en las distonías ocupacionales en músicos. ¿Y si heredásemos la emoción?

Pilar Sanz Cartagena

*Servicio de Neurología. Hospital de Mataró.
Mataró (Barcelona).*

15

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

19

AGENDA DE CONGRESOS

22

2011 será un año duro, pero lleno de proyectos

Luis Javier López del Val

Con toda seguridad, cuando lleguen a vuestros ojos estas líneas, la Navidad habrá pasado y ya habremos comenzado el nuevo año y con él la vorágine de actividades profesionales.

Nos espera un duro año 2011, no solo por la crisis que, sin duda alguna, también nos está afectando no solo en nuestros sueldos, sino en lo que respecta a la colaboración con la industria farmacéutica. Ya que desde siempre ha sido esta la que ha manejado la llave de la formación del residente y del neurólogo en general y... en estos momentos, la retirada es manifiesta, salvo honrosas excepciones.

Pero no quiero seguir hablando de cosas dolorosas, sino que lo que deseo es insuflar un poco de aire fresco y ganas en nuestras vidas. Tenemos por delante un duro (repito) año que comenzará en febrero con la reunión del Vº Seminario Canario de enfermedad de Parkinson, dirigido por el Dr. Tito Arbelo y, sin darnos cuenta, quince días después, estaremos de nuevo en la reconocida y excelente Reunión de Controversias en Madrid.

En los próximos números, intentaremos dar cumplida información de estos y otros acontecimientos que aparezcan como actividad del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la SEN.

Y no quiero dejar pasar esta oportunidad sin felicitar a mi buena amiga y destacada miembro del Grupo, la Dra. Mª Rosario Luquin Puido, por haber sido elegida, en la pasada reunión anual de la SEN en Barcelona, para llevar las riendas de nuestro Grupo de Estudio y trabajo en los próximos dos años. ¡Enhorabuena! Y desde estas líneas te brindamos nuestra ayuda y colaboración en todo lo que necesites.

Feliz año 2011 a todos vosotros.

Evolución de la Torre de Hanoi en los pacientes parkinsonianos sometidos a estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico bilateral

Sonia González, Renée Ribacoba,
Esther Suárez San Martín,
Carlos Salvador

Unidad de Trastornos del Movimiento.

Servicio de Neurología. Área de Neurociencias

Hospital Universitario Central de Oviedo.

Oviedo.

RESUMEN. En la enfermedad de Parkinson se han descrito diferencias discretas entre hombres y mujeres respecto a la afectación cognitiva. También se discute sobre el efecto de la estimulación cerebral profunda (ECP) en la cognición. Analizamos la memoria procedimental en 63 pacientes parkinsonianos antes y después de la ECP y no encontramos diferencias por edad o sexo entre ellos. La ECP no empeoró el rendimiento de la tarea.

Palabras clave: *enfermedad de Parkinson, estimulación cerebral profunda, núcleo subtalámico, funciones ejecutivas, memoria procedimental, Torre de Hanoi.*

ABSTRACT. Gender differences in cognition decline had been described in Parkinson's disease. Neuropsychological changes who had undergone on deep brain stimulation (DBS) in cognition are controversial. 63 PD patients who had undergone DBS were enrolled in this study We analysed the procedimental memory employing Tower of Hanoi before and after DBS. We have not found any differences by age or gender in both supposed. The task performance does not worsen after DBS. **Key words:** *Parkinson's disease, deep brain stimulation, subthalamic nucleus, executive functions, procedimental memory, Tower of Hanoi.*

La prueba de la Torre de Hanoi (TH) es un instrumento empleado tradicionalmente en el diagnóstico y evaluación de las funciones ejecutivas^{1, 2}, que exige predecir configuraciones intermedias resultantes de posibles movimientos considerando su implicación en la estrategia para evaluar su utilidad y obtener el objetivo final. Por ello, para su ejecución, es necesario planificar la tarea dirigiéndola al objetivo, y es imprescindible un buen nivel de atención y una memoria de trabajo íntegra. Asimismo, la capacidad de inhibición y resistencia a la fatiga son habilidades implícitas para el desarrollo correcto de esta prueba. Todas ellas, funciones ejecutivas que son específicas de los lóbulos prefrontales.

Tras la estimulación cerebral profunda (ECP) del núcleo subtalámico (NST) en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) se ha descrito una reducción leve en las funciones ejecutivas: parece que los pacientes con edad más elevada, dosis de L-dopa basales más altas y/o mayor afectación axial de la UPDRS motora basal tienen un riesgo más elevado de incrementar el empeoramiento de las funciones ejecutivas después de ECP-NST³. En estudios posteriores, la reducción en la fluencia verbal se perfiló como el dato más destacado de esta disfunción^{4, 5}. Sin embargo, otras funciones ejecutivas frontales, como la programación de secuencias, han sido poco estudiadas.

Por otra parte, son varios los estudios que han demostrado diferencias entre géneros en aspectos específicos del deterioro cognitivo que afecta a los pacientes parkinsonianos⁶. Nuestro objetivo es determinar si el procedimiento quirúrgico afecta las actividades procedimentales tras el primer año de ECP-NST y si existen diferencias por grupos de edad o de género en el rendimiento de la misma.

Correspondencia

Sonia González

Hospital Universitario Central de Oviedo
Servicio de Neurología. Área de Neurociencias
Calle Celestino Villamil, s/n. – 33006 Oviedo
E-mail: SoniaGG44@gmail.com

Agradecimientos: a la Unidad de Apoyo a la Investigación (CAIBER), y en especial al Dr. Pablo Martínez Cambor por la paciencia y dedicación que nos ha otorgado.

TABLA I Características de los pacientes							
	Género	N	Media	Desv. típica	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad inicio estudio	Hombres	33 (52,4%)	59,82	8,876	62,00	35	71
Edad inicio estudio	Mujeres	30 (47,6%)	62,23	7,133	62,50	46	73
	Total	63 (100%)	60,97	8,120	62,00	35	73
Años evolución pre ECP	Hombres	33	10,78	3,858	10,00	5	20
Años evolución pre ECP	Mujeres	30	12,77	5,563	12,00	5	31
	Total	63	11,74	4,825	11,00	5	31

Pacientes y método

Estudiamos el aprendizaje procedimental visuo-motor mediante el uso del problema de la TH en 63 pacientes con EP candidatos a ECP-NST elegidos al azar de nuestra base de datos (52% hombres) con una edad media en el momento del estudio de 61 años. El 50% de los pacientes tenían un tiempo de evolución de su enfermedad previo a la cirugía de 11 años. Los datos desglosados por grupos se especifican en la Tabla I.

La TH se realizó antes del proceso quirúrgico y repetimos la valoración a los seis meses y al año de la misma. Tras un entrenamiento del ejercicio con tres discos de tamaño decreciente, el paciente pasó a la torre de cuatro y realizó seis ensayos que fueron valorados en tiempo de ejecución y número de movimientos. Se consideró "acierto" cuando resolvió el problema en un tiempo inferior a cuatro minutos o a cuarenta movimientos. Todos los valores se obtuvieron "on" medicación / "on" estimulación.

Las variables continuas (tiempo, número de movimientos, edad y sexo) se describen mediante medias y desviaciones típicas. Las frecuencias absolutas y relativas fueron utilizadas para describir las variables categóricas. El test chi-2 fue utilizado para contrastar la relación entre variables categóricas; y el test de Student, para contrastar la influencia de los factores (sexo) y el efecto del tiempo (prueba pareada) sobre las medias de las variables continuas.

Resultados

Del análisis estadístico de nuestra muestra antes de la ECP del NST se desprende que inicialmente el 40% de los hombres y el 47% de las mujeres no consiguen realizar el primer ensayo de la tarea. Solamente 20 hombres (n=33) y 16 mujeres (n=30) aprenden las normas que deben manejar y utilizan las estrategias necesarias para ejecutar la tarea.

En el período prequirúrgico, el análisis estadístico por géneros (Figura 1 A) no demostró diferencias estadísticamente significativas al final de la prueba. Sin embargo, los 10 hombres que en el tercer intento consiguen superar el ejercicio parecen ser más rápidos y utilizan menos movimientos que las mujeres, ($P=0.007$ y 0.013 , respectivamente); además, su tiempo empeora progresivamente, e incluso uno de ellos fracasa al superar los 4 minutos. Entretanto, las mujeres mejoran el tiempo y el número de movimientos hasta el último intento, de manera que no se observan diferencias estadísticamente significativas en el número de éxitos obtenidos ($P=0.474$).

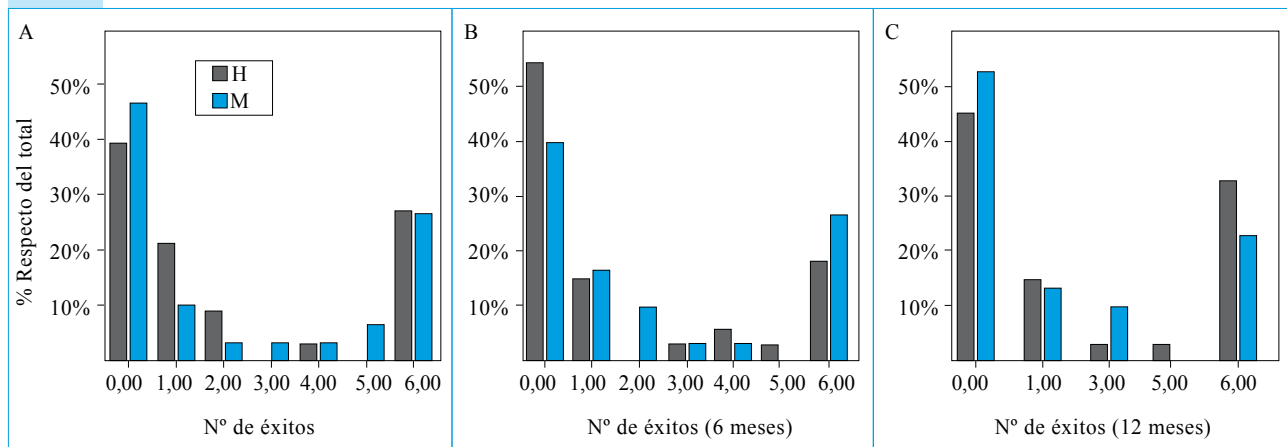
En general, parece que a los seis meses se empeora porque disminuye el número de éxitos en ambos géneros (Figura 1 B), pero al año se vuelve a recuperar el nivel inicial (Figura 1 C). El número de intentos positivos que se consiguen antes y después de la operación es similar y no hay diferencias estadísticamente significativas por géneros. Tampoco se observan variaciones en la muestra, ya que la mayoría de los individuos que antes de la operación hacían mal el ejercicio lo siguen haciendo mal (tanto en el ensayo 1 como en el 6) y los que la hacían bien conservan la habilidad previa.

Por grupos de edad tampoco hay diferencias, pero sin duda los de mayor edad son algo menos resolutivos (Tabla II).

Discusión

A pesar de que la EP es una enfermedad que afecta a la población masculina en una proporción 2:1 hay pocos trabajos que valoren si el proceso se ve influido por las diferencias entre sexos en la sintomatología motora-cognitiva, o en el curso de la enfermedad. Hasta la fecha parece claro que en los hombres hay mayor prevalencia de rigidez y de trastornos del sueño REM, y, por el contrario, en las mujeres, predominan las disquinesias y los síntomas depresivos, con un indi-

FIGURA 1



Evolución de la solución de la TH por géneros. A) Previo a la ECP-NST. De los 20 hombres que son capaces de resolver el problema al inicio, sólo 9 se mantienen al final. De las 16 mujeres, se mantienen 8. B) A los 6 meses de la ECP-NST, sólo 15 hombres hacen bien el primer intento y 6 consiguen con éxito el 6º, mientras que de las 18 mujeres, lo consiguen finalmente 8. C) A los 12 meses de la ECP-NST, de los 18 hombres que hacen el primer intento correctamente, sólo 11 se mantienen en el 6º. De las 14 mujeres que resuelven correctamente la primera ejecución, sólo se mantienen 7 al final.

TABLA II Evaluación de la TH por edad

Edad_estudio (agrupada)		N	Media	Desv. típica	Mediana	Mínimo	Máximo
<= 60	Pre	29	2,5517	2,55771	1,0000	,00	6,00
	Post1	29	2,0345	2,54225	1,0000	,00	6,00
	Post2	29	2,4828	2,86133	1,0000	,00	6,00
61+	Pre	34	1,9706	2,61099	,0000	,00	6,00
	Post1	34	1,8824	2,43416	1,0000	,00	6,00
	Post2	34	1,8235	2,44293	,5000	,00	6,00
Total	Pre	63	2,2381	2,58229	1,0000	,00	6,00
	Post1	63	1,9524	2,46543	1,0000	,00	6,00
	Post2	63	2,1270	2,64265	1,0000	,00	6,00

Haciendo un corte en los 60 años, no se observan diferencias significativas.

ce de calidad de vida más bajo que se iguala tras el procedimiento quirúrgico⁶.

Estamos habituados a escuchar aseveraciones sobre el peor rendimiento femenino en la ejecución visuoespacial. A este respecto, es curioso que Davidsdattir et al.⁷ hayan demostrado una interacción entre el lado en que se inicia la EP y el género: los hombres que inician el proceso en el lado izquierdo tienen mayor dificultad al estimar las relaciones espaciales que la mujeres con inicio izquierdo, pero no hay diferencias entre sexos cuando el inicio es derecho. También es conocido el hecho de que los pacientes con EP reconocen peor las expresiones faciales de

las emociones, y los hombres (a diferencia de las mujeres) tienen mayor dificultad para reconocer la expresión de miedo⁸. Los mismos autores⁹, en un análisis posterior, comparando controles sanos, concluyen que las mujeres tardan menos tiempo que los hombres en fijar las expresiones de miedo. Sin embargo, cuando comparó el tiempo de fijación entre géneros de pacientes parkinsonianos, no hubo diferencias entre ellos. De manera que, aparentemente, la EP, en algunos aspectos, se asocia a la desaparición de las diferencias básicas entre sexos.

En nuestra muestra no hay diferencias significativas por sexos en el número de éxitos conse-

guidos ($P=0.508$ a los 6 meses y $P=1.000$ al año). En general, los 10 hombres que alcanzan éxito al tercer intento son más rápidos y explícitos, pero su tiempo va empeorando, e incluso uno supera los 4 minutos quizás influido por el cansancio. Entretanto, las mujeres van mejorando de forma progresiva. Creemos que la muestra es demasiado pequeña para optar por una decisión al interpretar el resultado: ¿es el efecto del cansancio más marcado en los hombres? o ¿es que las mujeres se benefician más del aprendizaje?

En los estudios sobre el efecto de la ECP-NST sobre las funciones cognitivas, las conclusiones son variadas y, en ocasiones, contradictorias¹⁰⁻¹². La propia intervención quirúrgica, el manejo de los fármacos, los cambios de estimulación o la misma evolución de la enfermedad en el tiempo hacen difícil de valorar e interpretar los resultados postquirúrgicos. No obstante, parece existir un consenso en cuanto a que no hay afectación global de las mismas, y aunque se acepta que existe un empeoramiento de la fluidez verbal tras la ECP¹³, también es un hecho que este fenómeno depende de la frecuencia a que se mantenga la estimulación¹⁴; de hecho, a frecuencias de 130 Hz mejora la función motora y disminuye la fluencia verbal, pero a frecuencias de 10 Hz empeora la función motora y mejoran las tareas más selectivas de fluidez verbal. La memoria de trabajo, sin embargo, bajo estimulación, parece que depende de la asimetría de la enfermedad¹⁵. La ECP-NST, cuando actúa sobre el lado del cerebro más parkinsonizado, empeora más la memoria de trabajo, mejorando más la función motora y viceversa, sugiriendo que los circuitos especializados en las funciones motoras y cognitivas interactúan entre ellos aunque son fisiológicamente independientes.

En el caso de otras funciones ejecutivas, cuando el paciente es intervenido, la edad influye en los resultados, registrándose un empeoramiento de las mismas en pacientes mayores de 69 años, sobre todo por entretimiento de los procesos mentales¹⁶. En nuestro estudio, ningún paciente superó esa edad antes de la cirugía, y aunque la tendencia de los sujetos de más edad era a realizar peor la prueba, no hubo diferencias estadísticas significativas. En otro estudio¹⁷ bajo los efectos de la medicación y con los estimuladores funcionando no se encuentran cambios en las funciones ejecutivas.

La memoria procedimental es activada cuando el sujeto realiza la TH. Este tipo de memoria permite un aprendizaje elaborado a través de la ejecución de una tarea y se traduce en una mejora de los resultados o en la facilitación del acceso a ciertas informaciones ("saber hacer") que

se adquiere progresivamente a través de la repetición de la tarea. Todo ello dentro del recuerdo inconsciente, por ello la memoria procedimental posee un carácter más bien "implícito"¹⁸. La evaluación de este conocimiento se realiza sin que el sujeto tenga conciencia y la adquisición se juzga sin que lo sepa el individuo. Este aprendizaje puede manifestarse por la disminución de los tiempos de reacción o por una reducción de los errores durante la realización de una actividad. En nuestro trabajo objetivamos cómo los EP candidatos a cirugía sin diferencias entre sexos tienen importantes dificultades para solucionar el problema de la TH, resultando una tarea procedimental muy compleja y, por lo tanto, muy discriminativa de disfunción disejectiva en esta población. Tras la ECP del NST de 63 pacientes con EP, a los 12 meses no existen diferencias significativas en la ejecución de la TH en "on" estimulación / "on" medicación, lo cual sugiere que la vía afectada de base por la EP no se reestablece ni modifica tras la cirugía. Zangaglia *et al.*¹⁹, en un estudio a tres años, confirmaron que la ECP del NST parece ser relativamente segura desde el punto de vista cognitivo, y el empeoramiento de algunas de sus funciones disejectivas resultaron ser transitorias, recuperándose el perfil cognitivo al nivel basal en el primer año. Además, los resultados persistieron a los tres años.

Saint-Cyr *et al.*²⁰ sugieren que el aprendizaje procedimental cognitivo depende de las estrategias heurísticas a través de la acción de un circuito que comprende el neocórtex, la corteza prefrontal y áreas premotoras, y Fincham *et al.*²¹ han demostrado que la red frontoparietal y otras áreas están diferencialmente activadas. Estos circuitos probablemente están dañados en la EP de larga evolución antes de la cirugía y la ECP en el NST no parece tener control sobre los mismos. De hecho, esa disfunción ejecutiva podría ser un primer indicador de demencia incipiente, y el progresivo empeoramiento de estos pacientes en el futuro sería, por lo tanto, explicado como avance de enfermedad y no como resultado directo de la estimulación del NST.

En conclusión, la TH es una prueba de solución de problemas especialmente compleja para los pacientes con EP y, por lo tanto, posee un potencial discriminatorio importante de disfunción ejecutiva en esta población. Además, nuestros resultados confirman que el aprendizaje procedimental en EP, valorado con la TH, está claramente deteriorado en los pacientes prequirúrgicos y no sufre cambios a largo plazo tras la ECP del NST, y tampoco depende de la variable sexo para obtener diferencias en cuanto a su ejecución.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Arroyo-Anlló EM, Gil R, Rosier M, Barraquer Bordas LI. Aprendizajes procedimentales y enfermedades neurológicas. *Rev Neurol* 1999; 29: 246-267.
- 2.- Flores Lázaro JC, Ostrosky-Solis F, Lozano A. Batería de funciones frontales y ejecutivas. *Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 2008; 8: 141-150.
- 3.- Daniels C, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, Krause M, Tronnier V, et al. Risk factors for executive dysfunction after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25: 1583-1589.
- 4.- York MK, Dulay M, Macias A, et al. Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 789-795.
- 5.- Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 605-614.
- 6.- Miller N, Cronin-Golomb Alice and MA. Gender differences in Parkinson's disease: Clinical characteristics and cognition. *Mov Disord* 2010; Oct 5: (Epub ahead of print).
- 7.- Davidsdottir S, Cronin-Golomb A, Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vis Res* 2005; 45: 1285-1296.
- 8.- Clark US, Neagardar S, Cronin-Golomb A. Specific impairments in the recognition of emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2008; 46: 2300-2309.
- 9.- Clark US, Neagardar S, Cronin-Golomb A. Visual exploration of emotional facial expressions in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2010; 48: 1901-1913.
- 10.- Castro-García A, Sesar-Ignacio A, Ares-Pensado B, Relova-Quintero JL, Gelabert-González M, Rumbo RM, Noya-García M. Complicaciones psiquiátricas y cognitivas de la estimulación subtalámica en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*. 2006; 43 (4): 218-222.
- 11.- Hershey T, Revilla F, Wernle A, Schneider-Gibson P, Dowling J, Perlmutter JS. Stimulation of STN impairs aspects of cognitive control in PD. *Neurology* 2004; 62: 1110-1114.
- 12.- Witt K, Pulkowski U, Herzog J, Lorenz D, Hamel W, Deuschl G, Krack P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves cognitive flexibility by impairs response in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2004; 61: 697-700.
- 13.- Pillon B, Ardouin C, Damier P, Krack P, Houeto JL, Klinger H, et al. Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55: 411-418.
- 14.- Rivaud-Pechoux S, Vermench A, Gaymard B, Ploner Ch, Bejjani BP, Damier P, et al. Improvement of memory global saccade in parkinsonian patients by high frequency subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 381-384.
- 15.- Hershey T, Wu J, Weaver PM, Perantie DC, et al. Unilateral vs. bilateral STN DBS effects on working memory and motor function in Parkinson disease. *Experim Neurol* 2008; 210: 402-408.
- 16.- Saint-Cyr J, Trepanier L, Kumar R, et al. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123: 2091-2108.
- 17.- Gómez Eseban JC, Lezcano E, Molano A, et al. Efectos cognitivos de la estimulación cerebral profunda sobre el núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2003; 18 (3): 139-145.
- 18.- Cohen NJ, Squire LR. Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 1980; 210: 207-210.
- 19.- Zangaglia R, Pacchetti C, Pasotti C, et al. Deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson's disease: a three-year controlled study. *Mov Disord* 2009; 24 (11): 1621-1628.
- 20.- Saint-Cyr, Taylor A, Lang AE. Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain* 1988; 111: 941-959.
- 21.- Fincham JM, Carter CS, Veen V, et al. Neural mechanisms of planning: A computational analysis using event-related fMRI. *PNAS* 2002; 99; 5: 3346-3351.

¿Qué tratamiento es más seguro, en la enfermedad de Parkinson avanzada, desde el punto de vista de las complicaciones psiquiátricas?

E. Cebrián Pérez¹, J. C. Martínez Castrillo²,
M. C. Amigo Jorrín¹

¹Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Área de Medicina Universidad de Vigo.

²Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN. La estimulación cerebral profunda, la infusión enteral de levodopa y la infusión subcutánea de apomorfina son las tres opciones terapéuticas a considerar en la enfermedad de Parkinson avanzada resistente al tratamiento oral convencional. En este estudio se revisa la seguridad de estas tres técnicas en relación con los resultados desde el punto de vista de las complicaciones neuropsiquiátricas. A falta de estudios comparativos, parece que las infusiones de levodopa son más apropiadas en los enfermos con manifestaciones neuropsiquiátricas previas y que inducirían menos complicaciones neuropsiquiátricas.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, complicaciones neuropsiquiátricas, infusión subcutánea apomorfina, infusión enteral levodopa, estimulación cerebral profunda.

ABSTRACT. Deep brain stimulation, enteral infusion of levodopa and subcutaneous infusion of apomorphine are three treatment options to consider in advanced Parkinson's disease resistant to conventional oral treatment. We have examined the safety of these three techniques in relation to the results obtained from the point of view of the neuropsychiatric complications. The choice of one of them is based on clinical criteria. There are no comparative studies, but it should appear that infusions of levodopa are more appropriate in patients with previous neuropsychiatric manifestations, and also induce fewer neuropsychiatric complications.

Key words: Parkinson disease, neuropsychiatric complications, subcutaneous infusion apomorphine, enteral infusion levodopa, deep brain stimulation.

Las complicaciones neuropsiquiátricas son posiblemente las más discapacitantes en la enfermedad de Parkinson avanzada, y además son determinantes en la toma de decisiones en la planificación terapéutica. Sin embargo, hay muy pocos estudios que comparen la seguridad de estas tres técnicas en cuanto a la menor aparición de problemas neuropsiquiátricos relacionados con las mismas. La pregunta es pertinente porque, dado que las diferencias de eficacia entre las tres modalidades de tratamiento parecen ser pequeñas, debe empezar a plantearse que los estudios randomizados/controlados que se vayan a realizar en el futuro han de fijar muy prioritariamente dos puntos finales mal evaluados hasta ahora: la valoración adecuada de los efectos adversos de cada forma de tratamiento y del nivel de calidad de vida con cada uno de ellos.

Método

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica en PubMed sobre los términos estimulación cerebral profunda, infusión enteral de levodopa-duodopa, infusión, complicaciones neuropsiquiátricas.

Resultados

El único estudio con comparación sistemática de estas tres modalidades de tratamiento¹ está enfocado a valorar el nivel de eficacia de cada uno de ellos y el grado de repercusión sobre las actividades de la vida diaria, aunque también intenta una evaluación de efectos adversos. Se trata de un metanálisis que recoge 1.405 pacientes, cuyas características mayoritarias son: tener menos de 70 años, estar en estadio 3 o superior de la Escala de Hohen-Yahr y presentar un cuadro clínico con menos de 10 años de evolución. La media de seguimiento por paciente es de 55 semanas.

Entre los estudios considerados con grado de evidencia de Nivel 1, no existe ninguno en relación con infusión subcutánea de apomorfina. De los tres trabajos que merecen esta consideración, sólo uno², de los dos relacionados con estimulación cerebral profunda, reporta los datos

Correspondencia

Ernesto Cebrián Pérez

Av. de Eduardo Pondal, 4, 6º G – 36003 Pontevedra

E-mail: ernestocebrian@gmail.com

TABLA I Consideraciones previas a la planificación de estimulación cerebral profunda, infusión enteral de levodopa o infusión subcutánea de apomorfina

	Infusión apomorfina	Duodopa	ECP
Demencia ligera/moderada	x	+	-
Demencia severa	-	-	-
Psicosis	x	x	x
Depresión/ansiedad	+	+	-
Temblores resistentes	-	-	+
Falta de apoyo social	-	-	x
Paciente sin preferencia	+	x	-
Paciente c/ deseo de independencia	x	x	+

(-): contraindicación; (+): buen efecto; (x): posible riesgo asociado a esa situación clínica.

concretos de incidencia de alucinaciones y psicosis: 5% y 4%, respectivamente; aunque los tres estudios^{2,4} reportan el porcentaje de efectos adversos graves, sin especificación de ellos. Debe señalarse que el número total de enfermos incluido en esos estudios con mayor nivel de evidencia era 471, más de un tercio del total.

Entre los seis estudios considerados de Nivel 2 de evidencia, sólo el de García Ruiz y cols.⁵, en relación con infusión subcutánea de apomorfina, proporcionaba el dato de incidencia de alucinaciones: 18%, pero no recogía el porcentaje de efectos adversos graves. El trabajo de Frair⁶, sobre estimulación cerebral profunda, fija la incidencia de psicosis en el 2%, y el porcentaje de efectos adversos graves, sin especificación de ellos, en el 2% también. El otro estudio de infusión subcutánea de apomorfina⁷ no proporciona datos de incidencia de complicaciones psiquiátricas, ni de porcentaje de efectos adversos graves. De los otros tres estudios sobre estimulación cerebral profunda⁸⁻¹⁰, sólo Tir y Ory-Magne reportan el porcentaje de efectos adversos graves: 24% y 4%, respectivamente, sin especificación alguna. No había ningún estudio de nivel 2 de evidencia, en relación con la infusión intestinal de levodopa.

De los estudios considerados como Nivel 3 de evidencia, sólo el de Antonini¹¹, sobre infusión intestinal de levodopa, aportaba el dato de un 5% de incidencia de alucinaciones. En el otro estudio sobre estimulación cerebral profunda¹², no había ningún dato disponible de efectos adversos.

En relación a los cuatro estudios¹³⁻¹⁶ con Nivel 4 de evidencia y con el único de Nivel 5¹⁷, todos en relación con infusión duodenal de levodopa, no puede hacerse ninguna valoración, bien por falta de datos disponibles o por el reducido número de pacientes incluidos.

Llegados a este punto, en brazos de la medicina basada en evidencias, el siguiente paso debe ser la valoración de opiniones de expertos,

y muy específicamente, en relación con las publicaciones más recientes sobre cada una de las tres modalidades terapéuticas.

Respecto a estimulación cerebral profunda, T. Foltynie y M. I. Hariz¹⁸ acaban de publicar los resultados del tratamiento de casi mil pacientes con estimulación subtalámica y más de doscientos pacientes con estimulación del globo pálido interno. En relación con lo primero, reportan una incidencia media del 4,5% de alteración del humor (depresión, hipomanía), del 1% para alteración del control de impulsos y un 2% de alteraciones del sueño.

Un metanálisis¹⁹, también reciente, sobre la utilización de apomorfina en todas sus modalidades recoge cuatro publicaciones sobre infusión subcutánea y todas ellas reportan inexistencia de efectos adversos graves; aunque ninguna describe específicamente efecto adverso de índole neuropsiquiátrica.

El último trabajo del grupo de Upsala²⁰, en relación con infusión intestinal de levodopa, recoge 58 pacientes (número ya suficiente para minimizar la tasa de errores) y está hecho con las mismas consideraciones que a su trabajo anterior³, a pesar de un número reducido de pacientes, le valió consideración de evidencia de Nivel 1. En él, se reporta una disminución del porcentaje de incidencia de delirio y alucinaciones, en relación con la situación previa al tratamiento de infusión. Lo mismo reporta Egger¹² y Valldeoriola, en una reciente aportación²¹, apuntan que ello no debe considerarse un efecto directo del tratamiento, sino el reflejo de que la monoterapia con duodopa permite prescindir de la administración de otros fármacos que están -reconocidamente- asociados con la provocación de complicaciones psiquiátricas.

Por otra parte, Antonini y Odin²² señalan que, en relación con las complicaciones psicóticas, no hay "vía libre o prohibida" para ninguna de las tres modalidades de tratamiento, sino que existe posible riesgo asociado a esa condición clínica específica respecto a las tres terapias (Tabla I). En el estudio francés de Thobois y cols.²³, se estudia la aparición de apatía tras estimulación cerebral profunda de forma prospectiva en 63 pacientes que no presentaran ni depresión ni apatía antes del procedimiento. Treinta y cuatro pacientes desarrollan apatía (54%). Los pacientes con fluctuaciones no motoras neuropsiquiátricas tuvieron un mayor riesgo de desarrollar apatía y depresión como síntomas de deprivación dopaminérgica retardada. El síndrome hipodopaminérgico se relaciona con la degeneración de las proyecciones dopaminérgicas mesolímbicas. Los autores especulan que un tono dopaminérgico mesocortical bajo impul-

saría a estos pacientes a aumentar las tomas de medicación dopaminérgica para obtener ese tono basal perdido. Esto sensibilizaría al sistema dopaminérgico mesolímbico mediante una "upregulation" de receptores D3, que contribuirían a empeorar las fluctuaciones no motoras y a provocar un síndrome de disregulación dopaminérgica. Los autores proponen que estos pacientes con riesgo de desarrollar un SDRD con el tratamiento dopaminérgico tienen un mayor riesgo de desarrollar apatía (u otra clínica hipodopaminérgica) tras la reducción del tratamiento dopaminérgico que se hace tras una cirugía con buenos resultados. Habría que vigilar la aparición de apatía y depresión tras la cirugía y, si aparecieran, tratarlas con fármacos dopaminérgicos a fin de prevenir la depresión post-operatoria y el suicidio, la complicación más importante de STN DBS.

Discusión

La elección de una de estas tres modalidades de tratamiento sigue siendo un criterio clínico que

debe tomarse valorando conjuntamente:

- Preferencia del paciente.
- Edad.
- Características clínicas predominantes del parkinsonismo.
- Nivel de riesgo de la totalidad de efectos adversos posibles, en relación con cada modalidad de tratamiento.
- Conjunto de co-morbilidades a la enfermedad de Parkinson en cada paciente.

Y admitiendo que la simplificación de individualizar un solo efecto secundario es una entelequia intelectual, en el paciente con prominencia de complicaciones psiquiátricas, puede decirse que la infusión enteral de levodopa es el tratamiento más seguro en este momento. Lo mismo puede afirmarse en cuanto a la aparición de complicaciones neuropsiquiátricas, que, a falta de estudios comparativos, parecen menores en el grupo tratado con infusiones enterales de levodopa. En cualquier caso, se necesitan estudios comparativos que nos ayuden a tomar decisiones en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Clarke CE, Worth P, Grosset D, Stewart D. Systematic review of apomorphine infusion, levodopa infusion and deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism and related disorders* 2009; 15: 728-741.
- 2.- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Bolzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 896-908.
- 3.- Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Janson R, et al. Duodenal levodopa infusion vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216-223.
- 4.- Weaver FM, Follett K, Stern M, Kurt H, Harris C, Marks Jr WJ, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 63-73.
- 5.- García Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro García A, Alonso Frech F, Álvarez López M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord* 2008; 23: 1130-1136.
- 6.- Fraix V, Honeto JL, Lagrange C, Le Pen C, Kristowiak P, Guehl D, et al. Clinical and economic results of bilateral subthalamic nucleus stimulation in parkinsonian in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 Apr; 77 (4): 443-449.
- 7.- Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffmann M, Swinn L, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challengers. *Mov Disord* 2005; 20: 151-157.
- 8.- Tir M, Devos D, Blond S, Touzet G, Reins N, Duhamed A, et al. Exhaustive, one year follow-up of subthalamic nucleus deep brain stimulation in a large, single-center cohort of parkinsonian patients. *Neurosurgery* 2007; 61: 297-304.
- 9.- Derost PP, Outchane I, Morand D, Ulla M, Llorca PM, Barget M, et al. Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology* 2007; 68: 1345-1355.
- 10.- Dry-Magne F, Brefel-Courbon C, Simonetra-Moureaux M, Fabre N, Lotterie JA, Chaynes P, et al. Does ageing influence deep brain stimulation outcomes in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2007; 22: 1457-1463.
- 11.- Antonini A, Mancini F, Canesi M, Zangaglia R, Isaia IU, Manfredi L, et al. Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2008; 5: 244-246.
- 12.- Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Russ-

- mann A, Dengler R, et al. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and no-motor complications. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 151-156.
- 13.- Kurlan R, Rubin AJ, Miller C, Rivera-Calimlim L, Clarke A, Shoulson I. Duodenal delivery of levodopa for on-off fluctuations in Parkinsonism: preliminary observations. *Ann neurol* 1986; 120: 262-265.
 - 14.- Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease-long-term Experience. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 343-348.
 - 15.- Meiler B, Andrich J, Muller T. Rapid switch from oral antiparkinsonian combination drug therapy to duodenal levodopa infusion. *Mov Disord* 2008; 23: 145-146.
 - 16.- Devos D. Patient profile indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 993-1000.
 - 17.- Wolters E, Lees AJ, Volkman J, Van Laar T, Horestad A. Managing Parkinson's disease with continuous dopaminergic stimulation. *CNS Spectr* 2008; 13 (4 Suppl.7): 1-16.
 - 18.- Foltyne T, Hariz MI. Surgical management of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurher* 2010; 10: 903-914.
 - 19.- Gunzler SA. Apomorphine in the treatment of Parkinson disease and other movements disorders. *Expert Opin Pharmacoter* 2009; 10: 1027-1038.
 - 20.- Nyholm D, Lewander T, Johansson A, LeWitt PA, Lundqvist C, Aquilonius SM. Enteral Levodopa/Carbidopa Infusion in Advanced Parkinson Disease: Long-term exposure. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 63-73.
 - 21.- Valldeoriola F, Camara A. Infusion intraduodenal de levodopa. *Rev Neurol* 2010; 51: 41-48.
 - 22.- Antonini A, Odin P. Pros and cons of apomorphine and L-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009; 15S: S97-S100.
 - 23.- Thobois S, Ardouin C, Lhomée E, et al. Non-dopaminergic withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 2010; 133: 1111-1127.

La genética en las distonías ocupacionales en músicos. ¿Y si heredásemos la emoción?

Pilar Sanz Cartagena

Servicio de Neurología. Hospital de Mataró.
Mataró (Barcelona).

RESUMEN. La distonía ocupacional en los músicos representa un paradigma de gran interés para el conocimiento del componente genético y ambiental de la distonía focal en general. La asociación con otros trastornos del movimiento en familias de afectos o de otras patologías neurológicas o afectivas en los pacientes permite puntos de vista novedosos sobre estas distonías.

Palabras clave: distonía en músicos, genética, factores psicológicos.

ABSTRACT. Musician's dystonia is a very interesting tool for understanding of genetical and environmental implication in focal dystonia. Association of movement disorders other than dystonia in families of index patients or neurologic and affective disorders in patients suggest us a new sight on focal dystonia.

Key words: musicians dystonia, genetics, psychological triggers

Si la distonía ocupacional en los músicos aporta muchos elementos de interés para profundizar en el conocimiento de la distonía en general, el conocimiento de un sustrato genético y el intento de establecer una relación con los aspectos clínicos más relevantes previos al inicio de la clínica motora podría aportarnos otro punto de vista sobre esta patología.

La distonía ocupacional afecta aproximadamente al 1% de los músicos profesionales¹. En la población general, la distonía focal de cualquier tipo puede afectar alrededor de 29,5/100.000 en los EEUU². La frecuencia de esta patología en músicos es significativamente más frecuente que en cualquier otra profesión, por lo que sería razonable valorar la implicación en una frecuencia tan alta de otros factores no puramente motores, relacionados con la actividad musical en mayor medida que en otras profesiones que también se caracterizan por movimientos muy especializados y presentan menor frecuencia de distonías.

La aparición de la distonía ocupacional en cualquier actividad se ha relacionado con la repetición intensiva y extensiva de gestos motores asociados a una tarea específica. Disponemos de evidencia en primates³, en los que la repetición de un acto motor generaba un patrón de movimiento aberrante asimilable a la distonía ocupacional con una alteración de la discriminación de los movimientos de los dedos.

Muchos de los estudios neurofisiológicos o de neuroimagen funcional desarrollados en pacientes con distonía ocupacional relacionan la repetición del acto motor con modificaciones en respuestas inhibitorias o representaciones corticales¹.

Sin embargo, algunos de esos estudios neurofisiológicos establecen diferencias en los patrones identificables en la distonía del escribiente frente a la distonía en músicos⁴ o en su respuesta a técnicas de rehabilitación, sugiriendo que podrían tener sustratos neurofisiológicos diferentes.

Otra característica interesante de la distonía de los músicos es su edad de presentación, sobre los 37 años, por debajo de la edad esperable en otras distonías ocupacionales y su mayor frecuencia en hombres, a pesar de ser mujeres la mayor parte de instrumentalistas en muchas orquestas¹.

Correspondencia

Pilar Sanz Cartagena

Servicio de Neurología – Hospital de Mataró – Carretera de Cirera, s/n
08304 Mataró (Barcelona) – Teléfono: 937 417 700
E-mail: 26523msc@comb.cat

Etiología

En el punto de conocimiento actual, la distonía en los músicos parece tener una base multifactorial con implicaciones genéticas y ambientales. Parece común la reducción de la inhibición motora tanto a nivel cortical como subcortical o espinal, la reducción de la percepción e integración sensitiva y la alteración de la integración sensitivo-motora⁵. Todas esas alteraciones podrían explicarse como plasticidad neuronal alterada, sugerida por múltiples evidencias clínicas y neurofisiológicas.

La genética en la distonía de los músicos

De forma similar a las distonías generalizadas, sobre todo entre familias judías Ashkenazis, estudios genealógicos sugieren un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta en pacientes con distonía focal⁷. En un trabajo evaluando la presencia de casos familiares entre 488 pacientes con distonía focal, un 18% reconocieron historia familiar en la entrevista, si bien la exploración de 29 familiares de un caso que la negó permitió detectar siete casos más en la familia, afectos de diferentes tipos de distonía focal. Esta familia permitió establecer el primer *linkage* de la distonía focal de inicio en el adulto en el cromosoma 18⁷. En el estudio original ya se puso de manifiesto que, dentro de cada familia, la forma clínica de la distonía focal puede variar y que la exploración puso de manifiesto también casos familiares en 10 de 13 familias que los negaron inicialmente. Probablemente, muchos casos de distonías focales leves no son adecuadamente interpretados por las familias, pero también es bien conocido el infradiagnóstico de las distonías focales en general, lo que podría justificar la percepción de escasa relación familiar, que vino a poner en entredicho este trabajo.

Si en la distonía focal, a pesar de ser la forma de distonía más frecuente, no disponemos de muchos datos sobre su componente genético, en la distonía focal del músico son escasísimos los trabajos que establezcan una relación familiar. Alrededor de un 10% de afectados refieren historia familiar⁸.

En 2006, el equipo del Centro de fisiología de la música de Hanover publicó un estudio de tres familias cuyos casos índice eran un pianista y dos guitarristas con dos o tres familiares de primer grado afectos por otros tipos de distonía, sobre todo espasmo del escribiente⁹. La posibilidad de un desencadenante, el aumento de práctica mayoritariamente, se pudo identificar en la mitad de los casos.

La forma de transmisión fue compatible con herencia autosómica dominante, si bien los familiares no habían relacionado su distonía con la clínica del músico.

Familiares de los casos índice, también músicos profesionales, presentaban rampa del escribiente, sin ninguna clínica mientras tocaban el piano. Uno de los casos sí presentaba, además, clínica distónica discreta mientras escribía.

La presencia en la misma familia de casos de distonía focal de la extremidad superior en forma de rampa del escribiente o de distonía del músico, tras las publicaciones comentadas que inciden en las diferencias fisopatológicas entre ambas entidades, plantean el carácter secundario de éstas, ya que parecen tratarse de una misma entidad de fenotipo variable.

No parece fácil en este momento establecer el papel de factores genéticos y ambientales en esta entidad.

De veintiocho familias con casos índice, catorce con historia familiar reconocida, utilizando la Beth Israel modificada como instrumento de *screening* y registro vídeo de todos los participantes que fueron positivos en el *screening* para establecer un diagnóstico, se detectaron cinco casos en familias no detectadas por entrevista, observándose entre todos los familiares 27 casos de distonías de otro tipo y 23 casos de otros trastornos del movimiento. De nuevo, muchos de los familiares finalmente diagnosticados de distonía no habían consultado ni relacionado su clínica con la del paciente guía, por lo que es razonable pensar que algunos de los familiares *screening* telefónico negativos podrían ser sintomáticos.

No se detectaron diferencias en cuanto a la presencia de precipitantes ambientales potenciales, tanto físicos como traumas, *overuse* o aumento significativo reciente de horas dedicadas a la actividad, como emocionales por estrés entre los casos y los familiares no afectos¹⁰.

A la luz de lo comentado, parece claro que las distonías focales comparten un sustrato genético con posiblemente escasa relación con las alteraciones neurofisiológicas relacionadas hasta la actualidad con los diferentes fenómenos distónicos, con un patrón autosómico dominante con penetrancia incompleta y qué factores ambientales, no únicamente motores, contribuyen a su expresión clínica.

Glenn Gould. El "alma" en las manos

Si la música ha dado personajes extraordinariamente atractivos por su creatividad, sensibilidad, capacidad de emocionar, no es menos cierto que muchos de ellos han generado muchas páginas

de descripciones de posibles patologías neurológicas o psiquiátricas.

Glenn Gould es uno de los grandes pianistas del siglo XX. Aún hoy, muchos aficionados siguen teniéndole como referencia en ese magnífico equipo espiritual que formó con Bach, esas "cinco manos" transmitiendo sentimientos. También es uno de los pianistas con más diagnósticos neurológicos atribuidos del pasado siglo. Desde el Asperger hasta la distonía focal. Incluida su muerte, por un ictus.

Aprendió a tocar con un profesor que favoreció su extraña postura en flexión del tronco, aunque quizá no fuese más que una adaptación a su necesidad de adoptar posturas abigarradas para controlar el movimiento de sus manos.

Una vida nada fácil¹¹, la interrupción de sus conciertos, la reaparición únicamente en grabaciones y la degradación de sus interpretaciones con los años son un ejemplo de lo que algunas patologías pueden implicar en una actividad artística como la música.

Su litigio contra *Steinberg and son* por las "secuelas" del saludo con un golpe en el hombro de un técnico jefe de esa casa, con cuyos pianos quiso identificarse, es un rasgo más de su genio.

Es una de las figuras en las que resulta difícil separar su personalidad, su búsqueda de la perfección, su enorme capacidad de emocionar y la evolución de sus patologías y de su carrera profesional. Una referencia pues, al plantearse la posible base afectiva de algunos músicos con distonía.

Factores psicológicos y distonía focal en los músicos

La relación de la distonía ocupacional con posibles factores afectivos, destacada en muchas descripciones iniciales, pasó a un segundo término al establecerse que no parecía haber una mayor incidencia de patología psiquiátrica en estos pacientes¹².

A pesar de ello, es razonable pensar que profesiones que requieren cierto grado de "virtuosismo" sean desarrolladas con mayor frecuencia

por personas con algunos rasgos de la personalidad más acentuados, que les permitan alcanzar ese grado de especialización.

En 2009, Altenmüller y Jabusch se plantearon los posibles factores psicológicos desencadenantes de la distonía focal en músicos en el "Estudio Hannover"⁵, basándose en múltiples estudios previos que incidían en rasgos psicológicos determinados en pacientes con distonías focales y apoyando la disfunción de los circuitos dorsolaterales, orbitofrontales y frontoestriales.

Compararon músicos con distonía con músicos sanos o con síndromes de dolor crónico con la hipótesis de que los músicos con distonía presentaban con mayor frecuencia fobias sociales o fobias específicas y tenían tendencias más perfeccionistas que los otros dos grupos y que estos rasgos estaban presentes antes del inicio de la distonía.

Los músicos con distonía focal presentaban fobias sociales y específicas previas al inicio de su patología significativamente más frecuentes, así como rangos superiores en escalas de perfeccionismo.

Proponen que la presentación de un movimiento incorrecto de causa desconocida en personas con mayor tendencia a la ansiedad y al perfeccionismo puede desencadenar una cascada emocional que induzca la consolidación de la memoria motora, a través de la activación noradrenérgica de la amígdala basolateral.

La corteza motora primaria, localización esencial de las secuenciaciones motoras digitales, recibe proyecciones de la amígdala basolateral, lo que podría contribuir a la fijación de la memoria motora de los movimientos distónicos.

En cualquier caso, esta posibilidad no parece explicar más que un factor posible más para la presentación de la distonía focal en profesionales con unos rasgos psicológicos determinados, pero abre una ventana más para admirar un paisaje en el que todavía tenemos muchos rincones oscuros y en el que, sin duda, la actividad motora especializada se relaciona con múltiples y complejos factores emocionales.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Jankovic J, Ashoori A. Movement disorders in musicians. *Mov Dis* 2008; 23 (14): 1957-1965.
- 2.- Nutt JG, Muentner MD, Melton LJ, Aronson A, Kurland LT. Epidemiology of dystonia in Rochester, Minnesota. *Adv Neurol* 1988; 50: 361-365.
- 3.- Byl NN, Nagajaran S, McKenzie AL. Effect of sensory discrimination training on structure and function in patient with focal hand dystonia: a case series. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 1505-1514.
- 4.- Rosenkranz K, Williamon A, Butler K, Cordivari C, Lees AJ, Rothwell JC. Pathophysiological differences between musician's dystonia and writer's cramp. *Brain* 2005; 128: 918-931.
- 5.- Altenmüller E, Jabusch HC. Focal hand dystonia in

- musicians: phenomenology, etiology, and psychological trigger factors. *J Hand Ther* 2009 Apr-Jun; 22 (2): 144-154.
- 6.- Leube B, Kessler KR. Frequency of familial inheritance among 488 index patients with idiopathic focal dystonia and clinical variability in a large family. *Mov Dis* 1997; 12(6):1000-1006.
 - 7.- Leube B, Rudnicki D, Ratzlaff T, Kessler KR, Bencke R, Auburger G. Idiopathic focal dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a German family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distribution. *Hum mol genet* 1996; 5: 1673-1677.
 - 8.- Altenmüller E. Focal dystonia: advances in brain imaging and understanding of fine motor control in musicians. *Hand Clin* 2003; 19: 523-538.
 - 9.- Schmidt A, Jabusch C, Altenmüller E, Hagenah J, Brüggemann N, et al. Dominantly transmitted focal dystonia in families of patients with musicians cramp. *Neurology* 2006; 67: 691-693.
 - 10.- Schmidt A, Jabusch C, Altenmüller E, Hagenah J, Brüggemann N, et al. Etiology of musician's dystonia. Familial or environmental? *Neurology* 2009; 72: 1248-1254.
 - 11.- Thomas Bernhard. El Malogrado. Ed. Alfaguara. 1983.
 - 12.- Sheehy MP, Marsden CD. Writer's cramp-A focal dystonia. *Brain* 1982; 105: 461-480.

Comentarios bibliográficos

La estimulación del núcleo subtalámico afecta al reconocimiento de miedo y tristeza en la enfermedad de Parkinson

Péron J, Biseul I, Leray E, et al.

Neuropsychology 2010; 24 (1): 1-8.

Introducción

El núcleo subtalámico (NST) está interconectado con el sistema límbico y podría desempeñar un papel en el procesamiento de la información emocional. Estudios previos de este y otros grupos han mostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) intervenidos mediante estimulación cerebral profunda del NST (ECP-NST) experimentan un deterioro en el reconocimiento de emociones faciales (REF), especialmente las referidas a estados emocionales negativos.

Material y métodos

Para caracterizar mejor este hecho, los autores estudiaron el REF en tres grupos de sujetos: 24 pacientes con EP intervenidos mediante ECP-NST bilateral, 20 pacientes con EP que también eran candidatos quirúrgicos, pero que fueron tratados con infusión subcutánea de apomorfina y 30 controles sanos de edad similar. La prueba de REF consistió en la presentación aleatoria de 55 fotografías de caras que expresaban distintas emociones (felicidad, tristeza, miedo, sorpresa, asco, enfado o neutralidad) y que el paciente debía identificar verbalmente a partir de esta lista. Los dos grupos con EP fueron estudiados extensamente desde el punto de vista clínico y neuropsicológico, incluyendo la prueba de REF, 3 meses antes y 3 meses después de la intervención terapéutica.

Resultados

Ambos grupos no diferían significativamente en las principales variables clínicas y neuropsicológicas basales. A diferencia del grupo tratado con apomorfina, el grupo quirúrgico experimentó un empeoramiento significativo en la prueba de REF a los 3 meses, afectando selectivamente a la identificación de caras que expresaban miedo y tristeza. Los autores concluyen que esta alteración del procesamiento emocional no es debida a la propia evolución de la EP ni parece relacionada con los cambios de medicación, postulando la implicación funcional de la porción límbica (medial) del NST en relación con la ECP.

Sin embargo, distintas limitaciones impiden ex-

traer conclusiones definitivas sobre el origen de esta alteración. Por una parte, el papel de la reducción de la medicación dopaminérgica no ha sido definitivamente excluido. Por otra, no es posible determinar si se trata de un efecto inducido por la estimulación eléctrica (no se ha estudiado la correlación con la posición del contacto activo, ni en situación "off-estimulación") o por el contrario es una consecuencia más inespecífica de la cirugía.

La seguridad vial en los conductores con enfermedad de Parkinson

Uc EY, Rizzo M, Johnson AM, Dastrup E, Anderson SW, Dawson JD.

Neurology 2009; 73: 2112 -2119.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo del envejecimiento incapacitante y relativamente común (0,3% en la población general y 3% en los mayores de 65 años) que produce disfunciones visuales, motoras y cognitivas. En Norteamérica se prevé que el número de conductores mayores aumente 5 veces desde 1986 a 2028, aumentando potencialmente el número de conductores parkinsonianos, lo que plantea desafíos para los estamentos sanitarios acerca de su capacidad para conducir. Existen muy pocos datos epidemiológicos concluyentes acerca del riesgo de accidentes en los conductores parkinsonianos. Sin embargo, la EP parece asociarse a un declive del rendimiento en la conducción y un aumento del número de accidentes, especialmente en aquellos con mayor disfunción cognitiva y motora y excesiva somnolencia diurna. Si bien, ni los propios enfermos ni sus neurólogos son capaces de evaluar de manera fiable su capacidad para conducir.

Material y métodos

Este estudio pretende evaluar la seguridad vial en los conductores con EP y, al mismo tiempo, encontrar predictores de la misma. Para ello, un grupo de enfermos con EP (n=84; edad = $67,3 \pm 7,8$; Hoehn-Yahr mediano estadio II) con permiso de conducir vigente y un grupo control de ancianos sin enfermedad neurológica (n=182; edad $67,6 \pm 7,5$) fueron sometidos, por una parte, a un estudio neuropsicológico y neurológico para evaluar sus funciones cognitivas, visual y motora y, por otra, a un examen de conducir en un vehículo normalizado a

través de una ruta previamente trazada y estandarizada que incluía trayectos urbanos y rurales. Todos ellos tenían una experiencia mínima conduciendo de 10 años. Las infracciones viarias cometidas fueron juzgadas por un monitor de autoescuela experto (diferente de la persona que exploraba neurológica y neuropsicológicamente a los participantes) a partir de las imágenes recogidas por 4 cámaras situadas en diferentes ángulos del coche.

Resultados

Mostraron que los conductores con EP cometieron más infracciones viarias totales que los controles (controles $41,6 \pm 14,6$ vs $32,9 \pm 12,3$; $p < 0.0001$). Un 77,4% de los conductores parkinsonianos cometieron más infracciones que la mediana de las infracciones totales cometidas por los controles (EP = 39,5; controles 31,0). La invasión del carril contrario fue el error más común en ambos grupos. Las diferencias de grupo en alguna categoría de error fueron insignificantes una vez que se realizaron ajustes estadísticos por demografía y familiaridad con la ruta trazada. En cuanto a los test neuropsicológicos y neurológicos, el grupo con EP tuvo peores resultados en las pruebas motoras, cognitivas y visuales. La edad avanzada y el peor rendimiento en los test de cognitivos y visuales (agudeza visual, contraste visual, capacidad visuoespacial, memoria visual y atención) predijeron el recuento de infracciones. Las medidas de la atención y velocidad de procesamiento visual y agudeza visual lejana conjuntamente fueron predictivos de la cantidad de errores en un modelo multivariante.

Conclusiones

Efectivamente, los conductores con EP tenían una seguridad vial más deficiente que los controles, si bien hubo una considerable variabilidad entre los conductores con EP, y algunos condujeron normalmente. La familiaridad con la ruta predeterminada fue un factor atenuante de la inseguridad vial en los conductores parkinsonianos. El deterioro de la función visual y cognitiva fueron predictores de las infracciones viarias en los conductores parkinsonianos.

► Apathy in drug-naïve patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian Park West study

Pedersen KF, Alves G, Brønnick K, Aarsland D, Tysnes OB, Larsen JP.
J Neurol 2010; 257: 217-223.

Introducción

La apatía es una de las alteraciones neuropsiquiátricas más comunes en la enfermedad de Parkinson (EP), que ha despertado considerable interés en los últimos años. Definida como un trastorno de la

motivación, recientemente se han propuesto criterios diagnósticos de consenso para su aplicación en clínica e investigación (Robert P, Onyike CU, Leentjens AFG, et al. *Eur Psychiatry* 2009; 24 (2): 98-104).

En el presente trabajo, Pedersen KF, Alves G et al. investigan, en el contexto de un amplio estudio epidemiológico de la incidencia de la EP en una región del suroeste de Noruega, la prevalencia y las posibles correlaciones clínicas de la apatía en la EP inicial no tratada.

Material y métodos

De 603 pacientes registrados, cumplían criterios diagnósticos (Gelb et al.) de EP 265, después de un seguimiento medio de 28 meses. Tras excluir los sujetos que no quisieron colaborar en el estudio, los que presentaron deterioro cognitivo en el primer año de la enfermedad y los que no cumplimentaron las pruebas de evaluación, quedaron 175 casos de EP de nuevo diagnóstico y sin tratamiento en el momento de la valoración, que incluía grado de enfermedad (mediante la UPDRS, el estadio de Hohen y Yahr y la escala de Schwab & England), establecimiento de la presencia de apatía (empleando la subsección correspondiente del NPI -Neuropsychiatric Inventory- y comprobando que satisficieran los criterios recientemente propuestos), estimación de síntomas depresivos significativos (puntuación mayor de 17 en la escala de depresión de Montgomery y Aasberg (MADRS) y evaluación de deterioro cognitivo (usando el Mini Mental y una batería de pruebas neuropsicológicas para las áreas de memoria, funciones de atención-ejecutivas, velocidad psicomotora y habilidades visuoespaciales). Se compararon con 165 controles con los que no había diferencias significativas en las variables demográficas (edad, sexo y nivel educativo).

Resultados

En el grupo de pacientes, se diagnosticó apatía en 40 (22,9%); 25 de ellos no tenían depresión asociada, que era el caso de los 15 restantes; otros 14 pacientes presentaron depresión sin apatía y 121 no cumplían criterios ni de apatía ni de depresión. Ninguno de los controles estaba apático. La apatía se asoció más frecuentemente a varones, mayor gravedad en las subescalas motoras y de actividades de la vida diaria de la UPDRS, mayor afectación en la escala de depresión y en las pruebas cognitivas de atención-funciones ejecutivas, velocidad psicomotora y habilidades visuoespaciales.

Conclusiones

Ante estos hallazgos, concluyen que si bien la apatía se asocia a mayor puntuación en las escalas de depresión en los pacientes con EP, en el presente estudio poco más de la tercera parte de los

pacientes apáticos tenían síntomas depresivos comórbidos, mientras que cerca de la mitad de los pacientes depresivos no manifestaban apatía, lo que sugiere que los síntomas depresivos no son necesarios ni suficientes para producir apatía. La ausencia de apáticos en el grupo control orienta a que la apatía en pacientes con EP temprana no tratada es debida a los cambios cerebrales subyacentes. La

mayor gravedad de síntomas motores que se asocia a la apatía también apunta a un mecanismo patológico común. En resumen, aunque la neurobiología de la apatía probablemente sea multifactorial, el déficit dopaminérgico debe desempeñar un papel importante por lo menos en fases iniciales de la EP. El predominio masculino fue inesperado y no tiene fácil justificación.

Agenda

MARZO

- **XIV Curso de electromiografía básica para neurólogos**
Ciudad: Madrid (España).
Fecha: 2-4 marzo 2011.
Más información: www.sen.es/pdf/2011/emg_2011.pdf
- **ECR 2011 – European Congress of Radiology**
Ciudad: Viena (Austria).
Fecha: 3-7 marzo 2011.
Más información: www.touchneurology.com/events/ecr-2011-european-congress-radiology
- **10th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (AD/PD 2011)**
Ciudad: Barcelona (España).
Fecha: 9-13 marzo 2011.
Más información: www.kenes.com/adpd
- **XIII Curso Internacional en Neuropediatría y Neuropsicología**
Ciudad: Valencia (España).
Fecha: 10-11 marzo 2011.
Más información: <http://www.invanep.com/images/stories/curso2011/Programa%20XIII%20Congreso.pdf>
- **19th EPA Congress – European Psychiatric Association**
Ciudad: Viena (Austria).
Fecha: 12-15 marzo 2011.
Más información: www2.kenes.com/epa/Pages/Home.aspx
- **8th International Congress on Mental Dysfunction In Parkinson Disease**
Ciudad: Singapur (Singapur).
Fecha: 17-20 marzo 2011.
Más información: www.revneurol.com/sec/eventosInfo.php?ev=437
- **3rd Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress.**
Ciudad: Taipei (Taiwan).
Fecha: 25-27 marzo 2011.
Más información: www.movementdisorders.org/regional_sections/aos/aopmc/aopmc_taipei.php

ABRIL

- **8th Annual World Health Care Congress (WHCC)**
Ciudad: Washington (USA).
Fecha: 4-6 abril 2011.
Más información: <http://www.worldcongress.com/events/HR11000/>
- **American Association of Neurological Surgeons (AANS) 79th Annual Meeting**
Ciudad: Denver (USA).
Fecha: 9-13 abril 2011.
Más información: <http://www.aans.org/Annual%20Meeting/2011.aspx>
- **63rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology**
Ciudad: Honolulu, Hawaii (USA).
Fecha: 9-16 abril 2011.
Más información: <http://www.aan.com/index.cfm?axon=redirect&path=/go/am11>
- **7th Annual World Health Care Congress - Europe 2011**
Ciudad: Bruselas (Bélgica).
Fecha: 13-14 abril 2011.
Más información: <http://www.worldcongress.com/events/HR11015/>
- **II International Symposium on Disorders of Consciousness**
Ciudad: Santiago de Cuba (Cuba).
Fecha: 26-28 abril 2011.
Más información: <http://www.engraciacal.com/>
- **6th World Congress World Institute of Pain – WIP 2011**
Ciudad: Seúl (Corea).
Fecha: 29 abril - 1 mayo 2011.
Más información: <http://www2.kenes.com/wip/Pages/Home.aspx>

MAYO

- **Joint EANS Annual Meeting - 4th International ICH Conference**
Ciudad: Newcastle Gateshead (United Kingdom).
Fecha: 2-5 mayo 2011.
Más información: <http://www.kenes.com/eans-ich>

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 (tetrabenazina) o alguno de los excipientes, - durante la lactancia, - pacientes con depresión clínica mal controlada. Tetrabenazina no debe administrarse en las dos semanas posteriores al tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) (ver secciones 4.4, 4.5 y 4.8), - en asociación con levodopa o medicamentos dopaminérgicos anti-Parkinson (ver secciones 4.4 y 4.5), - pacientes tratados con reserpina (ver sección 4.5), - en pacientes con parkinsonismo y síndrome hipocinético rígido (parkinsonismo). - uso en niños. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se debe ajustar la dosis para determinar la dosis más adecuada a cada paciente. El tratamiento se debe reevaluar periódicamente en el contexto de la condición subyacente del paciente. Este medicamento debe emplearse con precaución en los siguientes casos: Depresión: Nitoman puede causar depresión o empeorar la depresión preexistente. Se han notificado casos de pensamientos y comportamiento suicidas en pacientes que toman este medicamento. Se debe tener especial precaución en el tratamiento de pacientes con un historial de depresión o intentos previos de suicidio o pensamientos suicidas. Si la depresión o los pensamientos suicidas se producen, se pueden controlar reduciendo la dosis de tetrabenazina y/o iniciando el tratamiento con antidepressivos. Si la depresión o los pensamientos suicidas son profundos, o persisten, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Nitoman y el comienzo del tratamiento con antidepressivos. No se deben utilizar los antidepressivos inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) hasta que hayan transcurrido dos semanas desde la última dosis de tetrabenazina, para evitar interacciones potencialmente graves entre medicamentos (ver secciones 4.3, 4.5 y 4.8). Parkinsonismo: Nitoman puede inducir parkinsonismo y agravar los síntomas preexistentes de la enfermedad de Parkinson. Se debe ajustar clínicamente la dosis de Nitoman para minimizar los efectos secundarios. Síndrome Neuroléptico Maligno: 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 sospecha la existencia de SNM debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Nitoman e instaurar las medidas de soporte adecuadas. Insuficiencia hepática: En caso de insuficiencia hepática, se puede reducir sustancialmente el metabolismo de primer paso de la tetrabenazina. QTc: Tetrabenazina produce una ligera prolongación del QTc (8 ms). Se debe tener precaución cuando se administre tetrabenazina con otros medicamentos que incrementen el intervalo QTc, y en pacientes con síndrome congénito de alargamiento del QT y un historial de arritmias cardíacas (ver sección 4.5). 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.** Nitoman inhibe la acción de la levodopa y puede reducir sus efectos. Nitoman bloquea la acción de la reserpina (ver sección 4.3). No se debe administrar tetrabenazina con IMAOs debido al riesgo de posibles interacciones graves que resultan en crisis hipertensiva (ver secciones 4.3 y 4.8). Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción del tratamiento con IMAO y el inicio del tratamiento con tetrabenazina. La tetrabenazina puede potenciar los efectos sedantes del alcohol. Los ensayos in vitro e in vivo indican que los metabolitos de la tetrabenazina, α -DTBZ y β -DTBZ son sustratos del CYP2D6. Se debe tener precaución cuando se administre un inhibidor de CYP2D6 a un paciente que ya está recibiendo una dosis estable de tetrabenazina y se debe considerar la reducción de la dosis de tetrabenazina. Se debe tener precaución si se administra tetrabenazina concomitantemente con otros medicamentos que incrementan el intervalo QTc, incluyendo fármacos antipsicóticos (por ejemplo, clorpromazina, tioridazina), antibióticos (por ejemplo, gatifloxacino, moxifloxacino) y fármacos antiarrítmicos clase I y II (por ejemplo, quinidina, procainamida, amiodarona, sotalol). **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. Se desconoce si la tetrabenazina se elimina por la leche materna. No se puede excluir el riesgo para los lactantes. Nitoman está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3). **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 (la cual está asociada con pensamientos y comportamientos suicidas) 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: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$; muy raras: $\leq 1/10000$; 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:* agitación, ansiedad, confusión, insomnio. *Frecuencia no conocida:* desorientación, trastornos del sueño, inquietud nerviosa, nerviosismo. Trastornos del sistema nervioso: *Muy frecuentes:* somnolencia, parkinsonismo (puede incluir problemas del equilibrio), temblor o exceso de salivación. *Muy rara:* síndrome neuroléptico maligno (SNM). *Frecuencia no conocida:* ataxia, acatisia, distonía, pérdida de memoria, mareo. Trastornos oculares: *Muy raras:* crisis oculogiras, fotofobia. Trastornos cardíacos: *Frecuencia no conocida:* bradicardia. Trastornos vasculares: *Frecuencia no conocida:* hipotensión postural, crisis hipertensivas. Trastornos gastrointestinales: *Frecuencia no conocida:* problemas con la deglución, náusea, vómito, dolor epigástrico, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca. Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo: *Frecuencia no conocida:* sudoración. Trastornos del aparato reproductivo y de la mama: *Frecuencia no conocida:* ciclo menstrual irregular. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: *Frecuencia no conocida:* fatiga, debilidad, hipotermia. En raras ocasiones, se ha descrito un síndrome neuroléptico maligno (SNM) asociado al tratamiento con tetrabenazina (ver sección 4.4). Este se puede producir después de que se inicie el tratamiento, tras cambios en la dosis o después de un tratamiento prolongado. Los síntomas principales son trastornos mentales, rigidez, hipertermia, disfunción autonómica elevados niveles de creatinina fosfoquinasa. Si se sospecha de la existencia de SNM, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Nitoman y se debe instaurar el tratamiento de soporte adecuado (ver sección 4.4). Para evitar el riesgo de interacciones potencialmente graves que aparecen en forma de crisis hipertensiva, deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción del tratamiento con un IMAO y la iniciación del tratamiento con tetrabenazina, así como entre la interrupción del tratamiento con tetrabenazina y el inicio del tratamiento con el IMAO. Durante el tratamiento con neurolépticos se han notificado alteraciones cardíacas incluyendo prolongación del QT y arritmias ventriculares (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación ventricular) que conllevan a una parada cardíaca o muerte súbita no explicada. **4.9. Sobre dosis.** Los síntomas asociados a una sobredosis incluyen: náuseas, vómitos, diarrea, sudoración, somnolencia, hipotensión e hipotermia, confusión y alucinación. Se debe interrumpir el tratamiento con Nitoman y se debe iniciar el tratamiento sintomático. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico:** Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, código ATC: N07XX06. La tetrabenazina es un derivado sintético de la bencilquinolizina que produce la depleción de la dopamina y otras monoaminas a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC). Se diferencia de la reserpina por su acción específica sobre el SNC, por una menor actividad periférica y por una menor duración de acción. Los estudios in vitro han mostrado que la tetrabenazina es un inhibidor selectivo del transporte de monoaminas hacia el interior de las vesículas neuronales presinápticas debido a la unión reversible y de corta duración a la proteína VMAT (Transportador Vesicular de monoaminas). La tetrabenazina tiene una mayor afinidad por VMAT2, que se localiza principalmente a nivel del SNC, que por el VMAT1. Los estudios han mostrado que la dihidrotetrabenazina, el principal metabolito de la tetrabenazina, tiene una afinidad similar y una selectividad más importante por la proteína VMAT2. Es probable que este metabolito sea el principal agente terapéutico. Atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa, preferentemente, a nivel del núcleo estriado. **5.2. Propiedades farmacocinéticas. Absorción:** Tetrabenazina se absorbe rápida y casi completamente a través del tracto gastrointestinal. Su biodisponibilidad oral es baja y muy variable, porque sufre mayoritariamente efecto primer paso hepático. La biodisponibilidad de su principal metabolito, dihidrotetrabenazina, es del 80 %. Tras la administración de dosis únicas de 12,5, a 50 mg de tetrabenazina, la concentración plasmática máxima aumenta de forma proporcional a la dosis, indicando una cinética lineal. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente a la hora y media. **Distribución:** Se une a proteínas entre el 83-85 %. El volumen de distribución es alto. Tras la administración normal no se ha observado que se produzca acumulación significativa. **Metabolismo:** Los metabolitos de tetrabenazina se forman a nivel hepático. Los datos in vitro han mostrado que la tetrabenazina se metaboliza principalmente vía CYP2D6. Se han encontrado nueve metabolitos en orina, 4 de ellos conjugados con ácido glucurónico. Los principales metabolitos de la tetrabenazina son α y β -dihidrotetrabenazina, ambos son activos. El AUC de α -dihidrotetrabenazina es 0,8-4,2 veces mayor (media de 2,9) que el AUC de β -dihidrotetrabenazina. **Eliminación:** La eliminación de la tetrabenazina se realiza, mayoritariamente, a través de la orina, en forma de metabolitos (menos del 2 % de la tetrabenazina administrada se elimina de forma inalterada). La semivida de eliminación de la α -dihidrotetrabenazina es, aproximadamente, 4-5 horas y de la β -dihidrotetrabenazina 2-4 horas. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad. Toxicidad:** En animales se han observado efectos neuronales y hormonales relacionados con la actividad farmacológica de la tetrabenazina. Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción. Los efectos observados a los niveles plasmáticos de los principales metabolitos en ratones, los cuales fueron varias veces mayores a los esperados a la dosis máxima recomendada en humanos, fueron un aumento en el peso del hígado y una disminución en el peso del timo, bazo, glándulas adrenales y corazón. Tras la administración de tetrabenazina a ratas embarazadas, se observó un mayor número de crías nacidas muertas y crías con bajo peso al nacer a las dosis maternas tóxicas. Durante la lactancia hubo un porcentaje bajo de supervivencia, se observó un retraso en el crecimiento de las crías jóvenes y un número de crías mostró rasgos de desarrollo retardado. Parte de estos datos pueden justificarse por un cuidado materno insuficiente. En cultivos de células de hámster 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.** Diciembre 2010. **PRESENTACIÓN Y PRECIO.** Nitoman 25 mg. Envase con 112 comprimidos: PVP: 177,81€ y PVP IVA: 184,92€. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Aportación Normal.

Rev 01(22/12/2010)

BIBLIOGRAFÍA:

- Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazina in hyperkinetic movement disorders. *Neurology*. 1997;48:358-362.
- Huntington Study Group. Tetrabenazina as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2006;66:366-72

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico. Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico. Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico. Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA: *Neupro 2 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 2 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 10 cm² contiene 4,5 mg de rotigotina. *Neupro 4 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 4 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 20 cm² contiene 9,0 mg de rotigotina. *Neupro 6 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 6 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 30 cm² contiene 13,5 mg de rotigotina. *Neupro 8 mg/24 h parche transdérmico:* Un parche libera 8 mg de rotigotina cada 24 horas. Cada parche de 40 cm² contiene 18,0 mg de rotigotina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección "*Lista de excipientes*".

FORMA FARMACÉUTICA: Parche transdérmico. Parche fino de tipo matriz con forma cuadrada y esquinas redondeadas, compuesto por tres capas. La parte exterior de la capa cobertora es de color tostado y lleva impresa la leyenda Neupro 2 mg/24 h Neupro 4 mg/24 h, Neupro 6 mg/24 h o Neupro 8 mg/24 h.

DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. 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. *Posología:* 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. *Dosis:* Las recomendaciones posológicas se basan en las dosis nominales. **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: 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*").

Poblaciones especiales: 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 Rotigotina en este grupo de pacientes. Se debe disminuir la dosis de Rotigotina 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. **Población pediátrica:** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de rotigotina en la población pediátrica. No hay datos disponibles. **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. Imagen por resonancia magnética (RM) y cardioversión: 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. **Hipotensión ortostática:** 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 rotigotina, si bien con una incidencia similar a la de los pacientes tratados con placebo. Asimismo, se han descrito síncope asociados a rotigotina, 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. **Inicio repentino del sueño y somnolencia:** El tratamiento con rotigotina 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. Trastornos compulsivos: Asimismo, en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo rotigotina, se han notificado casos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad. **Síndrome neuroléptico maligno:** 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*").

Alucinaciones: Se ha descrito la aparición de alucinaciones, por lo que los pacientes deben ser informados al respecto. **Complicaciones fibróticas:** En algunos pacientes tratados con fármacos dopaminérgicos derivados de la ergotamina se han descrito casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatía cardíaca. Aunque estas complicaciones pueden desaparecer cuando se interrumpe el tratamiento, no siempre se produce la desaparición completa. Aunque parece que estas reacciones adversas están relacionadas con la estructura ergolínea de estos compuestos, se desconoce si otros agonistas dopaminérgicos no derivados de la ergotamina también pueden producirlos. Neurolépticos: 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*").

Monitorización oftalmológica: Se recomienda realizar una monitorización oftalmológica a intervalos periódicos, especialmente si aparecen problemas de visión. Aplicación de calor: 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). Reacciones en el lugar de aplicación: 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). Reacciones adversas dopaminérgicas: 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. **Edema periférico:** 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. **Hipersensibilidad a sulfito:** 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. **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. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo:** No hay datos adecuados acerca de la administración de rotigotina 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. **Lactancia:** 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. **Fertilidad:** Para información sobre estudios de fertilidad. **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. 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. En la Tabla siguiente se incluyen las reacciones adversas notificadas en todos los estudios realizados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se presentan listadas por frecuencias (número de pacientes que se espera padezcan la reacción) de acuerdo con las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Órganos y sistemas según el MedDRA	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100, < 1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000, <1/100	Raras ≥1/10.000, <1/1.000
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos psiquiátricos		Trastornos de la percepción ^a (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 ^a (incluyendo ludopatía, actos compulsivos como el juego), Estado de confusión	Trastorno psicótico, Trastorno obsesivo compulsivo
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareos, Cefalea	Alteraciones de la conciencia NEC ^a (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 ^a (incluyendo eritema, prurito, irritación, rash, dermatitis, vesículas, dolor, eccema, inflamación, hinchazón, decoloración, pápulas, excoriaciones, urticaria, hipersensibilidad)	Edema periférico, Problemas de astenia ^a (incluyendo fatiga, astenia, malestar),		Irritabilidad
Exploraciones Complementarias		Disminución de peso	Aumento de enzimas hepáticas (incluyendo GGT, GPT y GOT), Aumento de peso, Aumento de la frecuencia cardíaca	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas		

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

Descripción de algunas reacciones adversas: Inicio repentino del sueño y somnolencia

El uso de rotigotina 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"*.

Trastornos compulsivos: En los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo rotigotina, se han descrito síntomas de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad, generalmente reversibles tras una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Sobredosis. Las reacciones adversas que pueden producirse con mayor probabilidad en caso de sobredosis, son las relacionadas con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, como náuseas, vómitos, hipotensión, movimientos involuntarios, alucinaciones, confusión, convulsiones y otros signos de estimulación dopaminérgica central. No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de los agonistas dopaminérgicos. Si se sospecha que se ha producido una sobredosis, se deben retirar inmediatamente el/los parche/s del paciente. Tras la retirada del parche disminuyen las concentraciones de rotigotina. Antes de interrumpir completamente el tratamiento con rotigotina ver sección *"Posología y forma de administración"*. Se debe monitorizar cuidadosamente la frecuencia 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 cobertora:* Lámina de poliéster, siliconizada, aluminizada y coloreada con una capa de pigmento (dióxido de titanio (E171), pigmento amarillo 95 y pigmento rojo 166) e impresa (pigmento rojo 144, pigmento amarillo 95 y pigmento negro 7). *Matriz autoadhesiva:* Poli (dimetilsiloxano, trimetilsilil silicato) copolimerizado, povidona K90, metabisulfito sódico (E223), palmitato de ascorbilo (E304) y DL ~~α~~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).

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 (2x42), 90 ó 100 (2x50) 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/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN 15.02.2006/29.11.2010.

FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO. Noviembre/2010. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

P.V.P. IVA. Neupro 2 mg/24h, 28 parches: 65,74 €; 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. 2mg/24h 28 parches, 4 mg/24 h 28 parches, 6 mg/24 h 28 parches y 8 mg/24 h 28 parches, y Neupro 2 mg/24 h + 4 mg/24 h + 6 mg/24 h + 8 mg/24 h, 7+7+7+7 parches, incluidos en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud, aportación reducida del beneficiario. Neupro 2 mg/24 h, 7 parches, no incluido en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud.

En todos los estadios de la Enfermedad de Parkinson¹



09:00

Paseo por la mañana
con el perro

16:00

Reunión con
los amigos

23:00

Preparados para
dormir bien

Mejores días, mejores noches

**24 horas de eficacia con
liberación continua y
uniforme de Neupro®**



Neupro®

rotigotina parche transdérmico

Mejores días, mejores noches

NEUPD0150111



CNS

Innovation.
Inspired by patients.™



1. Ficha Técnica Neupro.

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