

REVISTA ESPAÑOLA DE

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Volumen I – Número 0 – Febrero de 2006

El porqué de esta revista

Luis Javier López del Val

Demencia en la enfermedad de Parkinson

Alberto Bergareche Yarza
Hospital Bidasoa. Hondarribia.

Genética *versus* gen-ética en la enfermedad de Parkinson

Gurutz Linazasoro Cristóbal
Policlínica Gipuzkoa. San Sebastián.

Estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

L. Menéndez Guisasola, C. Salvador Aguiar, M. Blázquez Estrada, F. Fernández González, F. Seijo Fernández, E. Suárez San Martín, B. Lozano Aragoneses, S. González González
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

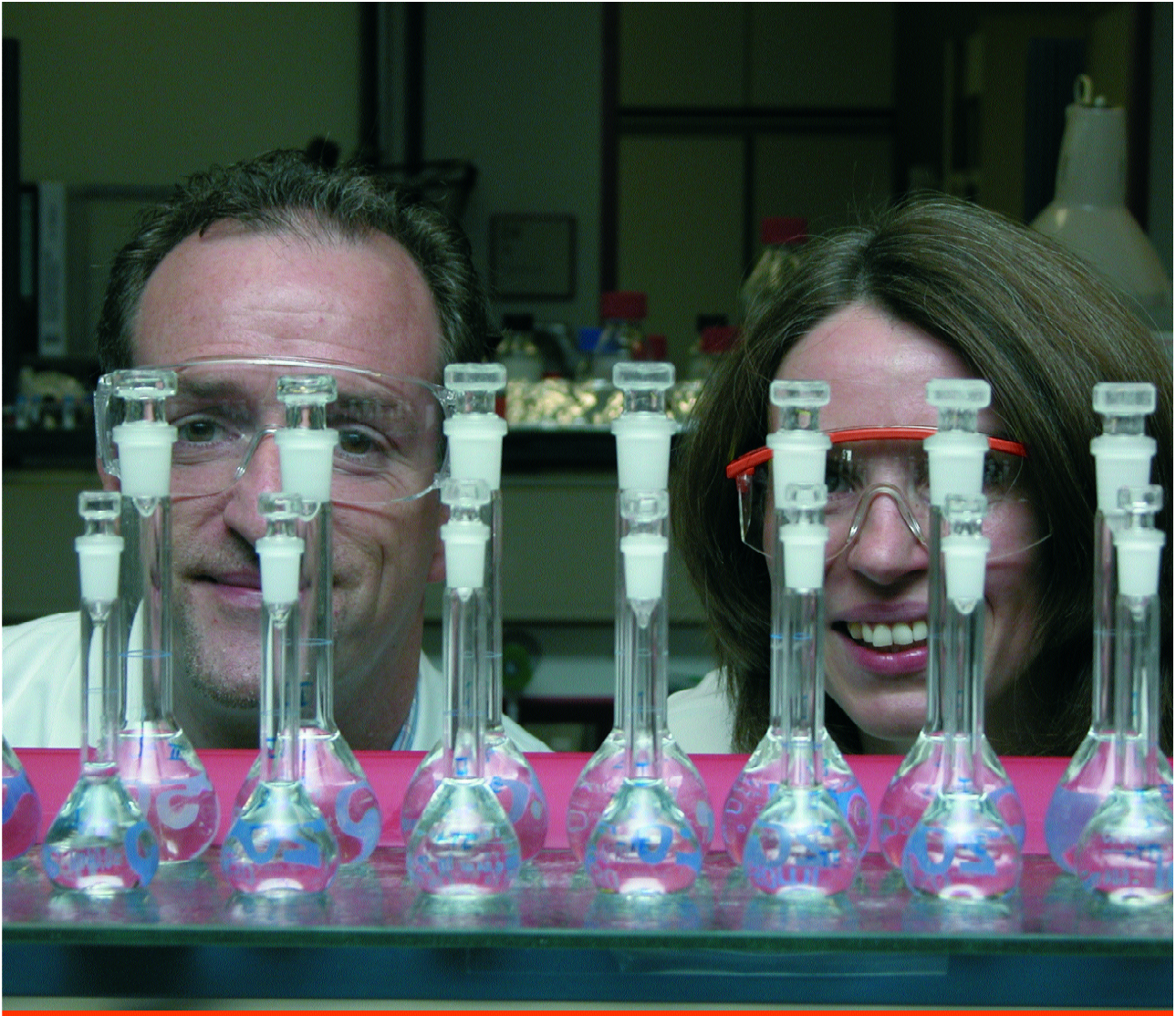
AGENDA DE CONGRESOS



Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento



Sociedad Española de Neurología



Sabemos que la salud es lo más importante para cualquier ser humano. Nuestro objetivo es luchar por mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes.

Cada uno de los empleados de SCHWARZ PHARMA está comprometido con este objetivo. Es lo que sentimos y por lo que trabajamos.

Para nosotros es importante describir nuestro esfuerzo común como una suma de responsabilidades individuales.

Actuamos en cuerpo y alma, comprometiéndonos a dar lo mejor de nosotros mismos para mejorar la vida del mayor número de personas posible.

¡Y lo que hacemos, lo hacemos con pasión!

SCHWARZ
PHARMA

Health is our passion!

Director

Luis Javier López del Val
Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Comité editorial

Miguel Ángel Aguilar Barberá
Juan Andrés Burguera Hernández
Alfonso Castro García
Víctor Campos Arillo
José Chacón Peña
Carmen Durán Herrera
Rosario Luquin Puidó
Gurutz Linazasoro Cristóbal
Luis Menéndez Guisasaola
Carlos Salvador Aguiar

Hospital Mútua de Tarrasa
Hospital La Fe
Hospital Universitario
Hospital Universitario
Hospital Universitario Virgen Macarena
Hospital General
Clínica Universitaria de Navarra
Policlínica Guipúzcoa
Hospital Central de Asturias
Hospital Central de Asturias

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

Comité asesor

Jesús Acosta Varo
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 Gracia Ruiz Espiga
Rafael González Maldonado
Santiago Giménez Roldán
Juan Gómez Alonso
José María Grau Veciana
Francisco Grandas Pérez
Jaime Kulisevsky Vogarrski
Carlos Leiva Santana
Elena Lezcano García
Hugo Liaño Martínez
Elena López García
M^a Dolores Mateo González
José Félix Martí Massó
Elena Muñoz Farjas
José Obeso Inchausti
José María Prats Viñas
Isabel Pérez López-Fraile
René Ribacoba Montero
Ángel Sesar Ignacio
Julia Vaamonde Gamó
Lydia Vela Desojo
Francisc Valdeoriola Serra
Rosa Yáñez Baña

Hospital Universitario
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 Universitario
Hospital Gregorio Marañón
Hospital Xeral
Hospital San Pau
Hospital Gregorio Marañón
Hospital San Pablo
Hospital General
Hospital de Cruces
Hospital Clínico Universitario
Hospital Universitario Lozano Blesa
Hospital Gregorio Marañón
Hospital Nuestra Señora de Aránzazu
Hospital de Tortosa
Clínica Universitaria de Navarra
Hospital de Cruces
Hospital Universitario Miguel Servet
Hospital Álvarez Buylla
Hospital Universitario
Hospital Clínico
Fundación Hospital Alcorcón
Hospital Clínico
Hospital Cristal-Piñor

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

EDITA

 **Línea**
de Comunicación

C/ Concha Espina, 8 - 1º Dcha. 28036 Madrid. Teléfono: 91 411 00 32 - Fax: 91 411 01 46
E-mail: informacion@lineadecomunicacion.com

REVISTA ESPAÑOLA DE
**TRASTORNOS
 DEL MOVIMIENTO**

S U M A R I O	El porqué de esta revista	5
	Luis Javier López del Val	
	Demencia en la enfermedad de Parkinson	6
	Alberto Bergareche Yarza <i>Hospital Bidasoa. Hondarribia.</i>	
	Genética versus gen-ética en la enfermedad de Parkinson	11
	Gurutz Linazasoro Cristóbal <i>Policlínica Gipuzkoa. San Sebastián.</i>	
	Estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson	18
L. Menéndez Guisasola, C. Salvador Aguiar, M. Blázquez Estrada, F. Fernández González, F. Seijo Fernández, E. Suárez San Martín, B. Lozano Aragoneses, S. González González <i>Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.</i>		
COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS	28	
AGENDA DE CONGRESOS	31	
NORMAS DE PUBLICACIÓN	34	

El porqué de esta revista

Luis Javier López del Val

Hoy ve la luz esta nueva revista a la que hemos llamado "Revista Española de Trastornos del Movimiento". El porqué de este nombre es muy sencillo: *Revista*, porque lo es; *Española*, porque creemos que debe de ser de todos los neurólogos españoles; y *de Trastornos del Movimiento*, porque pretendemos que su contenido ahora y siempre esté dedicado al estudio y divulgación del conocimiento mediante novedades y revisiones de todo lo concerniente a este tipo de patología.

Todos los miembros del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento (GETM) de la SEN estáis invitados desde estas líneas a participar en la Revista, a exponer y comunicar vuestras ideas, novedades o reflexiones. No queremos que sea un foro de expresión cerrado, sino todo lo contrario: abierto y continuamente vivo y en crecimiento.

Todos sabemos que hay numerosas revistas y nos sentimos abrumados por la avalancha de información científica o pseudocientífica que nos llega de forma continuada. Mucha de esta información no encuentra la utilidad adecuada, o no la tiene realmente, o va directamente a ser almacenada en nuestros estantes o nuestros cajones sin que volvamos nunca más los ojos sobre ella. La intención de nuestro equipo de trabajo, y por supuesto nuestra ilusión, será que al recibir la Revista Española de Trastornos del Movimiento se despierte en vuestro interior ese cosquilleo que nace ante las noticias nuevas, interesantes, amenas, útiles, cargadas de sentido común, críticas pero constructivas, y... posiblemente muchas cosas más que esperamos poder hacerlos descubrir con el paso del tiempo.

La Neurología cada vez está mas viva, y la patología de los trastornos del movimiento también. ¡Cómo progresan y a qué ritmo aparecen nuevos hallazgos genéticos en enfermedades como el Parkinson o las distonías! ¡A qué velocidad van apareciendo nuevos fármacos para tratar a nuestros pacientes! Del mismo modo, se siente un gran orgullo al revisar prestigiosas revistas nacionales e internacionales y leer prácticamente en cada uno de los números una aportación de un colega español. Y qué sensación, por fin, de colaboración inter-centros e inter-neurólogos cuando uno puede participar en estudios multicéntricos o cooperativos en Parkinson, Huntington, distonías, cirugía de la distonía y otros de los muchos que se están realizando en la actualidad.

En breves fechas dispondremos en nuestras respectivas ciudades y centros de trabajo del programa TRAMO, que se presentó en la pasada reunión de la SEN en Barcelona. La posibilidad de recoger de forma uniforme los datos de las diferentes patologías en trastornos del movimiento y poder reunir en un mismo estudio los pacientes de varios neurólogos para hacer los análisis estadísticos de forma conjunta, con la misma facilidad con la que se envía un e-mail, ha sido desde hace años uno de nuestros retos, y por fin podrá llevarse a cabo en un futuro cercano.

En los últimos años, nuestro GETM, que clásicamente ha sido uno de los punteros de la SEN, parecía que había entrado en una etapa de menor actividad. Sin embargo, nada más lejos de la realidad, tal y como ponen de manifiesto las numerosas reuniones científicas en forma de cursos de formación, sesiones de vídeo, reuniones de expertos, mesas de actualización diagnóstica y terapéutica que se han llevado a cabo a lo largo de 2005 y que se repetirán durante este 2006.

No me queda más que trasladaros el deseo de que el contenido de esta Revista que hoy nace llegue no sólo a todos los neurólogos del país, sino a todos aquellos profesionales de la medicina interesados en este campo. Por esta razón, un tiempo después de su salida a la calle en formato papel, tenemos la intención de que pueda ser leída a través de la página web del GETM.

Queridos amigos, os invito cordialmente a participar en la Revista enviándonos todo aquello que consideréis útil, novedoso e interesante, así como a sumergiros en su lectura y a disfrutar de ella.

Demencia en la enfermedad de Parkinson

Alberto Bergareche Yarza

Servicio de Neurología. Hospital Bidasoa.
Hondarribia (Guipúzcoa).

RESUMEN. El objetivo de este artículo es ofrecer una revisión sobre la demencia en la enfermedad de Parkinson. La prevalencia de la demencia en la enfermedad de Parkinson depende de la metodología utilizada y, según estudios recientes, oscila entre un 24 al 31%. El perfil clínico de la demencia es similar a la demencia con cuerpos de Lewy, y hay una correlación patológica con la presencia de cuerpos de Lewy en áreas corticales y límbicas. El hallazgo de un déficit colinérgico cortical en estudios con neuroimagen funcional y los resultados de algunos estudios clínicos sugieren que los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden ser eficaces para su tratamiento.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, demencia, revisión.

SUMMARY. The purpose of this article is to provide an overview of recent findings on dementia in Parkinson's disease. The prevalence of dementia in Parkinson's disease depends on methods of assessment, and recent studies suggest a range of 24 to 31%. The profile of dementia seems to be similar to that of Dementia with Lewy bodies, and clinicopathological studies correlates dementia with Lewy bodies in limbic and cortical areas. Cholinergic deficits in the cerebral cortex can be shown with functional neuroimaging and some clinical studies suggest that cholinesterase inhibitors drugs can be effective in the treatment of dementia in Parkinson's Disease.

Key words: parkinson's disease, dementia, review.

La enfermedad de Parkinson (EP) ha sido considerada durante décadas un trastorno motor, y sólo en los últimos años se ha prestado atención a aspectos no motores, como el deterioro cognitivo, la disfunción autonómica, trastornos del sueño o el desequilibrio, que reflejan la extensión de proceso patológico más allá del sistema dopaminérgico nigroestriado, y por lo que la EP podría merecer la consideración de una enfermedad multisistémica. A finales de los 80, estudios clínico-patológicos identificaron un tipo de demencia con un sustrato patológico que mostraba cuerpos de Lewy corticales y subcorticales al que ahora llamamos Demencia con cuerpos de Lewy (DCL)¹. La demencia en asociación a la EP o cuerpos de Lewy se reconoce ahora como un problema clínico común e importante.

Epidemiología

Los datos publicados sobre la prevalencia de la demencia en la EP varían entre un 20-78%^{2,3}, y dependen en gran medida de las herramientas de medida y las definiciones clínicas utilizadas. En una reciente revisión de estudios de prevalencia de la demencia en la EP, la proporción media de pacientes con demencia era del 24,5%. Se apreciaron variaciones metodológicas significativas entre los diferentes estudios. Analizando únicamente los cuatro trabajos que mejor cumplían los criterios de calidad, se encontró que el 31,1% (20,1-42,1) de los pacientes con EP presentaban demencia. El 3-4% de los casos de demencia en la población general son debidos a la EP, y la prevalencia estimada de la demencia asociada a la EP en la población mayor de 65 años es de 0,2 al 0,5%⁴.

En este contexto, aunque las elevadísimas cifras de prevalencia de demencia que ofreció el estudio longitudinal dirigido por Aarsland et al. en Noruega³ parezcan exageradas, y aceptando que realmente podrían estar en relación con la edad de los pacientes estudiados y del alto número de sujetos demenciados en la población de base, sus datos indican que la patología de la EP constituye por sí misma un factor de riesgo para desarrollar una demencia. Por otra parte, sabemos que los test cognitivos breves, como el Mini Mental State Examination, no son adecuados para el estudio de estos pacientes, y que si se utilizan test psicométricos sensibles, la afectación

Correspondencia

Alberto Bergareche
Hospital Bidasoa. Mendelu s/n - 20280 Hondarribia (Guipúzcoa)
E-mail: abergarechey@meditex.es

neuropsicológica es común en los pacientes con EP cuando se comparan con controles, incluso en estadios iniciales de la enfermedad⁵.

Los estudios de incidencia muestran de forma consistente un aumento de unas 4-5 veces en la incidencia de la demencia en la EP con un riesgo relativo de 1,7 a 2 años de seguimiento⁶.

Los factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de demencia en EP son la edad avanzada de inicio de la EP, la presencia de alucinaciones precoces y el predominio del subtipo rigidoacínético de la enfermedad. Factores de riesgo adicionales serían la aparición de depresión, baja fluencia verbal y disfunción ejecutiva precoces³.

Clínica

Aunque los enfermos con EP pueden desarrollar cualquier tipo de demencia, el prototipo de déficit incluye, además de los síntomas motores, síntomas cognitivos y conductuales con un patrón de demencia clásicamente etiquetada como subcortical. El déficit cognitivo comienza y evoluciona gradualmente, aunque hay cierta tendencia a las fluctuaciones agudas, bien de forma espontánea o más frecuentemente en relación con medicaciones, infecciones, deshidratación o trastornos electrolíticos.

Los pacientes con EP y demencia presentan típicamente déficit en los test de función ejecutiva, habilidades visoespaciales y fluencia verbal. Otros aspectos neuropsicológicos relativos a la habilidad en el lenguaje, orientación, memoria a largo plazo y cálculo están relativamente preservados. Según un estudio reciente, los pacientes con EP de reciente comienzo realizan significativamente peor la mayoría de los test neuropsicológicos comparados con los controles, siendo más llamativos aquéllos que miden la función ejecutiva, memoria y velocidad psicomotriz⁶, aunque también es cierto que la edad de inicio de la EP y la coexistencia de otras enfermedades pueden modificar el perfil de los hallazgos, lo que explicaría algunas de las diferencias encontradas entre los diferentes estudios.

Los trastornos del comportamiento incluyen la depresión y las alucinaciones. La depresión está presente en un 40-50% de los pacientes, y puede estar en relación con afectación de las vías dopaminérgicas mesocorticolímbicas, serotoninérgicas o por disfunción del lóbulo frontal. Las alucinaciones ocurren en cerca de un tercio de los pacientes, tanto en fase "on" como "off". Aunque aumentan en relación con la dosis de agonistas dopaminérgicos y mejoran con la reducción de las mismas, tienen tendencia a reaparecer en breve plazo⁷.

Una vez que un paciente con EP desarrolla la demencia, el curso de la enfermedad se acelera. Los pacientes son más susceptibles a complicaciones, como caídas, desnutrición, aspiraciones, agitación, infecciones y a la toxicidad por la medicación, lo que condiciona una mayor tasa de dependencia precoz y unos ratios de mortalidad dos veces mayor que en el grupo de EP sin demencia⁸.

La demencia en la EP y la demencia de cuerpos de Lewy (DCL) pueden separarse, de forma arbitraria, en base a la relación temporal del inicio de los signos de parkinsonismo y la demencia, de forma que si el inicio de deterioro comienza en el primer año del desarrollo del parkinsonismo, el proceso es clasificado como DCL¹.

Además de EP y la DCL, hay bastantes enfermedades neurodegenerativas en las que se puede ver una combinación de demencia y parkinsonismo, como en la PSP, demencia frontotemporal, degeneración estrionigrica, degeneración corticobasal, Hallervoden-Spatz, el complejo Parkinson-Demencia de Guam, la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y la enfermedad de Huntington. Estas enfermedades tienen generalmente otros hallazgos neurológicos o un parkinsonismo atípico que no responde a dopa. Mucho más frecuente es la enfermedad de Alzheimer (EA), con la que se puede confundir, sobre todo en estadios avanzados o cuando hay una disfunción de ganglios basales sobreañadida por el uso de fármacos que bloquean receptores dopaminérgicos (generalmente neurolepticos en estos pacientes) o por lesiones vasculares. En su forma más típica, el parkinsonismo en la EA es de comienzo tardío, bilateral y simétrico, siendo el temblor un signo raro.

Hay bastantes estudios que intentan comparar el perfil neuropsicológico de la demencia en la EP, EA, DCL y PSP⁹⁻¹¹. El perfil en la EP con demencia es muy similar a los hallados en la Demencia por cuerpos de Lewy (DCL) cuando se utiliza la escala DRS (Dementia Rating Scale). De hecho, los hallazgos son idénticos cuando se exploran pacientes con demencia avanzada, y la única diferencia se encuentra en una mayor conceptualización en los pacientes con EP en estadios leves o moderados, por lo que algunos autores opinan que ambos procesos deben ser vistos como parte de un mismo espectro de enfermedades por cuerpos de Lewy.

Comparados con pacientes con EA, los pacientes con EP y DCL tienen puntuaciones más altas en las pruebas de memoria, pero peores resultados en tareas de iniciación y construcción. Comparados con pacientes con PSP y demencia, los pacientes con EP puntúan peor en los

subtest de memoria. En el test del reloj no hay diferencias desde el punto de vista cuantitativo, pero sí en aspectos cualitativos: los DCL presentan más errores conceptuales; y los EP y DCL, más errores de planificación que los EA, aunque los propios autores reconocen las limitaciones del test para discriminar estos subtipos de demencia.

Patogénesis y fisiopatología

Diversos estudios que han utilizado anticuerpos antialfasinucleína para detectar cuerpos de Lewy sugieren que la mejor correlación de la demencia en pacientes con EP es con la presencia de cuerpos de Lewy en áreas límbicas y corticales, y que la patología tipo EA coexiste de forma frecuente¹². También se han descrito cambios patológicos significativos y cuerpos de Lewy en núcleos del grupo rostral intralaminar del tálamo que forman parte del "loop" límbico¹³. Sin embargo, la mera presencia de cuerpos de Lewy corticales no siempre está necesariamente asociada a demencia en EP, y quizás haya que considerar otros factores además del número absoluto de cuerpos de Lewy corticales, como por ejemplo la topografía de los mismos¹⁴.

Un estudio reciente sugiere que los cambios celulares que finalizan en la formación de cuerpos de Lewy podrían iniciarse en el complejo dorsal glossofaríngeo-vago (IX-X), bulbo olfatorio y tracto olfatorio, *locus coeruleus*, el núcleo caudal de rafe y el núcleo gigantocelular para seguir posteriormente un patrón ascendente con afectación gradual de ganglios basales, mesocórtex temporal anteromedial y posterior difusión al neocórtex, comenzando por áreas sensoriales de asociación y áreas premotoras¹⁵. Aunque esta hipótesis de escalado ascendente de la patología celular en la EP debe todavía confirmarse, apoyaría las observaciones clínico-epidemiológicas que muestran que los trastornos cognitivos son precoces e incluso pueden anteceder a los signos motores en la EP.

Hay diversos estudios con neuroimagen funcional que correlacionan diferentes déficits de neurotransmisores con aspectos más o menos concretos de la afectación cognitiva de la demencia en la EP. Usando PET se ha descrito que la actividad de la acetilcolinesterasa es más acusada en los pacientes con EP y demencia que en la EA moderada¹⁶. Utilizando 18F-dopa se describe que la demencia en la EP está asociada a una disfunción dopaminérgica mesolímbica y en el caudado¹⁷. En un estudio con RMN funcional se describe una significativa hipoactividad en circuitos frontoestriatales en pacientes con EP en fases

tempranas¹⁸, mientras que el volumen del núcleo caudado no correlaciona con la afectación cognitiva en la EP¹⁹.

Manejo

Los pacientes con EP que desarrollen demencia deben de ser estudiados con objeto de identificar factores desencadenantes potencialmente reversibles. Si presentan delirio, deben ser tratados y posteriormente reevaluados. Es necesario realizar test cognitivos con objeto de documentar la demencia, evaluar su severidad y tener una base para la realización de un seguimiento longitudinal. La analítica incluye determinación de niveles de vitamina B12 y función tiroidea. La neuroimagen nos servirá para despistaje de lesiones estructurales, como tumores o ictus, que pueden contribuir a la demencia.

Los estudios de neuroimagen funcional permanecen en la esfera de la investigación más que en la de la práctica clínica, aunque algunos hallazgos, como la existencia de hipometabolismo occipital sin afectación de regiones temporales que se han descrito en estudios con PET o SPECT y el estudio del transportador de dopamina, pueden ser útiles para diferenciar la DCL de la EA^{20,21}.

Tratamiento

El manejo de los pacientes con EP y demencia incluye al paciente, pero también al cuidador y el entorno social y físico. Los cuidadores deberían ser educados acerca de la demencia y las estrategias para ayudar y mantener al paciente en las diferentes situaciones a lo largo de la evolución, evitar situaciones de estimulación inapropiadas, mantener rutinas diarias y reconocer situaciones de deterioro fluctuante que pudieran corresponder a causas potencialmente tratables (infecciones, medicamentos, etc.).

Los agonistas dopaminérgicos pueden producir alucinaciones, mientras que los fármacos con efectos anticolinérgicos empeoran la confusión, por lo que estos fármacos deben ser estrictamente monitorizados con objeto de mantener un balance adecuado entre el beneficio motor que se persigue y los potenciales efectos secundarios.

La depresión puede requerir tratamiento con medicación antidepresiva, y en algunos casos se han descrito mejorías con terapia electroconvulsiva. Los antidepresivos tricíclicos son efectivos, aunque su perfil de efectos secundarios puede limitar su uso en estos pacientes. También han demostrado ser eficaces en el tratamiento de los trastornos del sueño. Los inhibidores de la recaptación de la serotonina también pueden ser efica-

ces, aunque en algunos casos pueden empeorar la función motora.

Como hemos expuesto anteriormente, hay un marcado déficit colinérgico en los pacientes con demencia y EP, lo que ha motivado la realización de ensayos clínicos utilizando inhibidores de acetilcolinesterasa (IACE) en estos pacientes. Hay un aumento creciente de publicaciones de estudios realizados con rivastigmina, galantamina, donepezilo y tacrina, que, con las limitaciones propias de ser estudios, en general, abiertos y de pequeño tamaño, han demostrado mejoras en síntomas cognitivos y conductuales con nulo o escaso deterioro motor, y sugieren que los IACE pueden ser útiles en el tratamiento de estos pacientes^{22,23}. Esta primera impresión debería ser confirmada por estudios suficientemente largos para valorar la duración del beneficio esperado, multicéntricos, randomizados, doble-ciego controlados con placebo, que utilicen instrumentos que sean capaces de medir trastornos ejecutivos y la interacción con agentes dopaminérgicos y psicótropos tan frecuentemente utilizados en estos pacientes²⁴.

La demencia en la EP se asocia frecuentemente

a cambios conductuales, por lo que suele ser necesario el empleo de fármacos que, como norma general, deben de ser introducidos a dosis bajas y con pautas ascendentes lentas hasta llegar a la dosis mínima eficaz. Neurolépticos potentes, como el haloperidol, pueden empeorar el parkinsonismo y producir un marcado deterioro en pacientes con DCL. La clozapina es eficaz en el control de síntomas psicóticos en la EP con poco riesgo de producir deterioro motor, pero dado que tiene cierta actividad anticolinérgica, su empleo a dosis altas puede producir confusión o empeorar el deterioro cognitivo²⁵.

La olanzapina tiene un perfil similar, aunque la somnolencia que produce puede ser un factor limitante. La quetiapina, un antipsicótico atípico que no tiene actividad anticolinérgica, posee teóricamente un excelente perfil para su uso en estos pacientes²⁶. Otros fármacos distintos a los neurolépticos, como la trazodona y el valproato, están en evaluación como alternativa en el tratamiento de síntomas conductuales en estos pacientes.

Actualmente no hay estrategias neuroprotectoras o neurorestauradoras eficaces para la EP ni para la demencia asociada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- McKeith I, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (dementia with Lewy bodies): report of the consortium on dementia with Lewy bodies international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-1124.
- 2.- Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 2003; 2: 229-237.
- 3.- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60: 387-392.
- 4.- Aarsland D, Zaccari J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2005 (20); 10: 1255-1263.
- 5.- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schamand B. Cognitive profile of patients with newly diagnoses Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 1239-1245.
- 6.- Hobson P, Meara J. Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004; 19: 1043-1049.
- 7.- Sánchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 1265-1268.
- 8.- Levy G, Tang MX, Louis ED, et al. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 2002; 59: 1708-1713.
- 9.- Aarsland D, Litvan I, Salmon D, et al. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1215-1220.
- 10.- Noe E, Marder K, Bell KL, et al. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2004; 19: 60-67.
- 11.- Foltynie T, Brayne CEG, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain* 2004; 127: 1-11.
- 12.- Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2003; 18 (Suppl. 6): S63-S71.
- 13.- Rub U, Del Tredici K, Schultz C, et al. Parkinson's disease: the thalamic component of the limbic loop are severely impaired by alpha-synuclein immunopositive inclusion body pathology. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 245-254.
- 14.- Colosimo C, Hughes AJ, Kilford L, Lees AJ. Lewy body cortical involvement may not always predict dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 852-856.

- 15.- Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
- 16.- Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an *in vivo* positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2003; 60: 1745-1748.
- 17.- Ito K, Nagano-Saito A, Kato T, et al. Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: a 6-[18 F]fluoro-l-dopa PET study. *Brain* 2002; 125: 1358-1365.
- 18.- Lewis SJG, Dove A, Robbins TW, et al. Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *J Neurosci* 2003; 23: 6351-6356.
- 19.- Almeida OP, Burton EJ, McKeith I, et al. MRI study of caudate nucleus volume in Parkinson's disease with and without dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16: 57-63.
- 20.- O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2004; 61: 919-925.
- 21.- Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, et al. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001; 56: 643-649.
- 22.- Burn DJ, McKeith IG. Current treatment of dementia with Lewy bodies and dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18 (Suppl. 6): S72-S79.
- 23.- Poewe W, Wolters E, Emre M, Onofri M, et al. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: An active treatment extension study. *Mov Disord* 2005 Oct 14; (Articles online in advance of print).
- 24.- Cummings JL. Cholinesterase inhibitors for treatment of dementia associated with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 903-904.
- 25.- Factor SA, Brown D, Molho ES, Podskalny GD. Clozapine: a 2-year open trial in Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology* 1994; 44: 544-546.
- 26.- Fernández HH, Trieschmann ME, Burke MA, et al. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. *Mov Disord* 2003; 18: 510-514.

Genética *versus* gen-ética en la enfermedad de Parkinson

Gurutz Linazasoro Cristóbal

Centro de Investigación Parkinson.

Policlínica Gipuzkoa. San Sebastián.

CASO 1

Una mujer de 26 años de edad, hija de un paciente con EP esporádica, acude a la consulta porque su padre ha participado en una investigación sobre un nuevo gen responsable de ciertas formas de EP y le han dicho que tiene el "gen malo". Me formula las siguientes cuestiones: ¿Es conveniente que me haga el test? Si es negativo, ¿descarto la posibilidad de desarrollar una EP? Si es positivo, ¿voy a padecer una EP? ¿Cuándo? ¿Podría evitarlo o prevenirlo? ¿Cuál será mi pronóstico? ¿Qué va a pasar con mis hermanos? ¿Y con mis hijos? Este caso invita a tres reflexiones: si ha merecido la pena hacer el test genético, si se han dañado los intereses de esa persona y si esta situación tan desagradable podría haberse evitado de alguna manera.

CASO 2

Pocos días después, atiendo a una paciente de 58 años procedente de ambiente rural y con EP de reciente diagnóstico que acude para conocer una segunda opinión. Le propongo participar en un ensayo clínico con un nuevo fármaco con potencial neuroprotector. Responde que ya está participando en otra investigación para la que le han extraído sangre. Le pregunto si ha firmado algo y me dice que recuerda haber leído y firmado una hoja, pero desconoce en qué consiste el estudio. Al final pude saber que era un estudio para saber si tenía un "gen malo". No hay antecedentes familiares de EP y es madre de cuatro hijos. Este nuevo caso hace pensar en varias cosas: si se había informado adecuadamente a esta paciente y si fue correcto invitarla a participar en un estudio de esta naturaleza sin haberle dado la oportunidad de pensar la decisión tras discutirlo con su familia. Porque, ¿qué se puede hacer si tiene el "gen malo"?

Correspondencia

Gurutz Linazasoro Cristóbal
 Centro de Investigación Parkinson. Policlínica Guipúzcoa
 Parque Tecnológico de Miramón - 20011 San Sebastián
 E-mail: glinazasoro@terra.es

Estos dos nuevos episodios, junto al que mencioné en un reciente artículo¹, motivan esta breve revisión sobre la problemática que puede derivarse de la realización de estudios genéticos en la EP, lo cual va íntimamente unido al modo habitual de hacer las cosas en nuestro medio.

El consentimiento informado

Thouvenal fue un médico francés del siglo XIX considerado como el prototipo del paternalismo en Medicina². Suya es la frase "Who is better qualified to play [the role of deciding how a patient should live] than the physician, who has made a profound study of [the patient's] physical and moral nature?". Por desgracia, esta conducta paternalista todavía sigue vigente, está presente en muchos actos médicos y se ve incrementada por la confianza, que en ocasiones raya con la "fe ciega", que los pacientes depositan en su médico, sobre todo cuando se trata de enfermedades crónicas.

Esta relación médico-paciente basada en el paternalismo hace que la capacidad de decisión del paciente se vea muy condicionada. El proceso de consentimiento informado (CI) es quizás el más paradigmático de los actos médicos afectados por este comportamiento. Los CI actualmente en uso son imprecisos y casi siempre difíciles de comprender para el común de los mortales. A esto debe unirse la premura de tiempo con la que el neurólogo puede explicar de modo pormenorizado los pros y contras de participar en el estudio y con la que los pacientes deben tomar la decisión (casi siempre en la misma consulta).

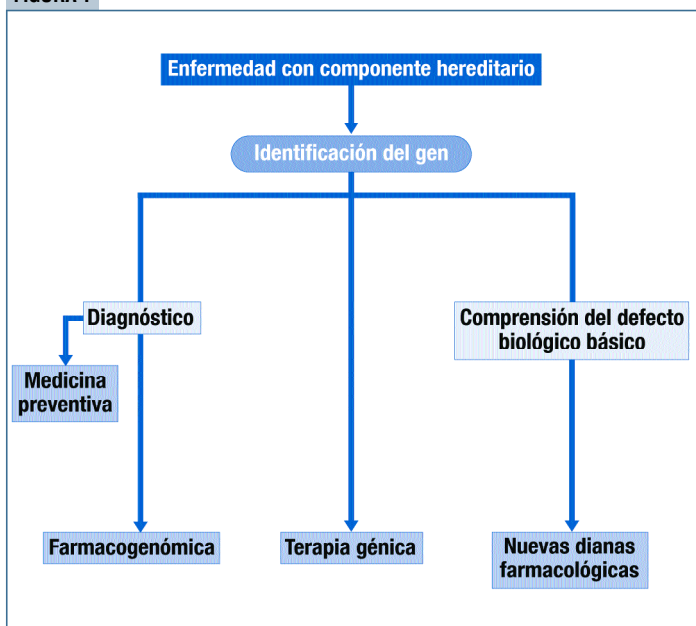
Benjamin Rush, médico que ejerció en la época de la Revolución Americana, decía que "The people rule here in medicine as in government" y "... truth is simple upon all subjects... Strip our profession of everything that looks like mystery and imposture, and clothe medical knowledge in a dress so simple and intelligible that it may become obvious... to the meanest capacities."². Esta última frase, llena de sentido común, debería estar en la cabecera de todos aquellos que forman parte de comités de ética y trabajan con CIs. Los CIs han de ser claros, comprensibles, concisos y completos (regla de las 4 C).

Además, los pacientes no deberían firmar nada el día que se les explica la naturaleza del estudio y se les da el CI. Por el contrario, deberían lle-

TABLA I Preguntas sin respuesta a un portador de una anomalía genética en la EP

Pacientes
<ul style="list-style-type: none"> ■ ¿Puedo hacer algo para modificar mi pronóstico? ■ ¿Cómo va a evolucionar mi enfermedad?
Familiares (portadores asintomáticos)
<ul style="list-style-type: none"> ■ ¿Voy a desarrollar la enfermedad? ¿Cuándo? ¿Cómo va a evolucionar? ■ ¿Puedo evitar el desarrollo de la enfermedad? ■ ¿Mis hijos padecerán la enfermedad? ■ ¿Es conveniente que los tenga?

FIGURA 1



Consecuencias de la identificación de un gen.

várselo a su casa, leerlo con calma, discutirlo con sus familiares y volver a la consulta a resolver las dudas que hubieran podido surgir. Sólo entonces tendremos la absoluta garantía de que se ha comprendido la esencia del estudio.

Consideraciones previas

Una cuestión importante en el debate es determinar si las anomalías (mutaciones, deleciones...) en los genes identificados hasta la fecha son todas ellas patógenas. Parece que sí, al menos en el caso de la mutación vasca de dardarina³. En otros casos pueden comportarse también como factor de riesgo, y, de hecho, se ha descrito el caso de un portador de una mutación en el gen de la dardarina que no ha desarrollado síntomas a

los 80 años⁴. Por lo tanto, es razonable pensar que estamos ante verdaderas causas de EP. Sin embargo, aquellos casos en los que la penetrancia de la anomalía genética es reducida, podría considerarse a la misma como factor de riesgo para desarrollar una EP, ya que su comportamiento de cara a establecer un riesgo para el portador asintomático es similar.

Se entiende por causa cuando la alteración genética es necesaria y suficiente para provocar la enfermedad⁵. Por el contrario, un factor de riesgo incrementa las posibilidades, pero en sí mismo no es ni absolutamente necesario ni suficiente para provocar la enfermedad. Por lo tanto, una anomalía genética con penetrancia incompleta podría ser necesaria, pero no suficiente; y a efectos prácticos se comportaría como un factor de riesgo más.

Otras cuestiones importantes que irán tratándose a lo largo del artículo son que un test genético se realiza con el objetivo de eliminar angustia e incertidumbre sobre el futuro, lo que implica poder contestar a todas las preguntas que se nos formulen a este respecto⁵ (Tabla I). Igualmente, deben cumplirse los principios éticos de beneficencia, privacidad/confidencialidad, autonomía y justicia/equidad⁶, y deben tenerse presentes los principios de Thomas de los tests predictivos⁵, que podrían resumirse en:

- Que no supongan un riesgo para el paciente.
- Que tengan una sensibilidad y especificidad del 100%.
- Que no dé lugar a resultados ambiguos.
- Que los resultados mantengan la confidencialidad.

Además, es vital recordar que cualquier estudio genético encierra unas peculiaridades que deben ser consideradas con especial atención. Por ejemplo, un estudio genético es un "asunto de familia", aunque el contrato (CI) parezca limitado al neurólogo y al paciente. De hecho, cualquier resultado tiene implicaciones psicológicas, familiares y sociales. Los pacientes (y familiares) querrán saber muchas cosas tras conocer el resultado (si se diera esta circunstancia), y deberíamos tener respuestas concretas que fuesen más allá de un encogimiento de hombros. En caso de que no haya respuestas, debería informarse de nuestra ignorancia con antelación a la realización del test, y esto debería recogerse con claridad en el CI.

Es cierto que la genética ha supuesto una revolución en la Medicina. Las consecuencias que se siguen a la identificación de un gen son de gran calado (Figura 1). En el caso que nos ocupa, está provocando cambios significativos en nuestra manera de entender la EP. La identificación de las mutaciones en el gen de la alfa-

nucleína han propiciado que la nosología de los síndromes parkinsonianos se establezca en función de la proteína que se pliega y agrega de modo anómalo y se deposita en el interior de las neuronas⁷. Así, cada vez con mayor frecuencia se habla de sinucleinoopatías y taupatías. Además, han cuestionado el valor de los cuerpos de Lewy en el diagnóstico patológico y han puesto de manifiesto la existencia de diferentes causas de la EP, por lo que cada vez se tiende más a hablar de síndrome de Parkinson en lugar de EP. No obstante, no debe olvidarse que la EP es hereditaria (según los patrones clásicos) en tan sólo un 15-20% de los casos⁶. El 85% restantes son formas esporádicas, y en ellas es posible que la genética desempeñe un papel de susceptibilidad más relacionado con variaciones puntuales (polimorfismos de susceptibilidad). Además, ninguna mutación identificada hasta la fecha se transmite de modo autosómico dominante con penetrancia completa⁸, con la probable excepción de la mutación de dardarina R1441C descrita en familias vascas³.

Objetivos de un estudio genético

1.- Objetivos médicos (prácticos y científicos) de un estudio genético

Cuando un investigador solicita la participación de un paciente con EP en una investigación para conocer la base genética de su enfermedad, persigue unos objetivos mínimos que podrían clasificarse en:

A) Objetivos clínicos

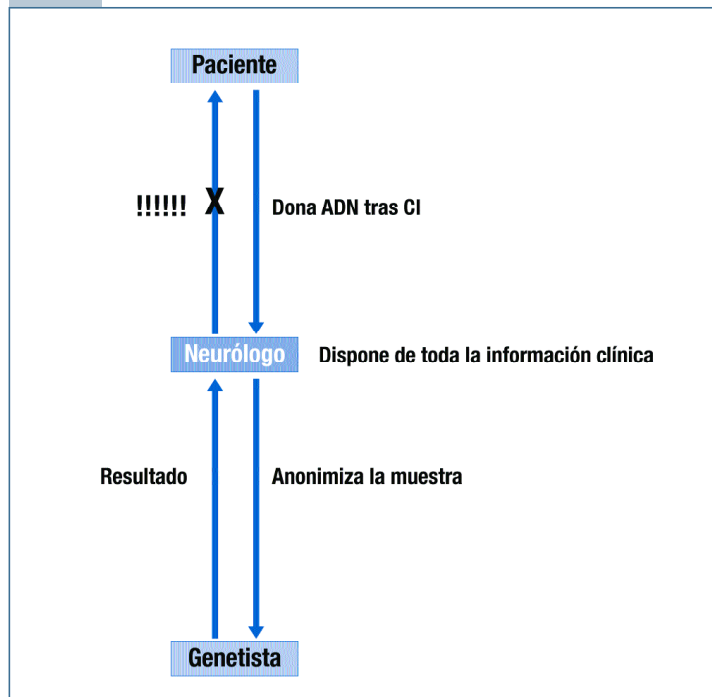
- Diagnosticar la EP de modo cierto con sus implicaciones terapéuticas y pronósticas.
- Conocer la prevalencia de una mutación en la población de pacientes con EP, tanto familiar como esporádica.
- Realizar estudios de correlación genotipo-fenotipo (y patología si se diera el caso).
- Estudiar a portadores asintomáticos.

B) Objetivos básicos

- Profundizar en el conocimiento del mecanismo de acción de proteínas anómalas.
- Conocer mejor la patogenia de la enfermedad.
- Perfilar nuevas dianas moleculares para futuros tratamientos.

Todos los objetivos son importantes en sí mismos. Respecto a los objetivos clínicos, debe reconocerse que los que pueden proporcionar datos más relevantes desde el punto de vista científico son los estudios de correlación genoti-

FIGURA 2



Conducta a seguir en el estudio genético de pacientes con EP.

po-fenotipo-patología y el estudio de los portadores asintomáticos entre los miembros de la familia^{3,9}. Y aquí es donde surge el conflicto. Para comprenderlo, se analizará brevemente la conducta que se sigue en muchos centros cuando se decide llevar a cabo un estudio genético en pacientes con EP (Figura 2).

En primer lugar, se obtiene una muestra de sangre del paciente (en algunos hospitales se obtienen muestras de manera sistemática de todos los casos de EP que entran en la consulta) tras explicarles (brevemente, porque no se dispone de mucho tiempo) la naturaleza del estudio (por principio, siempre se trata de estudios con fines de investigación, ya que en la actualidad no existen aplicaciones prácticas directas derivadas del conocimiento del estudio), la ausencia de respuestas concretas a muchas cuestiones y presentarles un CI que firman allí mismo sin haber tenido tiempo de meditar sobre las ventajas e inconvenientes ni de discutirlo con su familia. Este escenario es el mejor de los posibles porque, en ocasiones, la secuencia ha sido algo diferente: se ha invitado a participar a los pacientes por teléfono tras informarles de que hay en marcha una investigación sobre genética en la EP, el paciente ha acudido al hospital donde se le ha extraído sangre y finalmente ha firmado un CI tras poder hacer preguntas al neurólogo (que no es su neurólogo habitual) durante unos minutos.

La muestra de ADN obtenida se envía al la-

laboratorio de genética, quien, tras analizarlo, comunica los resultados positivos al clínico. Se supone que todos estos datos se encriptan y se anonimiza la muestra para preservar los derechos del paciente, tal y como reza en la actual Ley de protección de datos.

La raíz del problema está en que el mantenimiento del anonimato es un obstáculo para la realización de estudios de cierta "relevancia". Si, tal y como consta en la mayoría de CIs, el estudio tuviera únicamente fines de investigación, el neurólogo no debería comunicar el resultado al paciente, a menos que surgiera algún conocimiento que redundara en beneficio del paciente y/o de su familia. Esto impediría la realización de estudios de correlación genotipo-fenotipo (y de correlación patológica si esto fuese posible) y también impediría conocer y, por lo tanto, estudiar a portadores asintomáticos.

En otras palabras, anula todo el interés científico del estudio (no nos engañemos: al día de hoy nadie realiza este tipo de estudios con el único objetivo de conocer la prevalencia de una determinada mutación entre sus pacientes). Esta situación podría evitarse si tras conocer el resultado se tratara de manera similar (estudios clínicos exhaustivos y no siempre necesarios, estudios de neuroimagen funcional, estudios neuropsicológicos...) a todos los pacientes y familiares de pacientes que hubieran participado en la investigación o que el paciente y la familia acepten de entrada esta condición. Como la primera posibilidad se me antoja inviable por muchas razones (dedicación, costes, etc.), sólo veo la segunda como alternativa razonable, y esto coincide con el mensaje clave que este artículo pretende transmitir.

2.- Objetivos del paciente y su familia

Evidentemente, los objetivos de los médicos no coinciden con los del paciente y su familia, quienes fundamentalmente buscan eliminar angustia gracias a que el estudio genético les proporciona un diagnóstico definitivo y seguro de EP, les ayuda a establecer un pronóstico o a modificar su plan de tratamiento^{5,6}. Por su parte, los familiares quieren conocer el riesgo de padecer la EP o de estar libre de la misma con toda certeza, evitar o retrasar el desarrollo de la EP mediante terapias neuroprotectoras y conocer el riesgo de sus descendientes. El ejemplo que abre este artículo ilustra con claridad que con los conocimientos actuales estos objetivos son inalcanzables; y por este motivo, las únicas posibilidades para evitar el conflicto ético son que la investigación sea anónima o que el pa-

ciente acepte este escenario tras haber sido informado.

Estudios genéticos en la EP: diferentes escenarios con implicaciones similares

La EP es una enfermedad heterogénea desde todo punto de vista. La base genética no es una excepción. Por esta razón, cuando se plantea la realización de un estudio genético, existen al menos tres escenarios diferentes¹⁰:

A) Paciente mayor de 50 años con historia familiar de EP

Aunque la mayoría de estos casos obedece a anomalías genéticas todavía no identificadas, en el contexto de este artículo destacan las mutaciones en el gen de la alfasinucleína y de la dardarina. Las primeras son muy raras; y las segundas, frecuentes⁸. Ambas se heredan según un patrón autosómico dominante con penetrancia variable, con la posible excepción ya comentada de la mutación vasca.

En estas situaciones, la familia tiene más asumido el carácter hereditario de la EP y podría demandar la realización de un test. Si el resultado fuese negativo, se excluye la existencia de alguna o algunas anomalías concretas, pero no el que pueda deberse a una mutación sin identificar. Si fuese positivo, no cambiaría el tratamiento ni el pronóstico para el paciente (la evolución clínica y patología de ambas anomalías es muy heterogénea, desde muy benigna hasta extraordinariamente agresiva^{8,10}). Ahora bien, algún familiar podría ser portador de la anomalía genética, y entraríamos en la espiral ejemplificada en el caso 1. Es decir, muchas preguntas sin respuesta y cambio de status (de familiar a portador asintomático).

B) Paciente sin historia familiar de EP

Un paciente con una EP aparentemente esporádica decide participar en un estudio genético, y pueden suceder 3 cosas:

1.- No se detecta ninguna anomalía conocida. Pero no se excluyen anomalías todavía sin identificar.

2.- Se descubre una mutación que se transmite de modo autosómico dominante con penetrancia incompleta (alfasinucleína o dardarina). Pasamos a la situación descrita en el apartado anterior.

3.- Se identifica una mutación que se transmite de modo autosómico recesivo (parkina, DJ-1, PINK-1). En este escenario particular podría

esgrimirse el argumento de que quizás su pronóstico va a ser más benigno, aunque la expresión clínica de las mutaciones en el gen de la parkina son muy variopintas, algunas de ellas no tan benignas^{8,10}. Por otra parte, sus hijos o hermanos podrían ser portadores asintomáticos de la mutación y desarrollar la enfermedad aun siendo heterocigotos, lo que nos sitúa en el supuesto descrito en el apartado anterior.

C) Paciente joven

Las posibilidades de que la EP sea hereditaria son mucho mayores en personas que comienzan con los síntomas antes de los 40 años. La inmensa mayoría se heredan según un patrón autosómico recesivo, y son debidas a alteraciones en el gen de la parkina, si bien se han descrito mutaciones en otros genes, como el DJ-1 y PINK1. Como sucedía en los anteriores supuestos, un resultado negativo no excluye la existencia de anomalías genéticas, mutaciones sin identificar, incluso dentro del mismo gen, cuyo tamaño es considerable.

Si el resultado fuese positivo, no cambiaría ni el pronóstico ni la estrategia terapéutica ya que la evolución clínica de los casos de EP de inicio joven es bastante parecida, independientemente de que tenga una base genética o no¹¹. Sin embargo, este hallazgo tendría las repercusiones antes señaladas para los familiares, sean homocigotos o heterocigotos.

Los pacientes jóvenes plantean el problema adicional de que su cuadro clínico podría deberse a otras enfermedades hereditarias, como la enfermedad de Huntington, algunas formas de ataxia espinocerebelosas, distonía con respuesta a dopa o enfermedad de Wilson, por citar las más representativas. En estos casos, las implicaciones pronósticas y para la familia son absolutamente diferentes y no se abordarán aquí.

Capítulo de alegaciones

Ante esta situación comprometida, los investigadores alegan que el estudio se ha hecho sólo con fines de investigación y que, por lo tanto, nunca desvelarán el resultado al paciente ni a su familia. Este argumento no se sostiene por los motivos recién expuestos; además, es difícil que un investigador pueda resistir la tentación de solicitar o realizar pruebas especiales a una población tan especial. A veces, el argumento esgrimido es que el paciente lo demanda porque ha leído u oído que se están haciendo este tipo de investigaciones o porque hay más casos de EP en su familia. Esto es relativamente frecuente, y

no pasaría nada si se informara adecuadamente y *a priori* de todas las implicaciones personales y familiares de un estudio genético.

Aunque es cada vez menos frecuente, todavía hay quien argumenta que él sabe lo que es mejor para sus pacientes. Algunos investigadores opinan que si el test resulta "negativo", los pacientes y sus familiares se quitan un peso de encima. En realidad, un test "negativo" implica que el paciente no tiene una EP relacionada con esa anomalía concreta, pero podría tener una forma familiar de EP debida a otras anomalías no estudiadas o todavía no identificadas.

Para algunos investigadores, el cambio de status de "familiar de persona con EP" a "portador asintomático de una anomalía genética relacionada con o causante de la EP" no es importante. Discrepo totalmente porque las implicaciones son muy distintas desde todo punto de vista. Finalmente, se mantiene que éste es el único modo de avanzar en el conocimiento. Y éste es el dardo envenenado que encierra esta polémica, porque esta aseveración es absolutamente cierta, pero el fondo del asunto es que no puede apoyarse el avance científico a cualquier precio. Los intereses de los pacientes deben salvaguardarse a toda costa. Por eso, si existiera la más mínima duda de que pudieran lesionarse los intereses de los pacientes y/o sus familiares, este tipo de investigaciones debería detenerse.

En el caso concreto que nos ocupa, estamos en un callejón sin salida porque lo endiablado del asunto es que se necesitan estos estudios para desentrañar esas cuestiones. Por lo tanto, se requeriría de un amplio consenso, contando con las asociaciones, los pacientes y sus familias, ya que el avance de la ciencia (o del conocimiento de la EP para ser más exactos y modestos) por muy extraordinario y publicable en las revistas más importantes del mundo que sea, no justifica el daño a pacientes y familias concretas.

En definitiva, el problema estriba en que, en las actuales circunstancias, avanzar en el conocimiento (científico y práctico) necesariamente produce un daño en los pacientes y familiares, lo cual podría tener repercusiones éticas y legales.

Soluciones

Este artículo quiere ofrecer los argumentos básicos de apoyo a las posibles soluciones. Como primer paso, el paciente y sus familiares decidirán participar en todas las investigaciones que se vayan a hacer tras haber sido informados según un protocolo similar al que se emplea para la enfermedad de Huntington¹². Además, los problemas éticos derivados de la realización de estudios que

requieren el desvelamiento del resultado del análisis genético y el estudio de familiares portadores asintomáticos (grandes cuestiones de interés científico) podrían solventarse añadiendo un párrafo a los consentimientos actuales que dijera algo similar a:

"Al finalizar el estudio se le informará si usted tiene la anomalía genética que estamos tratando de identificar o no. El hecho de tenerla no tiene ninguna implicación para usted: ni su pronóstico ni su plan de tratamiento van a cambiar. Sin embargo, sí puede tener implicaciones para sus familiares, tal y como se explica un poco más adelante".

"Finalmente, si usted tuviera la anomalía genética, le realizaríamos un seguimiento clínico más exhaustivo puesto que el conocimiento de su evolución puede ser de gran importancia para aumentar los conocimientos científicos sobre el Parkinson, lo que podría ser muy relevante para usted, su familia y otras personas afectas de esta enfermedad".

"Existe una situación compleja que puede derivarse de este estudio y que es necesario que usted y su familia conozcan y evalúen cuidadosamente antes de firmar este consentimiento. Si el resultado de la investigación indicara que usted tiene la alteración genética que se está tratando de identificar, alguno de sus familiares podría ser portador de la misma pero no haber desarrollado síntomas (lo que se denomina portador asintomático). En este supuesto, el estudio de ese o esos familiares sería de gran importancia desde el punto de vista científico para conocer más aspectos de la enferme-

dad de Parkinson, lo cual puede redundar en beneficios para todos los afectados por esta enfermedad en el futuro. Sin embargo, deben saber que, al día de hoy, todavía no podremos contestar a las preguntas que nos formulen sobre las posibilidades de ese familiar de desarrollar la enfermedad ni de transmitir la anomalía genética a su descendencia (es decir, no podremos ofrecerle consejo genético). Tampoco podremos ofrecerle ningún tratamiento preventivo porque no existe. Sí podremos ofrecerle apoyo psicológico y seguiremos su evolución clínica de modo muy cercano y detallado".

Ciertamente no parece muy complicado, aunque presumiblemente esto supondría que numerosos pacientes declinarían participar en estos estudios, ya que implican una aceptación del cambio de status y de la falta de respuesta a sus preguntas. Por este motivo, la única solución viable y razonable es establecer un consenso entre genetistas, neurólogos y pacientes, representados por sus asociaciones.

Algo similar sucedió hace casi dos décadas con el estudio genético de la enfermedad de Huntington, y al final fueron las asociaciones de pacientes quienes empujaron para obtener un consenso y protocolizar los procedimientos a seguir.

Los grupos de estudio de Trastornos del Movimiento y Neurogenética de la SEN han decidido crear una comisión que analice todos estos aspectos con la finalidad de dictar unas recomendaciones consensuadas. La participación de las asociaciones de pacientes es muy deseable (desde mi punto de vista, imprescindible, porque los pacientes tienen la llave de todo este asunto).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Linazasoro G. Uso de las nuevas herramientas diagnósticas en Neurología: Necesidad de regulación. *Neurología* 2005; 20: 323-325.
- 2.- Varios autores. En *Neuroethics: Mapping the field*. Ed SJ Marcus. The Dana Press: San Francisco 2002.
- 3.- Paisán-Ruiz C, Saénz A, López de Munain A, et al. Familial Parkinson's Disease: Clinical and Genetic Analysis of Four Basque Families. *Ann Neurol* 2005; 57: 365-372.
- 4.- Kay DM, Kramer P, Higgins D, et al. Escaping Parkinson's Disease: A Neurologically Healthy Octogenarian With the LRRK2 G2019S Mutation. *Mov Disord* 2005; 20: 1077-1078.
- 5.- Bernat JL. Neurogenetic diseases. En "Ethical issues in Neurology". Ed JL Bernat. Butterworth-Heinemann: Boston 2002; 409-438.
- 6.- Nance MA, Bird TD, Pulst SM. Ethical issues in genetic testing for movement disorders. En "Genetics of movement disorders". Ed: Pulst SM. Academic Press: New York 2004: 541-550.
- 7.- Forman MS, Lee VM, Trojanowski JQ. Nosology of Parkinson's Disease: Looking for the Way Out of a Quackmire. *Neuron* 2005; 47: 479-482.
- 8.- Gasser T. Genetics of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 363-369.
- 9.- Khan NL, Scherfler C, Graham E, Bhatia KP, Quinn N, Lees AJ, et al. Dopaminergic dysfunction in unrelated, asymptomatic carriers of a single parkin mutation. *Neurology* 2005; 64: 134-136.
- 10.- McInerney-Leo A, Hadley DW, Gwinn-Hardy K, Hardy J. Genetic testing in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 1-10.

- 11.- Periquet M, Latouche M, Lohmann E, et al. Parkin mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism. *Brain* 2003; 126: 1271-1278.
- 12.- American College of Human Genetics and the American Society of Human Genetics Huntington Disease Genetic Testing Working Group. Statement Laboratory Guidelines for Huntington's disease genetic testing. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1243-1247.

Estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

L. Menéndez Guisasola¹, C. Salvador Aguiar¹, M. Blázquez Estrada¹, F. Fernández González², F. Seijo Fernández³, E. Suárez San Martín¹, B. Lozano Aragonese², S. González González⁴

¹Servicio de Neurología. ²Servicio de Neurofisiología Clínica.

³Servicio de Neurocirugía. ⁴Neuropsicología.

Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

RESUMEN. La estimulación cerebral profunda (ECP) a alta frecuencia del núcleo subtalámico (NST) se ha convertido en el procedimiento quirúrgico de elección para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP). Sus resultados van a depender fundamentalmente del “factor equipo”, que es la suma de la correcta selección de candidatos, metodología, experiencia y seguimiento. En este artículo de revisión se han tenido en cuenta las series publicadas de mayor impacto, al igual que nuestra propia experiencia personal de más de 170 pacientes intervenidos en un periodo de 8 años (97% bilaterales) de una serie aún no publicada.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson (EP), estimulación cerebral profunda (ECP), núcleo subtalámico (NST).

SUMMARY. Deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) has been revealed as the elective neurosurgical treatment for Parkinson’s disease (PD). The results of the procedure depend on the “team factor” that includes a careful selection of candidates, a right methodology, a long-time experience and a close follow-up of the patients. In this review we have taken into account not only the greater impact published series but also our own eight years old personal experience that nowadays includes more than 170 operated patients (97% bilateral stimulation) not published yet.

Key words: Parkinson’s disease (PD), deep brain stimulation (DBS), subthalamic nucleus (STN).

El tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson (EP) tiene una larga historia que se inicia en 1930 y continúa presente en la actualidad. Es, por tanto, anterior al tratamiento farmacológico, con un paréntesis de unos 20 años que coinciden con la introducción de la L-dopa y el entusiasmo inicial derivado de dicha terapia. Indudablemente, los procedimientos quirúrgicos han cambiado pasando de las técnicas ablativas con alta morbi-mortalidad a las más recientes de estimulación cerebral profunda (ECP) con corriente de alta frecuencia, iniciadas por el grupo de Benabid en Grenoble, para el tratamiento del temblor refractario, en 1.987, actuando sobre el núcleo ventral intermedio del tálamo¹.

También ha variado la diana que se desplaza desde las lesiones practicadas en el globo pálido medial, a la estimulación del núcleo subtalámico. Aunque nunca dejaron de hacerse intervenciones quirúrgicas, su resurgimiento en los años 80 viene condicionado por tres circunstancias: A) Las limitaciones/complicaciones del tratamiento farmacológico a largo plazo; B) Mejor conocimiento de las bases fisiopatológicas a través de los modelos animales; y C) Los avances tecnológicos que permiten identificar mejor las dianas mediante la neuroimagen y el registro de la actividad neuronal.

Dos cuestiones se suscitaron ya desde el inicio: 1) ¿Cuál debería de ser la diana de elección?; y 2) ¿Cuál el procedimiento: ablación o inhibición con corriente de alta frecuencia? A ello se sumaron rápidamente otros interrogantes: las características del candidato idóneo, el momento oportuno de la intervención y las consecuencias de ésta a largo plazo.

Cuando ya han transcurrido más de 12 años desde la implantación de la técnica de ECP a alta frecuencia, y más de 20 de las técnicas ablativas, se puede responder a la mayor parte de los interrogantes, pero en estos años han surgido otras para las que aún no se conoce la respuesta o ésta no goza de consenso unánime.

Este artículo trata de responder de manera abreviada a muchas de estas cuestiones basándose en las referencias publicadas y en nuestra propia experiencia aún no publicada que abarca

Correspondencia

Luis Menéndez Guisasola
 Julián Clavería s/n - 33006 Oviedo
 E-mail: salvador@utmmove.com

170 pacientes, la mayoría sometidos a ECP NST bilateral del periodo 1998 - 2005.

Bases fisiopatológicas del tratamiento quirúrgico

El modelo clásico de funcionamiento del circuito motor estriatal, con todas sus limitaciones, permite señalar a la hiperactividad del complejo subtalamo-palidal resultante del déficit dopaminérgico estriatal, como responsable, al menos, de la bradicinesia y de la rigidez, que como síntomas cardinales caracterizan clínicamente a la EP en sus inicios^{2,4}. El temblor de significado fisiopatológico más complejo también se influye por la intervención sobre este circuito, bien sea mediante técnicas ablativas o de inhibición por corriente de alta frecuencia, constituyendo, por tanto, la actuación sobre dicho complejo, el procedimiento a realizar.

La diana y el procedimiento quirúrgico

Inicialmente fue el globo pálido medial (GPi) la diana escogida, variando el área de lesión o estimulación en función de la localización de la región sensitivo-motora, que correspondió primero a la región póstero-ventro-lateral (Leksells, Laitinen para la ablación, y Siegfried para la ECP), y hoy a la póstero-ventro-medial^{5,7}. Posteriormente, la escuela de Grenoble (Benabid) desplaza la diana a la región dorso-lateral del NST, siempre utilizando técnicas de ECP⁸.

Aunque no hay un consenso unánime, la mayoría de los equipos se inclinan por la idoneidad de la diana subtalámica por dos razones fundamentales: 1) Mejor perfil sintomático; y 2) Permite reducir la medicación⁹⁻¹². Tiene el inconveniente de una mayor complejidad en su localización (las técnicas de microrregistro o de registro multiunitario son necesarias) y de la necesidad de un cuidadoso seguimiento si se trata de ECP. La actuación sobre el núcleo ventral intermedio del

TABLA I Ventajas e inconvenientes de la elección de la ECP NST en la EP con respecto a otras dianas y procedimientos

Ventajas	
■ A)	Mejor perfil sintomático.
■ B)	Permite reducir la medicación dopaminérgica.
■ C)	Permite parámetros ajustables a las necesidades.
■ D)	Es un procedimiento reversible.
■ E)	Deja íntegro el circuito motor estriatal.
■ F)	Morbilidad leve, habitualmente transitoria.
Inconvenientes	
■ A)	Mayor complejidad quirúrgica.
■ B)	Mayor complejidad en el seguimiento.
■ C)	Mayor sobrecarga de los equipos.
■ D)	Mayor coste económico.

tálamo (Vim) es controvertida, y en todo caso queda reservada a pacientes con enfermedad de Parkinson muy estables en su curso clínico, incapacitados por un temblor resistente a fármacos y mayores de 70 años.

La polémica sobre el procedimiento de elección (ablación versus ECP de alta frecuencia) se inclina hoy de manera casi unánime por la ECP, en base a los siguientes argumentos: A) Menor riesgo quirúrgico (morbi-mortalidad); B) Procedimiento reversible; C) Parámetros de estimulación ajustables en función de las necesidades; y D) Deja íntegro el circuito motor estriatal permitiendo posibles técnicas de futuro (implantes neurales, factores neurotróficos, etc). Los inconvenientes provienen del alto coste y de la mayor complejidad del seguimiento (Tablas I y II).

Aún no está claro el mecanismo de acción de la ECP de alta frecuencia, que ha pasado de una consideración simplista de despolarización prolongada a un efecto neuromodulador sobre las fibras mielinizadas gruesas que penetran en el NST. Por todo ello, es posible que teniendo la medicación, la lesión y la ECP de alta frecuencia

TABLA II Efectos de la ECP sobre las dianas NST***, GPi*** y Vim*** en la EP

	NST	GPi	Vim
■ Temblor	+++	++	+++
■ Rigidez	+++	++	+
■ Acinesia	+++	++	0
■ Marcha*	+++	++	0
■ Discinesias**	+++	+++	+(ext. VO***)
■ Disonías OFF	+++	++	0
■ Reducción L-dopa	+++	+/0	0

Efecto leve (+). Efecto moderado (++) . Gran efecto (+++). No efecto (0). *Se excluye congelamiento e inestabilidad en ON pre-cirugía. **Inicialmente pueden incrementarse en el NST. ***NST = núcleo subtalámico. GPi = Globo pálido medial. Vim = núcleo ventral intermedio del tálamo. VO = núcleo ventral oral del tálamo.

TABLA III
Criterios generales de inclusión para la ECP del NST

- 1.- Enfermedad de Parkinson idiopática*.
- 2.- Duración de enfermedad mayor de cinco años**.
- 3.- Excelente respuesta de los síntomas a agentes dopaminérgicos salvo temblor resistente a fármacos.
- 4.- Fluctuaciones/discinesias de insuficiente control farmacológico.
- 5.- Intolerancia a medicación dopaminérgica (rara).
- 6.- Aceptación del riesgo/beneficio.

*Aplicando los criterios del banco de cerebros de Londres y/o los criterios de Gelb, *et al.* **Trata de excluir otros parkinsonismos degenerativos.

un mecanismo de acción diferente, el resultado final sobre los síntomas sea similar. Está lejos aún del consenso cuál debe ser la metodología para la localización de la diana. Los diferentes grupos optan por ventriculografía, RMI, TAC, en el caso de neuroimagen; y por microrregistro, registro multiunitario, o registro de campo, en el caso del registro de la actividad neuronal, dependiendo en gran medida del grado de experiencia/entrenamiento de los diversos equipos. La mayoría de ellos utiliza técnicas de fusión de imagen y microrregistro. En nuestro caso, en el 52% de las intervenciones el microrregistro corrige las desviaciones extranucleares determinadas por la neuroimagen. Otros autores, como Tasker, indican hasta un 67%¹³⁻¹⁵.

La selección de pacientes y el momento idóneo para cirugía

Aunque parezca a estas alturas redundante, sólo deben ser intervenidos los pacientes portadores de una enfermedad de Parkinson idiopática. Debe considerarse la dificultad diagnóstica que presentan algunos pacientes en los primeros años de enfermedad, o incluso tras más de cinco años de evolución, a pesar de utilizar criterios clínicos estrictos. En este sentido, hoy conocemos casos de atrofia múltiple sistémica (AMS) que mantienen excelentes respuestas a levodopa tras más de 6 años de evolución; algunos de ellos han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos con buena respuesta durante algún tiempo, al igual que con la levodopa. Estos casos son, sin embargo, excepcionales, y como norma general deben ser desestimados para cirugía en función del alto coste y de los riesgos estimados para un beneficio muy limitado en el tiempo.

Es aconsejable, por tanto, extremar los procedimientos diagnósticos (no solo clínicos) y valorar la respuesta a las pruebas de levodopa/apomorfina en el sentido más estricto: diferencias OFF/ON de la UPDRS III entre el 30 y el 50%, con respuestas muy satisfactorias sobre el síntoma más incapacitante para el pacien-

te, o aquel que altera substancialmente su calidad de vida.

El protocolo para la selección de pacientes recayó inicialmente en el CAPIT, y posteriormente en el CAPSIT-PD; ambos están sobrepasados en el momento actual por la experiencia y los conocimientos, tanto básicos como clínicos, y por la evaluación de los resultados obtenidos.

Inicialmente, la cirugía fue propuesta como solución al fracaso farmacológico que tenía lugar en el paciente parkinsoniano tras 10 ó 12 años de evolución, lo que implicaba, al menos, estadíos 3 y 4 de la escala de Hoehn y Yahr y, habitualmente, un estado complicado por fluctuaciones y/o discinesias. Quedaban fuera de los procedimientos quirúrgicos pacientes jóvenes en edad y en duración de la enfermedad (incluyendo parkinsonismos genéticos del tipo del PARK 2), que presentaban: 1) Mala calidad de vida durante la espera por fluctuación/discinesia precoz; y 2) Posible aparición posterior de síntomas rebeldes al procedimiento quirúrgico y a la medicación.

Por tanto, el criterio en el momento actual es que no debe demorarse en exceso la decisión quirúrgica, sobre todo teniendo en cuenta los resultados a largo plazo de la intervención, y que con la edad y el proceso abiotrófico, las variaciones en cisternas de la base y III ventrículo dificultan la localización adecuada del NST¹⁶ (Tablas III, IV y V).

No hay ninguna duda hoy en día de que los resultados de la intervención están en estrecha relación con la correcta selección del candidato, y que esta decisión debe de ser individualizada, tomada en función del riesgo/beneficio y siempre con objetivos realistas. En el cuadro correspondiente se expresan los criterios de inclusión-exclusión, señalándose que la prueba de levodopa/apomorfina es el mayor predictor de la respuesta quirúrgica, si ésta se realizó correctamente (implante adecuado de los tetráelectrodos de estimulación), y si el manejo de los parámetros de estimulación es el apropiado¹⁷.

La edad límite para el procedimiento quirúrgico fue también objeto de discusión durante al-

TABLA IV Criterios generales de exclusión para la ECP del NST

Neuroquirúrgicos
<ul style="list-style-type: none"> ■ 1.- Atrofia cerebral severa. ■ 2.- Lesiones cerebrales en la trayectoria o en la proximidad a la diana. ■ 3.- Coagulopatía o tratamiento anticoagulante. ■ 4.- Inmunosupresión.
Cognitivos/psiquiátricos
<ul style="list-style-type: none"> ■ 1.- Deterioro cognitivo moderado/severo. ■ 2.- Estados psicóticos/delirantes activos. ■ 3.- Depresión sin respuesta al tratamiento. ■ 4.- Trastornos conductuales severos.
Generales
<ul style="list-style-type: none"> ■ 1.- Enfermedad general grave.

TABLA V Criterios básicos en el proceso de selección para ECP NST en EP

- 1.- El síntoma o síntomas que deben mejorarse.
- 2.- El grado de discapacidad que producen en términos de calidad de vida.
- 3.- Optimización del tratamiento, sin alternativas a corto/medio plazo.
- 4.- Informar al paciente y a la familia sobre los riesgos/beneficios del procedimiento marcándose objetivos realistas.

gún tiempo, aunque en la actualidad hay suficiente consenso para considerar que, en sí misma, no es un criterio estricto de exclusión, teniendo mucho más peso otras circunstancias, como la existencia de deterioro cognitivo o trastornos psiquiátricos, o bien los años de duración de la propia enfermedad.

En cuanto a actuaciones unilaterales/bilaterales se ha abierto una polémica empírica y no fundamentada en ensayos clínicos. Si bien es cierto que la intervención unilateral tiene implicaciones bilaterales, ignoramos los resultados que presentarían estos pacientes si la intervención hubiese sido bilateral. De todas formas, actuaciones unilaterales pueden completarse en un segundo tiempo, incluso pasados algunos años (Tabla IV).

Manejo de la ECP: control neurológico intra y postoperatorio

Los efectos inducidos por la ECP del NST sobre los síntomas cardinales de la EP y sobre las complicaciones secundarias al tratamiento y/o evolución tienen diferencias temporales en cuanto a su aparición, y son indicadores precoces del correcto implante del electrodo. Durante el procedimiento quirúrgico, el impacto del microelectrodo de registro puede inducir efecto beneficioso por sí mismo y durante algún tiempo. La estimulación intraoperatoria tiene más in-

terés para conocer datos sobre el posicionamiento del electrodo que sobre su efecto clínico. La rigidez desaparece en segundos, el temblor en segundos o meses, y la acinesia en segundos o días.

Dado que todos los pacientes parkinsonianos presentan rigidez, su desaparición con la ECP es un buen indicador de colocación correcta. Detener la ECP genera una reversión de los síntomas con la misma o similar cadencia, salvo para las discinesias que pueden aparecer en segundos o en horas, pero que siempre desaparecen en segundos. Su aparición es indicativa de que el estímulo alcanza la región dorsolateral del NST. Las distonías del OFF, que incluso pueden manifestarse durante la fase de implante y dificultar el procedimiento, desaparecen en segundos o minutos. La desaparición de las discinesias en el paciente que las presentaba previamente sucede en días o meses, y obedecen al balance estimulación/reducción de la medicación.

Al principio, en el postoperatorio inmediato, el efecto clínico observado es la suma del impacto físico del implante y la estimulación eléctrica. El efecto real de la ECP no puede ser valorado hasta que el efecto implante desaparezca, aproximadamente 3 ó 4 semanas más tarde. En ese momento, la valoración del efecto de la estimulación aplicada a cada contacto es más fiable. El inicio de la ECP en el postoperatorio inmediato tiene un valor indicativo¹⁸.

Hay un protocolo al uso para el chequeo de contactos. Los parámetros de estimulación iniciales y la retirada gradual de la medicación, que no debe hacerse nunca de manera brusca, se ajustan a un protocolo preestablecido de valoración del efecto clínico para la selección del contacto más eficaz, pudiendo prolongarse la observación y ajuste del paciente durante algunos meses. Dicho protocolo debería ser tan cuidadoso como el de la selección de pacientes candidatos para cirugía, pero ello no siempre sucede así por razones que se expondrán más adelante.

Se considera un buen resultado aquel que reproduce los efectos de la medicación dopaminérgica, o los mejora (caso del temblor refractario a fármacos), sin efectos secundarios atribuidos a la medicación y sin efectos adversos de la ECP que generen incapacidad añadida. Es indicativo de una buena colocación de los tetraelectrodos que los parámetros de estimulación se ajusten a la norma, que para el NST es: A) Estimulación monopolar; B) Voltaje entre 2 y 3,6 voltios; C) Anchura de impulso entre 60 y 90 microsegundos; y D) Frecuencia entre 130 y 185 Hz.

La ausencia de medicación en pacientes intervenidos acreditada por los equipos implantadores se considera hoy en día poco relevante, aunque es indudablemente cierto que una de las pretensiones de este tipo de cirugía es reducir la medicación. Al incrementarse el número de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, la mayoría de ellos referidos desde otras áreas o comunidades autónomas, se ha puesto de manifiesto un problema no previsto de manera inicial, que es la sobrecarga de los equipos implantadores, problema no resuelto por las administraciones sanitarias, que, a nuestro modo de ver, no sólo hace peligrar el número de intervenciones quirúrgicas, sino que agota y desalienta a los equipos existentes. No parece la solución aumentar de manera indiscriminada el número de equipos implantadores (dada la larga curva de aprendizaje y la ocasionalmente difícil relación profesional entre los miembros de un mismo equipo multidisciplinar), sino dotar a los ya existentes de los recursos suficientes y familiarizar a los referidores con las técnicas de la estimulación.

Resultados de la ECP del NST

Cuando Patricia Limousin y Paul Krack publicaron en el N.E.J.M. (1998) la primera serie con los resultados de pacientes al año de ser intervenidos en Grenoble (Alim Bebabid), se produce el viraje de la mayoría de los equipos hacia la ECP del NST, pero todavía era una incógnita la duración del beneficio. El mismo equipo, y en la mis-

ma revista, publican en 2003 los resultados a 5 años, constatándose la persistencia del efecto beneficioso sobre la rigidez y el temblor con leve empeoramiento de la acinesia¹⁹. Por otra parte, aparecen síntomas tardíos de enfermedad que expresan presumiblemente la mayor extensión del proceso degenerativo (congelamiento, inestabilidad postural, disartria, deterioro cognitivo, etc.). Estos mismos resultados han sido referidos en otras series a 3 y 4 años. Parece pues claro que no se confirma el supuesto efecto neuroprotector, pero la ECP del NST consigue estabilizar, y no es poco, los síntomas dopaminérgicos de la EP²⁰⁻²².

Los resultados de las distintas series no son siempre superponibles y ello es fundamentalmente debido a lo que ha dado en llamarse "factor equipo", que es la suma de experiencia, metodología y seguimiento. Del repaso de las distintas series publicadas y atendiendo sólo a los aspectos motores de la enfermedad reflejados sobre la escala UPDRS, se puede decir que la ECP del NST bilateral proporciona un beneficio global entre el 50 y el 70%; reduce las discinesias entre el 70 y el 90%, las fluctuaciones motoras en un 50%, las distonías del OFF al 100%, y la medicación entre el 40 y el 60%²³. Estos resultados son todos ellos superiores a los obtenidos actuando sobre el globo pálido medial (GPi) (Tablas VI y VII).

Dos circunstancias parecen incidir fuertemente sobre los resultados al margen del factor equipo y son: A) La edad del paciente en el momento de la intervención; y B) Los años de duración/evolución de la enfermedad. A mayor edad y mayor duración del proceso degenerativo, peores resultados, sobre todo cuando se trasladan en el tiempo. Una de las cuestiones más debatidas desde el inicio de esta cirugía, sobre la que no hay aún consenso unánime, es el efecto sobre las funciones cognitivas, trastornos psiquiátricos y del sueño, y sobre los llamados signos de "línea media".

En relación con las funciones cognitivas, se han descrito tanto mejorías iniciales como empeoramiento progresivo, descartándose, en principio, para cirugía todos los pacientes con deterioro cognitivo. Dado el origen multifactorial de las alteraciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson, incluyendo fundamentalmente la extensión del proceso neurodegenerativo al córtex, cabe igualmente suponer un efecto sobre la función cognitiva a la ECP del NST, bien sea por difusión del campo eléctrico a estructuras próximas o a distancia, o por afectación de determinados subcomponentes del NST o de sus conexiones. Es recomendable, por ello, no incluir como candidatos a aquellos pacientes mayores de 70 años, con lar-

TABLA VI	Candidato idóneo para ECP NST en EP
<ul style="list-style-type: none"> ■ 1.- Paciente con EP esencial entre 5 y 10 años de evolución. ■ 2.- Entre 50 y 65 años de edad. ■ 3.- Con excelente respuesta de los síntomas a levodopa. ■ 4.- Con temblor incapacitante refractario a tratamiento farmacológico. ■ 5.- Con fluctuaciones motoras/discinesias. ■ 6.- Sin evidencia de síntomas extranígricos: <ul style="list-style-type: none"> A) Deterioro cognitivo. B) Bloqueos motores resistentes a levodopa. C) Disartria/disfagia. D) Inestabilidad postural. ■ 7.- Sin enfermedad general grave. ■ 8.- Con apoyo sociofamiliar. 	

TABLA VII	Resultados de la ECP NST en la EP (I)
Sobre los aspectos motores (UPDRS III)	
<ul style="list-style-type: none"> ■ A) Mejoría global (50–70%). ■ B) Temblor (70%). ■ C) Rigidez (65%). ■ D) Acinesia (70%). ■ E) Trastornos de la marcha (no congelamiento) (80%). 	
Sobre las fluctuaciones/discinesias (UPDRS IV)	
<ul style="list-style-type: none"> ■ A) Reducción de discinesias (70–90%). ■ B) Reducción distonías OFF (100%). 	
Sobre las necesidades de medicación	
<ul style="list-style-type: none"> ■ A) Reducción (40–60%). ■ B) Algunos pacientes, sin medicación un tiempo variable. 	

ga evolución de su enfermedad, en los que se detecta en la evaluación previa un deterioro cognitivo que va más allá de un síndrome disejecutivo. Es posible también que la inadecuada colocación de los electrodos sea causa influyente²⁴⁻²⁷.

Los efectos psiquiátricos que aparecen tras ECP de NST son frecuentes, habitualmente leves y transitorios e igualmente de origen multifactorial:

1.- Pacientes en los que existe una predisposición endógena que genera elevada comorbilidad entre EP y trastornos ansioso-depresivos. Dicha predisposición puede intensificar la aparición de síntomas neuropsiquiátricos en el postoperatorio. De hecho, en casos de depresión mayor pre-existente o ansiedad grave, debe de revisarse la indicación.

2.- El retorno a un patrón de independencia.

3.- El efecto psicotropo de la levodopa que, como expone Funkeewiez²⁸, asocia a la situación OFF, hiperactividad subtalámica responsable no sólo de los trastornos motores sino que altera las

funciones asociativas con escasa ideación espontánea, bradifrenia, deterioro de las funciones ejecutivas, de la memoria de trabajo y de la función límbica con apatía y depresión. Al contrario, en situación ON determina ilusiones, alucinaciones, euforia, manía, mal control emocional, etc. Se recomienda, por tanto, no reducir de manera brusca la medicación dopaminérgica.

4.- La propia extensión del estímulo a otras áreas no motoras del NST (límbica y asociativa)²⁹⁻³¹.

La calidad del sueño de estos pacientes intervenidos mejora, al disminuir la fragmentación del mismo y la movilidad nocturna³², etc., sin descartarse un efecto directo sobre los centros reguladores. No mejora la somnolencia diurna ni los trastornos de conducta asociados al sueño REM.

La marcha y el equilibrio mejoran en una magnitud mayor de la esperada con respecto a la prueba de levodopa, pero a la larga tienden a empeorar con la extensión del proceso degene-

TABLA VIII Resultados de la ECP NST en la EP (II)

Sobre el sueño
<ul style="list-style-type: none"> ■ A) Mejoría al disminuir la fragmentación y mejorar la movilidad. ■ B) No mejoran los trastornos de conducta del sueño REM.
Sobre la marcha y el equilibrio
<ul style="list-style-type: none"> ■ A) Leve mejoría no esperada con respecto a la prueba de levodopa. ■ B) A medio/largo plazo, tendencia a empeorar.
Sobre la esfera cognitiva
<ul style="list-style-type: none"> ■ A) No hay consenso establecido. ■ B) El deterioro moderado empeora.
Sobre los aspectos psiquiátricos
<ul style="list-style-type: none"> ■ A) Empeora la depresión mayor preexistente. ■ B) Empeora la psicosis activa. ■ C) La apatía y la anhedonia suelen ser transitorias.

rativo³³. Los fenómenos de congelamiento súbito (que suceden en ambas situaciones de ON y OFF) no mejoran, por tanto no son indicación quirúrgica si ésta obedece a esa circunstancia. El habla puede empeorar tras cirugía, como efecto adverso de la ECP añadido a la extensión del proceso degenerativo.

Efectos colaterales/adversos de la ECP del NST

No hay mortalidad directamente relacionada con el procedimiento quirúrgico, aunque sí secuelas permanentes secundarias estimadas entre el 2 y el 3%, debidas en la mayoría de los casos a hemorragias en las trayectorias realizadas en el procedimiento quirúrgico. La incidencia de hemorragias varía en las series entre el 0,6 y el 8%, dependiendo en gran medida de la edad de los pacientes, del número de trayectorias, etc. La mayor parte de ellas son clínicamente asintomáticas.

Típicamente, los efectos adversos relacionados con la ECP se clasifican en: 1) Efectos relacionados con el procedimiento y el material implantado; 2) Efectos de la propia estimulación sobre la diana; y 3) Propagación de la corriente a zonas adyacentes y/o a distancia. Algunos de estos efectos no tienen una explicación de consenso.

1.- Efectos relacionados con el procedimiento y el material implantado

Son precoces y habitualmente transitorios. Al margen de las hemorragias ya mencionadas, se incluyen: infecciones del sistema (2,5–3,5%), crisis epilépticas (2–4%), neumoencéfalo sintomático (10–30%), migración precoz del electrodo por fallo en la fijación/colocación final (hasta un 15%), y fallo precoz/rotura de las conexiones.

mático (10–30%), migración precoz del electrodo por fallo en la fijación/colocación final (hasta un 15%), y fallo precoz/rotura de las conexiones.

2.- Efectos relacionados con la diana

A) Discinesias coreo-atetoides y distonías de estimulación. Habitualmente transitorias, pero no siempre. Si se producen con voltajes bajos retrasan el efecto beneficioso sobre los síntomas cardinales y prolongan el control postoperatorio.

B) Hipotonía con inestabilidad y trastornos de la marcha.

C) Apraxia de la apertura parpebral por afectación del bucle oculomotor y presente en muchos pacientes con excelente respuesta motora.

D) Trastornos neuropsiquiátricos (depresión, ansiedad, euforia, manía, expresión tanto de la retirada/reducción de la medicación dopaminérgica como de estimulación de áreas límbicas del NST, más mediales que el área motora en el seno del propio núcleo)³⁴.

3.- Efectos relacionados con la difusión a áreas adyacentes

Las anomalías del habla constituyen el efecto adverso más frecuente e incluyen hipofonía, disartrófonía, taquifemia, etc. Aparecen como consecuencia de la propagación del estímulo a áreas córtico-bulbares. Si es tardía puede deberse a la propia progresión de la enfermedad. Algo similar ocurre con la disfagia, aunque con menor frecuencia. La contracción facial expresa difusión a fibras córtico-espinales anteriores y laterales al NST. Diplopía, visión borrosa y anomalías de los movimientos oculares expresan pro-

TABLA IX Efectos colaterales y adversos de la ECP NST en la EP (I)

- 1.- No hay mortalidad directamente relacionada con el procedimiento.
- 2.- Efectos relacionados con el procedimiento:
 - A) Hemorragias.
 - B) Crisis epilépticas.
 - C) Infecciones del sistema.
- 3.- Efectos relacionados con el NST:
 - A) Discinesias al inicio de la estimulación.
 - B) Hipotonía.
 - C) Blefarospasmo, apraxia de la apertura parpebral.
 - D) Depresión, euforia, manía.

TABLA X Efectos colaterales y adversos de la ECP NST en la EP (II)

Efectos relacionados con la difusión del estímulo

- A) Disartria.
- B) Contracturas musculares tónicas.
- C) Desviaciones oculares.
- D) Inestabilidad.

Efectos relacionados con la supresión brusca de la medicación

- A) Anhedonia.
- B) Síndrome neuroléptico maligno.

Efectos relacionados con el material implantado

- A) Roturas, desconexiones.
- B) Migración por defecto de anclaje.

Ganancia ponderal

pagación a núcleo oculomotor de situación ventral y posterior al NST.

Otros efectos adversos incluyen: inestabilidad postural y parestesias como más comunes. La mayoría de estos efectos pueden subsanarse modificando los parámetros de estimulación o cambiando los contactos activos si fuera necesario. Sólo de manera excepcional obligarían a recolocar el tetraelectrodo en una segunda intervención.

4.- Efectos relacionados con la reducción de la levodopa

Apatía y bajo estado de ánimo. La reducción debe de ser gradual.

5.- Ganancia ponderal en la mayoría de los pacientes

Ocasionalmente severa y de origen no bien conocido (Tablas VIII, IX y X).

Conclusiones

Transcurridos casi 10 años de la introducción de la ECP del NST en el tratamiento de la EP, puede afirmarse lo siguiente:

- 1.- Es una técnica quirúrgica de bajo riesgo.
- 2.- Los efectos sobre los síntomas cardinales de la enfermedad se mantienen estables en el tiempo (sobre todo rigidez y temblor), permiten reducir la medicación, hacen desaparecer las distonía del OFF, reducen o evitan las discinesias y mejoran con ello de manera substancial la calidad de vida³⁵.
- 3.- No hay efecto neuroprotector demostrado ni debe aplicarse a otros parkinsonismos no esenciales.
- 4.- Los mejores resultados y la escasez o ausencia de efectos adversos se correlacionan con el implante correcto en la región dorsolateral del NST: "factor equipo".
- 5.- Es un procedimiento que deja íntegro el

circuito motor estriatal, permitiendo técnicas de futuro y/o nuevas intervenciones si se consideran necesarias (malposición, etc.).

6.- Los parámetros de estimulación se ajustan a las necesidades.

7.- El deterioro cognitivo y los trastornos psiquiátricos reportados como efectos adversos de mayor importancia en algunas series no están suficientemente aclarados y pueden tener

origen diverso (mala selección, mala colocación, efecto sobre el propio núcleo, etc.).

8.- Su coste económico es, a la larga, inferior al tratamiento farmacológico, pero en contrapartida provoca excesiva sobrecarga en los equipos implantadores, aún no resuelta³⁶⁻³⁷.

9.- La aparente inocuidad y seguridad del procedimiento justifican intervenciones más precoces.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Alesch F, Pinter MN, Hetscher RJ, Fertl, Benavid AL. Stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in tremor dominated Parkinson's disease and essential tremor. *Acta Neurochir* 1995; 136: 75-81.
- 2.- Albin RL, Young AB, Pemney GB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12: 366-375.
- 3.- De Long MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13: 281-285.
- 4.- Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits; neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13: 266-271.
- 5.- Laitinen LV, Bergemheim AT, Hariz ML. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment Parkinson's disease. *J Neurosurgery* 1992; 76: 53-61.
- 6.- Lang AE, Lozano AM, Montgomery, Duff J, Tasker R, Hutchinson W. Posteroventral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N England J Med* 1997; 337: 1036-1042.
- 7.- Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 1994; 35 (6): 1126-1130.
- 8.- Limousin P, Krack P, Pollack P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N England J Med* 1998; 339: 1105-1011.
- 9.- Pollack P, Fraix V, Krack P, Moro E, Prendes A, Chavardes S, Koudsie A, Benabid AL. Treatment results: Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002. Vol 17 (suppl 3): 575-583.
- 10.- Romito LM, Raja M, Daniele A, et al. Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1371-1374.
- 11.- Peppe A, Pieranpozzi M, Bassi A, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus compared with the globus pallidus internus in patients with Parkinson's disease. *J Neurosurg* 2004; 101: 195-200.
- 12.- The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 956-963.
- 13.- Obeso JA, Rodríguez MC, Delong MR. Basal ganglia pathophysiology: a critical review. In Obeso JA, Delong MR, Ohye C, Mariden CD, ed. *The basal ganglia and new approaches for Parkinson's disease. Advances in neurology*, vol 74. Philadelphia: Lippincot. Raven 1997; 3-18.
- 14.- Benazzoud A, Breir S, Koudsie A, Pollack P, Krack P, Benevid AL. Intraoperative microrecording of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 145-149.
- 15.- Fernández-González F, Seijo F, Menéndez-Guisasaola L, Salvador C, et al. Stereotactic target identification for neurosurgery of Parkinson disease. *Rev Neurol* 199; 28: 600-608.
- 16.- Lang A, Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002; vol 17 (Suppl 3): 594-601.
- 17.- Wester ML, Houeto JL, Tezenas du Montcels S, Mesnaje V, Bonnet AM, Pillon B, Arnulf I, Pidoux B, Dormout D, Cornu P, Agid Y. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002; 575-583.
- 18.- Krack P, Fraix V, Mendes A, Benevid AL, Pollack P. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 178: 188-197.
- 19.- Krack P, Batir A, Van Berclom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, et al. Five-Year Follow-up of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 349: 1925-1934.
- 20.- Rodríguez Oroz MC, Zamambribe Y, Guridi J, Palmero MR, Obeso JA. Efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease 4 years after surgery: double blind an open label evolution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1382-1385.
- 21.- Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, Saint-Cyr

- JA, Lozano AM, Lang A. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurosurg* 2003; 99: 489-495.
- 22.- Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, Lyons KE. Bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. Long-term follow-up. *J Neurosurg* 2003; 99: 71-77.
 - 23.- Boucai L, Cerquett D, Merello M. Functional surgery for Parkinson's disease treatment: a structural analysis of a decade of published literature. *Br J Neurosurg* 2004; 18: 213-222.
 - 24.- Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 701-707.
 - 25.- Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, Krack P, Fraix V, Klingler H, Chabardes S, Foote K, Benabid AL, Pollack P. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 834-839.
 - 26.- Hershey T, Revilla FJ, Wernl A, et al. Stimulation of STN impairs aspects of cognitive control in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62: 1110-1114.
 - 27.- Alegret M, Junque C, Valldeoriola F. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1223-1227.
 - 28.- Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, et al. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 524-530.
 - 29.- Salvador-Aguiar C, Menéndez-Guisasola L, Blázquez M, Fernández-González F, Fernández-Seijo F. Psychiatric symptoms of Parkinson's disease following deep brain stimulation surgery on the subthalamic nucleus. *Rev Neurol* 2004; 39 (7): 651-655.
 - 30.- Kulisevsky J, Berthier ML, Gironel A, et al. Mania following deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59: 1421-1424.
 - 31.- Romito LM, Raja M, Daniele A, et al. Transient mania with hypersexuality after surgery for high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1371-1374.
 - 32.- Irazo A, Valldeoriola F, Santamaría J, Tolosa E, Rumiá J. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 661-664.
 - 33.- Ferrarin M, Rizzone M, Bergamasco B, et al. Effects of bilateral subthalamic stimulation on gait kinematics and kinetics in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2005; 160: 517-527.
 - 34.- Lannote MM, Rizzone M, Bergamasco B, Faccani G, Melcarne A, Lopiand L. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: anatomical neurophysiological and outcome correlations with effects stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 53-58.
 - 35.- Martínez Martín P, Valldeoriola F, Tolosa E, Pilleri M, Molinuevo JL, Rumiá J, Ferrer E. Bilateral subthalamic nucleus stimulation and quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 372-377.
 - 36.- Charles PD, Padaliya BB, Newman W, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus reduces antiparkinsonian medication cost. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: 475-479.
 - 37.- Meissner W, Schreiter D, Wolkman J, et al. Deep brain stimulation in late stage Parkinson's disease: a retrospective cost analysis in Germany. *J Neurol* 2005; 252: 218-223.

Agentes dopaminérgicos de liberación transdérmica

Rascol O, MD, PhD.

Universidad de Toulouse. Francia.

Neurology 2005; 65 (suppl 1): julio 2005.

Ya han pasado 30 años desde que Calne¹ describió los efectos sintomáticos de la bromocriptina en pacientes con EP. Desde entonces, otros muchos agonistas dopaminérgicos (AD) se han venido desarrollando y utilizando en el tratamiento: apomorfina, cabergolina, lisurida, pergolida, piribedil, pramipexol, ropinirol²...

Cada una de estas drogas tiene sus características farmacológicas; pero, excepto la apomorfina utilizada subcutáneamente, todas ellas han demostrado perfiles terapéuticos muy similares. Así que el autor se pregunta si realmente necesitamos nuevos AD, y responde: "Sí, pero... se necesitaría que los nuevos tengan menos efectos secundarios (hipo TA, náusea, somnolencia, edemas, psicosis...), modifiquen la progresión de la enfermedad y no aumenten otros síntomas (disfunción autonómica, demencia...)". Por lo tanto, hay que buscar nuevos fármacos que demuestren ser innovadores: por eficacia o por mejor tolerabilidad.

Con toda seguridad, la rotigotina (agonista no ergótico D1/D2/D3) parece reunir estas características. Es el único que consigue una liberación transdérmica y una estimulación DA constante en el cerebro con dos importantes beneficios:

- Un efecto sintomático rápido.
- Un beneficio a largo plazo a través de la reducción del riesgo de aparición de complicaciones motoras y no motoras en el paciente³.

Menciona en el artículo otras ventajas prácticas de la rotigotina: la necesidad de colocar un único parche cutáneo al día, en tiempo horario más adecuado para conseguir una buena respuesta y con una rápida disminución de los niveles plasmáticos y de la respuesta clínica, cuando el mismo es retirado de la piel.

Finalmente, el autor lanza una serie de preguntas a los lectores, que sólo el futuro responderá: ¿cuál es la ventaja real de la monoterapia con rotigotina en las etapas precoces del tratamiento? ¿Cómo podemos comparar con otros fármacos antiparkinsonianos, en términos de eficacia, seguridad y aceptación por parte del paciente? ¿Cuál es su verdadero potencial junto a la levodopa en estadios más avanzados?

Bibliografía

1.- Calne D, Teychenne P, Leigh P, et al. Treatment of parkinsonism with bromocriptine. *Lancet* 1974; 2: 1355-1356.

2.- Rascol O, Goetz C, Koller W, et al. Treatment

interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet* 2002; 359: 1589-1598.

3.- Olanow W, Schapira A, Rascol O. Continuous dopamine receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23 (suppl 10): S117-S126.

Un nuevo agonista dopaminérgico para el tratamiento transdérmico de la EP

Jenner P, DSc, FRPharm.

King's College. Londres. Inglaterra.

Neurology 2005; 65 (suppl 1): S3-S5.

Aunque la L-dopa sigue siendo el tratamiento más efectivo en la EP, los agonistas dopaminérgicos (AD) se han venido utilizando en monoterapia o en terapia combinada con la misma, fundamentalmente intentando retrasar la aparición de complicaciones motoras y no motoras derivadas de la estimulación dopaminérgica discontinua^{1,2}.

Y precisamente en la búsqueda de esa estimulación dopaminérgica continua aparece la posibilidad de utilizar parches transcutáneos de un nuevo AD, la rotigotina.

La historia de la rotigotina nace hacia 1980, cuando se comienza a utilizar una molécula de un derivado no ergótico de estructura muy semejante a la dopamina: El N-0437, "(2-N-propil-N-2-tieniletilamino)-5 hidroxitetralina", potente agonista D2, sin actividad D1 y sin efectos alfa2 adrenérgicos. Su actividad farmacológica reside en el enantiomero (-) y... ese es el N-0923 o rotigotina.

La rotigotina tiene una actividad estimulante D1, D2 y alfa2 antagonista^{3,4}, demostrada en monos y titis parkinsonizados con MPTP y en ratas lesionadas con 6-OHDA, en las que tras la administración transdérmica de rotigotina se produce una significativa mejoría, comparando con la administración oral⁵.

Cuando se fueron descubriendo nuevos receptores dopaminérgicos, la rotigotina demostró ser un potente agonista dopaminérgico NO ergolínico con actividad D1, D2, D3, actividad antagonista de los alfa2 receptores, agonista 5HT1A y no mostró actividad en 5HT2. Estos datos hacen de ella un potente AD, con potencialidad para utilizarse en la EP y con una larga duración de los efectos cuando se utiliza una vía de administración adecuada.

Bibliografía

1.- Rascol O, Brooks D, Korzyn A, et al. A five year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with Ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Eng J Med* 2000; 342: 1484-1491.

2.- Olanow W, Schapira A, Rascol O. Continuous dopamine receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23 (suppl 10): S117-S126.



3.- Den Daas I, Tepper P, Rollema H, Horm A. Transdermal administration of the dopamine agonist N-0437 and seven ester prodrugs: comparison with oral administration in the 6-OHDA turning model. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1990; 342: 655-659.

4.- Belluzi J, Domino E, May J, et al. N-0923 a selective dopamine D2 receptor agonist, is efficacious in rat and monkeys models of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994; 9: 147-154.

5.- Loschmann P, Chong P, Nomoto M, et al. Stereoselective reversal of MPTP induced parkinsonism in the marmoset after dermal application of N-0437. *Eur J Pharmacol* 1989; 166: 373-380.

► Nuevas tecnologías prometedoras en la enfermedad de Parkinson

Pfeiffer RF, MD.

Universidad de Tennessee. Memphis. USA.

Neurology 2005; 65 (supl 1): S6-S9.

A pesar de que la L-dopa lleva siendo 35 años el fármaco principal en el tratamiento de la EP, sigue siendo un fármaco "imperfecto". Anomalías en la absorción, en la cinética periférica, la estimulación DA intermitente... hacen que la respuesta terapéutica sea errática, variable e incierta.

El reconocimiento de que la estimulación dopaminérgica continua reduce y retrasa la aparición de las fluctuaciones y las discinesias hace cada vez más necesaria la aparición de un fármaco que asegure este tipo de estimulación^{1,3}, ya que otro tipo de formas de tratamiento utilizadas, como la sub-cutánea o la oral, no evitan estas complicaciones. Por este motivo, se han seguido estudiando nuevas vías de administración farmacológica (infusiones duodenales, vía nasal o rectal, etc.) sin grandes resultados.

Algunos autores confirman que la vía transdérmica mejoraría el cumplimiento terapéutico de los pacientes⁴, además de conseguir una presencia de niveles plasmáticos estables y presumiblemente cerebrales, a la vez que se eliminarían los picos y los deterioros de fin de dosis, al carecer esta vía de tiempo de absorción gástrica y de parte del metabolismo hepático de cualquiera de los fármacos utilizados.

Diferentes productos se han estudiado para intentar administrarlos por vía transdérmica: la naftoxacina (PHNO, MK-458) demostró ser un fármaco muy soluble en medios lipídico y acuoso, pero su eficacia terapéutica no resultó suficiente. El piribedil resultaba, por el contrario, un buen fármaco; pero su administración cutánea precisaba de un parche de gran tamaño para conseguir dosis eficaces. La apomorfinina no puede absorberse de forma adecuada por vía transdérmica y se están ensayando nuevas formas de micro emulsión para conseguirlo⁵, y también se han realizado ensayos con lisuride⁶.

Hasta que aparece la rotigotina, un AD que no se puede utilizar por vía oral debido a su rápido metabolismo gastrointestinal, pero demuestra su utilidad administrada de forma transcutánea. Se absorbe rápidamente en la piel con una penetración lipofílica e hidrofílica a través de las vías: transcelular, intercelular, folicular y ecrina.

Inicialmente, en el proceso de fabricación se disolvía en un adhesivo de silicona que permite una incorporación farmacológica constante con una dosis proporcional al tamaño del parche, produciendo concentraciones plasmáticas estables más de 24 horas⁷; posteriormente se mejoró el sistema de administración (rotigotina CDS), que consigue la absorción de una dosis tres veces superior a la de los estudios iniciales con el mismo tamaño de parche, consiguiendo una respuesta clínica estable en la que se observa una mejoría en la función motora no sólo en los pacientes de novo, sino en los de más larga evolución⁸⁻¹⁰.

Bibliografía

1.- Mouradian MM, Heuser IJ, Baronti F, Chase TN. Modification of central dopaminergic mechanisms by continuous levodopa therapy for advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 27: 18-23.

2.- Nutt JG, Woodward WR. Levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics in fluctuating parkinsonian patients. *Neurology* 1986; 36: 739-744.

3.- Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 2004; 21: 687-709.

4.- Leopold NA, Polansky M, Hurka MR. Drug adherence in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 513-517.

5.- Priano L, Albani G, Brioschi A, et al. Transdermal apomorphine permeation from microemulsions: a new treatment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 937-942.

6.- Woitalla I, Muller T, Benz S, Horowski R, Przuntek H. Transdermal lisuride delivery in the treatment of Parkinson's disease. *J Neural Transm. Suppl* 2004; 68: 89-95.

7.- Hutton JT, Metman LV, Chase TN, et al. Transdermal dopaminergic D(2) receptor agonist therapy in Parkinson's disease with N-0923 TDS: a double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2001; 16: 459-463.

8.- The Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1721-1728.

9.- Quinn N, for the SP 511 Investigators. Rotigotine transdermal system (TDS) (SPM-962): a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial to assess the safety and efficacy of rotigotine TDS in patients with advanced Parkinson. *Parkinsonism Relat Disord* 2001; 7: S66. Abstract.

10.- Poewe W, Leussi F. Clinical studies with transdermal rotigotine in early Parkinson's disease. *Neurology* 2005; 65 Suppl 1: S11-S14.

► **Estudios clínicos con rotigotina transdérmica en la enfermedad de Parkinson precoz**

Poewe W, MD, Leussi F, MD.

Universidad de Innsbruck. Austria.

Neurology 2005; 65 (suppl 1): S11-S14

De nuevo los autores inician su presentación mencionando los inconvenientes de la levodopa, y la necesidad de buscar formas terapéuticas de vida media larga o que consigan una estimulación continua. Hacen también un recuerdo de los intentos terapéuticos previos establecidos con diferentes fármacos (infusiones intraintrales o intravenosas de levodopa, de lisuride o de apomorfina, agonistas dopaminérgicos por vía oral, inhibidores de la COMT), con resultados variables, pero sin resolver de forma definitiva la posibilidad de una estimulación dopaminérgica continua.

Pasan posteriormente a revisar los ensayos clínicos realizados con rotigotina transdérmica en enfermedad de Parkinson precoz.

El Parkinson Study Group enroló un total de 242 pacientes en un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego controlado con placebo (rotigotina versus placebo). Se asignaron parches de 4,5, 9,0, 13,5 ó 18 mg de rotigotina o placebo durante 11 semanas. Siendo la variable de eficacia primaria la mejoría en la valoración de la UPDRS II y III; y las secundarias, los posibles cambios mentales, las actividades de la vida diaria (AVD) y el estadio de Hoehn-Yahr entre la visita inicial y a las 11 semanas¹.

El tratamiento con rotigotina mejoró las puntuaciones motoras y en las AVD a dosis de 13,5 y 18 mg de forma estadísticamente significativa comparado con placebo y con las otras dosificaciones administradas, a partir de la 4ª semana y de forma mantenida. Siendo los efectos secundarios muy semejantes a los observados en la práctica clínica con otros AD, ade-

más de la irritación cutánea leve en el punto del parche en un 50% de los casos a dosis de 13,5 y 18 mg¹.

Un importante segundo ensayo reunió 277 pacientes en estadios iniciales, procedentes de diferentes hospitales de USA y Canadá. Se trataba, pues, de un multicéntrico doble ciego controlado con placebo de 27 semanas de duración. Se aleatorizaron los pacientes para recibir rotigotina o placebo en una proporción de 2:1 (181 rotigotina: 96 placebo), iniciándose tratamientos con dosis de 4,5 mg hasta obtener una respuesta óptima o hasta un máximo de 13,5 mg/día.

La dosis media de rotigotina a las 27 semanas fue de 13,5 mg/día. En más del 90% de los pacientes. Y en el grupo del fármaco, hubo una mejoría estadísticamente significativa en la UPDRS (II-III) descenso de 3,98 puntos, con respecto al placebo ($p < 0,0001$). Se hicieron simultáneamente medidas de niveles plasmáticos, demostrando que permanecían estables a dosis de 13,5 mg/día. Y los efectos secundarios fueron semejantes a los del estudio referido anteriormente sin destacar nada relevante en ellos².

Basado en los dos ensayos anteriores, se puede decir que rotigotina es un fármaco útil y eficaz en el tratamiento de la EP en fases iniciales, observándose las mejorías clínicas a dosis medias entre 9 y 18 mg/día (función motora, actividades de la vida diaria), sin ninguna evidencia de taquifilaxia relacionada con el estímulo dopaminérgico continuado y con persistencia de los resultados a las 27 semanas.

Bibliografía

1.- The Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1721-1728.

2.- Watts RL, Wendt RL, Nausied B, et al. Efficacy, safety, and tolerability of the rotigotine trans-dermal patch in patients with early-stage, idiopathic Parkinson's disease: a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mov Disord* 2004; 19 (Suppl 9): S258. Abstract.

MARZO

- **The Annual Global Conference on Neuroprotection and Neuroregeneration**
Ciudad: Uppsala (Suecia).
Fecha: 1-3 marzo 2006.
Más información:
<http://www.gcnprn.org/2006/gcnn2006.html>
- **Parkinson's Disease and Movement Disorders CME Course**
Ciudad: Chicago (USA).
Fecha: 3 marzo 2006.
Más información: <http://www.parkinson.org/site/apps/cd/month.asp?c=9dJFJLPwB&b=71322>
- **Annual Meeting of the American Society of Neuroimaging**
Ciudad: San Diego (USA).
Fecha: 2-5 marzo 2006.
Más información:
<http://www.asnweb.org>
- **International Spine & Spinal Injuries Conference (ISSICON-2006)**
Ciudad: New Delhi (India).
Fecha: 3-5 marzo 2006.
Más información:
<http://www.isiconline.org>
- **Young - Onset Parkinson Symposium**
Ciudad: Portland (USA).
Fecha: 4 marzo 2006.
Más información:
<http://www.parkinson.org/site/apps/cd/month.asp?c=9dJFJLPwB&b=71322>
- **International Symposium of Clinical Neurology and Neurophysiology**
Ciudad: Tel Aviv (Israel).
Fecha: 6-8 marzo 2006.
Más información:
<http://www.neurophysiology-symposium.com>
- **8th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's**
Ciudad: Salzburgo (Austria).
Fecha: 14-18 marzo 2006.
Más información:
<http://www.kenes.com/adpd/>
- **Movement Disorders Course 2006**
Ciudad: Birmingham (Inglaterra).
Fecha: 15-17 marzo 2006.
Más información:
<http://www.movementdisorders.org/meetings/index.shtml>

- **Neural Networks ICNN 2006**
Ciudad: Wien (Austria).
Fecha: 24-26 marzo 2006.
Más información:
<http://www.ijci.org/icnn2006/>
- **First International Conference on Hypertension, Lipids, Diabetes and Stroke Prevention**
Ciudad: París (Francia).
Fecha: 30 marzo - 1 abril 2006.
Más información:
<http://www.kenes.com/strokeprevention>

ABRIL

- **58th Annual Meeting of the American Academy of Neurology**
Ciudad: San Diego (USA).
Fecha: 1-8 abril 2006.
Más información:
<http://www.aan.com>
- **38th International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education**
Ciudad: Brno (Czech Republic).
Fecha: 6-8 abril 2006.
Más información: <http://www.ta-service.cz>
- **XXIIº Seminario Nacional Neurológico de Invierno**
Ciudad: Jaca (España).
Fecha: 16-22 abril 2006.
Más información:
www.getm.info/noticias_semJaca.htm
- **Association of British Neurologists**
Ciudad: Brighton (Inglaterra).
Fecha: 19-21 abril 2006.
Más información: <http://www.theabn.org/index.php>
- **ASNR 44th Annual Meeting**
Ciudad: San Diego (USA).
Fecha: 29 abril - 5 mayo 2006.
Más información: <http://www.asnr.org/2006/>

MAYO

- **4th International Symposium on Neuroprotection and Neurorepair: Cerebral Ischemia and Stroke**
Ciudad: Magdeburg (Alemania).
Fecha: 3-6 mayo 2006.
Más información:
<http://www.strokecenter.org/prof/calendar.htm>
- **European Regional Meeting of the International Psychogeriatric Association**
Ciudad: Lisboa (Portugal).

Fecha: 3-6 mayo 2006.
 Más información:
<http://www.ipaonline.org/ipaonlinev3/meetings/meetingannouncements/2006lisbon.asp>

- **1st Mediterranean Epilepsy Congress**
 Ciudad: Sharm El Sheikh (Egipto).
 Fecha: 10-14 mayo 2006.
 Más información:
<http://www.epilepsysharm2006.com>

- **15th European Stroke Conference**
 Ciudad: Bruselas. (Bélgica).
 Fecha: 16-20 mayo 2006.
 Más información:
<http://www.strokecenter.org/prof/calendar.htm>

- **15th European Congress of Physical Medicine and Rehabilitation**
 Ciudad: Madrid (España).
 Fecha: 16-20 mayo 2006.
 Más información:
<http://www.mdvu.org/meetings/>

- **Targeting Adenosine A2A Receptors in Parkinson's Disease**
 Ciudad: Boston (EEUU).
 Fecha: 17-19 mayo 2006.
 Más información: <http://www.a2apd.org>

- **8th European Federation of Autonomic Societies Meeting**
 Ciudad: Lisboa (Portugal).
 Fecha: 24-27 mayo 2006.
 Más información: <http://www.efas2006.fm.ul.pt/>

- **16th Meeting of the European Neurological Society**
 Ciudad: Lausanne (Suiza).
 Fecha: 27-31 mayo 2006.
 Más información: <http://www.akm.ch/ens2006/>

- **6th Congress of the Federation of European Psychophysiology Societies**
 Ciudad: Budapest (Hungria).
 Fecha: 31 mayo - 3 junio 2006.
 Más información:
<http://www.feeps2006.com/>

JUNIO

- **East European and Mediterranean Meeting on Cerebral Palsy and Developmental Medicine**
 Ciudad: Warsaw (Polonia).
 Fecha: 8-10 junio 2006.
 Más información:
www.aacpdm.org/index?service=page/Home

- **10th International Child Neurology Congress**
 Ciudad: Montreal (Canadá).
 Fecha: 11-16 junio 2006.
 Más información:
<http://www.strokecenter.org/prof/calendar.htm>

- **5º International Congress on Mental Dysfunction in Parkinson's Disease**
 Ciudad: Amsterdam (Holanda).
 Fecha: 12-14 junio 2006.
 Más información:
www.mdpdamsterdam.nl

- **Canadian Congress of Neurological Sciences**
 Ciudad: Montreal (Canadá).
 Fecha: 13-17 junio 2006.
 Más información:
<http://www.ccns.org/>

- **6th International Congress of Neuroendocrinology**
 Ciudad: Pittsburgh (USA).
 Fecha: 19-22 junio 2006.
 Más información:
<http://www.icn2006.com>

ENVÍO DE MANUSCRITOS

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

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

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

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

SECCIONES DE LA REVISTA

REVISIONES:

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

ORIGINALES:

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

ORIGINALES BREVES (NOTAS CLÍNICAS):

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

CARTAS AL DIRECTOR:

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

OTRAS SECCIONES:

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

**PRESENTACIÓN
Y ESTRUCTURA
DE LOS TRABAJOS**

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

ESTRUCTURA:

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

PRIMERA PÁGINA:

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

- 1.- Título: debe ser conciso e informativo.
- 2.- Nombre 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 Y PALABRAS CLAVE:

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

BIBLIOGRAFÍA:

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

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

ILUSTRACIONES:

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

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

ILUSTRACIONES DIGITALES:

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

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

**Un nuevo tratamiento
para la enfermedad
de Parkinson está
tomando forma.**