



guías
oficiales
de la Sociedad Española de Neurología
Nº 9

Guía oficial de práctica clínica
en la enfermedad
de Parkinson
2010

Editores: Pedro J. García Ruiz-Espiga y
Juan Carlos Martínez Castrillo

Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento



Sociedad Española de Neurología



THOMSON REUTERS™

guías

oficiales
de la Sociedad Española de Neurología

Nº 9

Guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson 2010

Editores: Pedro J. García Ruiz-Espiga y
Juan Carlos Martínez Castrillo

Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento



Sociedad Española de Neurología



THOMSON REUTERS™

© Sociedad Española de Neurología, 2009
Vía Layetana, 57, pral 2ª - Barcelona, España.

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos de la presente publicación por cualquier medio, incluida la traducción, así como su tratamiento informático, sin el permiso previo y por escrito del titular del Copyright. El uso de cualquier dato o material de la presente publicación sin autorización podrá ser penalizado.

Editado por: Prous Science, S.A.U., empresa del grupo Thomson Reuters
Provença 388 - 08025 Barcelona

Depósito legal: NA-784/2010
ISBN: 978-84-8124-266-9

RELACIÓN DE AUTORES

Editores

Pedro J. García Ruiz-Espiga
Servicio de Neurología.
Fundación Jiménez Díaz.
Madrid

Juan Carlos Martínez Castrillo
Servicio de Neurología,
Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Madrid

Autores

Hortensia Alonso Navarro
Departamento de Medicina -
Neurología.
Hospital Príncipe de Asturias.
Alcalá de Henares

Fernando Alonso-Frech
Sección de Neurología.
Hospital Universitario de Fuenlabrada

Ernest Balaguer Martínez
Hospital General de Catalunya.
Sant Cugat del Vallès.

Carlos Barcia González
Neurociencia Clínica y Experimental
(NiCE) – CIBERNED.
Departamento de Anatomía Humana
y Psicobiología.
Facultad de Medicina.
Universidad de Murcia

Juan Andrés Burguera Hernández
Hospital Universitario La Fe. Valencia

Iria Cabo López
Servicio de Neurología.
Fundación Jiménez Díaz.
Madrid

Víctor Campos Arillo
Área de Neurociencias
Hospital Quirón. Málaga

Alfonso Castro García
Hospital Clínico de Santiago de
Compostela

María José Catalán Alonso
Unidad de Trastornos del Movimiento.
Servicio de Neurología.
Hospital Clínico San Carlos.
Madrid

José Rafael Chacón Peña
Unidad de Neurología.
Hospital Infanta Luisa.
Sevilla

Esther Cubo Delgado
Servicio de Neurología.
Hospital General Yagüe.
Burgos

Jacinto Duarte García-Luis
Sección de Neurología.
Hospital General de Segovia

Eduardo Durán Ferreras
Servicio de Neurología.
Hospital Universitario Virgen
Macarena. Sevilla

guía

Emiliano Fernández Villalba
Neurociencia Clínica y Experimental
(NiCE) – CIBERNED.
Departamento de Anatomía Humana
y Psicobiología.
Facultad de Medicina. Universidad de
Murcia

Raúl de la Fuente Fernández
Hospital Arquitecto Marcide.
Ferrol

José Manuel García Moreno
Unidad de Trastornos del Movimiento.
Servicio de Neurología.
Hospital Universitario Virgen
Macarena. Sevilla

Francisco Grandas Pérez
Hospital Universitario Gregorio
Marañón y Hospital Ruber
Internacional.
Madrid

María Trinidad Herrero Ezquerro
Neurociencia Clínica y Experimental
(NiCE) – CIBERNED.
Departamento de Anatomía Humana
y Psicobiología.
Facultad de Medicina.
Universidad de Murcia

Félix Javier Jiménez Jiménez
Sección de Neurología. Hospital del
Sureste. Arganda del Rey

Jaime Kulisevsky Bojarski
Unidad de Trastornos del Movimiento.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona. CIBERNED

Elena Lezcano García
Servicio de Neurología.
Hospital de Cruces. Bilbao

Gurutz Linazasoro Cristóbal
Centro de Investigación del
Parkinson.
Policlínica Gipuzkoa. San Sebastián

Luis Javier López del Val
Hospital Clínico Universitario Lozano
Blesa. Zaragoza

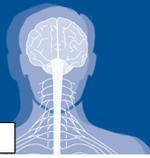
María José Martí Domènech
Servicio de Neurología.
Hospital Clínic. Barcelona

Pablo Martínez Martín
Área de Epidemiología Aplicada y
CIBERNED.
Centro Nacional de Epidemiología.
Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Amelia Mendoza Rodríguez
Sección de Neurología.
Hospital General de Segovia

Adolfo Mínguez Castellanos
Servicio de Neurología. Hospital
Universitario Virgen de las Nieves.
Granada

Pablo Mir Rivera
Unidad de Trastornos del Movimiento.
Servicio de Neurología y
Neurofisiología
Instituto de Biomedicina de Sevilla.
Hospital Universitario Virgen del
Rocío / CSIC / Universidad de
Sevilla. CIBERNED



Vicente de Pablos Vicente
Neurociencia Clínica y Experimental
(NiCE) – CIBERNED.
Departamento de Anatomía Humana
y Psicobiología.
Facultad de Medicina. Universidad de
Murcia

Berta Pascual Sedano
Unidad de Trastornos del Movimiento.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona. CIBERNED

Renée Ribacoba Montero
Hospital Álvarez Buylla. Mieres

María de la Cruz Rodríguez Oroz
Servicio de Neurología.
Clínica Universitaria de Navarra. CIMA.
Universidad de Navarra. Pamplona

Carmen Rodríguez Blázquez
Área de Epidemiología Aplicada y
CIBERNED.
Centro Nacional de Epidemiología.
Instituto de Salud Carlos III. Madrid

Ana Rojo Sebastián
Departamento de Medicina -
Neurología.
Hospital Príncipe de Asturias.
Alcalá de Henares.

Francisco Ros Bernal
Neurociencia Clínica y Experimental
(NiCE) – CIBERNED.
Departamento de Anatomía
Humana y Psicobiología.
Facultad de Medicina. Universidad de
Murcia

Ángel Sesar Ignacio
Hospital Clínico Universitario.
Santiago de Compostela

César Taberbero García
Sección de Neurología.
Hospital General de Segovia

Julia Vaamonde Gamo
Servicio de Neurología.
Hospital General de Ciudad Real

Francesc Valldeoriola i Serra
Unidad de Trastornos del
Movimiento.
Servicio de Neurología.
Instituto de Neurociencias.
Hospital Clínic.
Barcelona

Lydia Vela Desojo
Unidad de Neurología. Fundación
Hospital de Alcorcón

Francisco Vivancos Matellano
Unidad de Trastornos del
Movimiento.
Servicio de Neurología.
Hospital Universitario La Paz.
Madrid

Rosa Yáñez Baña
Servicio de Neurología.
Hospital de Orense

INTRODUCCIÓN

Esta GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA es el fruto del duro y prolongado trabajo de muchos autores. La primera edición de estas guías se publicó en 1999 a instancias de Jaime Kulisevsky, el coordinador del Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento en aquel entonces. Es evidente que en los diez años transcurridos la neurología, en general, y la especialidad de trastornos del movimiento, en particular, han cambiado sustancialmente. Hace diez años solo se conocían dos genes relacionados con la enfermedad de Parkinson hereditaria (las mutaciones de sinucleína y parkina), aún no estaba disponible el diagnóstico por la imagen, se usaban fármacos hoy considerados obsoletos y la cirugía funcional estaba en sus inicios. Como las modas marcan con frecuencia el camino, por entonces se discutía ardientemente la supuesta toxicidad de la levodopa y la etiología mitocondrial de la enfermedad de Parkinson era la teoría en boga. El tiempo y algunos trabajos básicos y clínicos realmente excelentes (recordemos el estudio ELLDOPA, promovido por Stanley Fahn) han aclarado muchas cuestiones, aunque con cada pregunta contestada surgen nuevas preguntas por responder.

Al comenzar este proyecto, hace dos años, tuvimos la duda de si merecía la pena editar una guía en nuestro idioma -al fin y al cabo, ya existen guías europeas y de la Academia Americana recientes-, pero pensamos que el esfuerzo merecía la pena. La nueva GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON incluye capítulos de interés básico, otros sobre el diagnóstico y, por supuesto, las novedades terapéuticas, incluida la cirugía funcional y los fármacos relativamente recientes (rotigotina, apomorfina en infusión, rasagilina) o muy recientes (ropinirol de liberación prolongada). De hecho, algunos capítulos se han tenido que modificar para incluir novedades publicadas hace pocas semanas. Pero todas las guías tiene esta misma pega: es imposible estar absolutamente al día en todo, y menos en un trabajo que pretende abarcar la práctica clínica en su conjunto. Rogamos a los lectores que sean comprensivos con los fallos.

Agradecemos sinceramente el trabajo, el tiempo y el sacrificio de todos los autores que han intervenido en esta guía. También queremos reconocer a Isabel Cano, de UCB Pharma, su trabajo y su ayuda en la recopilación, edición y corrección de todo el material.

PEDRO J. GARCÍA RUIZ
JUAN CARLOS MARTÍNEZ CASTRILLO

ÍNDICE

SECCIÓN I - DIAGNÓSTICO

CAPÍTULO 1	Modelos experimentales en la enfermedad de Parkinson	1
CAPÍTULO 2	Fisiopatología de la enfermedad de Parkinson	39
CAPÍTULO 3	Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y técnicas auxiliares	53
CAPÍTULO 4	Evaluación de la enfermedad de Parkinson	67

SECCIÓN II - TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

CAPÍTULO 5	Levodopa	93
CAPÍTULO 6	Amantadina	103
CAPÍTULO 7	Anticolinérgicos	111
CAPÍTULO 8	Agonistas dopaminérgicos I: ropinirol	121
CAPÍTULO 9	Agonistas dopaminérgicos II: pramipexol	135
CAPÍTULO 10	Agonistas dopaminérgicos III: rotigotina	149
CAPÍTULO 11	Agonistas dopaminérgicos IV: apomorfina	155
CAPÍTULO 12	Agonistas dopaminérgicos V: bromocriptina, lisurida, pergolida y cabergolina	165
CAPÍTULO 13	Inhibidores de la monoaminoxidasa	191
CAPÍTULO 14	Inhibidores de la catecolortometiltransferasa I: entacapona	211
CAPÍTULO 15	Inhibidores de la catecolortometiltransferasa II: tolcapona	217
CAPÍTULO 16	Inhibidores de la colinesterasa	229
CAPÍTULO 17	Neurolépticos atípicos en la psicosis inducida por fármacos clásicos antiparkinsonianos	239

SECCIÓN III - TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

CAPÍTULO 18	Estimulación cerebral profunda	251
CAPÍTULO 19	Infusión intraduodenal de levodopa en gel	267

SECCIÓN IV - APÉNDICES

ALGORITMO 1	Algoritmos para el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson	275
ALGORITMO 2	Algoritmo de tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial	279

CAPÍTULO 1

MODELOS EXPERIMENTALES EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

F. Ros-Bernal, C. Barcia, E. Fernández Villalba, V. de Pablos y M.T. Herrero

Introducción

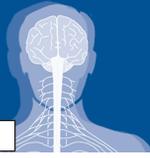
La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo trastorno neurodegenerativo más prevalente en la actualidad (1). Las alteraciones clínicas (bradicinesia, rigidez, temblor postural e inestabilidad postural) corresponden a la pérdida de más del 80% de las neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia negra (SNpc) (2, 3), que ocasiona la denervación dopaminérgica de los ganglios basales, fundamentalmente de la región motora (putamen), pero también de las regiones asociativa y de aprendizaje (núcleo caudado), y emocional y de recompensa (nucleus accumbens) (4-6). Las neuronas dopaminérgicas remanentes en la SNpc presentan inclusiones citoplasmáticas, denominadas cuerpos de Lewy, que contienen α -sinucleína y ubiquitina, entre otras proteínas (7, 8). No todas las neuronas dopaminérgicas son igualmente vulnerables al proceso neurodegenerativo, y hay una topografía definida de despoblación neuronal que coincide con un aumento significativo de las células astrogliales (9) y las microgliales activadas (10).

Se desconoce la causa última de la EP, aunque diferentes teorías tratan de explicarla. Se piensa que es multifactorial, con el concurso de factores genéticos, tóxicos o ambientales. Las alteraciones genéticas podrían predisponer a la acción de factores tóxicos externos que, conjugados, indujeran la enfermedad (11). Los modelos de EP han sido, y siguen siendo, cruciales para el conocimiento de la etiología, la patogenia y la fisiopatología de la enfermedad. Actualmente no hay un modelo ideal de EP y la elección del modelo a utilizar viene determinada por el propósito final del estudio. Existen numerosos modelos, tanto en animales de experimentación como en cultivos celulares, que tratan de imitar con la mayor fidelidad posible determinados aspectos concretos de la EP.

En la mayor parte de los modelos animales se persigue la muerte selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc con el fin de analizar: i) las causas del proceso neurodegenerativo; ii) sus consecuencias, o iii) nuevas estrategias tera-

Tabla 1. Principales características de los modelos disponibles en la actualidad para el estudio de la enfermedad de Parkinson.

MODELO	SÍNTOMAS	HISTOPATOLOGÍA	RELEVANCIA PATOGENÉTICA	APLICACIONES	DESVENTAJAS
MODELOS PARA EL ESTUDIO DE LA ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON					
KNOCK-OUT/ TRANSGENICOS	Actividad motora reducida o anormal	Inclusiones intraneuronales de α -sinucleína Disminución moderada de TH estriatal	Mutaciones que ocasionan alteraciones patológicas semejantes a la EP	Estudios de cribado de genes relacionados con la EP	Modelos caros y no reproducen el fenotipo de la EP Mucho tiempo para conseguir líneas mutantes
DROSOPHILA	Capacidad de vuelo alterada	Agregados de α -sinucleína semejantes a cuerpos de Lewy Pérdida dopaminérgica	Estrés oxidativo Disfunción mitocondrial	Estudios mecanísticos de muerte neuronal en la EP	No reproduce el fenotipo de la EP Modelo por desarrollar
PEZ CEBRA	Actividad motora disminuida	Incremento de la muerte neuronal	Estrés oxidativo	Alteraciones subcelulares en la EP	Carece de neuronas dopaminérgicas mesencefálicas
MODELOS PARA EL ESTUDIO DE LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON					
RESERPINA	Acinesia Catalepsia	Ninguna	Depleción aminérgica farmacológica	Ensayo de tratamientos sintomáticos	Liberación de neurotransmisores que no intervienen en la EP
6-OHDA	Unilateral: rotación tras apomorfina/ amfetamina Bilateral: acinesia	Disminución de la TH estriatal Degeneración de neuronas dopaminérgicas de la SNpc	Extrés oxidativo	Ensayo de nuevas terapias y fármacos	Requiere inyección intracerebral



ROTENONA/PESTICIDAS Acinesia, rigidez, temblor

Disminución de la TH estriatal
Degeneración de neuronas dopaminérgicas de la SNpc
Inclusiones de cuerpos tipo Lewy

Extrés oxidativo crónico
Inhibición crónica del complejo I

Estudios de terapias farmacológicas y génicas para proteger neuronas dopaminérgicas

Gran mortalidad
Gran variabilidad

MPTP EN ROEDORES Hipocinesia
Actividad motora disminuida

Disminución de la TH estriatal
Degeneración de neuronas dopaminérgicas de la SNpc

Inhibición del complejo I
Alteración de los ganglios basales

Ensayo de nuevos fármacos
Es el modelo de EP más práctico

Agudo, no progresivo ni reversible
Síntomas difíciles de evaluar
Anatomía más alejada de la humana

CULTIVOS CELULARES

Incremento de la muerte neuronal

Extrés oxidativo
Implicación de la microglía/astroglía en la muerte neuronal

Estudios de la muerte neuronal
Evaluación de fármacos
Múltiples posibilidades

Deben verificarse con otros modelos

MODELO PARA EL ESTUDIO DE LA FISIOPATOLOGÍA Y LA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

MPTP EN PRIMATES Acinesia
Temblor de acción
Rigidez
Bradicinesia

Disminución de la TH estriatal
Degeneración de neuronas dopaminérgicas de la SNpc

Inhibición del complejo I
Alteración de los ganglios basales

Ensayo de nuevos fármacos
Es el mejor modelo de EP experimental

Modelo caro
Número de animales limitado por razones éticas

EP: enfermedad de Parkinson, SNpc: parte compacta de la sustancia negra, TH: tirosina hidroxilasa.

guía

péuticas que puedan proteger o recuperar la degeneración neuronal, o bien tratar los signos clínicos. Además, se han diseñado modelos genéticos en ratones donde se reproducen alteraciones genéticas o proteínicas que emulan las previamente descritas en determinadas familias de humanos que sufrían la EP (12). Otros modelos se han establecido en cultivos celulares que imitan las condiciones causantes de la neurodegeneración con el fin de estudiar los mecanismos subyacentes y ensayar moléculas potencialmente terapéuticas. Todos los modelos que se exponen en esta revisión han contribuido a lo largo de los años a desarrollar tratamientos más eficaces y seguros para los pacientes, así como a acercarnos al conocimiento de la etiología, la patogenia o la fisiopatología de la EP (Tabla 1).

Modelos relacionados con la etiología de la enfermedad de Parkinson

Parkinsonismo experimental en ratones transgénicos y *knock-out*

Se han descrito múltiples polimorfismos y diferentes mutaciones en genes específicos (α -sinucleína, DJ-1 y parkina) que contribuyen a la aparición de la EP en humanos y con los que se han desarrollado modelos animales.

Alfa-sinucleína

En 1997 se identificó una mutación del gen de la α -sinucleína en una familia italiana y en tres familias griegas, sin relación de parentesco entre sí, con herencia autosómica dominante del fenotipo clínico de EP (13). La α -sinucleína es una proteína de función desconocida que se localiza en el sistema nervioso, principalmente en terminales presinápticas. Se expresa sobre todo en el neocórtex, el hipocampo, la sustancia negra, el tálamo y el cerebelo. Aunque es una proteína fundamentalmente neuronal, también se encuentra en células gliales. En condiciones patológicas se agrega y forma fibrillas insolubles que se integran en los cuerpos de Lewy (8). La α -sinucleína se ha relacionado con la regulación de la liberación de dopamina desde las vesículas dopaminérgicas y la neurotransmisión dopaminérgica (14).

Se han creado diferentes líneas de ratones *knock-out* para α -sinucleína que presentan una resistencia alta (15) o parcial (16, 17) a la intoxicación con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP). Estos ratones presentan una



reducción del 18% de la dopamina estriatal y una respuesta positiva de actividad motora tras la liberación de dopamina inducida por el tratamiento con anfetaminas (14), aunque la reserva de vesículas de dopamina en el hipocampo está reducida (18). Estos datos sugieren que la α -sinucleína no es esencial para el desarrollo del cerebro de los animales ni para preservar la función dopaminérgica.

Se han obtenido numerosas líneas transgénicas murinas en las que se expresan formas mutantes de α -sinucleína. Los ratones que sobreexpresan la variante mutante humana de la α -sinucleína (mutación A30P) presentan una alta vulnerabilidad dopaminérgica a la intoxicación con MPTP (19). Sin embargo, la sobreexpresión de la variante A53T no incrementa la sensibilidad de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc al MPTP (20). Por último, la intoxicación con MPTP de ratones que expresan la variante humana normal (wild type) bajo el promotor Thy1 produce alteraciones mitocondriales, agregación de filamentos neuríticos, degeneración axonal y formación de inclusiones citoplasmáticas perinucleares en la SNpc (21).

DJ-1

DJ-1 es una proteína ubicua. Descrita inicialmente como un oncogén, se ha demostrado que participa en la protección frente al estrés oxidativo (22-24). Este gen, que interviene en la EP de inicio temprano (22), también se expresa en el cerebro de los ratones (25, 26). Se han seleccionado ratones *knock-out* para DJ-1 (viables y fértiles) que no muestran anomalías neuronales ni anatómicas (27), pero son más sensibles a la intoxicación con MPTP, con mayor pérdida neuronal en la SNpc y mayor denervación dopaminérgica en el estriado (27). Por otra parte, los ratones transgénicos para DJ-1 no sufren un mayor daño estriatal por efecto del MPTP, y la sobreexpresión de DJ-1 en cultivos neuronales aporta un efecto neuroprotector que todavía no se ha demostrado en ratones (28).

Parkina

El parkinsonismo autosómico recesivo juvenil se debe a mutaciones en el gen de la parkina (29). Por ello, se creyó que los ratones deficientes en parkina reproducirían las alteraciones motoras y neurológicas del parkinsonismo juvenil. Sin embargo, estos ratones no presentan sistemáticamente déficits en su función neurológica, emocional, de aprendizaje o de memoria que puedan asemejarse

guía

al parkinsonismo. No se han encontrado alteraciones motoras (mas allá de las que corresponden a la variabilidad individual) y, en el terreno neuroquímico, no hay depleción dopaminérgica, ni pérdida neuronal en la SNpc. Por tanto, los ratones deficientes en parkina solo serían un modelo útil para preguntas muy concretas (30, 31).

Correlación con la enfermedad de Parkinson y las estrategias terapéuticas

Aunque no se han descrito alteraciones fenotípicas evidentes en estos ratones transgénicos (para α -sinucleína, DJ-1 o parkina), su intoxicación con MPTP ha demostrado una mayor vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas. Dado que en la etiología de la EP se combinan factores ambientales y genéticos, el uso de ratones con mutaciones genéticas cuya relación con la EP es conocida, en combinación con el tratamiento con MPTP, es de gran interés para entender el origen y la evolución de la enfermedad.

Parkinsonismo experimental en otros modelos animales

Drosophila melanogaster

Aunque la anatomía de la mosca *Drosophila* y la distribución de las neuronas dopaminérgicas en su sistema nervioso central difieren de las que se encuentran en los cerebros de los vertebrados, muchos aspectos celulares y moleculares de su desarrollo neuronal y su función se conservan a lo largo de la escala filogenética, lo cual hace de *Drosophila melanogaster* un modelo experimental válido para estudiar disfunciones neuronales como la EP. Asimismo, la similitud genómica entre la mosca *Drosophila* y el ser humano queda demostrada por el hecho de que el genoma de *Drosophila* codifica genes homólogos a los que se han implicado en la EP (32). Se han creado modelos transgénicos de α -sinucleína en *Drosophila*. En primer lugar, el sistema nervioso tuvo un desarrollo completamente normal en las moscas transgénicas, aunque se constató una pérdida, específica y dependiente de la edad, de neuronas dorsomediales positivas a la tirosina hidroxilasa sin afectación de otras áreas dopaminérgicas ni de las neuronas corticales o serotoninérgicas. Esta especificidad anatómica se asemeja a la observada en la EP idiopática. En estas moscas también se constató la presencia de agregados de α -sinucleína con similitud estructural a los de los cuer-



pos de Lewy. Así pues, este modelo reproduce algunas de las características de la EP, como la pérdida dopaminérgica selectiva dependiente de la edad, la formación de inclusiones semejantes a los cuerpos de Lewy, el fenotipo neurológico con alteración motora medida por el tiempo de vuelo y la pérdida prematura de la capacidad de escalar en las moscas transgénicas jóvenes (33).

Recientemente, también se ha descrito el mutante de *Drosophila* para el gen LRRK2, en el que la inhibición de la actividad LRRK2 aumenta la supervivencia neuronal (34, 35). Sin embargo, hoy por hoy el modelo transgénico, tanto de α -sinucleína como de LRRK2, en *Drosophila* no es totalmente aceptado, ya que existen discrepancias sobre el método de cuantificación de la pérdida dopaminérgica y del grado de afectación neuronal, y se ha sugerido que la disminución dopaminérgica se debería a la reducción en la concentración de tirosina hidroxilasa, más que a la pérdida neuronal (36, 37). El empleo de *Drosophila* como modelo de EP es relativamente nuevo y la metodología está todavía evolucionando. Los próximos estudios sobre este modelo deberían dirigirse a definir los métodos más apropiados para valorar tanto la cantidad de neuronas dopaminérgicas como el movimiento. Por ejemplo, los fenotipos de los modelos de *Drosophila* con mutaciones en los genes ortólogos a los relacionados con la EP, como α -sinucleína, parkina, DJ-1 y LRRK2, no reproducen los fenotipos de los enfermos de Parkinson (32, 34). Sin embargo, el estudio de estas mutaciones en *Drosophila* puede ser de gran relevancia para la comprensión de los mecanismos de la EP, como la sensibilidad al estrés oxidativo o la disfunción mitocondrial (32, 34).

Pez cebra

Además de ser un organismo vertebrado en el que analizar alteraciones genéticas, el pez cebra (*Danio rerio*) es un modelo útil para el estudio de ciertas enfermedades (38). Aunque el mesencéfalo del pez cebra carece de neuronas dopaminérgicas, estudios recientes indican que algunas neuronas dopaminérgicas en el diencefalo ventral tienen proyecciones ascendentes hacia el subpalo del telencefalo (39-41). Se ha sugerido que estas neuronas son homólogas a las neuronas dopaminérgicas ascendentes del mesencéfalo de los mamíferos y que son sensibles al MPTP (42, 43). Además, algunos genes relacionados con la EP se expresan en neuronas dopaminérgicas diencefálicas ventrales, como un gen ortólogo de DJ-1 con alta homología de secuencia con

guía

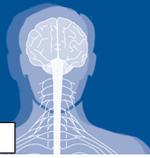
el gen humano y el de ratón (42-44). La inhibición del gen in vivo muestra que la pérdida de la expresión de DJ-1 conlleva un incremento en la vulnerabilidad de las neuronas dopaminérgicas al peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y los inhibidores del proteosoma, con un aumento en la transcripción de p53 y Bax que conlleva un incremento en la muerte neuronal (42). Los estudios llevados a cabo hasta la fecha con el pez cebra ponen de manifiesto que podría ser un buen modelo para la identificación de los mecanismos subcelulares básicos, como las alteraciones bioquímicas y metabólicas, que subyacen a la EP (45).

Modelos relacionados con la patogenia de la enfermedad de Parkinson

Parkinsonismo experimental por intoxicación con reserpina

En la década de los sesenta del pasado siglo se demostró que la administración sistémica de reserpina causaba depleción catecolaminérgica y acinesia en conejos, y que la administración de levodopa revertía ese estado acinético (46). Estos resultados avalaron la hipótesis, posteriormente confirmada en humanos (2), de que las alteraciones motoras asociadas a la EP se debían a la depleción dopaminérgica estriatal (2, 47) y motivaron el desarrollo del modelo animal de parkinsonismo con reserpina. La administración sistémica de reserpina da lugar a la depleción dopaminérgica en las terminales estriatales e induce un estado hipocinético en roedores. Estos déficits motores se deben a la pérdida de la capacidad de almacenamiento de aminas en las vesículas intracelulares (48).

Las desventajas del modelo de reserpina son: i) que los cambios que se producen tras su administración son transitorios; ii) que no ocasiona cambios morfológicos en las neuronas dopaminérgicas de la SNpc (49), y iii) que induce la liberación de otros neurotransmisores que no están directamente relacionados con la EP (49). Sin embargo, este modelo se ha utilizado satisfactoriamente para investigar los efectos terapéuticos de la levodopa y de otros agonistas dopaminérgicos (50), y ha constituido una de las bases para el estudio de la patogenia de la EP, que condujo al desarrollo posterior de otros modelos mediante la inyección de sustancias tóxicas como 6-OHDA, rotenona, pesticidas y MPTP.



Parkinsonismo experimental por intoxicación con 6-OHDA

Protocolos de administración

El análogo noradrenérgico 6-hidroxidopamina (6-OHDA) se ha utilizado durante más de 30 años como neurotoxina catecolaminérgica en el estudio del sistema nervioso (51). Por cuestiones prácticas, se ha empleado principalmente en roedores, sobre todo ratas (52-54). La 6-OHDA presenta una gran afinidad a numerosos transportadores catecolaminérgicos de membrana, entre ellos el de dopamina (DAT) y el de noradrenalina (NET). Por tanto, la 6-OHDA puede afectar tanto a neuronas dopaminérgicas como noradrenérgicas y causar alteraciones en las vías catecolaminérgicas del sistema nervioso central y periférico. Aunque, a diferencia del MPTP, la rotenona o el paraquat, la 6-OHDA puede administrarse por inyección sistémica, esta vía no reproduce la lesión nigroestriatal de la EP porque la 6-OHDA no atraviesa la barrera hematoencefálica ni se acumula en el parénquima cerebral (51). Por tanto, la 6-OHDA debe inyectarse intracerebralmente por estereotaxia en el haz prosencefálico medial o directamente en el estriado o la SNpc (55, 56).

Al inyectar 6-OHDA en la SNpc o en el haz prosencefálico medial, las neuronas dopaminérgicas comienzan a morir en las 24 horas siguientes, sin que muestren una morfología apoptótica (57). La máxima reducción de las concentraciones de dopamina se produce entre el tercer y el cuarto día tras la inyección (58). Cuando se inyecta en el estriado, la 6-OHDA produce una degeneración retrógrada del sistema nigroestriatal más prolongada, que se mantiene entre una y tres semanas tras la lesión (59, 60), y las neuronas degeneradas presentan una morfología variada con características de apoptosis (61).

Validar el parkinsonismo por 6-OHDA

La medición del grado de parkinsonismo obtenido en animales inyectados unilateralmente con 6-OHDA se realiza con el test de rotación inducido por anfetamina o apomorfina (54, 62). La inyección de anfetamina provoca rotación ipsilateral al lado de la lesión. La inyección de un agonista de la dopamina, como la apomorfina, produce el efecto contrario: rotación hacia el lado contralateral a la lesión (63, 64). La rotación contralateral inducida por apomorfina se debe al incremento del número de receptores dopaminérgicos postsinápticos en el estriado ipsilateral a la lesión como consecuencia de la denervación. Por el con-

guía

trario, la anfetamina inhibe la recaptación de dopamina, lo que produce un aumento de la dopamina únicamente en el estriado contralateral a la lesión y un desequilibrio funcional a favor de éste (Figura 1) (54, 64-66). Hay pruebas de mayor precisión para medir el parkinsonismo en las ratas lesionadas, que consisten en la medición de la actividad espontánea, la velocidad de la marcha, la fuerza de agarre, etc. (54, 67). Estos test pueden servir para hacer una valoración más fina del parkinsonismo inducido por 6-OHDA. En animales lesionados unilateralmente se comparan el lado ipsilateral y contralateral a la lesión, pero en animales lesionados bilateralmente es necesaria la comparación con animales a los que se haya inyectado suero salino en las mismas coordenadas que a los lesionados.

Lesiones histológicas, bioquímicas y estrategias terapéuticas

La 6-OHDA penetra en el interior de la neurona, donde forma radicales libres hasta causar la muerte de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc (53, 68, 69) y la consiguiente denervación nigroestriatal (56), así como una disminución de la dopamina y sus metabolitos. Desde el punto de vista histológico, la muerte neuronal dopaminérgica se asocia a un aumento de las células astrogliales (70) y un incremento significativo de la microglía activada en la zona de la lesión (71). La lesión en la SNpc induce cambios en la actividad electroquímica de los circuitos de los ganglios basales. Estas alteraciones son análogas a las que se observan en los pacientes con EP, pero el modelo en roedores es incompleto, ya que en sus ganglios basales no hay división del estriado, ni existe el globo pálido medial. Con todo, este modelo ha sido y sigue siendo de gran utilidad para la comprensión de la EP y una plataforma excelente para ensayar nuevas terapias. Son muy numerosos los trabajos de investigación que se han llevado a cabo con este modelo, como el ensayo de implantes celulares o la inyección de vectores para terapia génica, tanto para restaurar el sistema dopaminérgico (69, 72) como para restablecer el equilibrio de alteraciones funcionales en los ganglios basales (73).

Parkinsonismo experimental por intoxicación con rotenona

La rotenona es el miembro más importante de los rotenoides, una familia de componentes citotóxicos extraídos de varias partes de las plantas leguminosas (74, 75). La rotenona se usó como pesticida y posteriormente se descubrió que es un inhibidor del complejo I mitocondrial (76). La inhibición del complejo I mitocondrial en ratas mediante la intoxicación sistémica con rotenona puede repro-

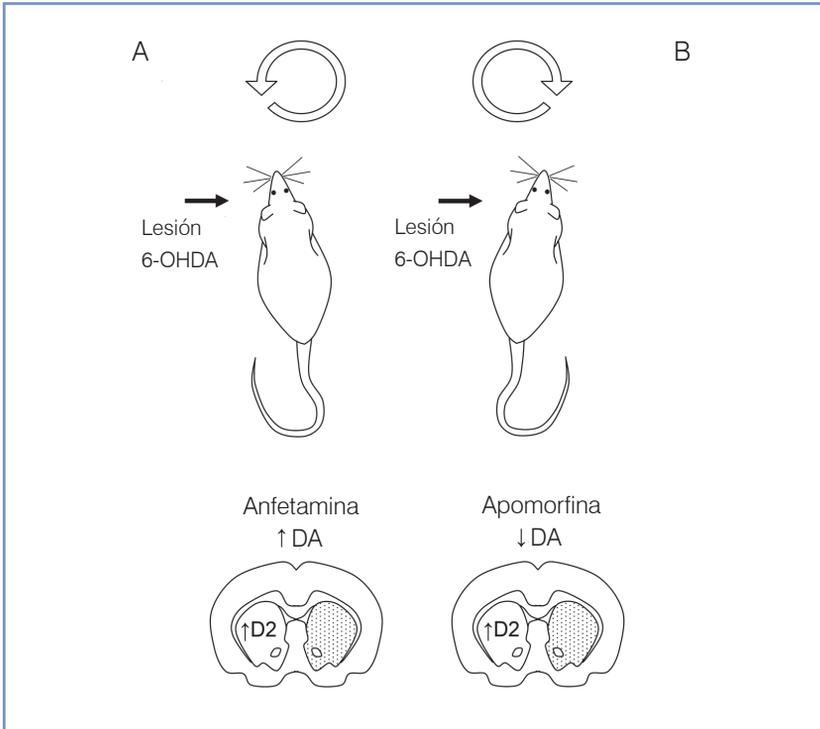
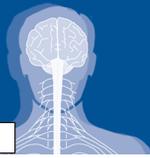


FIGURA 1. Las ratas lesionadas con 6-OHDA en el lado izquierdo, cuando reciben anfetamina, rotan hacia el lado de la lesión (A). La anfetamina induce el aumento de dopamina (DA) en el estriado y actúa sobre los receptores D2, que aumentan en el lado lesionado. Sin embargo, si reciben apomorfina giran hacia el lado contralateral a la lesión (B). La apomorfina se une a los receptores D2, con lo que la dopamina no puede actuar sobre ellos.

ducir muchas de las características de la EP (77) y parece ser un modelo adecuado para estudiar alteraciones neuroquímicas en la transmisión dopaminérgica estriatal (78). La rotenona atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y se acumula en las mitocondrias, donde desencadena la fosforilación oxidativa y la inhibición tanto del complejo I de la cadena transportadora de electrones como de la actividad proteosómica a muy baja concentración hasta ocasionar la muerte celular (75, 79, 80).

guía

La toxicidad de la rotenona en el sistema dopaminérgico estriatal depende de la pauta de administración de la toxina: administrada de forma aguda y en dosis altas es tóxica para todas las células del organismo y conduce a la muerte por toxicidad generalizada (81-83); administrada de forma crónica en dosis bajas es tolerada por las células del organismo, excepto por las neuronas dopaminérgicas (84), de modo que da lugar a una depleción de la dopamina en el estriado e induce síntomas similares a los de la EP, con formación de depósitos de agregados de α -sinucleína (83, 85, 86). En todos estos estudios, la gravedad del daño dopaminérgico en ratas varía tanto si son de la misma como de distinta especie (87-89). Aunque, en principio, esta variabilidad individual podría representar una desventaja como modelo de parkinsonismo en el que desarrollar fármacos neuroprotectores, el estudio de esta notable individualidad en la sensibilidad a la rotenona puede aportarnos valiosas claves sobre la etiopatogenia de la EP (84).

Parkinsonismo experimental por intoxicación con MPTP

En 1979 se describió el caso de un joven de 23 años que presentó un parkinsonismo grave de cortísima evolución y que se atribuyó a la acción tóxica del MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) (90). Los resultados de la autopsia demostraron la pérdida neuronal de la SNpc. La toxicidad del MPTP quedó demostrada en los estudios de Langston y sus colaboradores (91) en siete jóvenes heroinómanos de California que, tras la autoadministración de MPTP, presentaron la sintomatología parkinsoniana de forma aguda, con alucinaciones, somnolencia, gusto metálico y espasmos en las extremidades. Tras la administración crónica presentaban alteraciones motoras como temblor de reposo en las extremidades, rigidez, lentitud en los movimientos y micrografía (92). La clínica derivada de esta toxicidad asemejaba la enfermedad de Parkinson y, después de estudios químicos, estructurales y de comportamiento, se propuso como modelo experimental más aproximado a la alteración clínica de esta enfermedad (93-95). A principios de los años ochenta se demostró que ratones C57/bl6 y monos a los que se les administraban dosis de MPTP altas (en comparación con las que se habían utilizado en humanos) presentaban pérdida de neuronas de la SNpc, reducción dopaminérgica estriatal y alteraciones del comportamiento (96, 97).

El MPTP es una proneurotoxina que se transforma en el ion 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP+) en los astrocitos o en las neuronas serotoninérgicas por acción de la



enzima monoaminoxidasa B (MAO-B) (98). La afinidad del MPP⁺ por el transportador sináptico de dopamina (DAT) es diez veces mayor que la del propio neurotransmisor (99). Tanto MPP⁺ como MPTP causan la liberación masiva de dopamina (100), que se metaboliza por procesos de oxidación que aumentan el estrés oxidativo y forman especies reactivas del oxígeno (ROS), como H₂O₂ y radicales superóxido (101), que pueden ser tóxicas por sí mismas. El MPP⁺ es un inhibidor específico del complejo I mitocondrial (NADH deshidrogenasa o NADH ubiquinona oxidorreductasa) (102) en el sitio de unión de la ubiquinona. La mitocondria tiene un sistema activo de recaptación dependiente de energía que puede concentrar MPP⁺ (103, 104). La concentración de MPP⁺ requerida para inhibir la respiración mitocondrial es muy alta (0,1-0,5 mmol) (105), pero combinando los transportadores activos del plasma neuronal y la membrana mitocondrial se podrían alcanzar en la mitocondria concentraciones superiores a 20 mmol (106). La intoxicación con MPTP como modelo de parkinsonismo se ha utilizado en animales de numerosas especies. En esta revisión nos centraremos en los dos modelos más relevantes: roedores y primates no humanos. La intoxicación de roedores con MPTP ofrece perspectivas muy interesantes sobre la patogenia de la EP y la intoxicación de primates no humanos es un modelo válido para el estudio no solo de la patogenia de la EP, sino también de su fisiopatología y su clínica.

Modelo de intoxicación con MPTP en ratones

Protocolos de administración

Los efectos del MPTP en los ratones varían con la edad del animal, la dosis, la vía metabólica y el número y la frecuencia de las inyecciones (107). Así, se ha demostrado que el daño causado por el MPTP en el DNA mitocondrial se incrementa con la edad del ratón (107) y que los cerebros de ratones más viejos acumulan más MPP⁺ que los de los animales jóvenes, lo que puede contribuir al aumento de la sensibilidad a la toxicidad por MPTP (108).

También hay una gran variabilidad en la sensibilidad al tratamiento con MPTP dependiendo de la cepa de ratón intoxicada. La cepa C57/Bl6 es la más sensible a la intoxicación sistémica por MPTP, ya que en esta alcanza el sistema nigroestriatal de manera mucho más selectiva que en otras cepas murinas (109). Esta variabilidad en la sensibilidad al MPTP se atribuye a diferencias genéticas (110).

guía

De los numerosos estudios con MPTP en ratones como modelo experimental de la EP, algunos se han basado en la administración subcutánea o intraperitoneal de una dosis de 10-20 mg/kg de MPTP en un intento de crear un modelo pre-sintomático para el estudio de los mecanismos compensatorios que suceden a la intoxicación (111). Sin embargo, los dos modelos más utilizados en la actualidad son los denominados *agudo* y *crónico* por inyección intraperitoneal. En el modelo agudo se administran cuatro dosis de MPTP (20 mg/kg) en el mismo día y el animal se sacrifica al cabo de siete días (112, 113). En el modelo crónico, podemos diferenciar dos pautas: i) administración de una sola dosis diaria de MPTP (30 mg/kg) durante cinco días consecutivos y sacrificio del animal a los siete días (114, 115), y ii) administración de una dosis al día de MPTP (4 mg/kg) durante 20 días y sacrificio siete días después de la última inyección (116, 117).

La pauta de administración del MPTP determina el modo y el grado de muerte neuronal en la SNpc. El tratamiento crónico causa la muerte neuronal apoptótica y progresiva (114), mientras que el tratamiento agudo provoca la muerte neuronal por necrosis y con enorme rapidez (112). Sin embargo, en la actualidad existe una gran controversia sobre el modo en que se induce la muerte neuronal tras la intoxicación con MPTP, independientemente de la pauta de administración escogida. El tratamiento agudo no sólo deriva en la muerte neuronal dopaminérgica, sino también, durante al menos las cuatro primeras horas después de la inyección, en la pérdida del fenotipo dopaminérgico sin destruir las neuronas (112).

A diferencia de los ratones, las ratas son relativamente insensibles al MPTP (118): diferentes cepas de ratas inyectadas siguiendo pautas efectivas para ratones mostraron resistencia a la degeneración dopaminérgica por causas desconocidas (posiblemente debido a la abundante presencia de MAO-B en la barrera hematoencefálica) (119). Solo con dosis muy altas de MPTP se obtiene degeneración dopaminérgica en las ratas, pero deben ser pretratadas con guanetidina para prevenir la liberación catelocaminérgica periférica y, con ello, la mortalidad (120).

Medida de la incapacidad motora

Los roedores no son el mejor modelo para analizar el comportamiento motor y, para que sea significativo, se ha de disponer de un sistema de análisis y cuantificación continua. Algunos ratones parkinsonizados crónicamente con MPTP no



muestran correlación entre el grado de pérdida neuronal dopaminérgica y el comportamiento motor (121): presentan alteraciones transitorias del comportamiento como hipersalivación, piloerección, hipocinesia y convulsiones, de las que se recuperan en 24 ó 48 horas. Así, aunque existen diferentes test para cuantificar la alteración motora –Rota-Rod (122, 123), prueba de agarre (124) y prueba de equilibrio (125)–, no han servido para establecer ningún correlato entre las alteraciones conductuales en la EP y las presentes en el modelo murino de intoxicación por MPTP. Recientemente se ha diseñado una prueba de habilidad motora en secuencia (test de MOSS) basada en un sistema de grabación automática de la actividad motora voluntaria en la rueda que ofrece la posibilidad de detectar déficits en la tarea motora y discriminar entre coordinación motora supraespinal (disminuida debido a la depleción dopaminérgica nigroestriatal) y los test anteriormente expuestos en los que se valoran otros centros motores espinales (126).

Lesiones histológicas y bioquímicas

Dependiendo de la dosis de MPTP y la cepa de ratones utilizada se observa pérdida de neuronas dopaminérgicas en la SNpc, alteración de la neurotransmisión dopaminérgica y pérdida de terminales en el estriado con reducción de las concentraciones de dopamina estriatales (118, 127). La pérdida de neuronas dopaminérgicas en la SNpc está acompañada por un incremento de neuronas inmunorreactivas a α -sinucleína que no reproducen la estructura de cuerpos de Lewy (128). Asimismo, existe intensa respuesta astrocítica (129) y activación microglial (130), que depende de la edad del animal (131): en ratones jóvenes, la activación glial después de la intoxicación con MPTP es un hecho transitorio, pero en ratones adultos se observa 3-7 días después de la intoxicación. Finalmente, la intoxicación con MPTP también se asocia con el reclutamiento de células T (linfocitos CD8 y CD4) en el estriado y en la SNpc (132).

Correlación con la EP y posibilidades terapéuticas

Las limitaciones del modelo MPTP en ratones respecto a su correlación con la EP radica en que el uso de modelos de intoxicación aguda en ratones no reproduce la progresiva degeneración de las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales que caracteriza a la EP. Esto podría solucionarse mediante la administración crónica de MPTP, pero los tratamientos prolongados con dosis bajas de MPTP conllevan la recuperación de déficits motores al finalizar el tratamiento (133). El modelo

guía

MPTP en ratones, por cuestiones éticas y de disponibilidad, es un paradigma experimental de parkinsonismo práctico para estudiar alteraciones neuropatológicas y bioquímicas (109) porque permite utilizar un mayor número de especímenes para hacer estudios de cribado genético. Sin embargo, el análisis comportamental in vivo es limitado; en este punto el estudio en primates es más conveniente, sobre todo en los modelos de discinesias (134). Especialmente interesante es la combinación de modelos animales relacionados con la etiología y la patogenia de la EP –por ejemplo, animales transgénicos para la α -sinucleína e intoxicados con MPTP–. Esta combinación permitirá avanzar en el conocimiento de los mecanismos y procesos que contribuyen a la aparición y la evolución de la EP.

Parkinsonismo experimental por intoxicación con otros pesticidas

La similitud estructural del MPTP con otros tóxicos e incluso herbicidas utilizados en agricultura o pesca, como el paraquat, dio lugar a la teoría ambiental de la EP, y los pesticidas emergieron como un posible factor de riesgo (por afectación mitocondrial y aumento del estrés oxidativo). El paraquat atraviesa la barrera hematoencefálica muy lentamente. Inyectado por vía sistémica en ratones causa una disminución neuronal dopaminérgica con afectación estriatal, seguida de una alteración motora. Estas alteraciones son dependientes de la dosis y no hay demostración fehaciente (135).

El paraquat no es el único pesticida que afecta al sistema dopaminérgico nigroestriatal. El manganeso etilenbisditiocarbamato, o maneb, que se usa para fumigar extensas áreas geográficas, aplicado a ratones disminuye la actividad motora y potencia los efectos del MPTP (136). De hecho, la combinación de paraquat y maneb produce una mayor afectación del sistema nigroestriatal que cualquiera de estos agentes por separado, ya que sus efectos se potencian (137).

Todos los estudios experimentales con pesticidas han empleado la vía intraperitoneal o la intravenosa, pero estas no son las vías naturales de exposición a tales sustancias en humanos. En un reciente estudio se ha demostrado que la exposición de ratones y ratas a la rotenona y el paraquat por inhalación no supuso afectación del sistema nigroestriatal, pero la inhalación de MPTP ocasionó pérdida dopaminérgica, alteración motora y afectación estriatal (138). Por tanto, puesto que la intoxicación por pesticidas se produce fundamentalmente por vía



inhalatoria, la exposición a pesticidas y otros agentes tóxicos medioambientales puede ser importantes para el estudio de las consecuencias de la inhibición del complejo I mitocondrial sobre la muerte neuronal, pero no es un buen modelo de parkinsonismo.

Parkinsonismo experimental mediante cultivos celulares

El empleo de cultivos celulares en la investigación de la EP tiene la ventaja de que permite un rápido cribado tanto en el estudio de la patogénesis de la enfermedad como en el funcionamiento y la actuación de fármacos y sustancias tóxicas. Las limitaciones de los estudios en cultivos son: i) que la supervivencia neuronal depende de las condiciones del cultivo, y ii) que en la mayoría de los casos las neuronas en cultivo carecen de conexiones fisiológicas.

Las condiciones de cada cultivo, como la selección de los parámetros (evaluación morfológica, ensayos de viabilidad, bioquímicos y metabólicos), tienen una gran influencia sobre los resultados de los experimentos y las conclusiones que se derivan de ellos. El caso de la acción de la levodopa sirve de ejemplo: en cultivos puros neuronales, la levodopa es neurotóxica, pero en presencia de células gliales, tiene efecto neurotrófico (139).

En la investigación de la EP se emplean diferentes tipos de cultivos: neuronales mesencefálicos, cultivos primarios de neuronas dopaminérgicas, cultivos de líneas celulares inmortales (en estado proliferativo o en estado diferenciado) (139), y en presencia o en ausencia de células gliales y suero. Las células más utilizadas clásicamente en la investigación de la EP han sido los cultivos clonales de feocromocitoma derivados de células adrenales (PC12), pero en la actualidad se prefieren los cultivos de neuronas dopaminérgicas mesencefálicas fetales de rata. Estos cultivos se someten habitualmente a compuestos neurotóxicos como MPTP o MPP+ (140-142), 6-OHDA (143), paraquat (144) o rotenona (145, 146). También se pueden tratar con diferentes compuestos químicos, como hierro (147), óxido nítrico (148), manganeso (149), mercurio o plomo (150). El análisis de las alteraciones celulares que se derivan de estos estudios ha sido muy útil para conocer los mecanismos de muerte neuronal debidos a agentes tóxicos. Sin embargo, para la mejor comprensión de las alteraciones que ocurren en los tejidos, se han desarrollado cultivos celulares mixtos o cocultivos, donde se combinan neuronas con células gliales –astrocitos, microglías o ambos conjun-

guía

tamente—. De hecho, la acción de las células gliales es todavía incierta, ya que algunos estudios demuestran que la presencia de microglía puede ser nociva para las neuronas sometidas a agentes tóxicos como las citocinas (151).

La multitud de factores que se derivan de los experimentos con cultivos celulares indican que, para poder obtener resultados clarificadores y no ambiguos, es preciso elegir cuidadosamente el modelo de cultivo celular y la pauta, y posteriormente verificar los resultados con otros modelos diferentes in vivo.

Modelos animales para estudiar la fisiopatología y la clínica de la EP

En la actualidad, el principal problema de los modelos de parkinsonismo experimental es que es difícil reproducir la clínica y la fisiopatología de la EP. Exceptuando los primates no humanos, ninguno de los modelos animales expuestos presenta una clínica semejante a la de la EP.

Modelo MPTP en primates no humanos

Protocolos de administración

La inyección sistémica de MPTP constituye el modelo más fiable y reproducible de EP en primates (96). Las especies de primates más utilizadas han sido los macacos (*Macaca mulata* o *Macaca fascicularis*) (69, 152), aunque también se han utilizado otras especies de primates, como babuinos (*Papio papio*) (153), monos verdes (*Chlorocebus pygerythrus*) (154), monos ardilla (*Saimiri sciureus*) (92) o incluso titís (*Callithrix jacchus*) (155) u otras especies menos conocidas (152). Una sola inyección de MPTP (10 veces menor que la que se administra a los roedores) puede causar un síndrome parkinsoniano grave en los monos. Sin embargo, no todos los animales son igualmente sensibles a esta toxina: podemos encontrar desde animales con una respuesta elevada hasta otros que con dosis mayores y reiteradas no manifiestan signo clínico alguno (156-158). Diferentes laboratorios, incluido el nuestro, han constatado este hecho (152, 156-158). La administración de 0,3 a 0,6 mg/kg durante 4 ó 5 días consecutivos produce generalmente un síndrome parkinsoniano estable (152, 159). La administración crónica de MPTP (de 0,2 a 2 mg/kg) una o dos veces por semana (cada 7 días o cada 15 días) durante varias semanas o meses es otro método que imita la progresión que se observa en los pacientes (156, 160).



La inyección de MPTP en primates requiere anestesiarse previamente al animal. Habitualmente, una dosis de ketamina de 8 mg/kg es suficiente para conseguir que el animal quede en un estado en el que se pueda manipular con seguridad. Cuando el animal está bajo los efectos de la anestesia, se introduce la vía, por ejemplo en la vena safena en el espacio poplíteo o subpoplíteo, y se inyecta MPTP disuelto en suero salino. En este caso se consigue un parkinsonismo bilateral y simétrico. Otros protocolos se caracterizan por la inyección de la toxina en la arteria carótida para conseguir animales hemiparkinsonianos, ya que la lesión es más acusada en el lado ipsilateral a la inyección (152, 161).

Medida de la incapacidad motora

La inyección de MPTP en primates no humanos reproduce síntomas similares a los que se observan en la EP idiopática (96, 162). Los monos presentan bradicinesia, acinesia, rigidez y temblor de acción (a diferencia de los pacientes con EP) (96, 162). Además, estos animales responden a la levodopa y presentan discinesias (163). Hay escalas específicas para evaluar el grado de parkinsonismo en los primates (164). Estas escalas suelen ser adaptaciones de las pruebas de las escalas UPDRS y Hoehn-Yahr (152, 156, 162, 164) y contienen diferentes pruebas visuales que el investigador debe evaluar en comparación con los animales sanos. Estas pruebas valoran la actividad espontánea de los animales, la bradicinesia (lentitud de movimientos ante el estímulo alimenticio), el temblor (duración e intensidad), la postura (grado de encorvamiento del tronco y rigidez de la cola) (Figura 2), el equilibrio, el bloqueo motor y la alimentación (164). En el caso de animales hemiparkinsonianos, la medida del grado de incapacidad motora se mide habitualmente en el lado más lesionado y se puede comparar con el contralateral (152, 161).

Además de las escalas de incapacidad motora, que son de carácter subjetivo, hay pruebas objetivas que pueden medir algunos síntomas con más precisión. Fundamentalmente, la bradicinesia/acinesia se puede medir con sistemas de telemetría o analizando los movimientos de los animales en grabaciones continuadas de vídeo. Los sistemas de telemetría consisten en un emisor de pequeño tamaño que se coloca en el animal (habitualmente subcutáneo o intramuscular) para medir de forma continua diferentes parámetros, normalmente el movimiento y la temperatura (159). Estos sistemas pueden ser de gran precisión, pero tienen la desventaja de que requieren operaciones quirúrgicas en los

guía

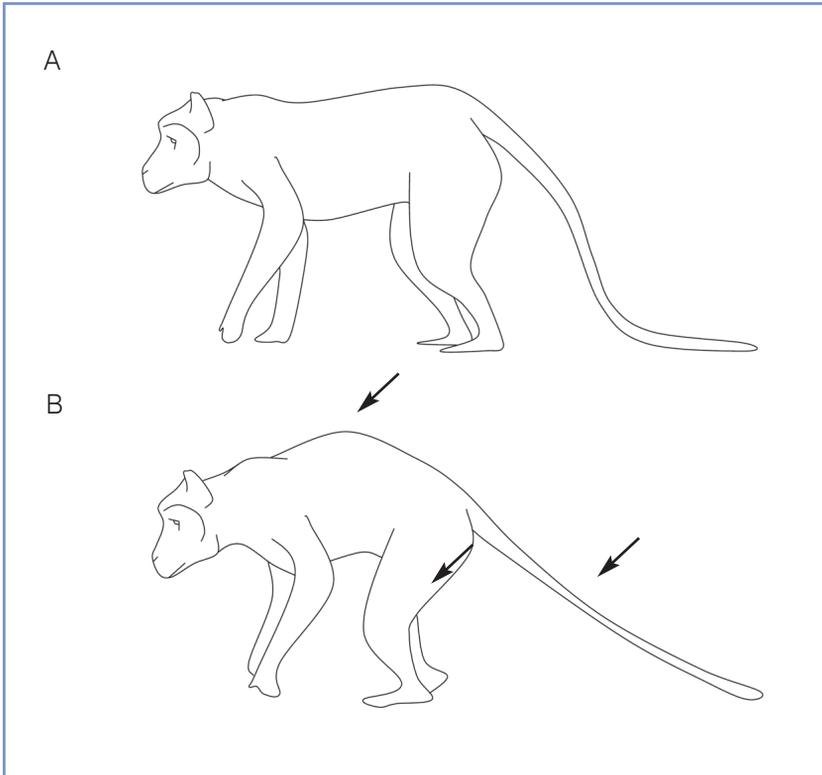
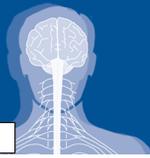


FIGURA 2. El panel A muestra un esquema que representa la postura de un mono normal en posición de marcha. En el panel B se muestra la alteración postural de un mono parkinsoniano no tratado con MPTP. En este caso se observa la flexión del tronco y las extremidades y la característica rigidez de la cola (flechas).

animales para implantar los emisores. El uso de collares o pulseras en monos suele ser problemático, ya que los animales no los aceptan bien y pueden destruirlos. Las grabaciones de vídeo brindan información detallada sobre los movimientos, se pueden guardar y ser objeto de debate entre los investigadores, y se pueden realizar análisis vectoriales de precisión sin necesidad de manipular a los animales (165, 166).



Lesiones histológicas y bioquímicas

La principal lesión histológica que se produce en los primates después de la inyección con MPTP es la muerte de neuronas dopaminérgicas en la SNpc y la consecuente denervación de fibras en el estriado (96, 167). Esta lesión es similar a la de los pacientes parkinsonianos y con una distribución topográfica parecida dentro de la SNpc (167). Al igual que en el ser humano, la sensibilidad al compuesto tóxico es selectiva en ciertas regiones dopaminérgicas. Así, las neuronas de la parte ventrolateral son muy vulnerables a la toxina: resulta afectado del 80 al 90% de estas. Sin embargo, las regiones medial, dorsal y lateral son menos vulnerables y sólo muere alrededor del 50% de las neuronas dopaminérgicas (Figura 3) (95, 167, 168). Esta diferenciación topográfica es similar a la que se observa en cerebros de enfermos con EP idiopática (167). Además de la muerte neuronal dopaminérgica, los primates inyectados con MPTP muestran un aumento del número de astrocitos y microglía reactiva en la SNpc, aumento que es mayor donde mayor es la muerte dopaminérgica (9, 10, 160, 167, 169). El estriado, tanto el putamen como el caudado, sufre una clara denervación en los monos tratados con MPTP, a diferencia de los enfermos humanos, en los que la

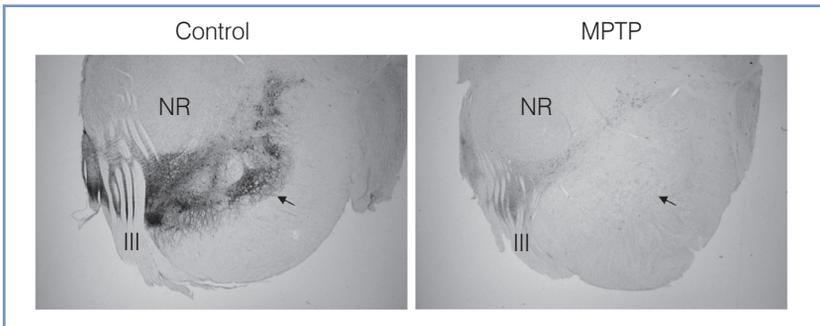


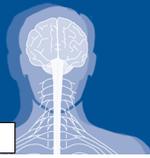
FIGURA 3. Hemisección de mesencéfalo a la altura de la salida ostensible del III par craneal, teñido para neuronas dopaminérgicas (inmunohistoquímica para tirosina hidroxilasa) en un mono normal (izquierda) y un mono tratado con MPTP (derecha). Obsérvese que las neuronas dopaminérgicas, claramente teñidas en la SNpc, desaparecen casi en su totalidad en la parte ventrolateral del animal tratado con MPTP (flecha) y están en cierta medida conservadas en la región lateral y dorsal. (III: salida ostensible del III par craneal, NR: núcleo rojo)

guía

denervación es más evidente en el putamen (93). Además de las alteraciones histológicas, la inyección de la neurotoxina produce variedad de cambios neuroquímicos, como una reducción de la concentración de dopamina y de sus metabolitos ácido 3,4-dihidroxifenilacético y ácido homovanílico, así como una disminución de la actividad de la enzima tirosina hidroxilasa y un cambio en la densidad de receptores dopaminérgicos. Estas lesiones en la SNpc producen modificaciones en cadena en los núcleos cerebrales a los que proyecta, fundamentalmente los núcleos de los ganglios basales (170-172). Asimismo, se ha demostrado que existe una alteración significativa de los ARNm que codifican para la síntesis de neuropéptidos como la encefalina y la sustancia P, o para las síntesis de receptores dopaminérgicos (95, 173-177). Esta perturbación es secundaria a la pérdida dopaminérgica y revierte tras el tratamiento con levodopa de manera similar a lo encontrado en los cerebros de pacientes fallecidos con EP (173). Así, los trastornos que el MPTP produce en los ganglios basales en primates y su tratamiento experimental ha contribuido al desarrollo de nuevas dianas terapéuticas en la EP (178).

Correlación con la enfermedad de Parkinson y estrategias terapéuticas

Las numerosas similitudes del modelo MPTP de parkinsonismo experimental en primates con la EP idiopática hacen que sea un buen paradigma para la investigación, y numerosos estudios clínicos deben estar avalados por ensayos preclínicos en primates. Tanto los estudios con nuevos fármacos como la utilización de nuevas herramientas terapéuticas para la EP deberían probarse previamente en primates no humanos para comprobar su efectividad y seguridad. Hay numerosos ejemplos de esto: la estimulación cerebral profunda, tanto del globo pálido interno como del núcleo subtalámico (171, 172, 179, 180), se probó con éxito en estudios preclínicos en monos parkinsonianos (180, 181); asimismo, la inyección de vectores víricos con genes que codifican factores de crecimiento neuronal como el GDNF (*glial derived neurotrophic factor*) u otros factores, el trasplante intraestriatal de células de carácter terapéutico, el de células del glomus carotídeo y otros trasplantes se ensayaron inicialmente en primates no humanos (161, 182). La principal limitación de este modelo es que estos animales están protegidos por las CITES, por lo que, por cuestiones éticas, el número de ejemplares que se puede usar para los estudios debe limitarse al mínimo necesario.



Conclusiones

Ningún modelo experimental es perfecto ni reproduce la EP. Sin embargo, en los últimos 40 años, los modelos experimentales han revolucionado el conocimiento de esta enfermedad y de la fisiología de los ganglios basales. Por tanto, la existencia de modelos experimentales que respondan a cuestiones concretas sigue siendo válida tanto para seguir conociendo la propia enfermedad como para ensayar nuevas estrategias terapéuticas. No obstante, en la actualidad nos enfrentamos a cambios conceptuales en la EP que reclaman un cambio de orientación de la investigación que no solo se centre en el sistema dopaminérgico nigroestriatal, sino que incorpore el estudio de otras áreas y otros sistemas que también intervienen en la EP.

Bibliografía

1. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:75-86.
2. Hornykiewicz O. The tropical localization and content of noradrenalin and dopamine (3-hydroxytyramine) in the substantia nigra of normal persons and patients with Parkinson's disease. *Wien Klin Wochenschr* 1963;75:309-12.
3. Javoy-Agid F, Ruberg M, Taquet H, Studler JM, Garbarg M, Llorens C, et al. Biochemical neuroanatomy of the human substantia nigra (pars compacta) in normal and Parkinsonian subjects. *Adv Neurol* 1982;35:151-63.
4. Lloyd KG, Davidson L, Hornykiewicz O. The neurochemistry of Parkinson's disease: effect of L-dopa therapy. *J Pharmacol Exp Ther* 1975;195:453-64.
5. Goldstein M, Lieberman A, Pearson J. Relatively high levels of dopamine in nucleus accumbens of levodopa treated patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1982;54:129-34.
6. Gaspar P, Javoy-Agid F, Ploska A, Agid Y. Regional distribution of neurotransmitter synthesizing enzymes in the basal ganglia of human brain. *J Neurochem* 1980;34:278-83.
7. Bethlem J, Den Hartog Jager WA. The incidence and characteristics of Lewy bodies in idiopathic paralysis agitans (Parkinson's disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:74-80.
8. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388:839-40.

9. Forno LS, DeLanney LE, Irwin I, Di Monte D, Langston JW. Astrocytes and Parkinson's disease. *Prog Brain Res* 1992;94:429-36.
10. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology* 1988;38:1285-91.
11. Olanow CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease—2007. *Mov Disord* 2007;22 Suppl 17:S335-42.
12. Gasser T. Update on the genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(S17):S343-S50.
13. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045-7.
14. Abeliovich A, Schmitz Y, Farinas I, Choi-Lundberg D, Ho WH, Castillo PE, et al. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. *Neuron* 2000;25:239-52.
15. Dauer W, Kholodilov N, Vila M, Trillat AC, Goodchild R, Larsen KE, et al. Resistance of alpha-synuclein null mice to the parkinsonian neurotoxin MPTP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:14524-9.
16. Drolet RE, Behrouz B, Lookingland KJ, Goudreau JL. Mice lacking alpha-synuclein have an attenuated loss of striatal dopamine following prolonged chronic MPTP administration. *Neurotoxicology* 2004;25:761-9.
17. Schluter OM, Fornai F, Alessandri MG, Takamori S, Geppert M, Jahn R, et al. Role of alpha-synuclein in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in mice. *Neuroscience* 2003;118:985-1002.
18. Cabin DE, Shimazu K, Murphy D, Cole NB, Gottschalk W, McIlwain KL, et al. Synaptic vesicle depletion correlates with attenuated synaptic responses to prolonged repetitive stimulation in mice lacking alpha-synuclein. *J Neurosci* 2002;22:8797-807.
19. Nieto M, Gil-Bea FJ, Dalfo E, Cuadrado M, Cabodevilla F, Sanchez B, et al. Increased sensitivity to MPTP in human alpha-synuclein A30P transgenic mice. *Neurobiol Aging* 2006;27:848-56.
20. Dong Z, Ferger B, Feldon J, Bueler H. Overexpression of Parkinson's disease-associated alpha-synucleinA53T by recombinant adeno-associated virus in mice does not increase the vulnerability of dopaminergic neurons to MPTP. *J Neurobiol* 2002;53:1-10.



21. Song DD, Shults CW, Sisk A, Rockenstein E, Masliah E. Enhanced substantia nigra mitochondrial pathology in human alpha-synuclein transgenic mice after treatment with MPTP. *Exp Neurol* 2004;186:158-72.
22. Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, et al. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003;299:256-9.
23. Canet-Aviles RM, Wilson MA, Miller DW, Ahmad R, McLendon C, Bandyopadhyay S, et al. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:9103-8.
24. Mitsumoto A, Nakagawa Y, Takeuchi A, Okawa K, Iwamatsu A, Takanezawa Y. Oxidized forms of peroxiredoxins and DJ-1 on two-dimensional gels increased in response to sublethal levels of paraquat. *Free Radic Res* 2001;35:301-10.
25. Shang H, Lang D, Jean-Marc B, Kaelin-Lang A. Localization of DJ-1 mRNA in the mouse brain. *Neurosci Lett* 2004;367:273-7.
26. Kotaria N, Hinz U, Zechel S, von Bohlen Und Halbach O. Localization of DJ-1 protein in the murine brain. *Cell Tissue Res* 2005;322:503-7.
27. Kim RH, Smith PD, Aleyasin H, Hayley S, Mount MP, Pownall S, et al. Hypersensitivity of DJ-1-deficient mice to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:5215-20.
28. Taira T, Saito Y, Niki T, Iguchi-Ariga SM, Takahashi K, Ariga H. DJ-1 has a role in antioxidative stress to prevent cell death. *EMBO Rep* 2004;5:213-8.
29. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998;392:605-8.
30. Goldberg MS, Fleming SM, Palacino JJ, Cepeda C, Lam HA, Bhatnagar A, et al. Parkin-deficient mice exhibit nigrostriatal deficits but not loss of dopaminergic neurons. *J Biol Chem* 2003;278:43628-35.
31. Perez FA, Palmiter RD. Parkin-deficient mice are not a robust model of parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:2174-9.
32. Whitworth AJ, Wes PD, Pallanck LJ. Drosophila models pioneer a new approach to drug discovery for Parkinson's disease. *Drug Discov Today* 2006;11:119-26.
33. Muqit MM, Feany MB. Modelling neurodegenerative diseases in Drosophila: a fruitful approach? *Nat Rev Neurosci* 2002;3:237-43.

34. Liu Z, Wang X, Yu Y, Li X, Wang T, Jiang H, et al. A *Drosophila* model for LRRK2-linked parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:2693-8.
35. Wang D, Tang B, Zhao G, Pan Q, Xia K, Bodmer R, et al. Dispensable role of *Drosophila* ortholog of LRRK2 kinase activity in survival of dopaminergic neurons. *Mol Neurodegener* 2008;3:3.
36. Auluck PK, Meulener MC, Bonini NM. Mechanisms of suppression of alpha-synuclein neurotoxicity by geldanamycin in *drosophila*. *J Biol Chem* 2005;280:2873-8.
37. Lee SB, Kim W, Lee S, Chung J. Loss of LRRK2/PARK8 induces degeneration of dopaminergic neurons in *Drosophila*. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;358:534-9.
38. Grunwald DJ, Eisen JS. Headwaters of the zebrafish—emergence of a new model vertebrate. *Nat Rev Genet* 2002;3:717-24.
39. Kaslin J, Panula P. Comparative anatomy of the histaminergic and other aminergic systems in zebrafish (*Danio rerio*). *J Comp Neurol* 2001;440:342-77.
40. Rink E, Wullimann MF. The teleostean (zebrafish) dopaminergic system ascending to the subpallium (striatum) is located in the basal diencephalon (posterior tuberculum). *Brain Res* 2001;889:316-30.
41. Rink E, Wullimann MF. Connections of the ventral telencephalon and tyrosine hydroxylase distribution in the zebrafish brain (*Danio rerio*) lead to identification of an ascending dopaminergic system in a teleost. *Brain Res Bull* 2002;57:385-7.
42. Bretau S, Allen C, Ingham PW, Bandmann O. p53-dependent neuronal cell death in a DJ-1-deficient zebrafish model of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2007;100:1626-35.
43. Son OL. Cloning and expression analysis of a Parkinson's disease gene, *uch-L1*, and its promoter in zebrafish. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;312:601-7.
44. Bai Q, Mullett SJ, Garver JA, Hinkle DA, Burton EA. Zebrafish DJ-1 is evolutionarily conserved and expressed in dopaminergic neurons. *Brain Res* 2006;1113:33-44.
45. Bretau S, Lee S, Guo S. Sensitivity of zebrafish to environmental toxins implicated in Parkinson's disease. *Neurotoxicol Teratol* 2004;26:857-64.
46. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 1957;180:1200.



47. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 1973;20:415-55.
48. Hornykiewicz O. Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol Rev* 1966;18:925-64.
49. Utley JD, Carlsson A. Relative effects of L-DOPA and its methyl ester given orally or intraperitoneally to reserpine-treated mice. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1965;23:189-93.
50. Gossel M, Schmidt WJ, Loscher W, Zajaczkowski W, Danysz W. Effect of coadministration of glutamate receptor antagonists and dopaminergic agonists on locomotion in monoamine-depleted rats. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1995;10:27-39.
51. Jonsson G. Chemical lesioning techniques: monoamine neurotoxins. In: Björklund A HKT, editor. *Handbook of chemical neuroanatomy Methods in chemical neuroanatomy*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.; 1983. p. 463-507.
52. Ungerstedt U. Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol Scand Suppl* 1971;367:95-122.
53. Mendez JS, Finn BW. Use of 6-hydroxydopamine to create lesions in catecholamine neurons in rats. *J Neurosurg* 1975;42:166-73.
54. Feger J, Pessigliore M, Francois C, Tremblay L, Hirsch E. Experimental models of Parkinson's disease. *Ann Pharm Fr* 2002;60:3-21.
55. Javoy F, Sotelo C, Herbet A, Agid Y. Specificity of dopaminergic neuronal degeneration induced by intracerebral injection of 6-hydroxydopamine in the nigrostriatal dopamine system. *Brain Res* 1976;102:201-15.
56. Simola N, Morelli M, Carta AR. The 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Neurotox Res* 2007;11:151-67.
57. Jeon B, Jackson-Lewis SV, Burke RE. 6-Hydroxydopamine lesion of the rat substantia nigra: time course and morphology of cell death. *Neurodegeneration* 1995;4:131-7.
58. Faull RL, Laverly R. Changes in dopamine levels in the corpus striatum following lesions in the substantia nigra. *Exp Neurol* 1969;23:332-40.
59. Przedborski S, Levivier M, Jiang H, Ferreira M, Jackson-Lewis V, Donaldson D. Dose-dependent lesions of the dopaminergic nigrostriatal pathway induced by intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine. *Neuroscience* 1995;67:631-47.

guía

60. Sauer H, Oertel WH. Progressive degeneration of nigrostriatal dopamine neurons following intrastriatal terminal lesions with 6-hydroxydopamine: a combined retrograde tracing and immunocytochemical study in the rat. *Neuroscience* 1994;59:401-15.
61. Marti MJ, James CJ, Oo TF, Kelly WJ, Burke RE. Early developmental destruction of terminals in the striatal target induces apoptosis in dopamine neurons of the substantia nigra. *J Neurosci* 1997;17:2030-9.
62. Price MT, Fibiger HC. Apomorphine and amphetamine stereotypy after 6-hydroxydopamine lesions of the substantia nigra. *Eur J Pharmacol* 1974;29:249-52.
63. Marshall JF, Ungerstedt U. Supersensitivity to apomorphine following destruction of the ascending dopamine neurons: quantification using the rotational model. *Eur J Pharmacol* 1977;41:361-7.
64. Grunblatt E, Mandel S, Gassen M, Youdim MB. Potent neuroprotective and antioxidant activity of apomorphine in MPTP and 6-hydroxydopamine induced neurotoxicity. *J Neural Transm Suppl* 1999;55:57-70.
65. Creese I, Iversen SD. Amphetamine response in rat after dopamine neurone destruction. *Nat New Biol* 1972;238:247-8.
66. Creese I, Iversen SD. Blockage of amphetamine induced motor stimulation and stereotypy in the adult rat following neonatal treatment with 6-hydroxydopamine. *Brain Res* 1973;55:369-82.
67. Mokry J. Experimental models and behavioural tests used in the study of Parkinson's disease. *Physiol Res* 1995;44:143-50.
68. Acheson AL, Zigmond MJ. Short and long term changes in tyrosine hydroxylase activity in rat brain after subtotal destruction of central noradrenergic neurons. *J Neurosci* 1981;1:493-504.
69. Hirsch EC. How to judge animal models of Parkinson's disease in terms of neuroprotection. *J Neural Transm Suppl* 2006(70):255-60.
70. Stromberg I, Bjorklund H, Dahl D, Jonsson G, Sundstrom E, Olson L. Astrocyte responses to dopaminergic denervations by 6-hydroxydopamine and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine as evidenced by glial fibrillary acidic protein immunohistochemistry. *Brain Res Bull* 1986;17:225-36.
71. Akiyama H, McGeer PL. Microglial response to 6-hydroxydopamine-induced substantia nigra lesions. *Brain Res* 1989;489:247-53.
72. Connor B. Adenoviral vector-mediated delivery of glial cell line-derived neurotrophic factor provides neuroprotection in the aged parkinsonian rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:896-900.



73. Luo J, Kaplitt MG, Fitzsimons HL, Zuzga DS, Liu Y, Oshinsky ML, et al. Subthalamic GAD gene therapy in a Parkinson's disease rat model. *Science* 2002;298:425-9.
74. Bove J, Zhou C, Jackson-Lewis V, Taylor J, Chu Y, Rideout HJ, et al. Proteasome inhibition and Parkinson's disease modeling. *Ann Neurol* 2006;60:260-4.
75. Schuler F, Casida JE. The insecticide target in the PSST subunit of complex I. *Pest Manag Sci* 2001;57:932-40.
76. Gutman M, Singer TP, Beinert H, Casida JE. Reaction sites of rotenone, piericidin A, and amytal in relation to the nonheme iron components of NADH dehydrogenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1970;65:763-70.
77. Richter F, Hamann M, Richter A. Chronic rotenone treatment induces behavioral effects but no pathological signs of parkinsonism in mice. *J Neurosci Res* 2007;85:681-91.
78. Panov A, Dikalov S, Shalbuyeva N, Taylor G, Sherer T, Greenamyre JT. Rotenone model of Parkinson disease: multiple brain mitochondria dysfunctions after short term systemic rotenone intoxication. *J Biol Chem* 2005;280:42026-35.
79. Keeney PM, Xie J, Capaldi RA, Bennett JP, Jr. Parkinson's disease brain mitochondrial complex I has oxidatively damaged subunits and is functionally impaired and misassembled. *J Neurosci* 2006;26:5256-64.
80. Wang XF, Li S, Chou AP, Bronstein JM. Inhibitory effects of pesticides on proteasome activity: implication in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2006;23:198-205.
81. Ferrante RJ, Schulz JB, Kowall NW, Beal MF. Systemic administration of rotenone produces selective damage in the striatum and globus pallidus, but not in the substantia nigra. *Brain Res* 1997;753:157-62.
82. Thiffault C, Langston JW, Di Monte DA. Increased striatal dopamine turnover following acute administration of rotenone to mice. *Brain Res* 2000;885:283-8.
83. Schmidt WJ, Alam M. Controversies on new animal models of Parkinson's disease pro and con: the rotenone model of Parkinson's disease (PD). *J Neural Transm Suppl* 2006(70):273-6.
84. Perier C, Bove J, Vila M, Przedborski S. The rotenone model of Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2003;26:345-6.
85. Alam M, Schmidt WJ. Rotenone destroys dopaminergic neurons and induces parkinsonian symptoms in rats. *Behav Brain Res* 2002;136:317-24.

guía

86. Sherer TB, Kim JH, Betarbet R, Greenamyre JT. Subcutaneous rotenone exposure causes highly selective dopaminergic degeneration and alpha-synuclein aggregation. *Exp Neurol* 2003;179:9-16.
87. Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2000;3:1301-6.
88. Sherer TB, Betarbet R, Kim JH, Greenamyre JT. Selective microglial activation in the rat rotenone model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2003;341:87-90.
89. Hoglinger GU, Carrard G, Michel PP, Medja F, Lombes A, Ruberg M, et al. Dysfunction of mitochondrial complex I and the proteasome: interactions between two biochemical deficits in a cellular model of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2003;86:1297-307.
90. Davis GC, Williams AC, Markey SP, Ebert MH, Caine ED, Reichert CM, et al. Chronic Parkinsonism secondary to intravenous injection of meperidine analogues. *Psychiatry Res* 1979;1:249-54.
91. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983;219:979-80.
92. Langston JW, Forno LS, Rebert CS, Irwin I. Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. *Brain Res* 1984;292:390-4.
93. Elsworth JD, Deutch AY, Redmond DE, Jr., Sladek JR, Jr., Roth RH. Effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) on catecholamines and metabolites in primate brain and CSF. *Brain Res* 1987;415:293-9.
94. German DC, Dubach M, Askari S, Speciale SG, Bowden DM. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonian syndrome in *Macaca fascicularis*: which midbrain dopaminergic neurons are lost? *Neuroscience* 1988;24:161-74.
95. Herrero MT, Hirsch EC, Kastner A, Ruberg M, Luquin MR, Laguna J, et al. Does neuromelanin contribute to the vulnerability of catecholaminergic neurons in monkeys intoxicated with MPTP? *Neuroscience* 1993;56:499-511.
96. Burns RS, Chiueh CC, Markey SP, Ebert MH, Jacobowitz DM, Kopin IJ. A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983;80:4546-50.



97. Heikkila R, Duvoisin RC. Studies on the mechanism of MPTP-MPP⁺ induced neurotoxicity in rodents. In: Markey SP, editor. MPTP: A neurotoxin producing a Parkinsonian Syndrome. Orlando: Academic Press; 1986. p. 69-83.
98. Singer TP, Castagnoli N, Jr., Ramsay RR, Trevor AJ. Biochemical events in the development of parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *J Neurochem.* 1987 Jul;49(1):1-8.
99. Javitch JA, Snyder SH. Uptake of MPP⁺ by dopamine neurons explains selectivity of parkinsonism-inducing neurotoxin, MPTP. *Eur J Pharmacol* 1984;106:455-6.
100. Rollema H, Damsma G, Horn AS, De Vries JB, Westerink BH. Brain dialysis in conscious rats reveals an instantaneous massive release of striatal dopamine in response to MPP⁺. *Eur J Pharmacol* 1986;126:345-6.
101. Cohen G. Monoamine oxidase and oxidative stress at dopaminergic synapses. *J Neural Transm Suppl* 1990;32:229-38.
102. Ramsay RR, Kowal AT, Johnson MK, Salach JI, Singer TP. The inhibition site of MPP⁺, the neurotoxic bioactivation product of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine is near the Q-binding site of NADH dehydrogenase. *Arch Biochem Biophys.* 1987;259:645-9.
103. Ramsay RR, Singer TP. Energy-dependent uptake of N-methyl-4-phenylpyridinium, the neurotoxic metabolite of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, by mitochondria. *J Biol Chem* 1986;261:7585-7.
104. Ramsay RR, Salach JI, Singer TP. Uptake of the neurotoxin 1-methyl-4-phenylpyridine (MPP⁺) by mitochondria and its relation to the inhibition of the mitochondrial oxidation of NAD⁺-linked substrates by MPP⁺. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;134:743-8.
105. Vyas I, Heikkila RE, Nicklas WJ. Studies on the neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine: inhibition of NAD-linked substrate oxidation by its metabolite, 1-methyl-4-phenylpyridinium. *J Neurochem* 1986;46:1501-7.
106. Ramsay RR, Dadgar J, Trevor A, Singer TP. Energy-driven uptake of N-methyl-4-phenylpyridine by brain mitochondria mediates the neurotoxicity of MPTP. *Life Sci* 1986;39:581-8.
107. Mandavilli BS, Ali SF, Van Houten B. DNA damage in brain mitochondria caused by aging and MPTP treatment. *Brain Res* 2000;885:45-52.
108. Langston JW, Irwin I, DeLanney LE. The biotransformation of MPTP and disposition of MPP⁺: the effects of aging. *Life Sci* 1987;40:749-54.

109. Schmidt N, Ferger B. Neurochemical findings in the MPTP model of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2001;108:1263-82.
110. Sedelis M, Hofele K, Auburger GW, Morgan S, Huston JP, Schwarting RK. MPTP susceptibility in the mouse: behavioral, neurochemical, and histological analysis of gender and strain differences. *Behav Genet* 2000;30:171-82.
111. Aubin N, Curet O, Deffois A, Carter C. Aspirin and salicylate protect against MPTP-induced dopamine depletion in mice. *J Neurochem* 1998;71:1635-42.
112. Jackson-Lewis V, Jakowec M, Burke RE, Przedborski S. Time course and morphology of dopaminergic neuronal death caused by the neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neurodegeneration* 1995;4:257-69.
113. Hunot S, Vila M, Teismann P, Davis RJ, Hirsch EC, Przedborski S, et al. JNK-mediated induction of cyclooxygenase 2 is required for neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:665-70.
114. Tatton NA, Kish SJ. In situ detection of apoptotic nuclei in the substantia nigra compacta of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated mice using terminal deoxynucleotidyl transferase labelling and acridine orange staining. *Neuroscience* 1997;77:1037-48.
115. Vila M, Vukosavic S, Jackson-Lewis V, Neystat M, Jakowec M, Przedborski S. Alpha-synuclein up-regulation in substantia nigra dopaminergic neurons following administration of the parkinsonian toxin MPTP. *J Neurochem* 2000;74:721-9.
116. Bezard E, Dovero S, Bioulac B, Gross C. Effects of different schedules of MPTP administration on dopaminergic neurodegeneration in mice. *Exp Neurol* 1997;148:288-92.
117. Bezard E, Dovero S, Bioulac B, Gross CE. Kinetics of nigral degeneration in a chronic model of MPTP-treated mice. *Neurosci Lett* 1997;234:47-50.
118. Giovanni A, Sieber BA, Heikkila RE, Sonsalla PK. Studies on species sensitivity to the dopaminergic neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. Part 1: Systemic administration. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:1000-7.
119. Staal RG, Hogan KA, Liang CL, German DC, Sonsalla PK. In vitro studies of striatal vesicles containing the vesicular monoamine transporter (VMAT2): rat versus mouse differences in sequestration of 1-methyl-4-phenylpyridinium. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;293:329-35.



120. Giovanni A, Sonsalla PK, Heikkila RE. Studies on species sensitivity to the dopaminergic neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. Part 2: Central administration of 1-methyl-4-phenylpyridinium. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:1008-14.
121. Leng A, Mura A, Hengeler B, Feldon J, Ferger B. Effects of blocking the dopamine biosynthesis and of neurotoxic dopamine depletion with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) on voluntary wheel running in mice. *Behav Brain Res* 2004;154:375-83.
122. Rustay NR, Wahlsten D, Crabbe JC. Influence of task parameters on rotarod performance and sensitivity to ethanol in mice. *Behav Brain Res* 2003;141:237-49.
123. Sieve AN, Steelman AJ, Young CR, Storts R, Welsh TH, Welsh CJ, et al. Chronic restraint stress during early Theiler's virus infection exacerbates the subsequent demyelinating disease in SJL mice. *J Neuroimmunol* 2004;155:103-18.
124. Liebetanz D, Hagemann K, von Lewinski F, Kahler E, Paulus W. Extensive exercise is not harmful in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci* 2004;20:3115-20.
125. Boehm SL, 2nd, Schafer GL, Phillips TJ, Browman KE, Crabbe JC. Sensitivity to ethanol-induced motor incoordination in 5-HT(1B) receptor null mutant mice is task-dependent: implications for behavioral assessment of genetically altered mice. *Behav Neurosci* 2000;114:401-9.
126. Liebetanz D, Baier PC, Paulus W, Meuer K, Bahr M, Weishaupt JH. A highly sensitive automated complex running wheel test to detect latent motor deficits in the mouse MPTP model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2007;205:207-13.
127. Heikkila RE, Manzino L, Cabbat FS, Duvoisin RC. Protection against the dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine by monoamine oxidase inhibitors. *Nature* 1984;311:467-9.
128. Maries E, Dass B, Collier TJ, Kordower JH, Steece-Collier K. The role of alpha-synuclein in Parkinson's disease: insights from animal models. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:727-38.
129. Schneider JS, Denaro FJ. Astrocytic responses to the dopaminergic neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in cat and mouse brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1988;47:452-8.

guía

130. Liberatore GT, Jackson-Lewis V, Vukosavic S, Mandir AS, Vila M, McAuliffe WG, et al. Inducible nitric oxide synthase stimulates dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson disease. *Nat Med* 1999;5:1403-9.
131. Sugama S, Yang L, Cho BP, DeGiorgio LA, Lorenzi S, Albers DS, et al. Age-related microglial activation in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced dopaminergic neurodegeneration in C57BL/6 mice. *Brain Res* 2003;964:288-94.
132. Kurkowska-Jastrzebska I, Wronska A, Kohutnicka M, Czlonkowski A, Czlonkowska A. The inflammatory reaction following 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine intoxication in mouse. *Exp Neurol* 1999;156:50-61.
133. Betarbet R, Sherer TB, Greenamyre JT. Animal models of Parkinson's disease. *Bioessays* 2002;24:308-18.
134. Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell Tissue Res* 2004;318:215-24.
135. Brooks AI, Chadwick CA, Gelbard HA, Cory-Slechta DA, Federoff HJ. Paraquat elicited neurobehavioral syndrome caused by dopaminergic neuron loss. *Brain Res* 1999;823:1-10.
136. Takahashi RN, Rogerio R, Zanin M. Maneb enhances MPTP neurotoxicity in mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1989;66:167-70.
137. Thiruchelvam M, Richfield EK, Baggs RB, Tank AW, Cory-Slechta DA. The nigrostriatal dopaminergic system as a preferential target of repeated exposures to combined paraquat and maneb: implications for Parkinson's disease. *J Neurosci* 2000;20:9207-14.
138. Rojo AI, Cavada C, de Sagarra MR, Cuadrado A. Chronic inhalation of rotenone or paraquat does not induce Parkinson's disease symptoms in mice or rats. *Exp Neurol* 2007;208:120-6.
139. Falkenburger BH, Schulz JB. Limitations of cellular models in Parkinson's disease research. *J Neural Transm Suppl* 2006(70):261-8.
140. Naoi M, Suzuki H, Kiuchi K, Takahashi T, Nagatsu T. Effect of N-methyl-4-phenylpyridinium ion on monoamine oxidase in a clonal rat pheochromocytoma cell line, PC12h. *J Neurochem* 1987;48:1912-6.
141. Friedman L, Mytilineou C. The toxicity of MPTP to dopamine neurons in culture is reduced at high concentrations. *Neurosci Lett* 1987;79:65-72.



142. Aguilar Hernandez R, Sanchez de las Matas MJ, Arriagada C, Barcia C, Caviedes P, Herrero MT, et al. MPP(+)-induced degeneration is potentiated by dicoumarol in cultures of the RCSN-3 dopaminergic cell line. Implications of neuromelanin in oxidative metabolism of dopamine neurotoxicity. *Neurotox Res* 2003;5:407-10.
143. Michel PP, Hefti F. Toxicity of 6-hydroxydopamine and dopamine for dopaminergic neurons in culture. *J Neurosci Res* 1990;26:428-35.
144. Shimizu K, Matsubara K, Ohtaki K, Shiono H. Paraquat leads to dopaminergic neural vulnerability in organotypic midbrain culture. *Neurosci Res* 2003;46:523-32.
145. Ramachandiran S, Hansen JM, Jones DP, Richardson JR, Miller GW. Divergent mechanisms of paraquat, MPP+, and rotenone toxicity: oxidation of thioredoxin and caspase-3 activation. *Toxicol Sci* 2007;95:163-71.
146. Radad K, Rausch WD, Gille G. Rotenone induces cell death in primary dopaminergic culture by increasing ROS production and inhibiting mitochondrial respiration. *Neurochem Int* 2006;49:379-86.
147. Michel PP, Vyas S, Agid Y. Toxic effects of iron for cultured mesencephalic dopaminergic neurons derived from rat embryonic brains. *J Neurochem* 1992;59:118-27.
148. Canals S, Casarejos MJ, de Bernardo S, Rodriguez-Martin E, Mena MA. Nitric oxide triggers the toxicity due to glutathione depletion in midbrain cultures through 12-lipoxygenase. *J Biol Chem* 2003;278:21542-9.
149. Roth JA, Horbinski C, Higgins D, Lein P, Garrick MD. Mechanisms of manganese-induced rat pheochromocytoma (PC12) cell death and cell differentiation. *Neurotoxicology* 2002;23:147-57.
150. Monnet-Tschudi F, Zurich MG, Boschat C, Corbaz A, Honegger P. Involvement of environmental mercury and lead in the etiology of neurodegenerative diseases. *Rev Environ Health* 2006;21:105-17.
151. Mount MP, Lira A, Grimes D, Smith PD, Faucher S, Slack R, et al. Involvement of interferon-gamma in microglial-mediated loss of dopaminergic neurons. *J Neurosci* 2007;27:3328-37.
152. Emborg ME. Nonhuman primate models of Parkinson's disease. *Ilar J* 2007;48:339-55.
153. Hantraye P, Varastet M, Peschanski M, Riche D, Cesaro P, Willer JC, et al. Stable parkinsonian syndrome and uneven loss of striatal dopamine fibres following chronic MPTP administration in baboons. *Neuroscience* 1993;53:169-78.

guía

154. Deutch AY, Elsworth JD, Goldstein M, Fuxe K, Redmond DE, Jr., Sladek JR, Jr., et al. Preferential vulnerability of A8 dopamine neurons in the primate to the neurotoxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neurosci Lett* 1986;68:51-6.
155. Jenner P, Rupniak NM, Rose S, Kelly E, Kilpatrick G, Lees A, et al. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced parkinsonism in the common marmoset. *Neurosci Lett* 1984;50:85-90.
156. Barcia C, Bautista V, Sanchez-Bahillo A, Fernandez-Villalba E, Navarro-Ruis JM, Barreiro AF, et al. Circadian determinations of cortisol, prolactin and melatonin in chronic methyl-phenyl-tetrahydropyridine-treated monkeys. *Neuroendocrinology* 2003;78:118-28.
157. Elsworth JD, Deutch AY, Redmond DE, Jr., Taylor JR, Sladek JR, Jr., Roth RH. Symptomatic and asymptomatic 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated primates: biochemical changes in striatal regions. *Neuroscience* 1989;33:323-31.
158. Elsworth JD, Deutch AY, Redmond DE, Jr., Sladek JR, Jr., Roth RH. Differential responsiveness to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine toxicity in sub-regions of the primate substantia nigra and striatum. *Life Sci* 1987;40:193-202.
159. Barcia C, De Pablos V, Bautista-Hernandez V, Sanchez-Bahillo A, Fernandez-Barreiro A, Poza M, et al. Measurement of motor disability in MPTP-treated macaques using a telemetry system for estimating circadian motor activity. *J Neurosci Methods* 2004;134:59-64.
160. Barcia C, Sanchez Bahillo A, Fernandez-Villalba E, Bautista V, Poza YPM, Fernandez-Barreiro A, et al. Evidence of active microglia in substantia nigra pars compacta of parkinsonian monkeys 1 year after MPTP exposure. *Glia* 2004;46:402-9.
161. Kordower JH, Emborg ME, Bloch J, Ma SY, Chu Y, Leventhal L, et al. Neurodegeneration prevented by lentiviral vector delivery of GDNF in primate models of Parkinson's disease. *Science* 2000;290:767-73.
162. Herrero MT, Perez-Otano I, Oset C, Kastner A, Hirsch EC, Agid Y, et al. GM-1 ganglioside promotes the recovery of surviving midbrain dopaminergic neurons in MPTP-treated monkeys. *Neuroscience* 1993;56:965-72.
163. Clarke CE, Sambrook MA, Mitchell IJ, Crossman AR. Levodopa-induced dyskinesia and response fluctuations in primates rendered parkinsonian with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *J Neurol Sci*



164. Imbert C, Bezard E, Guitraud S, Boraud T, Gross CE. Comparison of eight clinical rating scales used for the assessment of MPTP-induced parkinsonism in the Macaque monkey. *J Neurosci Methods* 2000;96:71-6.
165. Togasaki DM, Hsu A, Samant M, Farzan B, DeLanney LE, Langston JW, et al. The Webcam system: a simple, automated, computer-based video system for quantitative measurement of movement in nonhuman primates. *J Neurosci Methods* 2005;145:159-66.
166. Chassain C, Eschalier A, Durif F. Assessment of motor behavior using a video system and a clinical rating scale in parkinsonian monkeys lesioned by MPTP. *J Neurosci Methods* 2001;111:9-16.
167. Forno LS, DeLanney LE, Irwin I, Langston JW. Similarities and differences between MPTP-induced parkinsonism and Parkinson's disease. Neuropathologic considerations. *Adv Neurol* 1993;60:600-8.
168. Herrero MT, Luquin MR, Obeso JA. Experimental model of Parkinson disease: mechanisms and anatomo-pathological characteristics of MPTP neurotoxicity. *Arch Neurobiol (Madr)* 1992;55:175-82.
169. McGeer PL, Schwab C, Parent A, Doudet D. Presence of reactive microglia in monkey substantia nigra years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine administration. *Ann Neurol* 2003;54:599-604.
170. Mitchell SJ, Richardson RT, Baker FH, DeLong MR. The primate globus pallidus: neuronal activity related to direction of movement. *Exp Brain Res* 1987;68:491-505.
171. Filion M, Tremblay L. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* 1991;547:142-51.
172. Vila M, Levy R, Herrero MT, Faucheux B, Obeso JA, Agid Y, et al. Metabolic activity of the basal ganglia in parkinsonian syndromes in human and non-human primates: a cytochrome oxidase histochemistry study. *Neuroscience* 1996;71:903-12.
173. Herrero MT, Augood SJ, Hirsch EC, Javoy-Agid F, Luquin MR, Agid Y, et al. Effects of L-DOPA on preproenkephalin and preprotachykinin gene expression in the MPTP-treated monkey striatum. *Neuroscience* 1995;68:1189-98.
174. Herrero MT, Levy R, Ruberg M, Javoy-Agid F, Luquin MR, Agid Y, et al. Glutamic acid decarboxylase mRNA expression in medial and lateral pallidal neurons in the MPTP-treated monkey and patients with Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1996;69:209-16.

175. Herrero MT, Levy R, Ruberg M, Luquin MR, Villares J, Guillen J, et al. Consequence of nigrostriatal denervation and L-dopa therapy on the expression of glutamic acid decarboxylase messenger RNA in the pallidum. *Neurology* 1996;47:219-24.
176. Levy R, Herrero MT, Ruberg M, Villares J, Faucheux B, Guridi J, et al. Effects of nigrostriatal denervation and L-dopa therapy on the GABAergic neurons in the striatum in MPTP-treated monkeys and Parkinson's disease: an in situ hybridization study of GAD67 mRNA. *Eur J Neurosci* 1995;7:1199-209.
177. Perez-Otano I, Herrero MT, Luquin MR, Obeso JA, Del Rio J. Chronic MPTP treatment reduces substance P and met-enkephalin content in the basal ganglia of the marmoset. *Brain Res* 1992;585:156-60.
178. Guridi J, Herrero MT, Luquin MR, Guillen J, Ruberg M, Laguna J, et al. Subthalamotomy in parkinsonian monkeys. Behavioural and biochemical analysis. *Brain* 1996;119(Pt 5):1717-27.
179. Guridi J, Herrero MT, Luquin R, Guillen J, Obeso JA. Subthalamotomy improves MPTP-induced parkinsonism in monkeys. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62:98-102.
180. Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross C. High frequency stimulation of the internal Globus Pallidus (GPI) simultaneously improves parkinsonian symptoms and reduces the firing frequency of GPI neurons in the MPTP-treated monkey. *Neurosci Lett* 1996;215:17-20.
181. Benazzouz A, Gross C, Feger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci* 1993;5:382-9.
182. Luquin MR, Montoro RJ, Guillen J, Saldise L, Insausti R, Del Rio J, et al. Recovery of chronic parkinsonian monkeys by autotransplants of carotid body cell aggregates into putamen. *Neuron* 1999;22:743-50.

CAPÍTULO 2

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

F. Alonso-Frech y P. Mir

Introducción

En este capítulo revisaremos la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson (EP), según la evolución de los modelos de organización funcional de los ganglios basales (GB), teniendo en cuenta las aportaciones científicas de la última década, en especial las derivadas de la cirugía funcional y los registros de la actividad neuronal.

Organización funcional de los ganglios basales: evolución del modelo clásico en la última década

Saber cómo funcionan los GB debería darnos respuesta a la cuestión de cuáles son los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la EP. Son numerosas las hipótesis que han surgido para tratar de explicar la relación entre la actividad de estos núcleos y los síntomas parkinsonianos, pero todos los modelos coinciden en situar en los GB un sistema de redes neuronales cuyo objetivo computacional es optimizar la representación de la información cortical referente al movimiento (1, 2).

Los distintos modelos basan sus hipótesis en la combinación de evidencias anatómicas y fisiológicas. Las conclusiones de algunos (3-6) albergan paradojas clínicas y experimentales de difícil conciliación y las ideas centrales de otros (7, 8), que superan estas paradojas, aunque muy atractivas, son experimentalmente difíciles de comprobar.

En las últimas guías de práctica clínica editadas hace 10 años, la fisiopatología de la EP se explicaba a través del modelo primigenio (9). Este modelo de organización funcional de los GB, formulado al final de los años ochenta del pasado siglo (3-6), ha servido para explicar la función de estos núcleos y establecer las bases fisiopatológicas que sustentan los signos cardinales de la EP en las dos últimas décadas. El modelo considera que los GB forman parte de un sistema distributivo corticosubcortical que integra las distintas regiones de la corteza cerebral con los núcleos de los GB y que vuelve a la región cortical de origen tras hacer sinapsis en el tálamo. El circuito motor es el más relevante para entender

guía

los síntomas cardinales de la EP. La organización de este circuito es básicamente dual: considera, por una parte, al estriado como el principal núcleo aferente de los GB, y por otra, al segmento interno del globo pálido (GPI) y a la parte reticular de la sustancia negra (SNpr) como los núcleos eferentes del sistema, que ejercerían una acción inhibitoria gabaérgica sobre los núcleos ventrales del tálamo. Entre estas estructuras de entrada y salida, se encontrarían dos sistemas de proyección denominados *vía directa* y *vía indirecta*. La *vía directa* proyecta monosinápticamente al GPI y la SNpr, y la *vía indirecta*, polisináptica, proyecta a la porción externa del globo pálido (GPe), que envía eferencias también gabaérgicas al núcleo subtalámico (NST), que a su vez proyecta a los núcleos de salida por medio de sinapsis glutamatérgicas.

En el estriado, la dopamina modularía los efectos glutamatérgicos de la proyección cortical y ejercería un efecto dual: excitatorio, a través de las neuronas D1 de la *vía directa*, e inhibitorio, a través de las neuronas D2 de la *vía indirecta* (4, 10). El efecto neto sobre el control del movimiento de estos circuitos sería, por tanto, contrapuesto: la estimulación de las neuronas de la *vía directa* resulta en una inhibición de los núcleos de salida (facilitando el movimiento) y la estimulación de la *vía indirecta* lleva a la inhibición del GPe, desinhibición del NST y excitación de los núcleos de salida (inhibiendo el movimiento) (5, 6, 11-14).

Para el estado parkinsoniano, el modelo considera que la depleción dopaminérgica tiene como consecuencia la reducción de la inhibición de la *vía indirecta*, que conduce a una sobreinhibición del GPe, una desinhibición del NST y un incremento en la excitación de los núcleos de salida, cuya inhibición por la *vía directa* se habría visto reducida. El resultado final es un exceso de activación de los núcleos de salida, acompañado de un exceso de inhibición de los sistemas motores, lo cual da lugar a la bradicinesia. Para el estado discinético, se propone un exceso de inhibición de las neuronas de la *vía indirecta* que conllevaría una desinhibición de las proyecciones del GPe al NST, con resultado de sobreinhibición de éste. La reducción de la actividad excitatoria del NST sobre los núcleos eferentes de los GB ocasionaría la hipoactividad de estos, que reduciría sus efectos inhibitorios sobre el tálamo, lo cual, a su vez, sobreestimularía las áreas motoras de la corteza.

Este modelo de organización funcional de los GB, tendente a explicar los mecanismos fisiopatológicos en los dos extremos motores de la enfermedad de



Parkinson (acinesia-discinesia), ha impulsado notablemente el conocimiento en este campo científico y ha sido el punto de partida para numerosos estudios (16) de los cuales se han derivado, como contrapartida, abundantes datos clínicos y experimentales que han llevado a cuestionar el planteamiento inicial del modelo clásico para explicar la fisiopatología de la EP, aunque este sigue siendo una referencia obligada para cualquier reformulación teórica.

En la última década, se ha puesto de manifiesto que la organización funcional de los GB presenta una conectividad mucho más compleja (17-20), que incluye la participación de otras estructuras, como el complejo centromediano-parafascicular y la propia sustancia negra (21, 22), y se ha evidenciado una organización somatotópica (24-27), lo que ha llevado a ampliar la concepción del modelo (23) para considerarlo ya no como un sistema simple, dual, sino más bien como una red neuronal ampliamente distribuida cuyos elementos están dotados de una capacidad de interconectividad muy alta que les permite influir de forma precisa en todos los componentes de esa red.

Uno de los mayores logros del modelo original ha sido el de definir funcionalmente el estado parkinsoniano como un incremento en la frecuencia de descargas del NST y el GPi, puesto de manifiesto en el registro extracelular de estos núcleos en monos intoxicados con MPTP (15). La hiperactividad del NST y de sus núcleos de proyección es el marcador fisiológico que caracteriza el estado parkinsoniano (27, 29-35), lo cual se confirmó al constatar en el modelo de intoxicación por MPTP en primates no humanos que la lesión del NST se asociaba con una marcada mejoría de los signos parkinsonianos (36, 37) y, al mismo tiempo, una tendencia hacia la normalización en la actividad neuronal en los núcleos de salida de los GB (38).

Este descubrimiento ha dado un nuevo impulso al tratamiento quirúrgico de la EP (39-42) y ha abierto nuevas posibilidades para el estudio de la fisiología de los GB en humanos con parkinsonismo.

Aportaciones derivadas de la cirugía funcional: el papel de la actividad oscilatoria

La cirugía funcional de los GB ofrece diversas posibilidades de registrar la actividad neuronal en los humanos. Una de ellas es el registro de la actividad neu-

guía

ronal unitaria que tiene lugar durante el acto quirúrgico y se realiza a través del microelectrodo de registro. Otra posibilidad es el registro de la actividad de campo local que se obtiene a través de los contactos del macroelectrodo implantado para la estimulación cerebral profunda antes de su conexión definitiva al generador de impulsos. La actividad de campo local supone la suma de una corriente dendrítica de las aferencias sinápticas simultáneas de gran número de neuronas (43) y, por lo tanto, representa no sólo una medida de la actividad de un grupo neuronal, sino también un estado funcional de sincronía en la actividad postsináptica de ese grupo de neuronas. Constituye, por tanto, el método idóneo para el estudio de las interacciones entre neuronas y la interpretación de su actividad y es clave para poner de manifiesto el comportamiento oscilatorio, ya que, si la actividad de campo local muestra un patrón oscilatorio, esto siempre implica que un gran número de neuronas están acopladas en una actividad rítmica sincronizada; de otro modo, la debilidad de los campos eléctricos generados por la activación de las sinapsis individuales no sería suficiente para sumar los potenciales registrables con el macroelectrodo (44).

Al igual que su concepción anatómica, funcionalmente el modelo tradicional de organización de los GB ha fundamentado la codificación de la información de una manera dual, donde la respuesta a un estímulo determinado o la iniciación de una secuencia motora se acompaña de un incremento o decremento de los disparos neuronales; sin embargo, el análisis de los patrones de actividad neuronal basados en las oscilaciones podría permitirnos obtener una visión mucho más dinámica sobre la organización del sistema y su patología.

Los estudios centrados en la actividad oscilatoria en pacientes sometidos a cirugía funcional para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson han puesto de manifiesto la presencia de una actividad oscilatoria cuya frecuencia predominante varía en función de la activación dopaminérgica.

Situación de ausencia de medicación dopaminérgica (*off*)

Durante el *off*, la actividad se sincroniza en dos bandas principales de frecuencia. La primera de estas se sitúa en el rango 3-12 Hz y contendría las frecuencias del temblor parkinsoniano. La otra banda predominante en esta situación *off* es la de rango beta (13-30 Hz), denominado así por analogía con las frecuencias de los registros electroencefalográficos. Esta actividad oscilatoria sincronizada en el NST y el GPI se ha observado en registros de actividad de neurona aisla-



da (45-48), pero especialmente se ha mostrado como el hallazgo más constante en los registros de la actividad de campo local en toda la red corticobasal, tanto en el NST (49-56) como en el GPi (49, 50, 57). La actividad oscilatoria en la banda beta ha mostrado una relación de coherencia significativa entre ambos núcleos (49), así como con áreas corticales motoras (53, 58). Estos hallazgos sustentan la hipótesis de que la sincronización de la actividad oscilatoria en el rango beta es el estado fisiológico del circuito corteza-GB característico del estado parkinsoniano sin medicación.

Se desconoce el verdadero significado de estas oscilaciones en el rango beta, pero no deben entenderse tan sólo como un epifenómeno del estado parkinsoniano, ya que hay numerosas pruebas de su carácter anticinético, como su atenuación con la medicación dopaminérgica, su reducción ante la ejecución de un movimiento en distintos paradigmas motores, su correlación inversa con el estado motor determinado mediante la UPDRS, la lentificación motora inducida por la estimulación cerebral en dicha banda de frecuencia o la supresión de la actividad beta con los patrones de estimulación cerebral profunda habituales en la terapia (59-71).

Es importante reseñar que la actividad en el rango beta no tiene necesariamente carácter patológico, ya que se ha descrito en primates y humanos no afectados de EP. Posiblemente desempeña un papel funcional en la regulación del movimiento normal, favoreciendo procesos relacionados con el mantenimiento del tono postural (72,73) o codificando información espaciotemporal entre grupos neuronales distintos que intervienen en la secuencia de un movimiento (74).

Situación tras el tratamiento dopaminérgico (on)

El tratamiento de la EP con agentes dopaminérgicos, además de suprimir la sincronización en el rango beta, promueve un aumento de la sincronización en bandas de frecuencia mayor, entre 60 y 90 Hz (49, 53, 56, 75) y entre 250 y 350 Hz (76). Esta actividad gamma entre 60 y 90 Hz se atenúa en reposo y se incrementa al realizar un movimiento, paralelamente al comportamiento descrito en la corteza cerebral (77), por lo que se le ha atribuido un papel procinético, favorecedor del procesamiento relacionado con el movimiento, a semejanza del rol que estas frecuencias altas desempeñan en el procesamiento general de la información cerebral, y una contribución a la integración funcional de regiones espacialmente distribuidas ante una determinada tarea: perceptiva, sensorial o motora (44, 78, 79).

guía

También en el estado *on*, pero cuando éste se asocia a la presencia de discinesias inducidas por la levodopa, se han descrito alteraciones en los registros de actividad neuronal y se ha constatado una asociación, con una precisa relación espacial y temporal, entre un incremento de la actividad en la banda 3-10 Hz en la red palidossubtalámica y la presencia de discinesias inducidas por la levodopa (56, 81). Estos hallazgos se han visto confirmados en modelos animales (82). Además, la estimulación cerebral profunda a una frecuencia de 5 Hz en pacientes con EP intervenidos quirúrgicamente induce la presencia de movimientos involuntarios contralaterales que recuerdan a las discinesias (83).

Por otra parte, se ha descrito también la presencia de una actividad oscilatoria en frecuencias similares en algunos pacientes con distonía de torsión (57, 84).

Conclusiones

Teniendo en cuenta todos estos datos, se puede especular con un sistema de redes neuronales como el de los GB, constituido por millones de elementos conectados entre sí mediante una ingente cantidad de interacciones y predispuesto, por tanto, a la sincronización de su actividad. Esta actividad oscilatoria sincronizada sería necesaria y ejercería un papel fundamental en la transmisión rápida y eficiente de la información entre los distintos sistemas implicados en el movimiento. Como proponen algunos modelos teóricos, la función de los GB sería maximizar la representación de la información cortical mediante mecanismos de descorrelación controlados por señales de refuerzo moduladas por la dopamina (8). Para el caso de la sincronización en la banda beta, en una situación de normalidad, un sistema perfectamente orquestado podría suprimir esta actividad antes y durante la realización del movimiento, pero en la EP, el grado de sincronización puede ser tan elevado y resistente a la supresión que la información cortical quede comprometida (85). El exceso de sincronización beta representaría la señal de ruido anómala (80) que dejaría al sistema ocupado e inoperativo, bloqueando el flujo normal de información a través de los GB (50, 85) o impidiendo la selección del programa motor adecuado (45, 87).

Teniendo en cuenta los conocimientos sobre las otras bandas de frecuencia, lo más adecuado sería hablar de distintos "fenotipos" de señales de ruido (88), originadas en grupos neuronales distintos, que se sincronizarían a determinadas frecuencias dependiendo de la modulación dopaminérgica. Así, por ejemplo,



oscilaciones concretas (3-10 Hz) podrían representar una señal específica que transmitiera un código a las proyecciones talamocorticales para que liberasen fragmentos de movimiento involuntarios de tipo discinesias, en exceso de medicación, o de temblor, en situación *off* (89). Todos estos “fenotipos” de frecuencias diferentes podrían suprimirse adecuadamente mediante el mismo tipo de cirugía, lo que explicaría alguna de las paradojas de los efectos beneficiosos de la cirugía funcional de los trastornos del movimiento (88, 89).

Es posible que, en un futuro, una mayor selectividad en los patrones de estimulación cerebral profunda permita no sólo neutralizar adecuadamente el patrón de frecuencias anómalas, sino también promover activamente una estimulación (posiblemente en el rango gamma) que mejore las capacidades motoras en la enfermedad de Parkinson.

Bibliografía

1. Brown P, Marsden CD. What do the basal ganglia do? *Lancet* 1998;351:1801-4.
2. Gale JT, Amirnovin R, Williams ZM, Flaherty AW, Eskandar EN. From symphony to cacophony: pathophysiology of the human basal ganglia in Parkinson disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:378-87.
3. Penney JB, Young AB. Striatal inhomogeneities and basal ganglia function. *Mov Disord* 1986;1:3-15.
4. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:366-75.
5. Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions. *Prog Brain Res* 1990;85:119-46.
6. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13:281-5.
7. Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996;50:381-425.
8. Bar-Gad I, Morris G, Bergman H. Information processing, dimensionality reduction and reinforcement learning in the basal ganglia. *Prog Neurobiol* 2003;71:439-73.
9. Grupo de Estudio de los Trastornos del Movimiento. Enfermedad de Parkinson, conceptos generales. Guías de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 1999;14(Supl. 5):5-13.

guía

10. Cepeda C, Buchwald NA, Levine MS. Neuromodulatory actions of dopamine in the neostriatum are dependent upon the excitatory amino acid receptor subtypes activated. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:9576-80.
11. Crossman AR. Primate models of dyskinesia: the experimental approach to the study of basal ganglia-related involuntary movement disorders. *Neuroscience* 1987;21:1-40.
12. Obeso JA, Rodríguez MC, DeLong MR. Basal ganglia pathophysiology. A critical review. *Adv Neurol* 1997;74:3-18.
13. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990;13:266-71.
14. Chevalier G, Deniau JM. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci* 1990;13:277-80.
15. Filion M, Tremblay L. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* 1991;547:142-51.
16. Obeso JA, Rodríguez MC, DeLong MR. Basal ganglia pathophysiology. A critical review. *Adv Neurol* 1997;74:3-18.
17. Levesque M, Parent A. The striatofugal fiber system in primates: a reevaluation of its organization based on single-axon tracing studies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:11888-93.
18. Parent A, Lévesque M, Parent M. A re-evaluation of the current model of the basal ganglia. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;7:193-8.
19. Kita H, Tachibana Y, Nambu A, Chiken S. Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurosci* 2005;25:8611-9.
20. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res* 2002;43:111-7.
21. Parent A. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990;13:254-8.
22. Lanciego JL, Gonzalo N, Castle M, Sanchez-Escobar C, Aymerich MS, Obeso JA. Thalamic innervation of striatal and subthalamic neurons projecting to the rat entopeduncular nucleus. *Eur J Neurosci* 2004;19:1267-77.
23. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N et al. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000;23(10 Suppl):S8-19.
24. Hoover JE, Strick PL. Multiple output channels in the basal ganglia. *Science* 1993;259:819-21.



25. Middleton FA, Strick PL. New concepts about the organization of basal ganglia output. *Adv Neurol* 1997;74:57-68.
26. Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:236-50.
27. Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Guridi J, Mewes K, Chockkman V, Vitek J, et al. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain* 2001;124:1777-90.
28. Tremblay L, Filion M. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* 1991;547:142-51.
29. Bergman H, Wichmann T, Karmon B, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994;72:507-20.
30. Hutchison WD, Lozano AM, Tasker RR, Lang AE, Dostrovsky JO. Identification and characterization of neurons with tremor frequency activity in human globus pallidus. *Exp Brain Res* 1997;113:557-63.
31. Hutchison WD, Allan RJ, Opitz H, Levy R, Dostrovsky JO, Lang AE et al. Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44:622-8.
32. Magnin M, Morel A, Jeanmonod D. Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience* 2000;96:549-64.
33. Rodríguez-Oroz MC, Guridi J, Alvarez L, Mewes K, Macias R, Vitek J et al. The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson's disease. *Mov Disorders* 1998;53:1774-80.
34. Magariños-Ascone CM, Figueiras-Mendez R, Riva-Meana C, Cordoba-Fernández A. Subthalamic neuron activity related to tremor and movement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2000;12:2597-607.
35. Theodosopoulos PV, Marks WJ Jr, Christine C, Starr PA. Locations of movement-related cells in the human subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:791-8.
36. 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;345:956-63.

guía

37. Brotchie P, Lanske R, Horne MK. Motor function of the monkey globus pallidus. 1. Neuronal discharge and parameters of movement. *Brain* 1991;114:1667-83.
38. Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994;72:521-30.
39. Guridi J, Herrero MT, Luquin MR, Guillen J, Ruberg M, Laguna J, et al. Subthalamotomy in parkinsonian monkeys. Behavioural and biochemical analysis. *Brain* 1996;119:1717-27.
40. Obeso JA, Rodríguez MC, DeLong MR. Surgery for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:2-8.
41. Obeso JA, Guridi J, DeLong M. Surgery for Parkinson's disease. (Editorial) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:2-8.
42. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, Guridi J, Macías R, Ramos E, et al. Cirugía de los trastornos del movimiento y función de los ganglios basales. *Neurología* 2000;15(Supl. 5):37-49.
43. Schnitzler A, Gross J. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:285-96.
44. Singer W. Neuronal synchronization: A solution to the binding problem? In: Llinas R, Chuchland PS. *The mid brain continuum*. MIT Press; 1998. p. 100-130
45. Levy R, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO. High-frequency synchronization of neuronal activity in the subthalamic nucleus of parkinsonian patients with limb tremor. *J Neurosci* 2000;20:7766.
46. Levy R, Hutchison WD, Lozano AM, Dostrovsky JO. Synchronized neuronal discharge in the basal ganglia of parkinsonian patients is limited to oscillatory activity. *J Neurosci* 2002;22:2855.
47. Amirnovin R, Williams ZM, Cosgrove GR, Eskandar EN. Visually guided movements suppress subthalamic oscillations in Parkinson's disease patients. *J Neurosci* 2004;24:11302.
48. Kühn AA, Trottenberg T, Kivi A, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. The relationship between local field potential and neuronal discharge in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2005;194:212-20.
49. Brown P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V. Dopamine dependency of oscillations between subthalamic nucleus and pallidum in Parkinson's disease. *J Neurosci* 2001;21:1033.



50. Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:357-63.
51. Priori A, Foffani G, Pesenti A, Bianchi A, Chiesa V, Baselli G, et al. Movement-related modulation of neural activity in human basal ganglia and its L-DOPA dependency: recordings from deep brain stimulation electrodes in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002;23 Suppl 2:S101-2.
52. Priori A, Foffani G, Pesenti A, Tamma F, Bianchi AM, Pellegrini M, et al. Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004;189:369.
53. Williams D, Tijssen M, Van Bruggen G, Bosch A, Insola A, Di Lazzaro V, et al. Dopamine-dependent changes in the functional connectivity between basal ganglia and cerebral cortex in humans. *Brain* 2002;125:1558-69.
54. Williams D, Kühn AA, Kupsch A, Tijssen M, Van Bruggen G, Speelman H, et al. Behavioural cues are associated with modulations of synchronous oscillations in the human subthalamic nucleus. *Brain* 2003;126:1975.
55. Kühn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider G-H, et al. Event-related beta synchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain* 2004;127:735.
56. Alonso-Frech F, Zamarbide I, Alegre M, Rodríguez-Oroz MC, Guridi J, Manrique M, et al. Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain* 2006;129:1748-57.
57. Silberstein P, Kühn AA, Kupsch A, Trottenberg T, Krauss J, Wöhrle JC, et al. Patterning of globus pallidus local field potentials differs between Parkinson's disease and dystonia. *Brain* 2003;126:2597.
58. Marsden JF, Limousin-Dowsey P, Ashby P, Pollak P, Brown P. Subthalamic nucleus, sensorimotor cortex and muscle interrelationships in Parkinson's disease. *Brain* 2001;124:378-88.
59. Brown P, Williams D. Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2510-9.
60. Alegre M, Alonso-Frech F, Rodríguez-Oroz MC, Guridi J, Zamarbide I, Valencia M, et al. Movement-related changes in oscillatory activity in the human subthalamic nucleus: ipsilateral vs. contralateral movements. *Eur J Neurosci* 2005;22:2315-24.
61. Kühn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, et al. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain* 2004;127:735-46.

guía

62. Kempf F, Kühn AA, Kupsch A, Brücke C, Weise L, Schneider GH, et al. Premovement activities in the subthalamic area of patients with Parkinson's disease and their dependence on task. *Eur J Neurosci* 2007;25:3137-45.
63. Kühn AA, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2006;23:1956-60.
64. Hassler R, Dieckmann G. Arrest reaction, delayed inhibition and unusual gaze behavior resulting from stimulation of the putamen in awake, unrestrained cats. *Brain Res* 1967;5:504-8.
65. Chen CC, Litvak V, Gilbertson T, Kühn A, Lu CS, Lee ST, et al. Excessive synchronization of basal ganglia neurons at 20 Hz slows movement in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2007;205:214-21.
66. Eusebio A, Chen CC, Lu CS, Lee ST, Tsai CH, Limousin P, et al. Effects of low-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on movement in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2008;209:125-30.
67. Fogelson N, Kuhn AA, Silberstein P, Limousin PD, Hariz M, Trottenberg T, et al. Frequency dependent effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2005;382:5-9.
68. Timmermann L, Wojtecki L, Gross J, Lehrke R, Voges J, Maarouf M, et al. Ten-Hertz stimulation of subthalamic nucleus deteriorates motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:1328-33.
69. Brown P, Mazzone P, Oliviero A, Altibrandi MG, Pilato F, Tonali PA, et al. Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004;188:480-90.
70. Wingeier B, Tchong T, Koop MM, Hill BC, Heit G, Bronte-Stewart HM. Intra-operative STN DBS attenuates the prominent beta rhythm in the STN in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2006;197:244-51.
71. Meissner W, Leblois A, Hansel D, Bioulac B, Gross CE, Benazzouz A, et al. Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain* 2005;128(Pt 10):2372-82.
72. Androulidakis AG, Doyle LM, Yarrow K, Litvak V, Gilbertson TP, Brown P. Anticipatory changes in beta synchrony in the human corticospinal system and associated improvements in task performance. *Eur J Neurosci* 2007;25:3758-65.
73. Gilbertson T, Lalo E, Doyle L, Di Lazzaro V, Cioni B, Brown P. Existing motor state is favored at the expense of new movement during 13-35 Hz oscillatory synchrony in the human corticospinal system. *J Neurosci* 2005;25:7771-9.



74. Courtemanche R, Fujii N, Graybiel AM. Synchronous, focally modulated beta-band oscillations characterize local field potential activity in the striatum of awake behaving monkeys. *J Neurosci* 2003;23:11741-52.
75. Cassidy M, Mazzone P, Oliviero A, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V, et al. Movement related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain* 2002;125:1235.
76. Foffani G, Priori A, Egidi M, Rampini P, Tamma F, Caputo E, et al. 300-Hz subthalamic oscillations in Parkinson's disease. *Brain* 2003;126:2153.
77. Ohara S, Ikeda A, Kunieda T, Yazawa S, Baba K, Nagamine T, et al. Movement-related change of electrocorticographic activity in human supplementary motor area proper. *H Brain* 2000;123:1203-15.
78. Alegre M, Artieda J. Papel de la actividad oscilatoria cortical en los mecanismos del procesamiento de la información. *Rev Neurol* 2000;30:953-8.
79. Buzsaki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 2004;304:1926-9.
80. Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994;117:887-97.
81. Foffani G, Ardolino G, Meda B, Egidi M, Rampini P, Caputo E, et al. Altered subthalamo-pallidal synchronisation in parkinsonian dyskinesias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:426-8.
82. Meissner W, Ravenscroft P, Reese R, Harnack D, Morgenstern R, Kupsch A, et al. Increased slow oscillatory activity in substantia nigra pars reticulata triggers abnormal involuntary movements in the 6-OHDA-lesioned rat in the presence of excessive extracellular striatal dopamine. *Neurobiol Dis* 2006;22:586-98.
83. Liu X, Ford-Dunn HL, Hayward GN, Nandi D, Miall RC, Aziz TZ, et al. The oscillatory activity in the Parkinsonian subthalamic nucleus investigated using the macro-electrodes for deep brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1667-72.
84. Chen CC, Brown P. The role of synchronised low frequency activity in globus pallidus interna in dystonia. *Acta Neurol Taiwan* 2007;16:1-6.
85. Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci* 2007;30:357-64.
86. Hutchison WD, Dostrovsky JO, Walters JR, Courtemanche R, Boraid T, Goldberg J, Brown P. Neuronal oscillations in the basal ganglia and movement disorders: evidence from whole animal and human recordings. *J Neurosci* 2004;24:9240-3.

guía

87. Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross CE. From single extracellular unit recording in experimental and human Parkinsonism to the development of a functional concept of the role played by the basal ganglia in motor control. *Prog Neurobiol* 2002;66:265-83.
88. Brown P, Eusebio A. Paradoxes of functional neurosurgery: clues from basal ganglia recordings. *Mov Disord* 2008;23:12-20.
89. Alonso-Frech F. Análisis de la actividad neuronal del núcleo subtalámico en el control del movimiento en la enfermedad de Parkinson. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra. 2006.

CAPÍTULO 3

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y TÉCNICAS AUXILIARES

Á. Sesar Ignacio

Introducción

A pesar de los avances en neurogenética y neuroimagen funcional habidos durante los últimos años, la clínica sigue siendo la principal herramienta para el diagnóstico de la EP (EP). La aplicación de la neuroimagen funcional, tanto la PET con 18F-dopa como la SPECT del transportador de la dopamina (DAT β CIT), es cada día mayor. Sin embargo, su aún difícil accesibilidad y un porcentaje en torno al 10% de falsos negativos impiden que, de momento, pueda utilizarse como marcador biológico de la enfermedad (1). La sonografía transcraneal podría ser útil para valorar la ecogenicidad de la sustancia negra, ya que se ha visto que en el 90% de los pacientes con EP la sustancia negra presenta hiperecogenicidad. También se ha observado hipoactividad en las células simpáticas posganglionares del corazón en la gammagrafía con 131 -metayodobencilguanidina (MIBG), hallazgo que podría ayudar al diagnóstico (2).

En cualquier caso, como ya dijimos, la clínica sigue siendo la clave para el diagnóstico de la EP. Las manifestaciones de la enfermedad son patentes cuando la pérdida neuronal en la parte compacta de la sustancia negra es del 60-70% y la pérdida de dopamina en el estriado alcanza el 80%. No se sabe con certeza cuánto tiempo pasa hasta llegar a esta situación, pero se trata de un proceso lento de al menos varios años de duración. Este lapso de tiempo previo a que la enfermedad sea evidente se denomina *periodo preclínico* o, más correctamente, *premotor*.

Periodo premotor

Durante el periodo premotor se pueden observar algunas manifestaciones clínicas como la depresión, el dolor, la pérdida de olfato, el estreñimiento, el trastorno del sueño REM, una ligera pérdida de agilidad, la alteración de la escritura, la dermatitis seborreica (3). Durante este periodo, en momentos de estrés, puede haber síntomas parkinsonianos transitorios.

guía

Sobre los síntomas del periodo preclínico se han llevado a cabo algunos trabajos retrospectivos en enfermos de Parkinson. Andrew Lees (4) estudió los movimientos de un futbolista profesional, diagnosticado de EP a los 35 años, en los 14 años previos al diagnóstico, mediante los vídeos de los partidos. Observó que existían alteraciones sutiles intermitentes del movimiento en las extremidades derechas, hipomimia facial, episodios de falta de energía y otros de sudoración con sensación de calor. Otros trabajos se han basado en el análisis de la escritura y el lenguaje (5), y de la velocidad, precisión y reacción de los movimientos (2). Sin embargo, al menos de forma aislada, han mostrado una sensibilidad y especificidad muy bajas.

La alteración del olfato es muy frecuente en la EP. Se inicia en la fase preclínica y suele ser moderada o intensa, en comparación con otros parkinsonismos, en los que, aunque puede existir, es menos evidente. Los pacientes no suelen manifestar este síntoma espontáneamente (6). La presencia de cuerpos de Lewy en el bulbo olfatorio constituye el sustrato histopatológico de este síntoma y precede a la extensión de los cuerpos de Lewy a la sustancia negra (7).

Aproximadamente la quinta parte de los pacientes con EP se quejan de depresión previa al diagnóstico (8). Se ha intentado aplicar escalas para la detección de esta alteración como síntoma precoz de la EP, pero probablemente deberían emplearse en combinación con otros parámetros.

El trastorno del comportamiento del sueño REM consiste en episodios de ensueños muy vívidos con actividad motora, a veces violenta, consecuente con el sueño, de carácter desagradable y contenido persecutorio. Está causado por alteraciones estructurales del área que rodea al locus coeruleus, de modo que no se produce atonía muscular durante el sueño REM. No se conoce su incidencia exacta en la EP, aunque probablemente esté infradiagnosticado. Esta alteración puede preceder a la EP (9).

El dolor es, a menudo, uno de los síntomas de este periodo preclínico. Puede ser primario (en el estriado existe una población neuronal que responde a estímulos sensitivos) (10) o secundario a una cierta falta de movimiento. En muchas ocasiones afecta a uno de los hombros, motivo por el que muchos pacientes se diagnostican erróneamente de “hombro doloroso”.



Los trastornos autonómicos (sudoración excesiva, estreñimiento, dermatitis seborreica) son frecuentes en este periodo. Se ha constatado que el núcleo dorsal del vago se afecta antes que la sustancia negra, lo que explicaría parte de estas alteraciones (7).

Con todo, no hay ningún método que permita, de momento, realizar el diagnóstico de la EP en el periodo premotor.

Periodo motor

Las manifestaciones principales

Los síntomas que sirven de guía para el diagnóstico de la EP son el temblor, la rigidez y la bradicinesia. La alteración de los reflejos posturales es también característica de la EP, pero no está presente en las fases iniciales.

La forma más característica de temblor en la EP es el temblor de reposo. Es de comienzo insidioso y asimétrico, se inicia en una extremidad, generalmente superior, y posteriormente se extiende al miembro inferior del mismo lado. Si solo afecta a la mano, suele presentar el clásico patrón de “contar monedas”, con el dedo pulgar deslizándose sobre el índice. Puede afectar a la mandíbula pero, a diferencia del temblor esencial, raras veces a la cabeza o a la voz. Se aprecia cuando el paciente tiene la extremidad relajada y desaparece con el movimiento. Aumenta en situaciones de ansiedad (como acudir a la consulta del médico), durante la marcha o con los movimientos alternativos de la extremidad contraria. Bate a una frecuencia de 4-6 Hz. En las primeras fases la amplitud es pequeña, pero puede aumentar considerablemente al empeorar la enfermedad. Tres cuartas partes de los pacientes tienen temblor de reposo en algún momento de la evolución de su enfermedad.

Algunos pacientes presentan temblor postural o de acción. Suele ser de intensidad leve o moderada, sobre todo al comienzo de la enfermedad. Bate a una frecuencia de 6-8 Hz. Cuando es muy prominente, puede requerir el diagnóstico diferencial con el temblor esencial.

La rigidez consiste en un aumento del tono muscular continuo y uniforme, que afecta igualmente a los músculos agonistas y antagonistas. Se manifiesta al

guía

realizar movimientos pasivos con la extremidad. Este aumento del tono, a diferencia de la espasticidad, es independiente de la velocidad con que se mueva la extremidad afectada. La resistencia al movimiento es la misma en todas las direcciones. La rigidez aumenta con la ansiedad o con los movimientos de la extremidad contraria (maniobras de provocación). La rigidez de los trastornos parkinsonianos se denomina *en tubo de plomo*; si se combina con temblor, se produce el fenómeno de *la rueda dentada*. Este signo es típico de la EP, pero se puede observar en pacientes con temblor esencial que se relajan completamente.

La bradicinesia es el síntoma más incapacitante de la EP. Da lugar a un enlentecimiento generalizado de las funciones motoras como consecuencia de las siguientes alteraciones: i) retraso en el inicio del movimiento, ii) lentitud de los movimientos voluntarios por alteración del programa motor, iii) dificultad para alcanzar un objetivo mediante un movimiento simple continuo, iv) fatiga precoz con movimientos repetitivos, v) imposibilidad para realizar acciones simultáneas (como levantarse de la silla y saludar), vi) dificultad para realizar acciones secuenciales y vii) pérdida de los movimientos automáticos o semiautomáticos, como parpadear, gesticular al hablar o bracear al caminar. No todos los pacientes presentan todas estas manifestaciones ni responden todas ellas de la misma manera al tratamiento con levodopa (11).

En las primeras fases de la enfermedad, la bradicinesia da lugar a la dificultad para realizar movimientos de precisión (atarse los zapatos, abotonarse la ropa, manejar un destornillador, coser...) o la alteración de la marcha, con escasez de braceo y dificultad para dar pasos con la extremidad afectada. La escritura también puede verse afectada, con lentitud y disminución del tamaño de la letra, fenómeno conocido como *micrografía*. Según avanza la enfermedad, la incapacidad se hace mayor y aparece escasez de parpadeo, trastornos de la deglución, hipomimia facial, hipofonía y bradilalia.

Para explorar la bradicinesia se pide al paciente que realice movimientos repetitivos de amplitud máxima, como movimientos de pinza con los dedos índice y pulgar, pronación y supinación de la mano, flexión y extensión de los dedos de la mano o flexión y extensión del muslo con la pierna en ángulo recto, flexión y extensión del pie o, incluso, de los dedos de los pies.



Ante un estímulo emocional intenso puede darse el fenómeno de cinesia paradójica, que consiste en la desaparición momentánea de la bradicinesia, probablemente por una descarga adrenérgica.

La alteración de los reflejos posturales se ha incluido en los signos cardinales de la EP. Sin embargo, su aparición es tardía –de hecho, es la característica definitoria del estadio III de Hoehn y Yahr–, por lo que solamente está presente en el momento del diagnóstico si el paciente consulta por primera vez en un estadio avanzado, situación cada vez más excepcional.

Otras manifestaciones

Además de las manifestaciones clínicas cardinales de la enfermedad, existen otros síntomas a los que a menudo se presta menos atención. Muchos de ellos, sin embargo, no se aprecian en los estadios tempranos de la enfermedad, que es cuando se suele realizar el diagnóstico. Ya se ha dicho que el dolor, el estreñimiento y las alteraciones afectivas, olfatorias o del sueño, sobre todo de la fase REM, pueden incluso preceder a los síntomas motores. Casi todos los pacientes tienen leves alteraciones cognitivas en el momento del diagnóstico, que son apenas perceptibles y afectan sobre todo a las funciones visuoespaciales y ejecutivas (es decir, la planificación, la secuenciación, la inhibición de estímulos interferenciales y la realización de tareas) y del aprendizaje (12). La demencia, si aparece, lo hace en estadios avanzados. Si se presenta desde el inicio, obliga a descartar el diagnóstico de EP.

Otras alteraciones, como la disfagia, la pérdida de movimientos sacádicos en el plano vertical, la disfunción eréctil, la hipotensión ortostática o los trastornos de la micción, pueden formar parte de la EP, pero nunca al comienzo. Al evaluar un síndrome parkinsoniano con alguno de estos problemas hay que pensar en un diagnóstico distinto al de EP.

Otros datos importantes

El comienzo asimétrico es característico de la EP. Tanto es así que durante la evolución de la enfermedad casi siempre hay un hemicuerpo más afectado que el otro. Los estudios de neuroimagen funcional se correlacionan con esta observación clínica. Un síndrome parkinsoniano que afecte por igual a ambos hemicuerpos prácticamente descarta una EP. Esta regla no es recíproca, ya que otros parkinsonismos pueden comenzar de forma asimétrica.

Otro dato fundamental para el diagnóstico es la respuesta mantenida a la levodopa o a los agonistas dopaminérgicos. Es importante la dosis, pues, aunque la mayoría de los pacientes ya muestra alguna respuesta a 150 mg diarios, en otros casos hay que subir hasta 1 gramo diario y observar la respuesta durante un mes. Aunque en algunos casos excepcionales la EP no responde a la levodopa, la ausencia de respuesta obliga a cuestionarse el diagnóstico.

También hay que tener en cuenta que la distonía (13) puede ser en raras ocasiones uno de los síntomas iniciales de la EP. En general, afecta a las extremidades, sobre todo las inferiores, de forma asimétrica, aunque se han descrito casos de distonía craneal. La distonía es más frecuente en pacientes jóvenes con EP.

La fiabilidad de los datos clínicos

El diagnóstico definitivo es histopatológico, es decir, post mórtem. El objetivo del neurólogo debe ser alcanzar la mayor correlación clinicopatológica, basándose en datos clínicos. Numerosos autores han comprobado el rendimiento diagnóstico de los criterios clínicos de la enfermedad. Así, Martilla y Rinne (14) en 1976 analizaron 800 casos de un área de Finlandia previamente diagnosticados de EP. Estimaron que el 56% estaba correctamente diagnosticado; del resto, el 24,7% padecía temblor esencial, el 8,3% parkinsonismo farmacológico, el 4,2% enfermedad vascular y el resto otros problemas neurológicos o psiquiátricos.

Sobre la correlación clinicopatológica, los dos primeros estudios fueron el de Rajput (15) y el de Hughes (16). El primero estudió durante una media de 22 años una muestra de 65 pacientes diagnosticados de EP, a los que finalmente se realizó la necropsia. En el curso clínico de la enfermedad, 24 pacientes se desecharon al comprobarse que su evolución no correspondía con la EP. De los 41 restantes, la necropsia solo confirmó el diagnóstico en 31 casos (76%); en el resto, la histopatología reveló atrofia multisistémica, enfermedad de Alzheimer o fue normal (probable parkinsonismo farmacológico). El estudio de referencia de Hughes en el banco de cerebros de Londres mostró que, de 100 pacientes diagnosticados de EP en vida por neurólogos utilizando criterios poco definidos, solamente el 76% presentaba una histopatología compatible con la EP. Los cerebros del resto de los pacientes mostraban signos histopatológicos de atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad vascular de los ganglios de la base y, sorprendentemente, enfermedad de



Alzheimer o, al menos, histopatología compatible con esta. Cuando se aplicaron de forma retrospectiva criterios diagnósticos más estrictos, se descartaron 11 pacientes; de los 89 restantes, 73 (82%) tenían histopatología de EP.

Para mejorar el rendimiento diagnóstico, se han propuesto diversos criterios, todos ellos basados en la presencia de dos de los tres síntomas motores (temblor, rigidez y bradicinesia) y la exclusión de síntomas o signos atípicos, junto con la respuesta a la levodopa y la falta de exposición a fármacos (17-20). Quizá habría que revisar alguno de los criterios propuestos por la UK Parkinson's Disease Society (19), ya que las alteraciones posturales son tardías en la evolución de la enfermedad y en los últimos años se han presentado numerosas familias con EP secundaria a alteraciones genéticas.

Utilizando estos nuevos criterios, Hughes (21) repitió el estudio realizado años antes con 100 nuevos sujetos. En este caso, 90 pacientes presentaron una histopatología compatible con la EP, en seis casos la histopatología era de atrofia multisistémica, en dos se correspondía con una parálisis supranuclear progresiva, uno tenía ovillos neurofibrilares (probable parkinsonismo postencefálico) y otro, patología vascular cerebral. Es decir, al aplicar criterios estrictos mejora notablemente el rendimiento diagnóstico, aunque uno de cada diez pacientes sigue diagnosticándose incorrectamente.

Pese a esta búsqueda de un alto rendimiento diagnóstico, aún hoy día, aunque afortunadamente cada vez menos, hay quien piensa que la EP, como las demencias, forma parte del proceso normal de envejecimiento, lo que implica que un porcentaje de pacientes, mayor o menor dependiendo de las poblaciones estudiadas, queda sin diagnosticar porque no acude al médico (22).

En conclusión, la aplicación de criterios clínicos estrictos y el seguimiento a lo largo del tiempo permite el diagnóstico de la EP con una sensibilidad y una especificidad altas.

Técnicas de diagnóstico por la imagen

Neuroimagen funcional

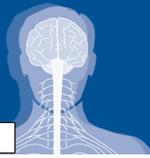
La neuroimagen funcional permite en la actualidad un estudio bastante aproximado de la integridad de la vía nigroestriada, tanto de las neuronas presinápti-

guía

cas como de las postsinápticas. El estudio de la vía presináptica puede hacerse con diversos radiotrazadores. Así, la PET con fluorodopa permite el estudio de la actividad de la descarboxilasa de ácidos aromáticos, la enzima que transforma la levodopa en dopamina. La pérdida de actividad enzimática no es exactamente proporcional a la pérdida neuronal, ya que, al comenzar la degeneración neuronal, la actividad enzimática aumenta como mecanismo de compensación. Otra forma de evaluar la situación de la vía presináptica se basa en el cálculo de la cantidad de VMAT, proteína necesaria para el transporte vesicular de dopamina, mediante la PET con C¹¹-dihidotetabenacina. Este método tiene la ventaja de que no se modifica con la medicación. La tercera modalidad para el estudio de la vía presináptica es la que evalúa la densidad del transportador de dopamina (DAT), un canal presináptico que reintroduce la dopamina sobrante de la hendidura intersináptica en la neurona. Los radioligandos que se emplean derivan del tropano, un análogo de la cocaína, que se une a este canal. El más utilizado y accesible en la mayoría de los centros es el I¹²³ βCIT para SPECT. La determinación de la densidad del DAT no se corresponde exactamente con la pérdida neuronal, ya que cuando comienza el proceso degenerativo, como mecanismo de compensación, el número de DAT por neurona disminuye, de modo que la disminución de densidad de DAT es mayor que la pérdida neuronal. La vía postsináptica se puede estudiar mediante SPECT con yodobenzamida (IBZM) y PET con racloprida (23).

De todas las técnicas mencionadas anteriormente, la SPECT con βCIT es la más utilizada en la actualidad. Dado que es una prueba que valora indirectamente el número de neuronas de la vía dopaminérgica presináptica, no permite hacer el diagnóstico diferencial entre la EP y otros parkinsonismos degenerativos (parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica o degeneración corticobasal) (24). Tampoco muestra la suficiente resolución para diferenciar la EP del parkinsonismo vascular (25). Es, sin embargo, una técnica útil para diferenciar la EP del temblor esencial, el parkinsonismo farmacológico, el parkinsonismo psicógeno o la distonía que responde a la dopa, cuadros todos ellos en los que la imagen obtenida mediante SPECT con βCIT es normal (24).

La sensibilidad y la especificidad en los casos de diagnóstico dudoso, es decir, cuando hay síntomas sutiles de la enfermedad o un temblor difícil de caracterizar, son aceptablemente altas (26). También lo son para el diagnóstico de la EP en menores de 55 años, no así en mayores de 55, por la imposibilidad de hacer el diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos degenerativos (25). La mayor



limitación de esta técnica es la falta de correlación clinicorradiológica, que en series largas se ha situado en torno al 10%. En dichas series, un grupo de pacientes que cumplían criterios clínicos de EP presentaba imágenes normales en la SPECT con β CIT. Esto mismo sucedía con otras técnicas de neuroimagen funcional. Al cabo de dos años, la mayoría de estos pacientes seguía teniendo una SPECT normal. Actualmente se piensa que esos pacientes no tienen EP, pero aún no se dispone de estudios histopatológicos de estos casos ni tampoco de estudios de correlación entre los datos clínicos, radiográficos y patológicos (24).

En general, se da una buena correlación entre el avance de la enfermedad y la pérdida de densidad del DAT reflejada en la SPECT (27). De todos modos, hay datos que aún carecen de una explicación, como el hecho de que, en el estudio ELLDOPA, los pacientes tratados con dosis más altas de levodopa, tras un periodo de lavado farmacológico, son los que clínicamente están mejor pero los que muestran una neuroimagen más deteriorada (28).

Recomendación

La SPECT con β CIT puede ser un buen marcador de la destrucción de la vía dopaminérgica presináptica (grado de recomendación C). Existe, sin embargo, un grupo de pacientes en los que la correlación con la clínica no es buena. También faltan estudios de correlación con necropsias.

Gammagrafía con MIBG en el corazón

La gammagrafía con MIBG es una técnica radiológica funcional de SPECT que permite evaluar la integridad de las células posganglionares del sistema simpático cardiaco. Se emplea en la enfermedad coronaria aterosclerótica, en el vasoespasmio cardiaco, las miocardiopatías o la insuficiencia cardiaca. En los últimos años se ha observado su utilidad para diferenciar la EP de otros parkinsonismos degenerativos. La MIBG es un análogo de la guanetidina y utiliza los mismos medios de captación y almacenamiento que la noradrenalina, por lo que su actividad refleja la del neurotransmisor (29).

En la EP hay afectación del sistema nervioso autónomo. Incluso se ha sugerido que la enfermedad podría comenzar fuera del sistema nervioso central. Numerosos trabajos han mostrado una disminución de la captación de MIBG en la EP, ya en estadios iniciales, lo que indica desnervación cardiaca posganglionar. La enfermedad con cuerpos de Lewy y el fallo autonómico puro muestran el mismo fenómeno. Otros parkinsonismos degenerativos, como la atrofia multis-

guía

témica, la parálisis supranuclear progresiva o la degeneración corticobasal, así como el parkinsonismo vascular, presentan una captación normal del radiotrazador (29). Esta clara diferencia en la integridad del sistema nervioso autónomo cardíaco puede contribuir en gran medida al diagnóstico diferencial entre la EP y otros parkinsonismos degenerativos, cosa que, al menos de momento, no se puede llevar a cabo con la neuroimagen funcional. Respecto a la EP en sus estadios iniciales, no todos los pacientes que cumplen los criterios clínicos presentan alteración en la captación de MIBG, lo que, de momento, obliga a ser cautelosos (30). Probablemente son necesarios estudios de correlación entre la imagen funcional y la neuropatología.

Recomendación

La gammagrafía con I^{131} -metayodobencilguanidina (MIBG) en el corazón puede ser útil para el diagnóstico y el diagnóstico diferencial de la EP (grado de recomendación C). Son necesarios más estudios con mayor número de pacientes y comparación histopatológica.

Ultrasonografía transcraneal

La ultrasonografía transcraneal es una técnica que permite detectar la ecogenicidad de diferentes partes del parénquima cerebral. Diseñada inicialmente para el estudio de la patología vascular cerebral, se ha visto que puede contribuir al diagnóstico y el diagnóstico diferencial de la EP (31).

En la EP se ha descrito un aumento de la ecogenicidad de la sustancia negra en un 90% de los casos, mientras que en sujetos sanos el porcentaje de ecogenicidad es del 9% (31, 32). Algunos de estos, tras un tiempo de seguimiento, acabaron padeciendo EP. Respecto a la posibilidad de realizar el diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos degenerativos, la prueba alcanza un valor predictivo positivo para la EP mayor del 90% y un valor predictivo negativo para los otros parkinsonismos degenerativos, en los que la prueba es normal, también mayor del 90% (33).

Como en las anteriores técnicas, también de esta faltan correlaciones con la histopatología y la explicación para los falsos negativos y los falsos positivos.

Recomendación

La ultrasonografía transcraneal puede ser útil para el diagnóstico y el diagnóstico diferencial de la EP (grado de recomendación C). Son necesarios más estudios con más pacientes y con comparación histopatológica.



Bibliografía

1. Poewe W, Scherfler C. Role of dopamine transporter imaging in investigation of parkinsonian syndromes in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003;18(Suppl 7):S16-S21.
2. Becker G, Müller A, Braune S, Büttner T, Benecke R, Greulich W et al. Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249(Suppl 3):III40-III48.
3. Bodis-Wollner I. Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. *Parkinsonian Relat Disord* 2003;9(Suppl 2):S83-S89.
4. Lees AJ. When did Ray Kennedy's Parkinson's disease begin? *Mov Disord* 1992;7:110-6.
5. Tetrad JW. Preclinical Parkinson's disease: detection of motor and no motor manifestations. *Neurology* 1991;41(Suppl 2):69-72.
6. Berendese HW, Booij J, Francot CMJ, Bergmans PLM, Hijman R, Stoof JC, et al. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 2001;50:34-41.
7. Braak H, del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002;249(Suppl 3):III1-III5.
8. Santamaría J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986;36:1130-3.
9. Schenk CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic REM behavior disorder. *Neurology* 1996;46:388-93.
10. Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:957-9.
11. Castro A, Sesar A. Rigidez y bradicinesia, ¿EP? *Continua Neurologica* 1999;2(monográfico 1):18-31.
12. Molina JA, Berbel A, Porta J. EP: clínica y diagnóstico. In: Jiménez FJ, Luquin MR, Molina JA (eds.). *Tratado de trastornos del movimiento*. Madrid; 1999. p. 279-301.
13. Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Dystonia in Parkinson's disease: clinical and pharmacological features. *Ann Neurol* 1988;23:73-8.
14. Martilla RJ, Rinne UK. Epidemiology of Parkinson's disease in Finland. *Acta Neurol Scand* 1976;53:81-102.

guía

15. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism: a prospective study. *Can Neurol Sci* 1991;18:275-8.
16. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of the clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.
17. Ward CD, Gibb WR. Research diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990;53:245-9.
18. Calne DB, Snow BJ, Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992;32(Suppl):S125-S127.
19. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-52.
20. Gelb GJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-9.
21. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improve accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:1497-9.
22. Sevillano MD, Cuadrado JI, de Pedro J. EP en España: evidencias de infra-diagnóstico y puntos de partida para su reducción. *Rev Neurol* 1999;29:881-3.
23. Nandhagopal R, McKeown MJ, Stoessel AJ. Functional imaging in Parkinson's disease. *Neurology* 2008;70:1478-88.
24. Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, Grosset D, Valldeoriola F, Marek K, et al. Role in DAT SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism. *MO Disord* 2007;22:1229-38.
25. Eerola J, Tienari PJ, Kaakkola S, Nikkinen P, Launes J. How useful is (123I)b-CIT SPECT in clinical practice? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1211-6.
26. Jennings DL, Seibyl JP, Oakes D, Eberly S, Murphy J, Marek K. (123I)-CIT and single-photon emission computed tomographic imaging vs clinical evaluation in parkinsonian syndrome. *Arch Neurol* 2004;61:1224-9.
27. Brooks DJ. Neuroimaging in Parkinson's disease. *NeuroRx* 2004;1:243-54.
28. The Parkinson study group. Levodopa and progression of Parkinson's disease. *New Eng J Med* 2004;351:2498-2508.
29. Taki, J, Yoshita M, Yamada M, Tonami N. Significance of 123I-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: It can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med* 2004;18:453-61.



30. Spiegel J, Möllers MO, Jost WH, Fuss G, Samnick S, Dillman U, et al. FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:552-61.
31. Berg D, Becker J. Perspectives of B mode transcranial ultrasound. *Neuroimage* 2002;15:253-463.
32. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001;248:684-9.
33. Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003;60:74-7.

CAPÍTULO 4

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

P. Martínez Martín y C. Rodríguez-Blázquez

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por manifestaciones motoras (temblor, rigidez, bradicinesia, trastornos de la marcha y del equilibrio) y múltiples síntomas no motores (trastornos cognitivos, del estado de ánimo, gastrointestinales, autonómicos, del sueño, etc.) (1, 2). Además, en el curso de la enfermedad, pueden surgir diversas complicaciones (discinesias, fluctuaciones, psicosis), como consecuencia de la interrelación entre su avance y los efectos del tratamiento. Todo ello deteriora gravemente la autonomía y la calidad de vida del paciente.

Ante un cuadro tan complejo como la EP, es necesario contar con instrumentos de evaluación que ayuden a identificar la presencia de algunas manifestaciones o complicaciones, cuantifiquen su gravedad e impacto, documenten la evolución del proceso, valoren el efecto de las intervenciones terapéuticas, y faciliten el intercambio de información entre clínicos, con otros profesionales y con los propios pacientes y sus familias. Por último, pueden suponer la base para la toma de decisiones y la planificación y asignación de recursos en política sanitaria.

Tradicionalmente, la evaluación de la EP se ha centrado en los síntomas motores y en sus consecuencias directas (pérdida de capacidad funcional), así como en los resultados del tratamiento. Algunas de las escalas diseñadas para estos fines, como la clasificación evolutiva de Hoehn y Yahr (3) o la escala de Schwab y England (4), son de uso frecuente. Sin embargo, algunos de estos instrumentos carecen de estudios formales de validación de sus propiedades psicométricas (5), aunque en los últimos años diversos estudios han paliado, al menos parcialmente, esta carencia.

La necesidad de evaluaciones multidimensionales que incluyan discapacidad, signos motores, algunos síntomas no motores y complicaciones asociadas al tratamiento han propiciado el diseño de escalas como la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (6), la Intermediate Scale for Assessment of Parkinson's Disease (ISAPD) (7) y las Scales for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA) (8).

En la última década, la actividad en este campo se centra en la revisión de escalas ya existentes, como la llevada a cabo por la Movement Disorder Society (MDS) sobre la UPDRS (MDS-UPDRS) (9), en la creación de instrumentos para aspectos específicos de la EP (deterioro cognitivo, psicosis, sueño, etc.) y para la detección y la evaluación unificada de síntomas no motores, así como en las revisiones sistemáticas de estos métodos de evaluación. Diversos grupos de trabajo de la MDS, por ejemplo, están llevando a cabo esta tarea.

El desarrollo de una escala sigue una metodología que consta de diversas fases: i) especificación de los objetivos, propósito, formato y modo de aplicación de la escala; ii) selección de los componentes del instrumento (ítems, dominios), el marco temporal, el formato y la redacción de las preguntas y respuestas, y el rango de puntuación; iii) estudios piloto; iv) obtención de la versión definitiva de la escala, y v) estudios de validación.

Validar una escala consiste en comprobar su calidad como instrumento de diagnóstico o medida aplicando análisis estadísticos de diferentes atributos y siguiendo un conjunto de normas y estándares basado en métodos y teorías científicas para la evaluación de la salud (10). Para ello, el instrumento se pone a prueba en un conjunto amplio y representativo de la población a la que va destinado (muestra) y los datos se analizan para determinar una serie de propiedades: i) viabilidad (hasta qué punto es utilizable en el contexto previsto); ii) aceptabilidad (se refiere a lo admisible que resulta el instrumento para la población a la que se aplicaría y a la apropiada distribución de las puntuaciones de la escala); iii) asunciones escalares (correcto agrupamiento de los ítems en la escala); iv) fiabilidad (hasta qué punto la escala está libre de error aleatorio, es decir, hasta qué punto sus componentes se interrelacionan y las puntuaciones son estables); v) validez (establece si la escala mide realmente aquello para lo que fue diseñada); vi) precisión o sensibilidad (capacidad de la escala para detectar pequeñas diferencias); vii) sensibilidad al cambio (capacidad del instrumento para detectar cambios tras una intervención o a lo largo del tiempo), y viii) interpretabilidad (asignación de un significado fácilmente comprensible a las puntuaciones y a sus cambios). En la Tabla 1 se presentan los métodos de análisis estadístico más frecuentemente utilizados para estimar estos atributos, así como los criterios para establecer su calidad.



TABLA 1. Atributos y estándares psicométricos para la validación de escalas

ATRIBUTO MÉTRICO	CRITERIO ESTÁNDAR
Calidad de los datos (viabilidad)	
Datos perdidos	<10%
Aceptabilidad	
Rango de puntuaciones posibles vs. observadas	Coincidencia
Medias vs. medianas	Coincidencia
Efectos suelo y techo	<15%
Asimetría (<i>skewness</i>)	-1 a +1
Asunciones escalares	
Ítems equivalentes en media y varianza	Similar
Correlación ítem-total (corregida)	$r \geq 0,40$ ($>0,30$)
Fiabilidad	
Consistencia interna (alfa de Cronbach)	$\alpha \geq 0,70$
Homogeneidad de los ítems (media de r entre ítems)	$r \geq 0,30$
Estabilidad (test-retest o entre observadores)	
Ítem (o variable ordinal)	$\kappa \geq 0,60$
Puntuación total (o variable continua)	CCI $> 0,70$ ($>0,80$)
Validez	
Validez convergente	$r > 0,60$, alta $r = 0,30-0,59$, moderada
Validez para grupos conocidos (comparación)	$p < 0,05$
Validez interna (entre dominios)	$r = 0,30-0,70$
Precisión	
Error estándar de la medida (EEM)	<½ DE
Interpretabilidad	
Tamaño del efecto (varios métodos)	0,20-0,49, pequeño 0,50-0,79, moderado $\geq 0,80$, grande
Mínima diferencia importante (MDI) (como referencia estadística, por distribución)*	MDI ≈ 1 EEM $\approx 1/2$ DE

r: Coeficiente de correlación. CCI: Coeficiente de correlación entre clases. DE: Desviación estándar.
* El método más apropiado es "por anclaje" sobre una medida externa.

A la hora de utilizar una escala, es necesario tener en cuenta, además, la carga del instrumento (conjunto de tiempo, esfuerzo y requerimientos necesarios para el uso de la escala), relacionada con la viabilidad, así como la necesidad de adaptación transcultural, en el caso de que se vaya a utilizar en un contexto cultural o en una población diferente a la original (por ejemplo, en otro país).

Escalas clínicas para la enfermedad de Parkinson

A continuación se describen brevemente las escalas más utilizadas para la evaluación de la EP (Tabla 2).

Clasificación de Hoehn y Yahr

Elaborada hace más de 40 años para facilitar una evaluación global (función motora y avance de la enfermedad) del paciente con EP de manera simple y descriptiva (3). La versión original consta de seis niveles, que van del estadio 0 (el paciente no presenta signos de enfermedad) hasta el 5 (el paciente necesita silla de ruedas o permanece en cama si no tiene ayuda). En la UPDRS se incluyó una versión de ocho niveles (estadios 0, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4 y 5) (6).

La escala de Hoehn y Yahr (HY) es un estándar de referencia para la validación de otras escalas para la EP, aunque tiene importantes limitaciones. Las principales se deben a su comportamiento no lineal en la valoración del avance de la enfermedad y a ambigüedades en la definición de los estadios, con mezcla de manifestaciones motoras y discapacidad (11).

Sus propiedades psicométricas se han establecido solo parcial e indirectamente. En este sentido, no existen datos sobre su fiabilidad test-retest, aunque la fiabilidad entre observadores ha resultado ser de moderada a buena (12, 13). Son satisfactorios los datos de validez convergente con otras escalas de discapacidad y signos motores de la EP (14 -16), así como con medidas de calidad de vida (17, 18). También se ha demostrado su correlación con los resultados de neuroimagen funcional (19, 20).

La versión modificada de ocho niveles muestra una aceptabilidad satisfactoria y una correlación moderada o alta con otras medidas de la EP (21, 22). Puede utilizarse como anclaje externo para analizar la validez discriminativa, la sensibilidad al cambio y la interpretabilidad de otras escalas (23). Aunque estudios recientes han aportado información sobre sus datos psicométricos (21-23), se recomienda la utilización de la versión original de seis niveles (11).



TABLA 2. Clasificación de las escalas de evaluación de la enfermedad de Parkinson

OBJETIVOS	ESCALAS	REFERENCIA
Clasificación del estadio evolutivo	Clasificación de Hoehn y Yahr	3
Escala global de discapacidad	Escala de Schwab & England	4
Escalas multidimensionales	Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS)	6
	Escala Intermedia para la Evaluación de la EP (ISAPD)	7
	Scales for Outcomes of Parkinson Disease (SCOPA) - Motor	8
Síntomas no motores	Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMS-Quest)	32
	Non-Motor Symptoms Scale (NMSS)	35
Impresión Clínica Global (específica para EP)	Clinical Impression of Severity Index for PD (CISI-PD)	30
Instrumentos para la evaluación de aspectos específicos		
Marcha	Escala de Evaluación de la Marcha (Rating Scale for Gait Evaluation, RSGE)	38
Psicopatía	Escala de Psicosis en la EP (Parkinson's Psychosis Rating Scale, PPRS)	39
	SCOPA-Psychiatric Complications (SCOPA-PC)	40
Estado cognitivo	SCOPA-Cognition (SCOPA-COG)	41
Trastornos del sueño	Escala de Sueño de la EP (Parkinson's Disease Sleep Scale, PDSS)	45
	SCOPA-Sleep (SCOPA-S)	53
Trastornos autonómicos	SCOPA-Autonomic (SCOPA-AUT)	55
Discinesias	Escala de discinesias de Obeso	59
	Rush Dyskinesias Rating Scale	60
	Clinical Dyskinesia Rating Scale	61
Desaparición de la respuesta al tratamiento (<i>wearing-off</i>)	Patient Questionnaire	64
	QUICK Questionnaire	66
Calidad de vida	PDQ-39, PDQ-8	72, 73
	PDQL	78
	SCOPA-Psychosocial	82
	PDQUALIF	18

Escala de Schwab y England (Schwab and England Scale, SES)

La Schwab and England Scale (SES) evalúa, mediante entrevista, la capacidad funcional global y el grado de dependencia del paciente en relación con aspectos motores de la EP (4). La puntuación se expresa en porcentaje, de 0 (estado normal) a 100 (confinado en cama y con alteraciones vegetativas). Se incluyó, junto con la HY, como escala complementaria de la UPDRS.

Es una escala muy utilizada en la práctica clínica y en investigación, pero carece de estandarización, lo que puede conllevar problemas en su aplicación (24). Además, hasta 2006 no se contaba con datos básicos sobre sus propiedades psicométricas (21-23). La escala ha demostrado tener buena aceptabilidad y validez convergente con otras escalas de evaluación de la EP (HY, UPDRS), además de validez discriminativa (en función de estadios HY). La validez del contenido, sin embargo, es menor que la del resto de escalas que componen la batería HY+SES+UPDRS (21, 22). Se ha demostrado su validez longitudinal, precisión y sensibilidad al cambio (23).

Sus limitaciones fundamentales son la falta de estandarización y de validación formal. Además, no evalúa el impacto de aspectos clave de la EP como las discinesias y los síntomas no motores.

Escala unificada de la enfermedad de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)

La Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) es una escala derivada de otras anteriores que consta de 42 ítems agrupados en cuatro subescalas: sección I (estado mental, conducta y estado de ánimo), sección II (actividades de la vida diaria, sección III (exploración del sistema motor) y sección IV (complicaciones). Habitualmente, todas las secciones son puntuadas por un evaluador, mediante entrevista y exploración física. El rango de puntuaciones de las tres primeras secciones es de 0 (normal) a 4 (grave). En la sección IV, algunos ítems se puntúan de 0 (ausencia) a 1 (presencia), y otros de 0 a 4 (6). La UPDRS se complementa con la clasificación de HY (3) y la SES (4), con las que forma una batería de evaluación.

La UPDRS muestra una aceptabilidad satisfactoria, una excelente consistencia interna (si bien puede deberse, en parte, a redundancia) y una adecuada fiabilidad entre observadores (15, 21, 22, 25). La fiabilidad test-retest también supera



los umbrales requeridos, aunque es menor en la sección III (25, 26). La escala muestra resultados satisfactorios de validez convergente con otras escalas de evaluación de la EP (HY, SES) y de validez discriminativa (21, 22). Por último, la UPDRS es suficientemente precisa y sensible al cambio, y se han determinado valores del mínimo cambio importante (23, 27).

La UPDRS evalúa diferentes aspectos de la EP (alteraciones mentales, discapacidad, alteraciones motoras, complicaciones). Es la escala más ampliamente utilizada tanto en investigación como en la práctica clínica, la que cuenta con mayor número de estudios de validación y la escala de referencia para los organismos reguladores internacionales (FDA, EMEA) (25).

Sus limitaciones se deben principalmente a la heterogeneidad de parte de su contenido y de la puntuación en la sección IV, la falta de instrucciones precisas para los evaluadores (sobre todo en la sección III), los solapamientos y redundancias de algunos ítems (por ejemplo, entre las secciones II y III), el sesgo cultural en la redacción de algunos de los ítems, y la ausencia de algunos síntomas no motores importantes (como trastornos del sueño, fatiga, ansiedad, etc.) (25). Para superarlas, se ha desarrollado una nueva versión de la escala (MDS-UPDRS) (9).

Escala intermedia para la evaluación de la enfermedad de Parkinson (Intermediate Scale for Assessment of Parkinson's Disease, ISAPD)

La Intermediate Scale for Assessment of Parkinson's Disease (ISAPD) es una escala breve (13 ítems) que evalúa actividades de la vida diaria, movilidad, discinesias y fluctuaciones (7). Todos los ítems se puntúan de 0 (normal) a 3 (grave) por un evaluador. La escala ISAPD tiene una consistencia interna y una fiabilidad entre evaluadores satisfactorias, y muestra una correlación moderada-alta con la HY, la UPDRS y la SES (7, 15). Se han estudiado sus propiedades psicométricas longitudinales y para la determinación del mínimo cambio importante (23).

Es útil para la práctica clínica, debido a su brevedad y rapidez de administración (aproximadamente 7 minutos), así como para la evaluación de la discapacidad en la EP (5). Sin embargo, no incluye síntomas no motores y no está validada por estudios independientes.

Escalas de resultados en la enfermedad de Parkinson – motricidad (Scales for Outcomes of Parkinson Disease – Motor, SCOPA-M)

La Scales for Outcomes of Parkinson Disease – Motor (SCOPA-M) es una escala derivada de la Short Parkinson's Evaluation Scale (SPES) (28). Se compone de 21 ítems, divididos en tres secciones (exploración motora, actividades de la vida diaria y complicaciones motoras), que se puntúan de 0 (normal) a 3 (grave) (8). La aplica un evaluador.

Los parámetros de aceptabilidad han resultado satisfactorios, aunque la sección de complicaciones motoras presenta un efecto suelo. La consistencia interna es adecuada, si bien la correlación ítem-total resultó baja en algunos ítems de exploración motora (8, 29). La fiabilidad entre evaluadores y test-retest resultó satisfactoria en el estudio original (8). La escala ha mostrado precisión y una validez convergente satisfactoria con las escalas HY, SES, UPDRS y Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease (CISI-PD) (8, 28, 30, 31). La validez discriminativa en relación con los niveles de gravedad de la EP también resultó adecuada (8, 29).

Su principal ventaja, además de la calidad de sus atributos psicométricos, es la facilidad de administración.

Cuestionario de síntomas no motores (Non-Motor Symptoms Questionnaire, NMS-Quest)

El Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMS-Quest) es un cuestionario auto-administrable para la detección de síntomas no motores de la EP (32). Consta de 30 ítems, con opciones de respuesta sí/no, que pueden agruparse en nueve dimensiones relativas a alteraciones digestivas, urinarias, apatía/atención/pérdida de memoria, alucinaciones/delirio, depresión/ansiedad, función sexual, cardiovasculares, trastornos del sueño y miscelánea.

El NMS-Quest está siendo objeto de estudios de validación. Los estudios preliminares (33, 34) muestran una correlación escasa o moderada entre los dominios y una aceptable validez discriminativa por grupos de edad y grados de gravedad de la enfermedad (según HY). El número de síntomas no motores declarados por los pacientes se relaciona con la edad de comienzo de la EP, la duración de la enfermedad y el estadio HY (33). Los ítems referidos a trastorno



del sueño/fatiga muestran altos coeficientes de correlación con escalas del sueño como la PDSS y con otros métodos de evaluación, como el diario de sueño o la medición de la actividad diurna (34).

La importancia del NMS-Quest reside en que es el primer instrumento para identificar síntomas no motores en la EP. Resulta útil para la práctica clínica, por su brevedad y sencillez, y es apto para su uso en diversos contextos socioculturales, aunque todavía carece de estudios de validación en profundidad. No está diseñado para valorar la gravedad de los síntomas ni los resultados del tratamiento.

Escala de síntomas no motores (Non-Motor Symptoms Scale, NMSS)

La Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) es una escala de valoración de la gravedad y la frecuencia de los síntomas no motores en la EP (35, 36). Está formada por 30 ítems, que se agrupan en nueve dominios: cardiovascular, sueño/fatiga, estado de ánimo/cognición, problemas perceptivos/alucinaciones, atención/memoria, tracto gastrointestinal, función urinaria, función sexual y miscelánea. La gravedad del síntoma se puntúa en una escala de 0 (ninguna) a 3 (grave), y su frecuencia, de 1 (raramente) a 4 (muy frecuentemente). Se administra mediante entrevista con el paciente o el cuidador y su marco temporal es el último mes.

En el estudio original de validación (35), la NMSS mostró buenos índices de aceptabilidad y la consistencia interna y la fiabilidad test-retest fueron satisfactorias. El análisis factorial confirmó el agrupamiento de los ítems en nueve dominios. La correlación de la NMSS con medidas de gravedad de los síntomas motores (clasificación de Hoehn y Yahr, secciones III y IV de la UPDRS) fue baja o moderada. La puntuación total de la NMSS se relacionó estrechamente con el número de respuestas positivas en el NMS-Quest y con la puntuación en la calidad de vida relacionada con la salud (PDQ-8). La NMSS mostró una buena validez discriminativa en relación con los grados de gravedad de la enfermedad.

La principal aportación de esta escala es que facilita la valoración unificada de una amplia variedad de síntomas no motores, así como el seguimiento de su progresión y su respuesta al tratamiento.

Índice de impresión clínica de gravedad de la enfermedad de Parkinson (Clinical Impression of Severity Index for PD, CISI-PD)

El Clinical Impression of Severity Index for Parkinson Disease (CISI-PD) está compuesto por cuatro ítems-dominios: síntomas motores, discapacidad, complicaciones motoras y estado cognitivo (30, 31). Cada uno de los ítems puntúa de 0 (normal) a 6 (muy grave). La puntuación total (límites: 0 y 24) se obtiene sumando las puntuaciones de los ítems. Está destinado al uso por el evaluador clínico.

En el estudio original de validación (30), el CISI-PD superó los valores mínimos requeridos para que se considere una escala con buena aceptabilidad, consistencia interna y precisión. Además, demostró una validez convergente satisfactoria con otras medidas de gravedad y discapacidad (HY, secciones II, III y IV de la UPDRS, SCOPA-M), así como capacidad para discriminar entre pacientes agrupados por grados de gravedad. El CISI-PD explicó un 92% de la varianza (30) de la inespecífica “impresión clínica global de gravedad” (Clinical Global Impression of Severity, CGIS) (37).

El CISI-PD puede resultar de utilidad tanto en la investigación como en la práctica clínica debido a su brevedad y a que aporta más información que otras medidas globales, como HY o CGIS. Un nuevo estudio de validación ha confirmado la información sobre las propiedades psicométricas de la escala, además de proporcionar puntos de corte para los grados de gravedad (leve, moderado, grave) (31).

Escala de evaluación de la marcha en la enfermedad de Parkinson (Rating Scale for Gait Evaluation, RSGE)

La Rating Scale for Gait Evaluation (RSGE) valora el trastorno de la marcha en la EP (38). Consta de 21 ítems, puntuados de 0 (normal) a 3 (grave), que se agrupan en cuatro subescalas: socioeconómica, funcional y actividades de la vida diaria, exploración motora y complicaciones. Excepto la parte de exploración motora, se aplica mediante una entrevista referida a las dos últimas semanas.

La primera versión de la escala (de 23 ítems) mostró una consistencia interna satisfactoria, excepto para dos ítems (rigidez axial y discinesias), que finalmente fueron eliminados, dando lugar a una versión final de 21 ítems. El análisis factorial



mostró coincidencia entre la agrupación factorial de los ítems y las subescalas establecidas. La fiabilidad entre evaluadores fue adecuada, así como la validez convergente con escalas de gravedad y discapacidad (SES, HY y UPDRS), y test de habilidades motrices cronometradas.

Se trata de una escala útil para evaluar los trastornos de la marcha en la EP y los resultados del tratamiento que, sin embargo, necesita estudios de validación independientes.

Escala de psicosis en la enfermedad de Parkinson (Parkinson's Psychosis Rating Scale, PPRS)

La Parkinson's Psychosis Rating Scale (PPRS) evalúa el contenido, el tipo, la gravedad y la frecuencia de manifestaciones psicóticas de la EP, así como su impacto en la vida diaria, a través de la entrevista con el paciente y un informante (39). Está compuesta por seis ítems: alucinaciones visuales, delirios/identificación errónea, ideación paranoide, trastornos de la ensoñación, confusión y preocupación sexual. Los ítems se puntúan de 1 (ausente) a 4 (síntomas graves).

Los valores de consistencia interna y fiabilidad entre observadores fueron satisfactorios en el estudio original (39), en el que, además, se probó su sensibilidad al cambio tras el tratamiento farmacológico. La fiabilidad test-retest fue pobre o moderada. La escala mostró una correlación moderada o alta con otras escalas de evaluación de trastornos psicóticos no específicas para la EP.

La utilidad de la PPRS se debe a que es específica para pacientes con EP, a su brevedad y a su capacidad para detectar cambios. Sin embargo, recoge solo una parte de la variedad de manifestaciones psicóticas de la EP y, por el contrario, incluye síntomas que no son propiamente psicóticos (preocupación sexual, confusión, alteraciones de la ensoñación). Además, las opciones de respuesta mezclan diferentes aspectos (gravedad, frecuencia, etc.) que pueden inducir a confusión.

SCOPA – Complicaciones psiquiátricas (SCOPA – Psychiatric Complications, SCOPA-PC)

La Scales for Outcomes of Parkinson Disease – Psychiatric Complications (SCOPA-PC), derivada de la PPRS (39), evalúa los síntomas psiquiátricos, incluida la conducta compulsiva (juego y compra patológicos) (40). Consta de

siete ítems (alucinaciones, delirios, ideación paranoide, alteraciones de la ensoñación, confusión, preocupación sexual y conducta compulsiva), puntuados de 0 (sin síntomas) a 3 (síntomas graves). Cada ítem incluye una guía para la entrevista con el paciente/cuidador.

En el estudio de validación original (40), la escala mostró buenos datos de viabilidad y aceptabilidad. La fiabilidad entre observadores y test-retest de la puntuación total también superó los criterios respectivos, aunque resultó algo inferior en el ítem de “trastornos de la ensoñación”. La correlación entre la escala SCOPA-PC y otras escalas de evaluación de trastornos psiquiátricos fue moderada o alta. La escala mostró capacidad para discriminar entre pacientes agrupados según niveles de gravedad de la EP. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en función del tratamiento (solo una tendencia a puntuaciones mayores en pacientes tratados con combinación de levodopa y agonistas dopaminérgicos). Esta escala también puede ser sensible al cambio, aunque hacen falta más estudios para confirmarlo.

La SCOPA-PC resulta de utilidad para detectar y evaluar la gravedad de los trastornos psiquiátricos en la EP, algunos de los cuales no se declaran espontáneamente en la consulta habitual hasta que son graves. Se requieren más estudios de validación de la SCOPA-PC que completen y confirmen los resultados originales.

SCOPA – Estado cognitivo (SCOPA – Cognition, SCOPA-COG)

La Scales for Outcomes of Parkinson Disease – Cognition (SCOPA-COG) es una escala específica para evaluar el estado cognitivo de los pacientes con EP (39) que consta de 10 ítems agrupados en cuatro dominios: memoria, atención, funciones ejecutivas y función visuoespacial. La puntuación máxima es de 43 (a mayor puntuación, mejor estado cognitivo).

Esta escala ha demostrado tener buenas propiedades psicométricas en los estudios completados hasta la fecha (41-44). Presenta valores de aceptabilidad, consistencia interna y fiabilidad test-retest mayores que los de otras escalas inespecíficas de valoración del estado cognitivo (41). Los datos de validez convergente ponen de manifiesto una estrecha asociación con escalas de objetivo similar (CAMCOG, MMSE) y una correlación moderada con escalas de evaluación de la EP (HY, CISI-PD) (41, 43, 44). Se ha comprobado que permite dis-



criminar entre pacientes con EP con y sin demencia (según puntos de corte de la escala CAMCOG) (41), entre pacientes y controles y entre pacientes con y sin alteraciones cognitivas evaluadas a través del MMSE (42), y entre pacientes agrupados por su nivel de gravedad (clasificación HY y CISI-PD) (43, 44). Por último, se estima que un cambio de entre 6,5 y 9 puntos en la puntuación total puede representar un cambio real y constituye la mínima diferencia importante (43).

Por tanto, la escala SCOPA-COG es un instrumento válido y fiable de evaluación global de las alteraciones cognitivas en pacientes con EP. Sin embargo, no es un instrumento de detección, sino evaluativo (41).

Escala del sueño en la enfermedad de Parkinson (Parkinson's Disease Sleep Scale, PDSS)

La Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) es una escala de evaluación de las alteraciones del sueño nocturno (insomnio, inquietud, nicturia, etc.) y de la hipersomnia diurna, específica para pacientes con EP (45). Consta de 15 ítems, cada uno de los cuales se puntúa de 0 (síntoma grave y que se sufre con frecuencia) a 10 (sin síntomas) en una escala visual analógica.

En los diferentes estudios de validación de la PDSS (45-48), la escala ha mostrado buenas propiedades psicométricas. Destaca su alta consistencia interna ($\alpha = 0,77-0,80$, según los estudios), aunque algunos ítems mostraron bajas correlaciones con el total de la escala. La fiabilidad test-retest resultó igualmente satisfactoria (45, 47). Los resultados del análisis factorial han sido variables: mientras que en un estudio con resultados parciales se identificaron tres factores (46), en la versión final (47) solo se encontró un factor, posiblemente debido a diferencias en las muestras. La correlación de la PDSS con otras escalas de evaluación de la EP (incluyendo las de sueño) es baja o moderada, excepto con SCOPA-S (49) y con los ítems relativos a los trastornos de sueño del NMS-Quest (34). La validez discriminativa es satisfactoria para diferenciar entre pacientes y controles (45), entre pacientes con y sin trastornos del sueño (47), o entre grados de gravedad según la clasificación HY (50). También se ha definido una puntuación de corte (menos de 5 puntos) en cada ítem para identificar un trastorno de sueño probable (48). Los pacientes con hipersomnia diurna (tanto expresada como síntoma, como evaluada mediante la PDSS) mostraron patrones de sueño anormal en la polisomnografía (51). Por último, se ha elaborado una versión modificada (52), aunque solo cuenta con un estudio de validación.

guía

La PDSS fue la primera escala de evaluación de los trastornos del sueño específica para la EP y su calidad métrica es satisfactoria. Cubre un amplio espectro de problemas causantes de trastorno del sueño e incluye, si bien someramente, la hipersomnia diurna. Por su brevedad y sencillez, puede utilizarse tanto en investigación como en la práctica clínica. Sin embargo, no se ha contrastado completamente su validez frente a medidas fisiológicas del sueño (polisomnografía y test de latencia del sueño) y la forma de puntuación, a través de una escala visual analógica, puede presentar sesgos culturales (52).

SCOPA – Sueño (SCOPA-S)

La Scales for Outcomes of Parkinson Disease – Sleep (SCOPA-S) es una escala de evaluación de los trastornos del sueño nocturno y la hipersomnia diurna en la EP (53). Consta de dos subescalas: sueño nocturno (5 ítems) e hipersomnia diurna (6 ítems). El rango de puntuaciones va de 0 (nunca) a 3 (con frecuencia). Además, incluye un ítem de evaluación de la calidad del sueño nocturno, puntuado de 1 (muy bien) a 7 (muy mal), que no forma parte de la puntuación total.

En el estudio de validación original (53), los datos de calidad psicométrica de la escala resultaron satisfactorios. Estos datos han sido confirmados en estudios posteriores (49). La escala guarda estrecha correlación con otras escalas del sueño, como la PDSS, la Pittsburg Sleep Quality Index y la Epworth Sleepiness Scale (49, 53), y de forma moderada con el estado de ánimo (ansiedad y depresión) y complicaciones motoras (49). El análisis factorial ha identificado un factor por cada subescala (53). Las puntuaciones de ambas subescalas reflejan un empeoramiento de los trastornos del sueño según progresa la enfermedad, aunque no de forma lineal (49), lo que sugiere la posibilidad de un patrón de trastornos del sueño diferente según el estadio de la EP. Se ha propuesto un punto de corte 6/7 en la subescala de sueño nocturno para distinguir entre los pacientes que duermen bien y los que duermen mal (53).

La SCOPA-S es útil como medida fiable y válida de los trastornos de sueño y la hipersomnia diurna en los pacientes con EP, aunque sus autores proponen su posible uso en otras poblaciones (53). Tiene la ventaja de valorar más exhaustivamente la somnolencia diurna que la PDSS, aunque, a diferencia de ésta, no explora posibles causas de las alteraciones del sueño en la EP. Las dos escalas, PDSS y SCOPA-S, tienen propiedades psicométricas aceptables y pueden ser complementarias, como sugiere un estudio reciente (54).



SCOPA – Síntomas autonómicos (SCOPA-AUT)

La Scales for Outcomes of Parkinson Disease – Autonomic symptoms (SCOPA-AUT) evalúa los síntomas autonómicos en la EP (52) mediante 25 ítems que exploran las siguientes áreas: gastrointestinal, urinaria, cardiovascular, termorregulación, pupilomotora y disfunción sexual. Los ítems se puntúan de 0 (nunca) a 3 (con frecuencia), aunque las áreas urinaria y sexual incluyen además las opciones “uso de catéter” y “sexualmente inactivo”, respectivamente. Cuenta con un estudio de validación en español (56).

En el estudio de validación original (55), los índices de consistencia interna y la fiabilidad entre observadores y test-retest fueron altos para la puntuación total de la escala y moderados para algunos de los ítems y regiones. Los índices de validez discriminativa mostraron que los pacientes con EP tuvieron significativamente más síntomas autonómicos que los controles y que la puntuación total de la escala aumentó en función de la gravedad y la progresión de la EP determinadas por HY (55, 57). Esta tendencia aparece también al analizar individualmente las diversas áreas, excepto en la de disfunción sexual. También se encontraron puntuaciones más altas en los grupos de mayor edad y los que tomaban mayores dosis de medicación dopaminérgica (57). Sin embargo, la escala no guarda correlación con las pruebas electrofisiológicas de síntomas autonómicos (58).

Escalas para discinesias y fluctuaciones

Estas complicaciones pueden evaluarse utilizando las correspondientes subescalas de la UPDRS (6), ISAPD (7) y SCOPA-M (8). La MDS-UPDRS (9) aportará también una sección mejorada dedicada a estas evaluaciones.

Además, hay una serie de escalas diseñadas específicamente para evaluar las discinesias en la EP, como la escala de discinesias de Obeso (59), la Rush Dyskinesia Rating Scale (60) y la Clinical Dyskinesia Rating Scale (CDRS) (61).

La **escala de discinesias de Obeso** valora la intensidad y la duración de las discinesias, combinando la evaluación subjetiva proporcionada por el paciente con la objetiva (por el evaluador). La puntuación total se obtiene promediando las puntuaciones subtotaes. No ha sido formalmente validada.

La **Rush Dyskinesia Rating Scale** proporciona una evaluación objetiva, por observación, de las discinesias y la interferencia funcional que causan durante la reali-

guía

zación de cuatro actividades de la vida diaria (caminar, ponerse una chaqueta, abotonarla y beber en vaso). Se puntúa la discinesia más grave que ha presentado el paciente durante la realización de estas actividades de 0 (no discinesias) a 4 (discinesias violentas, que impiden la realización de la actividad). El tiempo que conlleva su aplicación se estima en unos 15 minutos.

La **CDRS** se compone de secciones independientes para hiperkinesias y distonía en siete localizaciones anatómicas (cara, cuello, tronco, extremidades superiores derechas e izquierdas y extremidades inferiores derechas e izquierdas). La puntuación oscila de 0 (ninguna) a 4 (más intensa), con intervalos de puntuación de 0,5. La puntuación total de cada subescala (discinesias y distonía) es de 28 puntos. Evalúa, por observación, el grado de interferencia del trastorno del movimiento con los actos voluntarios, aunque también se puede evaluar la intensidad de las discinesias en reposo.

Otras escalas para discinesias con un excelente desarrollo metodológico son la **Parkinson Disease Dyskinesia Scale** (PDYS-26) (62) y la **Unified Dyskinesia Rating Scale** (UDysRS)(63).

Recientemente se ha desarrollado un cuestionario (**Patient Questionnaire**) para la detección de la desaparición de la respuesta a la medicación (*wearing-off*) (64) que consta de 32 ítems. El paciente contesta cuáles de los síntomas listados presenta y cuáles de ellos mejoran después de la siguiente dosis de medicación. En el trabajo original, este instrumento fue más sensible para detectar posibles fluctuaciones, tanto motoras como no motoras, que un cuestionario de seguimiento del paciente y que el ítem 36 de la UPDRS. Se han testado versiones posteriores, más cortas, con aceptable rendimiento (65), pero tan solo la versión de 19 ítems, denominada **QUICK Questionnaire**, ha sido debidamente validada como instrumento de cribado para detectar el desvanecimiento de la respuesta al tratamiento (66), con una exactitud diagnóstica del 85% (sensibilidad del 88% y especificidad del 80%) con dos respuestas afirmativas sobre mejoría tras la siguiente dosis.

Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud

Para determinar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), en sentido amplio, de los pacientes con EP se pueden utilizar medidas genéricas y medidas específicas. Entre las primeras, se han aplicado, sobre todo, los siguientes cuestionarios estandarizados: **Sickness Impact Profile** (67), **Nottingham Health**



Profile (68), MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36) (69) y EQ-5D (70), así como un instrumento individualizado (SEIQOL-DW) (65). Todos ellos informan sobre aspectos de salud general, se pueden aplicar a individuos sanos y a pacientes con diferentes procesos, y permiten comparaciones entre distintas enfermedades y situaciones de salud. Por el contrario, su contenido puede estar poco relacionado con las manifestaciones presentes en el paciente con EP y, por tanto, su sensibilidad al cambio puede ser escasa.

Estos inconvenientes no se dan en las medidas específicas, pero estas no informan sobre aspectos de salud general y no se pueden usar en poblaciones diferentes a aquella para la que fueron diseñadas. A continuación reseñamos las más utilizadas (todas son de autoaplicación).

Cuestionario para la enfermedad de Parkinson (Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39)

El Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) (17, 72) incluye 39 ítems en ocho dimensiones: movilidad (10 ítems), actividades de la vida cotidiana (6 ítems), bienestar emocional (6 ítems), estigmatización (4 ítems), apoyo social (3 ítems), estado cognitivo (4 ítems), comunicación (3 ítems) y dolor (3 ítems). El marco temporal explorado es el mes pasado y cada ítem presenta cinco opciones de respuesta (de 0 [nunca] a 4 [siempre o incapaz de hacerlo]). La puntuación para cada dominio se calcula dividiendo la suma de las puntuaciones de los ítems por la máxima puntuación posible para esa dimensión y se expresa en porcentaje. El índice sumarial del PDQ-39 (17) y la puntuación total de la forma abreviada del cuestionario (PDQ-8) (73) se calculan como media aritmética de las puntuaciones de las ocho dimensiones u ocho ítems, respectivamente.

El PDQ-39 es el más estudiado de los cuestionarios específicos para EP desde el punto de vista de características métricas y adaptación transcultural (74, 75) y hay una versión validada en España (76). Se ha aplicado en multitud de estudios sobre el efecto de diversas terapias (77).

Cuestionario de calidad de vida en la enfermedad de Parkinson (Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire, PDQL)

El Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire (PDQL) (78) consta de 37 ítems en cuatro dimensiones: síntomas parkinsonianos (14 ítems), síntomas sistémicos (7 ítems), función social (7 ítems) y función emocional (9 ítems). La pun-

guía

tuación de cada ítem varía de 1 (todo el tiempo, continuamente) a 5 (nunca). La puntuación total se obtiene sumando directamente la de los ítems. Ha demostrado poseer adecuada consistencia interna y aceptable validez convergente con otras medidas de calidad de vida (MOS-24), gravedad de la EP, depresión y deterioro cognitivo. La validez discriminativa para grupos con diferente grado de afectación por la EP y la precisión también han resultado satisfactorias (79-81).

SCOPA-Psicosocial (SCOPA-PS)

La Scales for Outcomes of Parkinson Disease – Psychosocial (SCOPA-PS) (82) es un cuestionario de 11 ítems que valoran el impacto de la enfermedad sobre actividades de la vida diaria, aficiones, relaciones con otras personas, dependencia, aislamiento y preocupación por el futuro durante el mes precedente. Cada ítem puntúa entre 0 (no/nada) y 3 (mucho). Tanto la consistencia interna como la fiabilidad test-retest de la escala se han mostrado aceptables o satisfactorias, en términos generales. La correlación es alta con otra medida específica de CVRS en la EP, el PDQ-39, y con medidas como el EuroQoL, y moderada-alta con la Hospital Anxiety and Depression Scale. SCOPA-PS tiene una validez discriminativa satisfactoria para grupos conocidos (82, 83). Existe una versión validada en España (84).

Instrumento para la calidad de vida en la enfermedad de Parkinson (Parkinson's Disease Quality of Life Instrument, PDQUALIF)

El Parkinson's Disease Quality of Life Instrument (PDQUALIF) (18) está formado por 32 ítems agrupados en siete dominios: función social/rol (9 ítems), autoimagen/sexualidad (7 ítems), sueño (3 ítems), perspectivas (4 ítems), función física (5 ítems), independencia (2 ítems) y función urinaria (2 ítems). La puntuación para cada dimensión se obtiene mediante la suma de las puntuaciones de los ítems y su transformación a porcentaje sobre la máxima puntuación posible. Tiene algunos problemas de consistencia interna. La estabilidad para las puntuaciones por dominios resultó satisfactoria, aunque algunos ítems mostraron escasa concordancia. La validez convergente con dominios de otras medidas de CVRS como el PDQL, SF-36 y el perfil de impacto de la enfermedad (SIP) fue, en conjunto, moderada. La validez para grupos diferentes por estadios de HY fue satisfactoria. Se ha utilizado en algunos ensayos clínicos (85, 86).

Sobre estos instrumentos específicos de CVRS, se publicó en 2002 una revisión sistemática (87).



Conclusiones

Existe una amplia variedad de medidas específicas para la evaluación de los pacientes con EP. Para seleccionar los instrumentos que más se adecuen a los objetivos de cada estudio o a la práctica diaria, así como para la lectura crítica de artículos relacionados con la EP, se recomienda conocer los instrumentos de medida más habituales (e informarse suficientemente sobre los más recientes). Este conocimiento debe comprender, aparte de las características de contenido y estructurales, la calidad de la medida en lo referente a sus principales propiedades psicométricas.

Diversos grupos de trabajo de la Movement Disorder Society están llevando a cabo revisiones sistemáticas de los instrumentos utilizados en áreas de especial interés en la EP. Se recomienda la lectura de sus publicaciones, algunas de las cuales ya están disponibles (11, 25, 88, 89).

Bibliografía

1. Chaudhuri KR, Yates L, Martinez-Martin P. The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005;5:275-83.
2. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235-45.
3. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42.
4. Schwab RS, England AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. In: Gillingham FJ, Donaldson IML, eds. *Third Symposium on Parkinson's disease*. Edinburgh: E. and S. Livingstone; 1969. p. 152-7.
5. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:867-76.
6. Fahn S, Elton RL, members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Goldstein M, Marsden D, Calne DB, eds. *Recent developments in Parkinson's disease, Volume II*. New Jersey: MacMillan; 1987. p. 153-63.

guía

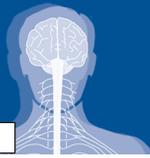
7. Martínez-Martín P, Gil-Nagel A, Morlán Gracia L, Balseiro Gómez J, Martínez-Sarriés FJ, Bermejo F, et al. Intermediate scale for assessment of Parkinson's disease. Characteristics and structure. *Parkinsonism Relat Disord* 1995;1:97-102.
8. Marinus J, Visser M, Stiggelbout AM, Rabey JM, Martinez-Martin P, Bonuccelli U, et al. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:388-95.
9. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord* 2007;22:41-7.
10. Nunnally JC, Bernstein IH. *Psychometric theory*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1994.
11. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004;19:1020-8.
12. Geminiani G, Cesana BM, Tamma F, Contri P, Pacchetti C, Carella F, et al. Interobserver reliability between neurologists in training of Parkinson's disease rating scales. *Mov Disord* 1991;6:330-5.
13. Ginanneschi A, Degl'Innocenti F, Maurello MT, Magnolfi S, Marini P, Amaducci L. Evaluation of Parkinson's disease: reliability of three rating scales. *Neuroepidemiology* 1988;7:38-41.
14. Hely M, Wilson A, Williamson P, O'Sullivan D, Rail D, Morris G. Reliability of the Columbia scale for assessing signs of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993;8:466-72.
15. Martínez-Martín P, Gil-Nagel A, Morlán Gracia L, Balseiro Gómez J, Martínez-Sarriés J, Bermejo F, et al. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. *Mov Disord* 1994;9:76-83.
16. van Hilten JJ, van der Zwan AD, Zwinderman AH, Roos RAC. Rating impairment and disability in Parkinson's disease: evaluation of the Unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 1994;9:84-8.
17. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. *Age Ageing* 1997;26:353-7.
18. Welsh M, McDermott MP, Holloway RG, Plumb S, Pfeiffer R, Hubble J, Parkinson Study Group. Development and testing of the Parkinson's disease quality of life scale. *Mov Disord* 2003;18:637-45.



19. Staffen W, Mair A, Unterrainer J, Trinka E, Ladurner G. Measuring the progression of idiopathic Parkinson's disease with 123I- β -CIT-SPECT. *J Neural Transm* 2000;107:543-52.
20. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, Spetsieris P, Chaly T, Robeson W, et al. Assessment of disease severity in parkinsonism with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and PET. *J Nucl Med* 1995;36:378-83.
21. Martínez-Martín P, Forjaz MJ. Metric attributes of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale 3.0 battery: Part I, feasibility, scaling assumptions, reliability, and precision. *Mov Disord* 2006;21:1182-8.
22. Forjaz MJ, Martínez-Martín P. Metric attributes of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale 3.0 battery: Part II, construct and content validity. *Mov Disord* 2006;21:1892-8.
23. Martínez-Martín P, Prieto L, Forjaz MJ. Longitudinal metric properties of disability rating scales for Parkinson's disease. *Value Health* 2006;9:386-3.
24. McRae C, Diem G, Vo A, O'Brien C, Seeberger L. Schwab & England: standardization of administration. *Mov Disord* 2000;15:335-6.
25. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord* 2003;18:738-50.
26. Siderowf A, McDermott M, Kieburtz K, Blindauer K, Plumb S, Shoulson I; Parkinson Study Group. Test-retest reliability of the unified Parkinson's disease rating scale in patients with early Parkinson's disease: results from a multicenter clinical trial. *Mov Disord* 2002;17:758-63.
27. Schrag A, Sampaio C, Counsell N, Poewe W. Minimal clinically important change on the unified Parkinson's disease rating scale. *Mov Disord* 2006;21:1200-7.
28. Rabey JM, Bass H, Bonuccelli U, Brooks D, Klotz P, Korczyn AD, et al. Evaluation of the Short Parkinson's Evaluation Scale: a new friendly scale for the evaluation of Parkinson's disease in clinical drug trials. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:322-37.
29. Martínez-Martín P, Benito-León J, Burguera JA, Castro A, Linazasoro G, Martínez-Castrillo JC, et al. The SCOPA-Motor Scale for assessment of Parkinson's disease is a consistent and valid measure. *J Clin Epidemiol* 2005;58:674-9.
30. Martínez-Martín P, Forjaz MJ, Cubo E, Frades B, de Pedro Cuesta J; ELEP Project Members. Global versus factor-related impression of severity in Parkinson's disease: a new clinimetric index (CISI-PD). *Mov Disord* 2006;21:208-14.

guía

31. Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Forjaz MJ, de Pedro J; Spanish-American Longitudinal PD Patient Study Group. The Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease: international validation study. *Mov Disord* 2009;24:211-7.
32. Chaudhuri KR, Martínez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord* 2006;21:916-23.
33. Martínez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, MacPhee G, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007;22:1623-9.
34. Perez Lloret S, Rossi M, Cardinali DP, Merello M. Validation of the sleep related items of the Non-motor Symptoms Questionnaire for Parkinson's disease (NMSQuest). *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:641-5.
35. Chaudhuri KR, Martínez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007;22:1901-11.
36. Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Abe K, Bhattacharyya KB, Bloem BR, Carod-Artal FJ, et al. International study on the psychometric attributes of the non-motor symptoms scale in Parkinson disease. *Neurology* 2009;73:1584-91.
37. Guy W. Early Clinical Drug Evaluation Unit (ECDEU) assessment manual for psychopharmacology, revised. Bethesda (MD): National Institute of Mental Health; 1976. p. 217-22.
38. Martínez-Martín P, García-Urra D, del Ser T, Balseiro J, Gómez-Utrero E, Piñeiro R, Andrés MT. A new clinical tool for gait evaluation in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:183-94.
39. Friedberg G, Zoldan J, Weizman A, Melamed E. Parkinson Psychosis Rating Scale: a practical instrument for grading psychosis in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:280-4.
40. Visser M, Verbaan D, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Marinus J, van Hilten JJ. Assessment of psychiatric complications in Parkinson's disease: the SCOPA-PC. *Mov Disord* 2007;22:2221-8.
41. Marinus J, Visser M, Verwey NA, Verhey FR, Middelkoop HA, Stiggelbout AM, et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology* 2003;61:1222-8.



42. Verbaan D, Marinus J, Visser M, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1182-7.
43. Carod-Artal FJ, Martínez-Martin P, Kummer W, Ribeiro Lda S. Psychometric attributes of the SCOPA-COG Brazilian version. *Mov Disord* 2008;23:81-7.
44. Martínez-Martín P, Frades-Payo B, Rodríguez-Blázquez C, Forjaz MJ, de Pedro-Cuesta J; Grupo ELEP. Atributos psicométricos de la Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition (SCOPA-Cog), versión en castellano. *Rev Neurol* 2008;47:337-43.
45. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:629-35.
46. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P. Clinical assessment of nocturnal disability in Parkinson's disease: the Parkinson's Disease Sleep Scale. *Neurology* 2004;63(Suppl 3): S17-20.
47. Martínez-Martín P, Salvador C, Menéndez-Guisasola L, González S, Tobías A, Almázán J, et al. Parkinson's Disease Sleep Scale: validation study of a Spanish version. *Mov Disord* 2004;19:1226-32.
48. Tse W, Liu Y, Barthlen GM, Hälbig TD, Tolgyesi SV, Gracies JM, et al. Clinical usefulness of the Parkinson's disease sleep scale. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:317-21.
49. Martínez-Martín P, Cubo-Delgado E, Aguilar-Barberà M, Bergareche A, Escalante S, Rojo A, et al.; Grupo ELEP. Estudio piloto sobre una medida específica para los trastornos del sueño de la enfermedad de Parkinson: SCOPA-sueño. *Rev Neurol* 2006;43:577-83.
50. Suzuki K, Okuma Y, Hattori N, Kamei S, Yoshii F, Utsumi H, et al. Characteristics of sleep disturbances in Japanese patients with Parkinson's disease. A study using Parkinson's disease sleep scale. *Mov Disord* 2007;22:1245-51.
51. Dhawan V, Dhoat S, Williams AJ, Dimarco A, Pal S, Forbes A, et al. The range and nature of sleep dysfunction in untreated Parkinson's disease (PD). A comparative controlled clinical study using the Parkinson's disease sleep scale and selective polysomnography. *J Neurol Sci* 2006;248:158-62.
52. Tanasanvimon S, Ayuthaya NI, Phanthumchinda K. Modified Parkinson's Disease Sleep Scale (MPDSS) in Thai Parkinson's disease patients. *J Med Assoc Thai* 2007;90:2277-83.

guía

53. Marinus J, Visser M, van Hilten JJ, Lammers GJ, Stiggelbout AM. Assessment of sleep and sleepiness in Parkinson disease. *Sleep* 2003;26:1049-54.
54. Martínez-Martín P, Visser M, Rodríguez-Blázquez C, Marinus J, Chaudhuri KR, van Hilten J. SCOPA-Sleep and PDSS: two scales for assessment of sleep disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1681-8.
55. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004;19:1306-12.
56. Rodríguez-Blázquez C, Forjaz MJ, Frades-Payo B, de Pedro-Cuesta J, Martínez-Martín P; on behalf of the ELEP Group. Independent validation of the scales for outcomes in Parkinson's disease-autonomic (SCOPA-AUT). *Eur J Neurol* 2009 Sep 23. [Epub ahead of print]
57. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:333-41.
58. Papapetropoulos S, Argyriou AA, Chroni E. No correlation between the clinical severity of autonomic symptoms (SCOPA-AUT) and electrophysiological test abnormalities in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:430-1.
59. Obeso JA, Grandas F, Vaamonde J, Luquin MR, Artieda J, Lera G, et al. Motor complications associated with chronic L-dopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 1989;39:S11-S19.
60. Goetz CG, Stebbins GT, Shale HM, Lang AE, Chernik DA, Chmura TA, et al. Utility of an objective dyskinesia rating scale for Parkinson's disease: inter- and intrarater reliability assessment. *Mov Disord* 1994;9:390-394
61. Hagell P, Widner H. Clinical rating of dyskinesias in Parkinson's disease: utility and reliability of a new rating scale. *Mov Disord* 1999;14:448-55.
62. Katzenschlager R, Schrag A, Evans A, Manson A, Carroll CB, Ottaviani D, et al. Quantifying the impact of dyskinesias in PD. The PDYS-26: a patient-based outcome measure. *Neurology* 2007;69:555-63.
63. Goetz CG, Nutt JG, Stebbins GT. The unified dyskinesias rating scale: presentation and clinimetric profile. *Mov Disord* 2008;23:2398-03.
64. Stacy M, Bowron A, Guttman M, Hauser R, Hughes K, Larsen JP, et al. Identification of motor and non-motor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord* 2005;20:726-33.



65. Stacy M, Hauser R, Oertel W, Schapira A, Sethi K, Stocchi F, et al. End-of-dose wearing off in Parkinson disease: a 9-question survey assessment. *Clin Neuropharmacol* 2006;29:312-21.
66. Martinez-Martin P, Tolosa E, Hernandez B, Badia X; ValidQUICK Study Group. Validation of the "QUICK" questionnaire - A tool for diagnosis of "wearing-off" in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:830-6.
67. Bergner M, Bobbitt RA, Pollard WE, Martin DP, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: validation of a health status measure. *Med Care* 1976;14:57-67.
68. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med* 1981;15A:221-9.
69. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-83.
70. EuroQol Group. EuroQol - A new facility for the measurement of health related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199-208.
71. Lee MA, Walker RW, Hildreth AJ, Prentice WM. Individualized assessment of quality of life in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1929-34.
72. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res* 1995;4:241-8.
73. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Peto V, Greenhall R, Hyman N. The PDQ-8: development and validation of a short-form Parkinson's disease questionnaire. *Psychol Health* 1997;12:805-14.
74. Martínez Martín P. Calidad de vida relacionada con la salud en la Enfermedad de Parkinson. Barcelona: Medicina stm Editores SL; 2002.
75. Jenkinson C, Fitzpatrick R, Norquist J, Findley L, Hughes K. Cross-cultural evaluation of the Parkinson's Disease Questionnaire: tests of data quality, score reliability, response rate, and scaling assumptions in the United States, Canada, Japan, Italy, and Spain. *J Clin Epidemiol* 2003;56:843-7.
76. Martínez-Martín P, Frades Payo B. Quality of life in Parkinson's disease: validation study of the PDQ-39 Spanish version. The Grupo Centro for Study of Movement Disorders. *J Neurol* 1998;245 Suppl 1:S34-8.
77. Martinez-Martin P, Deuschl G. Effect of medical and surgical interventions on health-related quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:757-65.
78. de Boer AGEM, Wijker W, Speelman JD, de Haes JCJM. Quality of life in patients with Parkinson's disease: development of a questionnaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:70-4.

guía

79. Hobson P, Holden A, Meara J. Measuring the impact of Parkinson's disease with the Parkinson's Disease Quality of Life questionnaire. *Age Ageing* 1999;28:341-6.
80. Serrano-Dueñas M, Martínez-Martín P, Vaca-Baquero V. Validation and cross-cultural adjustment of PDQL-questionnaire, Spanish version (Ecuador) (PDQL-EV). *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:433-7.
81. Martínez-Martín P, Serrano-Dueñas M, Forjaz MJ, Serrano MS. Two questionnaires for Parkinson's disease: are the PDQ-39 and PDQL equivalent? *Qual Life Res* 2007;16:1221-30.
82. Marinus J, Visser M, Martínez-Martín P, van Hilten JJ, Stiggelbout AM. A short psychosocial questionnaire for patients with Parkinson's disease: the SCOPA-PS. *J Clin Epidemiol* 2003;56:61-7.
83. Carod-Artal FJ, Martínez-Martín P, Vargas AP. Independent validation of SCOPA-psychosocial and metric properties of the PDQ-39 Brazilian version. *Mov Disord* 2007;22:91-8.
84. Martínez-Martín P, Carroza-García E, Frades-Payo B, Rodríguez-Blázquez C, Forjaz MJ, de Pedro-Cuesta J; Grupo ELEP. Atributos psicométricos de la Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Psychosocial (SCOPA-PS): validación en España y revisión. *Rev Neurol* 2009;49:1-7.
85. Biglan KM, Schwid S, Eberly S, Blindauer K, Fahn S, Goren T, et al. Rasagiline improves quality of life in patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:616-23.
86. Noyes K, Dick AW, Holloway RG; Parkinson Study Group. Pramipexole versus levodopa in patients with early Parkinson's disease: effect on generic and disease-specific quality of life. *Value Health* 2006;9:28-38.
87. Marinus J, Ramaker C, van Hilten JJ, Stiggelbout AM. Health related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review of disease specific instruments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:241-8.
88. Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2007;22:1077-92.
89. Fernandez HH, Aarsland D, Fénelon G, Friedman JH, Marsh L, Tröster AI, et al. Scales to assess psychosis in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord* 2008;23:484-500.

CAPÍTULO 5

LEVODOPA

C. Taberero García

Farmacología de la levodopa

La levodopa es un aminoácido aromático que se comporta como un profármaco del neurotransmisor natural dopamina. Se absorbe en el intestino delgado mediante el transportador de aminoácidos grandes neutros. A nivel periférico se transforma por la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos, ello obliga a inhibir esta enzima bien con carbidopa, bien con benserazida, para posibilitar que una cantidad adecuada pase la barrera hematoencefálica y para evitar los efectos adversos por la conversión a dopamina en los tejidos no cerebrales. El paso por la barrera hematoencefálica se hace igualmente mediante el transportador de aminoácidos neutros. En el cerebro se convierte en dopamina mediante la dopa descarboxilasa (1).

Enfermedad de Parkinson inicial y neuroprotección

Hasta hoy, ningún fármaco ha demostrado un efecto neuroprotector en la clínica (2).

El estudio ELLDOPA (3) demostró que la levodopa, administrada como tratamiento inicial durante 40 semanas, no supuso un deterioro (sino lo contrario) de la situación motora respecto al placebo tras un lavado de la medicación de dos semanas. Los autores concluyeron que no se demostró la toxicidad de la levodopa.

El largo debate acerca de la posible toxicidad o neuroprotección de la levodopa no ha demostrado evidencia en ninguna dirección (4) y por ahora no debe guiar las decisiones terapéuticas.

Recomendación

La levodopa no ha demostrado efecto neuroprotector ni neurotóxico (grado de recomendación A). Ambos argumentos se deberán excluir de la toma de decisiones en la práctica clínica.

Levodopa en la enfermedad de Parkinson inicial

La levodopa, junto con la apomorfina, es el fármaco con mayor efectividad sobre los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson (EP) (5).

guía

Existen diversos ensayos clínicos que comparan la levodopa con diferentes agonistas dopaminérgicos en la EP inicial (6-12). En todos ellos la levodopa redujo más, con respecto del agonista correspondiente, las puntuaciones de la UPDRS motora al cabo de los diferentes intervalos de tratamiento. Sin embargo, las complicaciones motoras fueron más frecuentes y se presentaron antes en los enfermos tratados con levodopa. En tercer lugar, fueron más frecuentes los abandonos en el grupo de pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, y éstos precisaron suplementos con dosis de levodopa.

Un reciente estudio observacional prospectivo (13) ha comparado la evolución de los parámetros de calidad de vida (PDQ-39) en 198 pacientes con EP muy inicial al comienzo del estudio, y a los 9 y 18 meses. Los que recibieron tratamiento desde el principio mejoraron sus puntuaciones respecto a la inicial, y aquellos en los que se demoró, tuvieron un deterioro; los autores apoyan el tratamiento precoz de la EP (nivel de evidencia III). En varios estudios retrospectivos se observó que la demora del tratamiento acortaba la latencia de complicaciones motoras respecto al inicio precoz (14-18).

Dos estudios no controlados no encontraron beneficio en la administración de levodopa en dosis bajas (19, 20). Tampoco el estudio ELLDOPA (3) demostró mejor evolución en los pacientes que recibieron dosis menores de levodopa.

En cuanto a los preparados retardados (levodopa de liberación prolongada), tienen una eficacia similar a la estándar en la EP inicial o en enfermos avanzados con respuesta estable. Sin embargo, no se ha demostrado en los ensayos clínicos (21-24) que prevenga a largo plazo el desarrollo de complicaciones motoras, con respecto a la levodopa estándar (nivel de evidencia I).

Recomendación

La levodopa es eficaz en la EP inicial y tardía (grado de recomendación A).

La levodopa es el fármaco más eficaz para controlar los síntomas motores de la EP (grado de recomendación A).

Los pacientes de edad avanzada o con grave dificultad para el diagnóstico serán los candidatos preferentes a empezar con levodopa, y al resto se les puede proponer otros tratamientos, incluida la levodopa (grado de recomendación C).

No hay evidencias de que las formulaciones de levodopa de liberación prolongada prevengan la aparición de las complicaciones motoras (grado de recomendación A).



Enfermedad de Parkinson avanzada: complicaciones motoras y no motoras

El primer paso en el manejo de estas complicaciones es su correcta descripción y la interpretación farmacocinética. Las indicaciones disponibles en la literatura se basan fundamentalmente en la opinión de los expertos (25-27).

En el caso de pacientes con fluctuaciones simples, generalmente puede servir aumentar la frecuencia o la dosis de levodopa. Otras opciones son administrar la levodopa antes de las comidas para mejorar su absorción (28, 29), y el uso de domperidona o la retirada de anticolinérgicos para mejorar el vaciamiento gástrico (30). No existe evidencia en los ensayos clínicos de un beneficio consistente de las formas de liberación prolongada comparadas con la levodopa estándar (31-35).

Más complejo es el manejo de los pacientes con fluctuaciones impredecibles (*on-off*). Pueden servir las estrategias mencionadas para las fluctuaciones simples. Si reciben preparados de levodopa retardada conviene cambiarlos a un preparado estándar cada tres o cuatro horas, reduciendo la dosis en un 20-30%, debido a la menor biodisponibilidad de las formas de liberación prolongada respecto a la levodopa estándar (36, 37). Las dietas de restricción proteica pueden resultar útiles (38).

Aunque el tratamiento se debe individualizar según cada paciente, en general se recomienda no administrar más de 1.200 mg/día de levodopa. A veces se consigue mejor control de las fluctuaciones con dosis menores de levodopa y se reducen los efectos adversos (39).

Muchos pacientes consideran que la situación más satisfactoria de beneficio de dosis se produce asociada a discinesias que son bien toleradas. Si necesitan que se corrija, se recurre a reducir las dosis individuales de levodopa, aun a riesgo de empeorar el deterioro de fin de dosis o de que reaparezcan otras complicaciones del periodo *off*. También puede aumentarse la frecuencia de dosis (40, 41).

Las discinesias bifásicas son más complejas de manejar, y se debe adoptar el enfoque mencionado con las discinesias de pico de dosis (42). Otras veces, se puede optar por la situación opuesta, aumentar la dosis y su frecuencia, a riesgo de desarrollar discinesias de pico de dosis. Como en las fluctuaciones complejas,

guía

se aconseja prescindir de la levodopa retardada. En algunos casos de difícil manejo se puede recurrir a convertir al paciente a una situación de fluctuaciones predecibles usando dosis grandes de levodopa en intervalos más espaciados ajustados a sus actividades básicas de la vida diaria.

La distonía matutina se maneja utilizando dosis de levodopa nocturna, un preparado retardado o realizando la primera toma de levodopa estándar en la cama una hora antes de levantarse.

Los síntomas no motores del periodo *off* son susceptibles de modificarse con estrategias similares a las descritas previamente para las fluctuaciones (43, 44). Los síntomas psíquicos del periodo *off* como depresión, ansiedad e incluso ataques de pánico se manejan con aumento o redistribución de la dosis de levodopa (45, 46) o, en el caso de presentación nocturna, utilizando una dosis de liberación prolongada antes de acostarse. Algunos pacientes sufren insomnio en relación con la incomodidad del periodo *off* nocturno, que se puede modificar con dosis de levodopa al acostarse. La acatisia nocturna se maneja de manera similar. Los síntomas sensitivos de tipo doloroso responden a ajustes de la levodopa (46, 47).

Los problemas psicóticos y las alteraciones del comportamiento son frecuentes en la enfermedad avanzada y limitan seriamente la calidad de vida del paciente (48). En el paciente con alucinaciones o trastornos psiquiátricos en situación de beneficio de dosis una de las estrategias es reducir las dosis de levodopa, pero esta será el último fármaco a retirar y previamente deberemos haber considerado modificar la situación médica general y la administración de otros fármacos psicoactivos o de los agonistas dopaminérgicos (49).

Recomendación

El manejo de las fluctuaciones motoras y discinesias con levodopa se realiza mediante la identificación e interpretación farmacocinética del problema predominante (grado de recomendación C). Posteriormente se optimizará la absorción (vaciamiento gástrico), se realizarán ajustes en la posología (variación de la frecuencia y cantidad de cada dosis) y se puede mejorar el transporte de la levodopa con dietas de restricción proteica.

Los síntomas no motores del estado *off* pueden tratarse de forma análoga a las fluctuaciones (grado de recomendación C).

La psicosis tóxica de la enfermedad avanzada puede precisar de la reducción de dosis de levodopa como una de las últimas medidas (grado de recomendación C).



Bibliografía

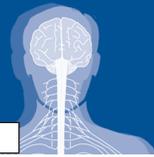
1. Simuni T, Hurtig H. Levodopa: a pharmacologic miracle four decades later. In: Factor SA, Weiner WJ, editors. *Parkinson's disease: diagnosis and treatment*. 2 ed. New York: Demos Medical Publishing; 2008. p. 471-90.
2. Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, Reich S, Zesiewicz T, Weiner WJ. Practice parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:976-82.
3. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2498-508.
4. Weiner WJ. Levodopa--toxic or neuroprotective? *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:518-9.
5. Kempster PA, Frankel JP, Stern GM, Lees AJ. Comparison of motor response to apomorphine and levodopa in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:1004-7.
6. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs* 1998;55:23-30.
7. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1484-91.
8. Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, Gimenez-Roldan S, Bergamasco B, Dujardin M, et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord* 2006;21:343-53.
9. Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben-Shlomo Y. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology* 2001;57:1687-94.
10. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003;54:93-101.

11. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *JAMA* 2000;284:1931-8.
12. Bracco F, Battaglia A, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. *CNS Drugs* 2004;18:733-46.
13. Grosset D, Taurah L, Burn DJ, Macmahon D, Forbes A, Turner K, et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:465-9.
14. Blin J, Bonnet AM, Agid Y. Does levodopa aggravate Parkinson's disease? *Neurology* 1988;38:1410-6.
15. Cedarbaum JM, Gandy SE, McDowell FH. "Early" initiation of levodopa treatment does not promote the development of motor response fluctuations, dyskinesias, or dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1991;41:622-9.
16. Grandas F, Galiano ML, Taberner C. Risk factors for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol* 1999;246:1127-33.
17. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001;16:448-58.
18. Markham CH, Diamond SG. Long-term follow-up of early dopa treatment in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1986;19:365-72.
19. Lees AJ, Stern GM. Sustained low-dose levodopa therapy in Parkinson's disease: a 3-year follow-up. *Adv Neurol* 1983;37:9-15.
20. Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: a 6-year follow-up study. *Neurology* 1986;36:1528-30.
21. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capilldeo R. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. Carbidopa/Levodopa Study Group. *Neurology* 1999;53:1012-9.
22. Goetz CG, Tanner CM, Shannon KM, Carroll VS, Klawans HL, Carvey PM, et al. Controlled-release carbidopa/levodopa (CR4-Sinemet) in Parkinson's disease patients with and without motor fluctuations. *Neurology* 1988;38:1143-6.
23. Dupont E, Andersen A, Boas J, Boisen E, Borgmann R, Helgetveit AC, et al. Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand* 1996;93:14-20.



24. Block G, Liss C, Reines S, Irr J, Nibbelink D. Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. A multicenter 5-year study. The CR First Study Group. *Eur Neurol* 1997;37:23-7.
25. Gunzler SA, Nutt J. Motor fluctuations and dyskinesia. In: Factor S, Weiner W, editors. *Parkinson's disease: Diagnosis and management*. 2 ed. New York: Demos Medical Publishing; 2008. p. 575-83.
26. Poewe W. Síntomas no motores de la enfermedad de Parkinson. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento*. 5 ed. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007. p. 67-76.
27. Aguilar M, Linazasoro G. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson complicada. In: Obeso J, Tolosa E, Grandas F, editors. *Tratado sobre la enfermedad de Parkinson*. Madrid: Luzan Farma; 1997. p. 397-409.
28. Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, Carter JH, Anderson JL. The "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med* 1984;310:483-8.
29. Baruzzi A, Contin M, Riva R, Procaccianti G, Albani F, Tonello C, et al. Influence of meal ingestion time on pharmacokinetics of orally administered levodopa in parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol* 1987;10:527-37.
30. Algeri S, Cerletti C, Curcio M, Morselli PL, Bonollo L, Buniva G, et al. Effect of anticholinergic drugs on gastro-intestinal absorption of L-dopa in rats and in man. *Eur J Pharmacol* 1976;35:293-9.
31. Wolters EC, Tesselaar HJ. International (NL-UK) double-blind study of Sinemet CR and standard Sinemet (25/100) in 170 patients with fluctuating Parkinson's disease. *J Neurol* 1996;243:235-40.
32. Wolters EC, Horstink MW, Roos RA, Jansen EN. Clinical efficacy of Sinemet CR 50/200 versus Sinemet 25/100 in patients with fluctuating Parkinson's disease. An open, and a double-blind, double-dummy, multicenter treatment evaluation. The Dutch Sinemet CR Study Group. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94:205-11.
33. Hutton JT, Morris JL, Bush DF, Smith ME, Liss CL, Reines S. Multicenter controlled study of Sinemet CR vs Sinemet (25/100) in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1989;39:67-72.
34. Jankovic J, Schwartz K, Vander LC. Comparison of Sinemet CR4 and standard Sinemet: double blind and long-term open trial in parkinsonian patients with fluctuations. *Mov Disord* 1989;4:303-9.

35. Lieberman A, Gopinathan G, Miller E, Neophytides A, Baumann G, Chin L. Randomized double-blind cross-over study of Sinemet-controlled release (CR4 50/200) versus Sinemet 25/100 in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1990;30:75-8.
36. Linazasoro G, Grandas F, Martínez MP, Bravo JL. Controlled release levodopa in Parkinson's disease: influence of selection criteria and conversion recommendations in the clinical outcome of 450 patients. STAR Study Group. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:74-9.
37. Manyam BV, Hare TA, Robbs R, Cubberley VB. Evaluation of equivalent efficacy of sinemet and sinemet CR in patients with Parkinson's disease applying levodopa dosage conversion formula. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:33-9.
38. Pincus JH, Barry K. Protein redistribution diet restores motor function in patients with dopa-resistant "off" periods. *Neurology* 1988;38:481-3.
39. Barbeau A. The clinical physiology of side effects in long-term L-DOPA therapy. *Adv Neurol* 1974;5:347-365.
40. Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Orti-Pareja M. Mecanismos farmacológicos del tratamiento de las discinesias en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 1999;28:889-98.
41. Tanner CM, Melamed E, Lees AJ. Managing motor fluctuations, dyskinesias, and other adverse effects in Parkinson's disease. *Neurology* 1994;(3 Suppl 1):S12-S16.
42. Lhermitte F, Agid Y, Signoret JL, Studler JM. "Beginning and end of dose" dyskinesias caused by L-DOPA. *Rev Neurol (Paris)* 1977;133:297-308.
43. Riley DE, Lang AE. The spectrum of levodopa-related fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:1459-64.
44. Hillen ME, Sage JL. Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996;47:1180-3.
45. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001;56:S1-S88.
46. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002;59:408-13.
47. Quinn NP, Koller WC, Lang AE, Marsden CD. Painful Parkinson's disease. *Lancet* 1986;1:1366-9.



48. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005;20:190-9.
49. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006;13:1186-202.

CAPÍTULO 6

AMANTADINA

J.A. Burguera y E. Cubo

Introducción

El clorhidrato de amantadina es un fármaco de la clase de las adamantanaminas. Inicialmente comercializado como agente antiviral, su actividad antiparkinsoniana fue descubierta de forma accidental (1). El mecanismo de acción no se conoce con precisión. Incrementa la liberación de dopamina en las terminaciones nerviosas y retrasa su reabsorción (2, 3), y, además, actúa como agonista dopaminérgico y como antagonista no competitivo de los receptores de *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA) (4). Este último aspecto se ha postulado como mecanismo implicado en la reducción de las discinesias inducidas por levodopa. Finalmente, presenta acción anticolinérgica.

Tras la administración oral, es rápidamente absorbida, alcanza su pico plasmático entre 1-4 horas y es eliminada en un 90%, en su forma activa, por el riñón. Las dosis varían de 100 mg a 600 mg/día en dos o tres dosis, dependiendo de la edad, función renal y tolerancia. Algunos pacientes no responden a la amantadina y otros desarrollan una tolerancia con pérdida de eficacia.

Los estudios realizados con la amantadina se pueden clasificar en dos grupos: como tratamiento en monoterapia o coadyuvante, en las décadas de los años setenta y ochenta del siglo pasado; y como tratamiento y prevención de las complicaciones motoras en la década de los noventa y siguientes. El grado de evidencia varía según la metodología aplicada en estas décadas. Desde la publicación de las anteriores guías de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson por GETM (5) han aparecido nuevas revisiones del tema por la Movement Disorder Society (6, 7), la American Academy of Neurology (8), la European Federation of Neurological Societies (9) y las revisiones Cochrane (10, 11). El rastreo en las bases de datos de publicaciones solo muestra unos pocos trabajos nuevos.

Modificador de la progresión clínica

No se han añadido nuevas publicaciones al trabajo retrospectivo de supervivencia de Uitti et al. (12). En el análisis estadístico se sugirió una mayor supervivencia en el grupo de pacientes tratados con amantadina.

guía

Amantadina en monoterapia y como tratamiento adyuvante

Tal como se mencionaba en las anteriores guías del grupo, la mayoría de los estudios realizados con amantadina en pacientes parkinsonianos que se hicieron entonces se caracterizaban por incluir distintos síndromes parkinsonianos (posencefálicos, arterioscleróticos, parkinsonismos plus), y pacientes sometidos a talamotomía. El número de pacientes incluidos solía ser escaso, el tiempo de seguimiento no superaba varias semanas. La mayor parte de los trabajos se realizaban en un único centro. El diseño, variable, podía ser o no a doble ciego, aleatorizado frente a placebo. Por todo ello, sus conclusiones deben tomarse con cautela.

Parkes et al. (13) publicaron un estudio abierto con 66 pacientes, tratados durante los primeros tres meses con amantadina (100-600 mg/día). De ellos, 40 pacientes necesitaron tratamiento posterior adicional con levodopa y 26 continuaron tomando únicamente amantadina durante un año. La escala de incapacidad funcional se redujo en un 17,3% a los 3 meses y se mantuvo durante el año que duró el estudio. Dallos et al. (14) estudiaron 62 pacientes a doble ciego, aleatorizados, durante cuatro semanas, con mejoría de todos los síntomas cardinales. Bauer et al. (15) compararon la amantadina frente a placebo en un estudio doble ciego y cruzado durante tres semanas en 40 pacientes. La amantadina mejoró las escalas de incapacidad en un 21%, reduciendo el síntoma del temblor en un 34%. Butzer et al. (16) compararon la amantadina frente al placebo en 26 pacientes durante dos semanas con una mejoría de las escalas de incapacidad de un 13% y, en especial, del temblor y la rigidez, que se mantuvieron a los 12 meses.

Existen varios estudios en los que se compara la amantadina con fármacos anticolinérgicos. Parkes et al. (17) comparan la eficacia antiparkinsoniana de la amantadina, el trihexifenidilo y la amantadina más trihexifenidilo en un estudio doble ciego, aleatorizado, cruzado, controlado con placebo, en 17 pacientes tratados durante periodos de cuatro semanas. La amantadina mejoró el temblor en un 17,4% y la postura en un 20%, mientras el trihexifenidilo lo hizo en un 8% para la postura y en un 9,4% para la rigidez. Esta superioridad en el control del temblor no fue confirmada por Koller (18) en un estudio doble ciego de dos semanas de duración.



En la revisión Cochrane realizada por Crosby et al. encuentran sólo seis ensayos controlados con asignación aleatoria que comparan la monoterapia o la terapia adyuvante usando amantadina, con el placebo en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática, y excluyen a otros 70 por distintas razones. Un total de 215 pacientes en los seis ensayos, cinco estudios cruzados doble ciego y uno doble ciego en grupos paralelos (19). En cinco, como terapia coadyuvante con concentraciones máximas de levodopa o anticolinérgicos o manteniendo la medicación previa (20). En sus conclusiones reflejan que, si bien se ha obtenido una cantidad de pruebas sobre la efectividad de la amantadina en el tratamiento de los parkinsonismos, la pobreza en la manera de comunicar los resultados y lo reducido de los tamaños muestrales de los seis ensayos analizados controlados con asignación aleatoria impiden emitir conclusiones firmes sobre la eficacia y recomiendan nuevos ensayos que incluyan un número mayor de pacientes con las pautas CONSORT (21).

Tratamiento de las complicaciones motoras

El uso de la amantadina en el tratamiento de las complicaciones motoras se ha explorado en especial para el control de las discinesias y existe menor evidencia para las fluctuaciones motoras. Desde la publicación de la anterior guía de tratamiento del grupo, es en el tratamiento de las discinesias donde han aparecido nuevas publicaciones (22). Algunas usan la amantadina i.v. no disponible en nuestro país y son poco prácticas, por lo que no se analizan.

Metman et al. (23), en su estudio doble ciego, cruzado, con 18 pacientes, tras 6 semanas de tratamiento con dosis de entre 100 y 300 mg/día de amantadina frente al placebo, mostraron una disminución en la intensidad de las discinesias en un 66% valorada tras infusión i.v. de levodopa, y en el número de horas *off* evaluado por los diarios de los pacientes. Luginer et al. (24) incluyeron 11 pacientes en su estudio cruzado, doble ciego, aleatorizado, recibieron amantadina (300 mg) o placebo durante dos semanas, separadas por un intervalo de lavado de una semana. La gravedad de las discinesias, tras la prueba de levodopa, se redujo en un 41% con el tratamiento con amantadina en comparación con el grupo que recibió placebo. Snow et al. (25) administraron 100 mg/día la primera semana y 200 mg/día las siguientes dos semanas o placebo en 24 pacientes en su estudio cruzado, a doble ciego, aleatorizado. A las tres semanas, sin un periodo de lavado, valoraron la gravedad de las discinesias tras administrar una dosis de levodopa 1,5 veces mayor que la dosis regular, indivi-

guía

dual, de la mañana. La puntuación de las discinesias se redujo en un 24%, así como su duración con el tratamiento con amantadina. A su vez, hubo una mejoría en la puntuación de la UPDRS motora en *off*. El estudio de Silva-Junior et al. (26) muestra una reducción de las discinesias inducidas por la levodopa y una mejoría motora. Es un estudio a doble ciego frente a placebo aleatorizado que incluyó 18 pacientes, pero el grupo control recibía dosis más altas de levodopa tras la asignación. Estos estudios son cortos y se ha sugerido una pérdida de eficacia al cabo de 4,6 meses, pero otros estudios como el de Metman (27) encuentran que el beneficio continuado del tratamiento con amantadina se mantiene más allá de un año.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes son la sedación, los edemas, los livedos reticulares, la cefalea, el insomnio, la sequedad de boca, el estreñimiento, la alopecia, las alucinaciones, las ideas paranoides y la confusión. Como su eliminación es renal, se debe vigilar la función renal y su retirada debe ser progresiva y lenta para evitar cuadros de delirio.

Conclusiones

Hay pruebas de que la amantadina es efectiva y segura para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y de sus complicaciones motoras, pero se necesitan más ensayos que incluyan un mayor número de pacientes para evaluar según los estándares actuales la eficacia y seguridad según las pautas de CONSORT. Quedan cuestiones por explorar, como la prevención de las complicaciones motoras, la modificación del curso de la enfermedad/neuroprotección, duración de su eficacia o tolerancia y pacientes respondedores o no respondedores. Otros aspectos incluyen su efecto sobre la fatiga, la depresión, la demencia, el déficit de atención y la calidad de vida.

Recomendación

La amantadina es eficaz en la enfermedad de Parkinson, tanto en monoterapia como coadyuvante (grado de recomendación C). No obstante, la mayor parte de los trabajos son de escasa calidad, en gran medida por ser muy antiguos (la mayoría, anteriores a 1980).

La amantadina es eficaz en la reducción de discinesias relacionadas con la levodopa (grado de recomendación B).

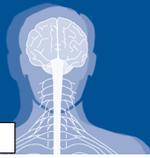


Bibliografía

1. Schwad RS, England AC, Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 1969;208:1168-70.
2. Mizoguchi K, Yokoo H, Yoshida M, Tanaka T, Tanaka M. Amantadine increases the extracellular dopamine levels in the striatum by re-uptake inhibition and by N-methyl-D-aspartate antagonism. *Brain Research* 1994;662:255-258.
3. Takahashi T, Yamashita H, Zhang Y, Nakamura S. Inhibitory effect of MK-801 on amantadine-induced dopamine release in the rat striatum. *Brain Research Bull* 1996;41:363-367.
4. Kornhuber J, Weller M, Schoppmeyer K, Riederer P. Amantadine and neman-tine are NMDA receptor antagonist with neuroprotective properties. *J Neural Transm* 1994;43:91-104.
5. Grupo de Estudio de los Trastornos de Movimiento, Sociedad Española de Neurología. Guías de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 1999;14(Suppl. 5):S1-S92.
6. Goetz CG, Koller WC, Poewe W et al. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 4):S1-S166.
7. Goetz GC, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005;20:523-39.
8. Pahwa R, Factor DO, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice parameter: treatment of Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:983-95.
9. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanousky P, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorders Society-European Section. Part I: Early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006;13:1170-85.
10. Crosby N, Deane KHO, Clarke CE. Amantadina en la enfermedad de Parkinson (Revisión Cochrane traducida) En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. <http://www.update-software.com>.
11. Crosby NJ, Deane KHO, Clarke CE. Amantadina para la disquinesia en la enfermedad de Parkinson (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. <http://www.update-software.com>.

guía

12. Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE, Offord KP, Schroeder DR, Ho MM, et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46:1551-56.
13. Parkes JD, Curzon G, Knott PJ, Tattersall R, Baxter RC, Knill-Jones RP, et al. Treatment of Parkinson's disease with amantadine and levodopa. A one-year study. *Lancet* 1971(ii):1083-7.
14. Dallos V, Heathfield K, Stone P, Allen FAD. Use of amantadine in Parkinson's disease. Result of a double-blind trial. *Br Med J* 1970;4:24-6.
15. Bauer R, McHenry JT. Comparison of amantadine, placebo and levodopa in Parkinson's disease. *Neurology* 1974;24:715-20.
16. Butzer J, Silver D, Sahs AL. Amantadine in Parkinson's disease. A double-blind, placebo-controlled crossover study with long-term follow-up. *Neurology* 1975;25:603-6.
17. Parkes JD, Baxter RC, Marsden CD, Rees JE. Comparative trial of benzhexol, amantadine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:422-26.
18. Koller WC. Pharmacologic treatment of parkinsonian tremor. *Arch Neurol* 1986;43:126-7.
19. Silver DE, Sahs AL. Double blind study using amantadine hydrochloride in the therapy of Parkinson's disease. *Trans Am Neurol Assoc* 1971;96:307-8.
20. Walker JE, Albers JW, Tourtellote WW, Henderson WG, Potvin AR, Smith A. A qualitative and quantitative evaluation of amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *J Chron Dis* 1972;25:149-82.
21. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trial. *Lancet* 2001;357:1191-4.
22. Rajput AH. Amantadine ameliorates levodopa induced dyskinesia. *Neurology* 1997;48:A328.
23. Metman LV, Del Dotto P, van der Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50:1323-6.
24. Luginger E, Wenning GK, Bosch S, Poewe W. Beneficial effects of amantadine on L-dopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:873-8.
25. Snow BJ, Macdonald L, McAuley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:82-5.



26. Silva-Júnior FP, Braga-Nieto P, Suali Monte F, de Bruin VM. Amantadine reduces the duration of levodopa-induced dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:449-52.
27. Metman LV. Amantadine for levodopa-induced dyskinesia: a 1-year follow-up study. *Arch Neurol* 1999;56:1383-6.

CAPÍTULO 7

ANTICOLINÉRGICOS

E. Cubo Delgado y J. A. Burguera

Introducción

Los fármacos anticolinérgicos fueron el primer tratamiento eficaz para la enfermedad de Parkinson (EP). Existen referencias del uso de plantas con compuestos anticolinérgicos en la India (1). Ordenstein fue el primer médico que utilizó los anticolinérgicos para el tratamiento de la EP, en 1867, aunque fue Charcot el primero en descubrir, de forma fortuita, su eficacia contra la sialorrea usando tinturas de belladona en pacientes parkinsonianos (2).

Durante casi un siglo, los anticolinérgicos fueron el único tratamiento disponible para la EP. Al principio se administraban en forma de alcaloides procedentes de extractos de vino (*Bulgarian belladonna*) o de tabaco. Durante mucho tiempo se creyó que sus efectos se debían a una acción muscarínica periférica; a partir de 1945, se propuso un efecto central (2).

Entre 1940 y 1950 se llevaron a cabo los primeros estudios clínicos con nuevas sustancias sintetizadas con propiedades anticolinérgicas. A ellos se incorporaron esencialmente pacientes con parkinsonismo posencefalítico. Desde la introducción de la levodopa, el número de ensayos clínicos ha disminuido sustancialmente. No obstante, es común observar un empeoramiento tras retirar estos fármacos (3-5).

Existen dos tipos de receptores colinérgicos, los muscarínicos y los nicotínicos. Los receptores muscarínicos son proteínas ligadas al receptor G, mientras que los nicotínicos están ligados a canales iónicos. Los anticolinérgicos usados para el tratamiento de la EP actúan específicamente sobre los receptores muscarínicos.

El mecanismo de acción de los anticolinérgicos es aún desconocido, pero se cree que su principal función es corregir el desequilibrio entre la actividad dopaminérgica y colinérgica estriatal. En 1967, Duvoisin (6) demostró que la fisostigmina, un inhibidor de la colinesterasa central, empeoraba los signos parkinsonianos y dedujo que estos efectos podrían ser contrarrestados por fármacos anticolinérgicos. Nashold (7) observó que la inyección directa de acetilcolina en el globo pálido durante la cirugía funcional empeoraba el temblor y que este se reducía tras la inyección de un anticolinérgico.

guía

Algunos fármacos anticolinérgicos, como la bengtropina, bloquean también la recaptación de dopamina en el sistema nervioso central. Por el contrario, algunas sustancias anticolinérgicas con propiedades fundamentalmente antihistamínicas (como, por ejemplo, la difenhidramina) no mejoran los síntomas parkinsonianos.

Los datos sobre la farmacocinética de muchas moléculas anticolinérgicas son limitados. Se cree que su absorción se produce fundamentalmente en el tracto gastrointestinal cuando se administran por vía oral. Son liposolubles y atraviesan bien la barrera hematoencefálica. El trihexifenidilo (benzhesol) produce un pico de concentración plasmática a las dos o tres horas de su administración oral y tiene una duración de acción de una a doce horas. La bengtropina tiene un perfil farmacocinético similar. Se excreta principalmente por vía hepática y biliar.

En esta revisión se han incluido citas bibliográficas de la Cochrane Library de 1948 a 2008 y de PubMed hasta abril de 2008. Para la revisión se incluyeron artículos que incluyeran más del 50% de los pacientes diagnosticados de EP idiopática y un mínimo de 15 pacientes. Se han incluido estudios con niveles de evidencia I, II y III.

Estudios clínicos

Nivel de evidencia I

En 1974, Livainen et al. (8), en un estudio a doble ciego, cruzado, con bornaprina (8 mg/día) comparada con placebo (en periodos de tratamiento de seis semanas) en 20 pacientes con EP leve-avanzada, encontraron una reducción significativa del temblor de reposo y postural, sin mejoría significativa de la bradicinesia ni de la rigidez. La calidad de este estudio es cuestionable, porque no hubo un periodo de lavado farmacológico entre el tratamiento activo y el placebo. Tampoco se valoró detalladamente el beneficio.

También en 1974, Parkes et al. (9) llevaron a cabo un estudio aleatorizado, cruzado, con trihexifenidilo (8 mg), amantadina (200 mg) y su combinación, en 17 pacientes parkinsonianos (2 con parkinsonismo posencefálico); los pacientes permanecieron en cada grupo del tratamiento cuatro semanas, y posteriormente completaron una fase abierta con levodopa durante seis meses. Encontraron



una mejoría de la discapacidad funcional del 15% con el trihexifenidilo y la amantadina en monoterapia, y del 40% con el tratamiento combinado y del 36% con la levodopa en monoterapia.

En ese mismo año, Martin et al. (10) publicaron un estudio aleatorizado, a doble ciego, en 30 pacientes que tomaban levodopa (sin inhibidor de la descarboxilasa) bien en monoterapia (grupo de control), bien en combinación con trihexifenidilo (grupo de tratamiento, dosis media no especificada), durante seis meses. En este estudio, los autores no encontraron diferencias en el temblor o en la rigidez, pero sí menos mejoría en el lenguaje en el grupo control. No obstante, es difícil sacar conclusiones, porque ambos grupos de pacientes no fueron comparables (diferente duración de la EP), las medidas de evaluación apenas se detallan, y no se describe el análisis estadístico. Los autores concluyen que la adición de trihexifenidilo a la levodopa no aporta beneficio adicional.

Tourtelotte et al., en 1982 (11), en un estudio aleatorizado, a doble ciego, cruzado, de 30 semanas de duración, compararon el tratamiento con benztropina (dosis media no especificada) con un placebo, añadido a una dosis estable de levodopa, en 20 pacientes con EP leve-moderada. Los autores encontraron una mejoría estadísticamente significativa en varios ítems motores, incluyendo la bradicinesia, así como en actividades de la vida diaria. El principal inconveniente de este estudio es que no aporta información sobre el temblor al no ser una de las variables del estudio.

Cantello et al., en 1986 (12), realizaron un estudio a doble ciego, cruzado, con bornaprina (dosis media de 8,25 mg/día) en comparación con placebo (30 días en cada grupo de tratamiento) en 27 pacientes con EP leve-grave que tomaban dosis estables de levodopa y agonistas dopaminérgicos. La mejora más marcada según la escala de Webster fue sobre el temblor, pero también en otros ítems. El principal inconveniente de este estudio fue la ausencia de periodo de lavado.

En el año 1992, Cooper et al. (13) realizaron un estudio ciego unilateral, aleatorizado, controlado, en 82 pacientes con EP inicial y 22 controles sanos. El principal objetivo de este estudio fue comparar los cambios en la función motora y cognitiva en los pacientes con EP recién diagnosticada que habían empezado con levodopa (dosis media de 415 mg/día), bromocriptina (dosis media de 13,5 mg/día) o anticolinérgicos (21 pacientes con trihexifenidilo a una dosis media de

guía

5,9 mg/día y uno con orfenadrina), frente a otros que no recibían tratamiento. Se compararon estos pacientes con 22 voluntarios sanos que no recibían tratamiento y no hubo ningún grupo al que se administrara placebo. Los resultados de este estudio demostraron una mejoría significativa en el grupo de pacientes que habían recibido levodopa y anticolinérgicos, pero no en los que habían recibido bromocriptina ni en los individuos no tratados. No se encontraron diferencias en el efecto producido sobre los diferentes signos parkinsonianos. Una posible explicación podría ser la falta de sensibilidad de las escalas usadas para medir cambios significativos en pacientes con una EP muy leve. Se observó deterioro cognitivo entre los pacientes tratados con anticolinérgicos.

Durante los últimos años, el posible efecto de los anticolinérgicos sobre la sialorrea ha ido cobrando cada vez mayor interés. Thomsen et al. publicaron en 2005 (14) un estudio a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, cruzado, en 17 pacientes con un nebulizador de bromuro de ipratropio (un anticolinérgico que no cruza la barrera hematoencefálica). Estos autores no encontraron una reducción objetiva de la sialorrea según las escalas de valoración utilizadas, pero sí en las medidas subjetivas usadas. No se observaron efectos secundarios con las dosis utilizadas.

Nivel de evidencia II

La primera publicación con una adecuada metodología científica que hemos encontrado es la de Kaplan et al. (15), quienes llevaron a cabo en 1954 un estudio cruzado, no aleatorizado, en 35 pacientes (6 con parkinsonismo posencefálico), en el que compararon el tratamiento con trihexifenidilo, caramifeno (panpanit) o escopolamina (hioscina) frente a placebo durante 4 semanas en cada grupo. Según los resultados de este estudio, hubo una mejoría en el temblor (cuantificado mediante electromiografía) sobre todo con el trihexifenidilo, seguido por el caramifeno, la escopolamina y, por último, el placebo. Los principales inconvenientes de este estudio son que no se especifica si los evaluadores eran ciegos respecto a los grupos de tratamiento y no se describen las características clínicas de los pacientes participantes ni los efectos secundarios que se observaron.

En otros dos estudios, publicados por Strang et al. en 1965 y 1967 (16, 17), se utilizó prociclidina y biperideno y se halló también una mejoría en el temblor, la rigidez, la bradicinesia, la sialorrea y la marcha. No obstante, la baja calidad de



los datos presentados, la falta de descripción de las dosis empleadas y las características clínicas de los pacientes incluidos, así como de los resultados detallados, limitan la validez de dichos estudios.

Por último, Friedman publicó en 1997 (18) un estudio no aleatorizado, cruzado, en el que se comparaban la benztropina (dosis media de 3 mg/día) y la clozapina (39 mg/día) en 19 pacientes. En este estudio el temblor se redujo significativamente, alrededor de un 30% con respecto a la situación inicial.

Nivel de evidencia III

Diferentes estudios no controlados realizados por diversos autores utilizando benztropina y orfenadrina encontraron una mejoría significativa de los signos parkinsonianos –temblor (45%), rigidez (40%), bradicinesia (33%)–, durante periodos de seguimiento de hasta dos años (19, 20). Sancesario et al., en 1984 (21), encontraron una mejoría significativa del temblor con diferentes dosis de bornaprina usando medidas objetivas como el acelerómetro, pero sólo un 20% de los pacientes confirmó dicha mejoría en las evaluaciones subjetivas. Bassi et al. publicaron en 1986 (22) un estudio no controlado sobre nueve pacientes tratados con orfenadrina en monoterapia o asociada a levodopa durante seis meses. Se observó una mejoría en la gravedad de la enfermedad, la discapacidad y la depresión, pero los pacientes que recibieron terapia combinada presentaron un deterioro en la memoria reciente.

Algunos estudios han valorado las complicaciones motoras. En términos generales, se describe un aumento de las discinesias con los anticolinérgicos a los pocos días de iniciar el tratamiento, predominantes en el área bucolingual y que luego pueden extenderse a las extremidades. El aumento de las discinesias fue reversible con la disminución gradual de la medicación anticolinérgica (23).

Seguridad

La práctica clínica ha demostrado que los fármacos anticolinérgicos presentan un gran potencial de efectos adversos. En términos generales, se recomienda retirarlos siempre de forma gradual (3-5). Los anticolinérgicos están contraindicados en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, taquicardia y prostatismo. También pueden causar visión borrosa y, frecuentemente, sequedad de las mucosas. No obstante, la limitación más importante se debe a su acción

TABLA 1. Ensayos clínicos con fármacos anticolinérgicos y resultados.

Autores	Fármaco	Clase	Participantes	Diseño	Resultados
Livainen 1974	Bornaprina	I	20	Cruzado, doble ciego Bornaprina vs. placebo	Mejoría en el temblor de reposo y postural Sin efecto en otros signos parkinsonianos
Parkes 1974	Trihexifenidilo	I	17	Cruzado, doble ciego, aleatorizado Trihexifenidilo vs. amantadina vs. combinación Fase abierta con levodopa	Amantadina y levodopa mejoraron todos los signos parkinsonianos Trihexifenidilo mejoró rigidez y postura
Martin 1974	Trihexifenidilo	I	30	De casos y controles, doble ciego, aleatorizado Levodopa en monoterapia vs. combinación con trihexifenidilo	Sin diferencias significativas
Wallace 1982	Benzatropina	I	29	Cruzado, aleatorizado, doble ciego Benzatropina + levodopa vs. levodopa + placebo	Mejoría de la marcha tándem, fuerza, rigidez, bradicinesia y actividades de la vida diaria
Cantello 1986	Bornaprina	I	27	Doble ciego, cruzado, aleatorizado Bornaprina vs. placebo	Mejoría temblor > bradicinesia, rigidez, postura, seborrea, expresión facial, habilidad para copiar
Cooper 1992	Trihexifenidilo, orfenadrina	I	82	Aleatorizado, controlado, ciego unilateral, de casos y controles (levodopa, bromocriptina, anticolinérgicos vs. controles sanos)	Motricidad: mejoría en los síntomas parkinsonianos en pacientes con levodopa y anticolinérgicos. Sin mejoría en pacientes no tratados y con bromocriptina. Cognición: mejoría con levodopa. Empeoramiento con anticolinérgicos
Kaplan 1954	Trihexifenidilo, caramifeno	II	35	No aleatorizado, cruzado Anticolinérgicos vs. placebo	Mejoría del temblor comparado con placebo pero no respecto a la situación inicial
Strang 1965	Proclidina	II	70	Proclidina monoterapia/ combinado vs. placebo	Mejoría en sialorrea > rigidez > acinesia > temblor
Strang 1967	Biperideno	II	80	Controlado con placebo, doble ciego, no aleatorizado Biperideno vs. placebo	Mejoría sialorrea > temblor > bradicinesia > rigidez > marcha
Friedman 1997	Benzatropina	II	19	Cruzado, no aleatorizado Benzatropina vs. clozapina	Mejoría del temblor con ambos tratamientos
Strang 1965	Benzatropina	III	94	De casos y controles Benzatropina vs. combinación con otros anticolinérgicos	Mejoría del temblor > rigidez > bradicinesia
Strang 1965	Orfenadrina, benztropina	III	150	De casos y controles Orfenadrina monoterapia vs. combinación con benztropina	Mejoría temblor = bradicinesia = rigidez
Sancesario 1984	Bornaprina	III	25	Ciego unilateral, no aleatorizado, abierto	Mejoría temblor > bradicinesia
Bassi 1986	Orfenadrina	III	20	De casos y controles, no aleatorizado, Orfenadrina monoterapia vs. combinado con levodopa	Mejoría global motora y depresión. Tendencia al empeoramiento de la memoria



central, que puede dar lugar a síndromes confusionales agudos, alteraciones de la memoria, alucinaciones y sedación, especialmente en ancianos y pacientes con deterioro cognitivo (24-26).

En un estudio anatomopatológico, Perry et al. (27) examinaron 120 casos de pacientes con EP y cuantificaron los marcadores histológicos de enfermedad de Alzheimer según el tipo y la duración de la exposición a fármacos anticolinérgicos. Se encontró una densidad 2,5 veces mayor de placas de amiloide y ovillos neurofibrilares en los pacientes que habían recibido anticolinérgicos que en los que no los habían recibido.

Recomendación

Los fármacos anticolinérgicos son clínicamente útiles en el tratamiento sintomático de la EP, tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos. Sin embargo, el balance beneficio/efectos secundarios es generalmente desfavorable (grado de recomendación B).

En la actualidad, los anticolinérgicos se consideran marginales en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson; no se recomienda su uso, salvo en casos excepcionales de temblor parkinsoniano intenso resistente a otros tratamientos (grado de recomendación C).

Bibliografía

1. Manyam BV. Ayurvedic approach to neurologic illness. In: Wintraub MI, ed. *Alternative medicine in neurologic illness*. Philadelphia: Mosby; 2000.
2. Lang AE, Blair RDG. Anticholinergic drugs and amantadine in the treatment of Parkinson's disease. In: Calne B, ed. *Handbook of experimental pharmacology*, Vol 88: *Drugs for treatment of Parkinson's disease*. Berlin - Heidelberg: Springer-Verlag; 1989.
3. Hughes RC, Polgar JG, Weightman D, Walton JN. Levodopa in parkinsonism: the effects of withdrawal of anticholinergic drugs. *Brit Med J* 1971;2:487-91.
4. Horrocks PM, Vicary DJ, Rees JE, Parkes JD, Marsden CD. Anticholinergic withdrawal and benzhexol treatment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36:936-41.
5. Goetz CG, Nausiedad PA, Weines PH, Klawans HL. Practical guidelines for drug holidays in Parkinsonian patients. *Neurology* 1981;31:641-2.
6. Duvoisin R. Cholinergic-anticholinergic antagonism in Parkinsonism. *Arch Neurol* 1967;17:124-36.

guía

7. Nashold BS. Cholinergic stimulation of globus pallidus in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1959;101:68.
8. Iivainen M. KR 339 in the treatment of Parkinsonian tremor. *Acta Neurol Scand* 1974;50:469-70.
9. Parkes JD, Baxter RC, Marsden CD, Rees J. Comparative trial of benzhexol, amantadine, and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:422-6.
10. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. A controlled study comparing trihexyphenidyl hydrochloride plus levodopa with placebo plus levodopa in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1974;24:912-9.
11. Tourtelotte WW, Potvin AR, Sydulko K, Hirsch SB, Gilden ER, Potvin JH, et al. Parkinson's disease: Cogentin with Sinemet, a better response. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982;6:51-5.
12. Cantello R, Riccio A, Gilli M, Delsedime M, Scarzella L, Aguggia M, et al. Bornaprine vs placebo in Parkinson disease: double-blind controlled cross-over trial in 30 patients. *Ital J Neurol Sci* 1986;7:139-43.
13. Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, Jordan N, Tidswell P, Sullivan EV. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. *Brain* 1992;115:1701-25.
14. Thomsen TR, Galpern WR, Asante A, Arenovich T, Fox SH. Ipratropium bromide spray as treatment for sialorrea in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:2268-73.
15. Kaplan HA, Machover S, Rabiner A. A study of the effectiveness of drug therapy in parkinsonism. *J Nerv Dis* 1954;119:398-411.
16. Strang RR. Experiences with cogentin in the treatment of Parkinsonism. *Acta Neurol Scand* 1965;41:413-8.
17. Strang RR. Clinical evaluation of biperiden in Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst* 1967;28:191-3.
18. Friedman JH, Koller WC, Lannon MC, Busenbark K, Swanson-Hyland E. Benzotropine versus clozapine for the treatment of tremor in Parkinson's disease. *Neurology* 1997;48:1077-81.
19. Strang RR. Kemadrin in the treatment of Parkinsonism: a double blind and one year follow-up study. *Curr Med Drugs* 1965;5:27-32.
20. Strang RR. Orphenadrine ("Disipal") in the treatment of Parkinsonism: a two year study of 150 patients. *Med J Aust* 1965;2:448-50.
21. Sancesario G, Cicardi MC, Fiermonte G, Giacomini P, Stanzione P. Effectiveness of bornaprine on parkinsonian tremor. *Ital J Neurol Sci* 1984;V:289-93.



22. Bassi S, Albizzati MG, Calloni E, Sbacchi M. Treatment of Parkinson's disease with orphenadrine alone and in combination with L-dopa. *Brit J Clin Pract* 1986;40:273-5.
23. Birket-Smith E. Abnormal involuntary movements in relation to anticholinergics and levodopa therapy. *Acta Neurol Scand* 1975;52:158-60.
24. Drachman DA. Memory and cognitive function in man: does the cholinergic system have a specific role? *Neurology* 1977;27:783-90.
25. Dubois B, Danze F, Pillon B, Cusimano G, Lhermitte F, Agid Y. Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987;22:26-30.
26. Sadeh M, Braham J, Modan M. Effects of anticholinergic drugs on memory in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1982;39:666-7.
27. Perry EK, Kilford L, Lees AJ, Burn DJ, Perry RH. Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol* 2003;54:235-8.

CAPÍTULO 8

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS I: ROPINIROL

L. Vela Desojo y M.J. Catalán

Introducción

El ropinirol es un agonista dopaminérgico no ergolínic, con alta afinidad por los receptores dopaminérgicos D2 y D3, nula o escasa sobre los receptores D1 y escasa sobre otros receptores no dopaminérgicos (1). Se une a receptores dopaminérgicos centrales y periféricos: su acción sobre los primeros media el alivio de síntomas parkinsonianos y se relaciona con la inducción de discinesias; la acción sobre los periféricos, por otra parte, se relaciona con las náuseas o la hipotensión ortostática.

Los ensayos clínicos realizados en la enfermedad de Parkinson (EP) han demostrado que el ropinirol es eficaz tanto en monoterapia como en terapia añadida a la levodopa. En estadios precoces de la enfermedad, el ropinirol hace posible retrasar la introducción de la levodopa y disminuir la aparición de discinesias. En fases más avanzadas, el ropinirol permite reducir la dosis de levodopa y aliviar las fluctuaciones motoras.

Farmacocinética

Existen dos formulaciones del ropinirol: la formulación de liberación inmediata (de ahora en adelante, ropinirol), con posología de varias tomas al día, y el ropinirol de liberación prolongada, desarrollado con el objetivo de conseguir una liberación sostenida del fármaco que permita su administración una vez al día. Esta presentación ya está comercializada en España.

La farmacocinética del ropinirol está sujeta a una alta variabilidad individual. Tras la administración oral, el fármaco se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanza en aproximadamente 1,5 horas (0,5-4 h). Se metaboliza en el hígado por la vía del citocromo P450 y da lugar a metabolitos inactivos. Menos del 5-10% del fármaco se excreta por la orina. La vida media de eliminación es de 5,8 horas (2-10 h), lo que se asocia a fluctuaciones de la concentración plasmática del fármaco a lo largo del día (2).

guía

Diversos estudios (3) confirman que el ropinirol de liberación prolongada proporciona una liberación continua con un perfil farmacocinético más estable y, por tanto, con menos fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas. Los pacientes pueden cambiar de una formulación a otra sin transición. Los alimentos no modifican de forma significativa la absorción del ropinirol de liberación prolongada y su farmacocinética es lineal.

Recomendación

El ropinirol de liberación prolongada proporciona una liberación continua de ropinirol; esto facilita un perfil farmacocinético más estable y con menos fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas (grado de recomendación B).

EL ropinirol en la enfermedad de Parkinson inicial

Se han llevado a cabo varios ensayos clínicos para estudiar la eficacia y la seguridad del ropinirol frente a placebo en pacientes con EP inicial (4, 5). El Ropinirole Study Group (6) llevó a cabo un ensayo de estas características durante seis meses, en el que las variables de eficacia principales fueron la mejoría en la puntuación de la subescala III de la UPDRS (UPDRS III), el porcentaje de respondedores (se consideró respondedor si había una mejoría de más del 30% en UPDRS III respecto de la puntuación inicial), el porcentaje de pacientes con una puntuación de 1 ó 2 en la impresión clínica global (ICG) y el de pacientes que requirieron la introducción de levodopa. Se incorporaron 241 pacientes, de los cuales 116 recibieron tratamiento con ropinirol, y 125, placebo. La dosis media utilizada de ropinirol fue de $15,7 \pm 8,3$ mg/día. Hubo una mejoría significativa en la puntuación de la UPDRS III y en el porcentaje de pacientes que obtuvieron 1 ó 2 en la ICG. A los seis meses de tratamiento solo el 11% de los pacientes tratados con ropinirol requirió levodopa, frente al 29% de los tratados con placebo.

Este estudio se extendió hasta completar un año con el objetivo principal de valorar el porcentaje de pacientes que no necesitaban la introducción de la levodopa (5). Se incluyeron 147 pacientes (70 en el grupo de ropinirol y 77 en el de placebo), de los cuales 65 y 69, respectivamente, completaron el estudio. La dosis media utilizada de ropinirol a los 12 meses fue de $17,9 \pm 7,0$ mg/día. El porcentaje de pacientes que continuaban a los 12 meses en monoterapia fue



el doble en el grupo de ropinirol que en el de placebo. La media de la puntuación de la UPDRS III se mantuvo más baja en el grupo tratado con ropinirol y un mayor porcentaje de estos pacientes puntuó 1 ó 2 en la ICG.

La eficacia del ropinirol frente a la levodopa se evaluó en el análisis intermedio que tuvo lugar a los seis meses de tratamiento (7) en un ensayo a cinco años y doble ciego diseñado para comparar el riesgo de discinesias en ambos grupos (8). En dicho estudio se incluyeron 268 pacientes, 179 de los cuales recibieron tratamiento con ropinirol. La variable principal de eficacia fue el porcentaje de mejoría de la UPDRS III. Otras variables de eficacia fueron el porcentaje de pacientes que mejoraron más de un 30%, la mejoría de la ICG y la utilización de levodopa como medicación de rescate. A los seis meses, el 88,4% de los pacientes había completado el estudio. El análisis de los datos demostró que la levodopa (dosis media de 464 mg/d) era superior al ropinirol (dosis media de 9,7 mg/día) en cuanto al porcentaje de mejoría de la UPDRS III y en el porcentaje de respondedores. La mejoría en la ICG fue similar en ambos grupos en estadios iniciales de la enfermedad (1 y 2 de Hoehn y Yahr), pero superior en estadios más avanzados. El 4% de los tratados con ropinirol necesitó rescate con levodopa, frente al 1% de los tratados con levodopa. Un total de 85 pacientes en tratamiento con ropinirol (47%) y 47 pacientes tratados con levodopa (51%) completaron el estudio. En el análisis a cinco años (8), la dosis media de ropinirol fue de $16,5 \pm 6,6$ mg (más 427 ± 221 mg de levodopa en los pacientes que la requirieron). La dosis media de levodopa fue de 753 ± 398 mg. La puntuación media de la UPDRS II empeoró más en el grupo de ropinirol que en el de levodopa, y los pacientes del grupo de levodopa mejoraron significativamente más en la puntuación media de la UPDRS III.

Un reducido número de pacientes (42 del grupo de ropinirol y 27 del de levodopa) fueron seguidos de forma abierta durante cinco años más (9). Completaron el estudio 28 y 20 pacientes, respectivamente. La muestra era similar en ambos grupos, aunque los pacientes eran de menor edad, tenían menor grado de afectación y presentaban menos duración de la enfermedad que la media de los pacientes inicialmente incluidos. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en ninguno de los parámetros de eficacia analizados.

El estudio REAL-PET (10), cuyo objetivo principal era conocer el porcentaje medio de reducción de la captación de ^{18}F -dopa en el putamen (medida por la constante Ki) en pacientes tratados con ropinirol frente a pacientes tratados con

guía

levodopa, también demostró que la situación motora de los pacientes tratados con este segundo fármaco era significativamente mejor que la de los tratados con ropinirol. Se incorporaron al estudio 186 pacientes, 68 de los cuales completaron el tratamiento en el grupo de ropinirol y 59 en el de levodopa. El ensayo, aleatorizado y doble ciego, tuvo una duración de dos años. Las dosis medias de ropinirol fueron de $9 \pm 6,28$ mg/día a los 12 meses y $12,2 \pm 6,05$ mg/día a los dos años. Las dosis de levodopa fueron de $458,8 \pm 161,21$ mg y $558,7 \pm 180,23$ mg, respectivamente. Un total de 15 pacientes del grupo de ropinirol y 7 del grupo de levodopa requirieron levodopa. No hubo diferencias significativas en la mejoría de la ICG. El estudio mediante tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -dopa mostró que había una menor disminución de la captación media en el grupo de ropinirol que en el grupo tratado con levodopa. Para los autores del trabajo, estos resultados demuestran que existe una menor pérdida de la capacidad de almacenar levodopa en el grupo tratado con ropinirol.

Recomendación

El ropinirol es eficaz en la EP inicial en monoterapia y permite retrasar la administración de levodopa (grado de recomendación A).

El ropinirol frente a otros agonistas dopaminérgicos

Korzyn et al. (11) compararon la eficacia del ropinirol con la de la bromocriptina en un estudio doble ciego, aleatorizado y de grupos paralelos con 335 pacientes. La duración del estudio fue de tres años, pero se llevó a cabo un análisis de eficacia a los seis meses (12). Los dos grupos presentaron una mejoría significativa en las subescalas II y III de la UPDRS en las primeras doce semanas, que se mantuvo a lo largo del estudio. En el análisis intermedio, el ropinirol demostró ser significativamente superior a la bromocriptina en aquellos pacientes que no recibían tratamiento concomitante con selegilina. Si se comparaban todos los pacientes, la respuesta era similar en ambos grupos. Los resultados a tres años mostraron que el ropinirol producía una mejoría funcional significativamente mayor que la bromocriptina y que ambos fármacos podrían retrasar la introducción de la levodopa hasta tres años. En este estudio, la dosis media de ropinirol fue de 8,3 mg/d a los seis meses y de 12 mg/día a los tres años, y la de bromocriptina, de 16,8 y 24 mg/día, respectivamente.



El ropinirol se ha comparado con la rotigotina transdérmica en parches y con placebo en un estudio aleatorizado, doble ciego y con doble enmascaramiento de 45 semanas de duración (13). Se incluyeron 561 pacientes: 215 en el grupo de la rotigotina, 228 en el del ropinirol y 118 en el del placebo. La variable principal de eficacia fue el porcentaje de respondedores (mejoría igual o mayor del 20% en las subescalas II y III de la UPDRS). En comparación con el placebo, tanto el ropinirol como la rotigotina presentaron un mayor número de respondedores y mejoraron de forma significativa la suma de las subescalas II y III de la UPDRS. La mejoría fue mayor en el grupo del ropinirol, pero esta diferencia desapareció cuando se analizaron los pacientes con dosis de ropinirol inferiores a 12 mg. El 92% de los pacientes con rotigotina alcanzó la máxima dosis permitida de 8 mg/día. La dosis media de ropinirol fue de 14,1 mg/día (el 26% de los pacientes alcanzó la máxima dosis permitida de 24 mg/día).

Recomendación

El ropinirol tiene una eficacia similar a la bromocriptina en pacientes con EP en estadios iniciales (grado de recomendación A).

El ropinirol tiene una eficacia similar a la rotigotina en parche en estudios de no inferioridad (grado de recomendación A).

Seguridad

Todos los estudios muestran que el ropinirol se tolera generalmente bien en monoterapia. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, mareos y somnolencia. Los síntomas neuropsiquiátricos como confusión o alucinaciones son en general poco frecuentes. Si se compara con el placebo, los efectos secundarios son mayores en el grupo del ropinirol (5, 6). Cuando el ropinirol se compara con la levodopa, la incidencia de efectos adversos es similar. Tampoco es significativamente diferente la incidencia de síntomas neuropsiquiátricos entre los dos grupos (7, 8). La presencia de deterioro de fin de dosis fue mayor en pacientes tratados con levodopa y la imitación de la marcha lo fue en el grupo del ropinirol. En el estudio REAL-PET (10), los efectos secundarios más frecuentes en el grupo del ropinirol fueron las náuseas y la somnolencia.

No hay diferencias significativas entre el ropinirol y la bromocriptina en la incidencia de efectos adversos. La incidencia de discinesias también es similar (11).

guía

En el estudio comparativo entre la rotigotina y el ropinirol, los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos, salvo las náuseas, que fueron mayores en el grupo del ropinirol, y las reacciones cutáneas en el lugar de aplicación del parche en el grupo de la rotigotina (13).

Discinesias

El estudio llevado a cabo para evaluar la aparición de discinesias en pacientes con EP inicial tratados con ropinirol o con levodopa demostró que la incidencia de discinesias era significativamente menor en el grupo tratado inicialmente con ropinirol. Esta diferencia ya era manifiesta a los seis meses de tratamiento (7), se acentuaba a los cinco años (8) y permanecía a los diez años del comienzo del tratamiento. La probabilidad de permanecer sin discinesias a los cinco años fue 2,82 veces menor en el grupo del ropinirol. El porcentaje de discinesias discapacitantes fue también significativamente mayor en el grupo de la levodopa. Sin embargo, en un análisis post hoc de este estudio se compararon los datos de los pacientes que habían comenzado con ropinirol y a los que se les había añadido levodopa con los de los pacientes del grupo de levodopa, y no se encontraron diferencias significativas en la probabilidad de desarrollar discinesias entre ambos grupos (14).

El estudio REAL-PET también mostró una incidencia de discinesias significativamente menor en el grupo de ropinirol, y de presentación más tardía (10).

Recomendación

La incidencia de discinesias hasta los cinco años es significativamente menor en los pacientes tratados con ropinirol que en los tratados con levodopa (grado de recomendación A).

Estudios con ropinirol de liberación prolongada

Recientemente se ha publicado un estudio de no inferioridad en el que se comparan las dos formulaciones de ropinirol, de liberación prolongada y de liberación inmediata, en pacientes con EP inicial (15). Posteriormente, se ha publicado un estudio comparativo de la farmacocinética de ambos compuestos (16).



El primer trabajo fue un estudio doble ciego, aleatorizado, cruzado, con doble enmascaramiento, cuya variable principal de eficacia fue el cambio en la puntuación de la UPDRS III entre la situación inicial y el final del estudio (a las 36 semanas). Se incluyeron 161 pacientes distribuidos en dos grupos: ropinirol de liberación inmediata y de liberación prolongada. Ambas formulaciones de ropinirol fueron eficaces para mejorar los síntomas motores. El cambio de formulación de un día para otro no modificó la situación motora de los pacientes. La disminución de la puntuación de la UPDRS III hasta el final del periodo de ajuste de la dosis fue discretamente superior en el grupo que recibió ropinirol de liberación prolongada. Los efectos secundarios más frecuentes en el estudio fueron náuseas, somnolencia, mareo, cefalea y estreñimiento. La proporción de pacientes que abandonaron el ensayo por efectos adversos fue similar en ambos grupos (15). El estudio sobre farmacocinética asociado mostró de nuevo unas concentraciones más estables con la formulación de liberación prolongada que con el ropinirol convencional.

Recomendación

El ropinirol de liberación prolongada no es menos eficaz que el ropinirol de liberación inmediata en la EP y los efectos adversos son similares (grado de recomendación A).

El ropinirol en la enfermedad de Parkinson avanzada

No hay consenso en la literatura en cuanto a la incidencia, la frecuencia y el riesgo de complicaciones motoras tras el tratamiento crónico con levodopa. En un metaanálisis de estudios prospectivos se observó que el riesgo de discinesias y fluctuaciones a los 4-6 años era de un 40% (17, 18). La edad de comienzo de la enfermedad tiene una repercusión importante, sobre todo en el inicio temprano de las discinesias, que aparecen hasta en un 94% de los pacientes (18).

La eficacia del ropinirol en pacientes con EP avanzada que estaban recibiendo levodopa está bien documentada (19, 20). Ya sea en monoterapia o como complemento del tratamiento con levodopa, es importante administrar una dosis suficiente de ropinirol en función de la sensibilidad y la tolerabilidad individuales. Es frecuente observar una posología insuficiente cuando se califica a los pacientes como resistentes al tratamiento.

El ropinirol se ha ensayado, en politerapia, asociado a la levodopa en el tratamiento de las fluctuaciones motoras de la EP. La Tabla 1 muestra un resumen de los datos más importantes de los estudios prospectivos, doble ciego y aleatorizados publicados. Un primer estudio de Rascol et al. tiene como variable principal la mejoría observada en los diarios de los pacientes. En este estudio se evalúa la eficacia y la seguridad del fármaco, por lo que no se modifica la dosis de levodopa a lo largo del seguimiento (20).

TABLA 1. Estudios en pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras sin control óptimo (prospectivos, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo)

	Rascol O, 1996	Lieberman A, 1998	Mizuno Y et al., 2007
Nº de pacientes inicio/final	46/35	149/109	243/194
Duración	12 semanas	26 semanas	16 semanas
Dosis media de ropinirol, mg/d (DS)	NC	NC	7,12 (2,88)
Reducción total en la UPDRS*	NE	NE	-9,5 (-4,5)
Reducción en la UPDRS II*	NE	NE	-2,7 (-1,0)
Reducción en la UPDRS III*	NE	NE	NC
Reducción de la dosis de levodopa*	NC	35% (13%)**	No (por diseño)
Reducción del tiempo <i>off</i> * ≥ 20%	91,3% (65,2%)	35% (13%)**	58,7% (38,6%)
CGI	78% (35%)	58,5% (32,1%)	55,0% (28,3%)
Frecuencia de abandonos	8,7% (39,1%)	28,4% (54,3%)	19,0% (21,3%) NS
Efectos adversos	91% (78%) NS	15,8 (16,7) NS	84% (65%) NS

CGI: escala de impresión clínica global; NS: no significativo; NC: no consta; NE: no evaluado;

* Reducción media

** Magnitud de reducción mayor para el grupo de estudio ($p < 0,05$)

Variable principal en negrita

El estudio de Lieberman incluye un mayor número de pacientes, pero distribuye cada grupo en una proporción 2:1 (95 pacientes con ropinirol frente a 54 con placebo). Las variables principales fueron la reducción diaria igual o superior al 20% de la duración del *off* y la dosis de levodopa. La dosis estable de ropinirol osci-



ló entre 9 y 24 mg/día. El grupo con ropinirol no solo manifestó de forma significativa una mejoría en ambos aspectos (reducción en la duración del *off* y la dosis de levodopa), sino que también fue significativamente mayor la magnitud de ambos (reducción media de levodopa de 242 mg/día en el grupo de ropinirol frente a 51 mg/d en el grupo de placebo). Las discinesias fueron el evento adverso más frecuente en el grupo tratado con ropinirol, más aún durante la fase de dosis fija en la que el diseño no permitía modificar la dosis de levodopa (19). El pequeño número de pacientes en estos estudios, así como la corta o media duración del tratamiento, hacen que estas conclusiones solo puedan evaluarse con precaución (21).

Recomendación

El ropinirol es eficaz en el tratamiento de la EP avanzada asociada a fluctuaciones motoras (grado de recomendación A).

El ropinirol frente a otros agonistas dopaminérgicos

Faltan estudios de comparación directa entre agonistas dopaminérgicos en monoterapia, y sigue siendo dudosa la trascendencia clínica de las diferencias descritas entre la bromocriptina y el ropinirol (11, 12), especialmente por desconocerse la dosis equivalente exacta entre los dos fármacos.

Los estudios prospectivos, controlados y aleatorizados, en los que se ha comparado ropinirol y bromocriptina en pacientes con enfermedad avanzada y fluctuaciones motoras no han demostrado diferencias en eficacia y seguridad cuando la comparación se ha realizado asociándolos a tratamiento con levodopa. Dos estudios han comparado el ropinirol y la bromocriptina en pacientes con EP avanzada. El primero, de 16 semanas de duración, utilizó dosis bajas de ropinirol (9 mg/día) y bromocriptina (17,5 y 22,5 mg/día). La reducción en la dosis de levodopa fue mayor en el grupo con ropinirol, con una diferencia que alcanzaba significación estadística (reducción del 54,1% en el grupo del ropinirol frente al 28,2% en el grupo de la bromocriptina). El resto de medidas comparadas no mostró diferencias significativas entre grupos (22).

El otro estudio tuvo una duración más prolongada (25 semanas) y en él se usó ropinirol hasta una dosis de 24 mg/día. No se encontraron diferencias significativas entre ambos agonistas dopaminérgicos en la reducción de la duración del

guía

tiempo *off*, la incidencia de discinesias, la mejoría en las actividades de la vida diaria ni la reducción de la dosis diaria de levodopa. Tampoco hubo diferencias significativas en los abandonos del tratamiento ni en la frecuencia y tipo de efectos secundarios, salvo una menor incidencia de náuseas con el ropinirol (23). En pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada y complicaciones motoras, el ropinirol y la bromocriptina parecen tener efectos similares en cuanto a la reducción del tiempo *off* y la dosis de levodopa, sin incrementar los efectos adversos como las discinesias (24).

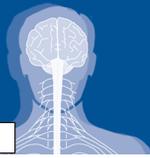
Recomendación

El ropinirol tiene una eficacia similar a la de la bromocriptina en pacientes en estadios avanzados de la EP (grado de recomendación A).

Estudios con ropinirol de liberación prolongada

Pahwa et al. (25) realizaron un estudio de 24 semanas de duración, prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado en pacientes con EP avanzada y con fluctuaciones motoras e insuficiente control farmacológico con levodopa. Compararon el ropinirol de liberación prolongada con un placebo, y se demostró una clara eficacia de este fármaco en la reducción del tiempo en *off* (2,1 horas frente 0,3 horas) y la dosis media diaria de levodopa (278 mg frente a 164 mg). La proporción de pacientes que alcanzaron ambos objetivos, reducción del tiempo *off* y reducción de la dosis de levodopa mayor o igual al 20%, fue significativamente mayor en el grupo que recibió ropinirol de liberación prolongada (52% frente a 20%). Entre los pacientes que requirieron una reducción de levodopa, la probabilidad de precisar un nuevo incremento tras dicha reducción fue cinco veces mayor en el grupo del placebo.

Los efectos secundarios que conllevaron un abandono del estudio aparecieron en un 5% de los pacientes, sin diferencias entre ambos grupos. Los efectos adversos más frecuentes en el grupo del ropinirol de liberación prolongada fueron discinesias (13%) y náuseas (11%). Aparecieron durante las primeras cuatro semanas de estudio, correspondientes a la fase de incremento gradual de dosis, y desaparecieron al reducir la levodopa (25).



Cabe esperar varias ventajas de esta formulación de liberación prolongada. La absorción continua, con concentraciones plasmáticas más estables, facilitará una estimulación dopaminérgica estriatal más continua. La mayor simplicidad de administración en una sola dosis diaria puede conseguir un mejor cumplimiento, con menos efectos indeseables.

Recomendación

El ropinirol de liberación prolongada es significativamente más eficaz que el placebo en pacientes con estadios avanzados de EP cuando se utiliza asociado a la levodopa (grado de recomendación A).

Conclusión

Son pocos los estudios bien diseñados que han documentado la eficacia del ropinirol asociado a la levodopa en pacientes con EP avanzada y fluctuaciones motoras. Sería deseable disponer de estudios más prolongados en este grupo de pacientes.

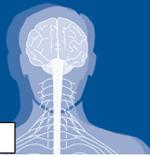
La nueva aportación del ropinirol de liberación prolongada ayudará previsiblemente en la práctica clínica a lograr un mejor cumplimiento y ajuste de la dosis de este eficaz agonista dopaminérgico.

Bibliografía

1. Jost WJ, Angersbach D. Ropinirole, a non-ergoline dopamine agonist. *CNS Drugs Rev* 2005;11:253-72.
2. Kaye CM, Nicholls B. Clinical pharmacokinetics of ropinirole. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:243-53.
3. Tompson DJ, Vearer D. Steady-state pharmacokinetic properties of a 24 hour prolonged-release formulation of ropinirole: Results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. *Clin Ther* 2007;29:2654-66.
4. Brooks DJ, Abbott RJ, Lees AJ, Martignoni E, Philcox DV, Rascol O, et al. A placebo-controlled evaluation of ropinirole, a novel D2 agonist, as sole dopaminergic therapy in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:101-7.
5. Sethi KD, O'Brien CF, Hammerstad JP, Adler CH, Davis TL, Taylor RL, et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. A 12 months experience. *Arch Neurol* 1998;55:1211-6.

guía

6. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:393-9.
7. Rascol O, Brooks DJ, Brunt ER, Korczyn AD, Poewe WH, Stocchi F, et al. Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: A 6-months interim report of a 5-year levodopa-controlled study. *Mov Disord* 1998;13:39-45.
8. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med* 2000;342:1484-91.
9. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirol or levodopa. *Mov Disord* 2007;22:2409-17.
10. Whone AL, Watts R, Stoessl AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET Study. *Ann Neurol* 2003;54:93-101.
11. Korczyn AD, Brunt ER, Larsen JP, Nagy Z, Poewe WH, Ruggieri S. A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease. *Neurology* 1999;53:364-70.
12. Korczyn AD, Brooks DJ, Brunt ER, et al. Ropinirole versus bromocriptine in the treatment of early Parkinson's disease: A 6-month interim report of a 3-year study. *Mov Disord* 1998;13:46-51.
13. Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, et al. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: A randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 2007;22:2398-404.
14. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. Development of dyskinesias in a 5 year trial of ropinirole and L-dopa. *Mov Disord* 2003;21:1844-50.
15. Stocchi F, Hersh BP, Scott BL, Nausieda PA, Giorgi L. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2883-95.
16. Tompson D, Stocchi F. Relationship between Unified Parkinson's disease rating scale total motor score and systemic exposure of ropinirole 24-hour prolonged release in patients with early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13(Suppl 1):S109.
17. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001;16:448-58.



18. Schrag A, et al. Young-onset Parkinson's disease revisited--clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord* 1998;13:885-94.
19. Lieberman A, et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group. *Neurology* 1998;51:1057-62.
20. Rascol O, et al. Ropinirole in the treatment of levodopa-induced motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:234-45.
21. Clarke CE, Deane KH. Ropinirole for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001516.
22. Im JH, et al. Ropinirole as an adjunct to levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a 16-week bromocriptine controlled study. *J Neurol* 2003;250:90-6.
23. Brunt ER, et al. A six-month multicentre, double-blind, bromocriptine-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-dopa. *J Neural Transm* 2002;109:489-502.
24. Clarke CE, Deane KH. Ropinirole versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001517.
25. Pahwa R, et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2007;68:1108-15.

CAPÍTULO 9

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS II: PRAMIPEXOL

F. Vivancos y F. Grandas

Objetivo

Llevamos a cabo una revisión bibliográfica de la eficacia y la seguridad del agonista dopaminérgico pramipexol en la enfermedad de Parkinson.

Características farmacológicas

El pramipexol es un agonista dopaminérgico no ergolínic con una acción relativamente selectiva sobre los receptores dopaminérgicos, especialmente sobre el subtipo D3 (1). Posee además baja afinidad por los receptores α -adrenérgicos, pero su interacción con otros receptores es prácticamente indetectable.

El pramipexol actúa sobre los receptores dopaminérgicos presinápticos (autorreceptores), y así lo demuestran su capacidad para abolir las descargas de neuronas dopaminérgicas de la pars compacta de la sustancia negra y del área tegmental ventral de ratas (1), o la disminución de las concentraciones extracelulares de dopamina y sus metabolitos ocasionada por su administración (2). Sin embargo, su eficacia antiparkinsoniana está relacionada con su capacidad para estimular los receptores dopaminérgicos postsinápticos.

En humanos, el pramipexol tiene una excelente biodisponibilidad (> 90%) cuando se administra por vía oral, y alcanza su concentración máxima al cabo de 1,5-2 horas. Menos del 20% del pramipexol se liga a las proteínas plasmáticas, y presenta una farmacocinética lineal con dosis de hasta 4,5 mg/d (sal de pramipexol). Su vida media plasmática es de unas 12 horas. Se excreta fundamentalmente por vía renal, en su mayor parte sin metabolizar (75%), a través del sistema de transporte catiónico de los túbulos renales (3).

En ratas con lesión unilateral de la vía nigroestriada por 6-hidroxidopamina, la administración de pramipexol da lugar a una conducta rotatoria contralateral similar a la inducida por la apomorfina (4). También revierte la acinesia provocada por reserpina en ratones (5) y la catalepsia inducida por haloperidol en ratas (6).

guía

La administración intramuscular de pramipexol en dosis de 0,03 a 0,1 mg/kg revierte el parkinsonismo bilateral causado por MPTP en monos Rhesus (4). Un resultado similar se produce en macacos hemiparkinsonizados por lesiones unilaterales con MPTP (7).

Estudios clínicos en la enfermedad de Parkinson inicial

El primer trabajo digno de mención data de 1995. Hubble et al., en un estudio doble ciego comparativo frente a placebo, evaluaron la eficacia del pramipexol en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial que no habían recibido levodopa (8). Se incluyeron 55 enfermos, la dosis ascendió hasta 4,5 mg/d (sal), repartida en tres administraciones diarias, y se mantuvo durante nueve semanas. Se observó una reducción significativa de la subescala II (actividades de la vida diaria) de la UPDRS (escala unificada de incapacidad de la enfermedad de Parkinson) en el grupo de pacientes tratados con pramipexol ($p = 0,002$). Este grupo también experimentó una reducción de la subescala III (examen motor) de la UPDRS, pero la diferencia con el grupo de pacientes tratados con placebo no llegó a ser estadísticamente significativa. Los efectos secundarios observados en el grupo tratado con pramipexol fueron similares a los producidos por otros agonistas dopaminérgicos.

Posteriormente se llevó a cabo un estudio de dosis-respuesta, multicéntrico y doble ciego en el que se distribuyeron de forma aleatoria y en grupos paralelos 264 pacientes, los cuales recibieron dosis de pramipexol de 1,5 mg/d ($n = 54$), 3 mg/d ($n = 50$), 4,5 mg/d ($n = 54$), 6 mg/d ($n = 55$) o placebo ($n = 51$) (9). Se incluyó a pacientes que no precisaban levodopa ni habían sido tratados con agonistas dopaminérgicos, y la duración total del estudio fue de diez semanas. En los resultados se observó una mejoría de aproximadamente el 20% en la UPDRS en relación con la situación inicial en todos los grupos de pacientes tratados con pramipexol ($p < 0,005$ para cada comparación con el placebo). La reducción en la puntuación de la escala fue similar con todas las dosis utilizadas, si bien la dosis de 6 mg/d fue peor tolerada, con una mayor frecuencia de efectos secundarios, sobre todo somnolencia, en este grupo.

Shannon et al. realizaron un estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron 335 pacientes con enfermedad de Parkinson ini-



cial, en estadios I, II y III de Hoehn y Yahr, que no habían sido tratados con levodopa (10). Se administró pramipexol en dosis ascendentes hasta un máximo de 4,5 mg/d, y la dosis alcanzada se mantuvo durante 24 semanas. En esta fase de mantenimiento, la dosis media fue de 3,8 mg/d. El grupo tratado con pramipexol ($n = 164$) experimentó una reducción significativa en las subescalas II y III de la UPDRS ($p \leq 0,0001$) en comparación con el grupo tratado con placebo ($n = 171$). La mejoría, evaluada con estos parámetros de eficacia, comenzó a observarse con las dosis de 1,5 mg/d y se mantuvo a lo largo del estudio. Los efectos adversos observados más frecuentemente en el grupo tratado con pramipexol fueron náuseas, insomnio, estreñimiento, somnolencia y alucinaciones visuales.

En otro estudio con participación de un número reducido de pacientes con enfermedad de Parkinson inicial, el pramipexol se pudo mantener en monoterapia durante 3,5 años en el 85% de los casos (11).

El Parkinson Study Group llevó a cabo un estudio multicéntrico en EE UU y Canadá, doble ciego y comparativo entre el pramipexol y la levodopa en la enfermedad de Parkinson de inicio (12). Participaron 301 enfermos, distribuidos de forma aleatoria en una proporción 1:1, y la duración del seguimiento clínico fue de dos años. Podía añadirse levodopa en ambos grupos de tratamiento si era necesario. Los pacientes tratados con pramipexol mejoraron como promedio 3,4 puntos en la UPDRS, mientras que los tratados con levodopa lo hicieron en 7,3 puntos ($p < 0,001$). En las actividades de la vida diaria, los pacientes con pramipexol mejoraron un promedio de 1,1 puntos, y los tratados con levodopa, 2,2 puntos ($p = 0,001$). También se apreció una mayor mejoría en el grupo tratado con levodopa en las escalas PDQUALIF y EuroQol. El grupo tratado con pramipexol experimentó un porcentaje menor de complicaciones motoras en general (28% frente a 51% en el grupo tratado con levodopa) y, en particular, de discinesias (10% frente a 31%) al cabo de dos años de tratamiento. El 32% de los pacientes de este grupo continuaba en monoterapia con este fármaco al finalizar el estudio. Este colectivo fue también el que sufrió más efectos secundarios, entre los que se incluían somnolencia ($p = 0,003$), alucinaciones ($p = 0,03$) y edema periférico ($p = 0,002$).

Los datos de este estudio del Parkinson Study Group se volvieron a publicar al cabo de cuatro años de seguimiento (13). El 24,5% de los pacientes en el grupo tratado con pramipexol presentó discinesias, frente al 54% en el grupo de levo-

guía

dopa ($p < 0,001$), y en el 47% de los primeros aparecieron fluctuaciones motoras del tipo de deterioros de fin de dosis, mientras que dichas manifestaciones estuvieron presentes en el 62,7% de los pacientes del segundo grupo ($p = 0,02$). Sin embargo, el bloqueo de la marcha apareció con mayor frecuencia en el grupo tratado con pramipexol (37,1% frente a 25,3%; $p = 0,01$). No hubo diferencias en las escalas de calidad de vida entre ambos grupos, aunque los efectos secundarios fueron más frecuentes en el grupo tratado con pramipexol (somnia, $p = 0,005$; edema, $p < 0,001$).

Finalmente, en un subgrupo de pacientes de este ensayo se llevó a cabo un estudio evolutivo utilizando SPECT cerebral con ^{123}I -CIT (pramipexol, $n = 42$; levodopa, $n = 40$) (14). Se observó una menor reducción de la captación estriatal del trazador en los pacientes tratados con pramipexol (16% frente al 25% al cabo de 46 meses, $p = 0,01$). No obstante, los resultados de este trabajo son difíciles de interpretar, ya que el transportador de dopamina puede verse modificado por el tratamiento previo con fármacos antiparkinsonianos (15).

Recomendación

El pramipexol es efectivo en la mejora de los síntomas motores y las actividades de la vida diaria en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial que requieren terapia dopaminérgica (grado de recomendación A).

En pacientes con enfermedad de Parkinson de inicio, el tratamiento con pramipexol se asocia a un menor porcentaje de complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias), si bien la levodopa es más eficaz en el control de los síntomas motores (grado de recomendación A).

El pramipexol en la enfermedad de Parkinson avanzada

Los fármacos agonistas dopaminérgicos se han empleado con éxito en el tratamiento de las complicaciones motoras que aparecen en la EP avanzada, y sus beneficios se han documentado suficientemente.

El pramipexol, como se comentó anteriormente, es un derivado benzotiazólico con actividad selectiva agonista de los receptores dopaminérgicos D2 y D3 que ya mostró su eficacia en animales de experimentación. Aunque se atribuye a Albani et al. (16) el primer estudio de dosis-respuesta con pramipexol, en reali-



dad fue el grupo de Molho et al., en 1995, el primero en publicar un estudio en pacientes con EP avanzada. En este trabajo se incluyeron 24 pacientes con EP y fluctuaciones motoras que fueron tratados en un ensayo prospectivo de 11 semanas, simple ciego, con grupo paralelo de placebo (17). El grupo tratado con pramipexol mostró una mejoría significativa en la reducción del tiempo *off* además de una disminución del 30% en las necesidades diarias de levodopa ($p < 0,05$). Por el contrario, no se encontraron mejorías significativas en las medidas del tiempo *on* y *off* en los diarios de los pacientes, así como tampoco en las medidas secundarias analizadas, probablemente debido a que la población del estudio fue muy pequeña. Por otro lado, el pramipexol fue bien tolerado y los efectos secundarios registrados, entre los que se observó una mayor tasa de discinesias, fueron los propios de otros agonistas dopaminérgicos.

Un estudio publicado por Guttman et al. en 1997 también demuestra que el pramipexol puede utilizarse en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada (18). Este es un estudio doble ciego, aleatorizado y multicéntrico diseñado para comparar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del pramipexol frente a un placebo en pacientes tratados con levodopa y que presentan fluctuaciones motoras. También se estableció un grupo de tratamiento con bromocriptina. En este trabajo fueron incluidos 247 pacientes con fenómenos *wearing off* y en estadios II, III y IV de Hoehn y Yahr. Los resultados del estudio muestran que la UPDRS II mejoró un 26% en los pacientes tratados con pramipexol ($p = 0,0002$) y un 14% en los que recibieron bromocriptina ($p = 0,02$), frente al placebo (4,8%). En el caso de la UPDRS III se constatan mejoras del 34% con pramipexol ($p = 0,0006$) y del 23% con bromocriptina ($p = 0,01$). No se encontraron grandes diferencias en cuanto a efectos secundarios, salvo una mayor tasa de náuseas y discinesias en los grupos de tratamiento frente al placebo (20% con pramipexol y 20% con bromocriptina). Por otro lado, al valorar las modificaciones CGI, la eficacia entre los grupos activos fue favorable al pramipexol ($p = 0,056$). Para los puntos secundarios del análisis (UPDRS I y IV) y otros aspectos no se encontraron diferencias relevantes, aunque sí se observó una significativa reducción del tiempo *off* con relación al placebo y un incremento del tiempo *on* de aproximadamente 2,5 horas.

Estos resultados son similares a los del trabajo llevado a cabo por Lieberman y el Grupo de Estudio de Pramipexol (19). Se trata de otro gran estudio con este fármaco, doble ciego y controlado en la enfermedad de Parkinson avanzada.

guía

Ambos trabajos, este y el de Guttman, muestran cambios significativos con respecto al placebo, pero mientras que en el estudio de Guttman aparecen grandes diferencias en cuanto a la UPDRS y las actividades de la vida diaria (27%), en el de Lieberman la mejoría solo fue del 22%. También las puntuaciones motoras de la UPDRS mejoraron un 35% en el trabajo de Guttman, y únicamente el 25% en el de Lieberman.

En un estudio realizado por Wermuth en 1997 se incluyó a 69 pacientes con EP avanzada tratados con levodopa y que además presentaban discinesias, fluctuaciones *on-off*, distonía, acinesia matutina o fenómeno de deterioro de fin de dosis (20). De ellos, 33 recibieron placebo, y 36 pramipexol. La dosis se incrementó progresivamente durante siete semanas, hasta la dosis máxima tolerada o 5 mg al día. La puntuación total en la UPDRS fue significativamente mejor en el grupo tratado con pramipexol que en el que recibió el placebo ($p = 0,0184$). Por otra parte, al final de la fase de mantenimiento, la reducción en la dosis de levodopa requerida fue de 150,7 mg en el grupo del pramipexol y de 10,6 mg en el grupo del placebo. También se obtuvo una reducción del tiempo *off* desde el 36% hasta el 26%, aunque no se encontraron cambios en la escala de discinesias. Los efectos adversos más frecuentes ($> 10\%$) fueron mareo, insomnio, náuseas e hipotensión ortostática.

En otro estudio llevado a cabo por Pinter en al. en 1999 (21) se incluyeron 78 pacientes (34 tratados con pramipexol y 44 con placebo). Los autores hallaron una mejoría significativa en el grupo tratado con pramipexol en relación con la UPDRS, subescalas II (actividades de la vida diaria), III (motricidad) y IV (complicaciones del tratamiento). La reducción media de la UPDRS fue del 37,3% ($p < 0,001$), así como una reducción del tiempo *off* de aproximadamente 1,7 horas al día. El fármaco, por lo general, fue bien tolerado, y entre los efectos adversos más habituales aparecieron la fatiga, sueños vívidos y discinesias (esta mayor tasa de discinesias se puede corregir ajustando la dosis de levodopa). En dos casos aparecieron alucinaciones. De acuerdo con otros resultados previos, el presente estudio muestra beneficios incluso más significativos, con mejorías del 32,2% en la puntuación de las actividades de la vida diaria y del 39,4% en los registros del área motora.

Un año después, el mismo autor publicó un estudio prospectivo y abierto, de 12 semanas, empleando pramipexol como terapia añadida a la levodopa en



pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada con o sin complicaciones motoras (22). Se incluyeron 93 pacientes en los estadios II, III y IV de Hoehn y Yahr que recibían una dosis de levodopa que oscilaba entre 250 y 1.500 mg al día. El pramipexol permitió una reducción media en la dosis de levodopa de 219,1 mg (43,6%). En cuanto a otras medidas de eficacia, la UPDRS II mejoró un 25%, y la subescala III, un 19,6%. Por otro lado, los diarios de los pacientes mostraron una reducción del periodo *off* de 2,35 horas (37,18%), así como un incremento del tiempo *on* sin discinesias de 2,89 horas (33,44%), mientras que el tiempo *on* con discinesias se redujo ligeramente. El pramipexol fue seguro y se toleró bien, aunque llamó la atención una mayor incidencia de efectos adversos en forma de hipotensión ortostática asintomática (15%) y sintomática (1,1%).

La eficacia y la seguridad del pramipexol como terapia añadida a la levodopa en la EP avanzada se comparó con un placebo en otro estudio publicado en 2003 (23). Se incluyó además un grupo con bromocriptina para una determinación de no inferioridad del pramipexol frente a la bromocriptina como tratamiento estándar. Este trabajo se realizó con 318 pacientes, distribuidos en tres grupos: uno tratado con pramipexol (4,5 mg/d), otro con bromocriptina (22,5 mg/d), y un tercero con placebo. Los resultados mostraron la superioridad del pramipexol en las subescalas II y III de la UPDRS frente al placebo, así como su no inferioridad con respecto a la bromocriptina. En este último aspecto, incluso la magnitud de los cambios observados en la UPDRS II fueron mayores en el grupo tratado con pramipexol. Los efectos adversos (> 10%) con pramipexol en relación con el placebo fueron discinesias y alucinaciones. Por lo tanto, este estudio también demuestra que el pramipexol es significativamente más eficaz que el placebo y no inferior a la bromocriptina.

Moller publicó posteriormente un amplio estudio al que se incorporaron 354 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada y fluctuaciones motoras, 174 de los cuales recibieron tratamiento con pramipexol y 100 con placebo (24). Se contemplaba además una fase abierta de seguimiento de 57 meses en la que participaron 262 pacientes. El análisis de los resultados mostró que el tratamiento con pramipexol como terapia añadida a levodopa fue notablemente superior al placebo. La UPDRS II en *on* y *off* mostró una clara mejoría en el grupo tratado con pramipexol ($p < 0,0001$), así como una reducción en la UPDRS total ($p < 0,0007$). La diferencia comenzaba a advertirse a partir de la segunda semana de iniciado el tratamiento con pramipexol (dosis de 0,75 mg/d). Además se

guía

obtuvo una reducción del tiempo *off* de 2,5 horas al día y se pudo reducir la dosis de levodopa en un 39,1%. En relación con los 262 pacientes incluidos en la fase abierta de seguimiento, los análisis revelaron buena eficacia y tolerabilidad a largo plazo y solo se produjo cierto incremento en la tasa de somnolencia. Por otro lado, se analizaron las puntuaciones relativas al temblor de reposo, con una significativa reducción en el grupo tratado con pramipexol ($p < 0,0001$), así como una mejoría en la UPDRS en los ítems relacionados con la motivación y la iniciativa ($p < 0,0022$), y la depresión ($p < 0,0121$). Ninguno de los estudios realizados con anterioridad ofrecía una duración superior a las 36 semanas, por lo que este es el primero que evaluó la eficacia y seguridad del pramipexol más allá de los cuatro años.

No existen estudios comparativos de calidad entre los diferentes agonistas dopaminérgicos. Recientemente, Poewe et al. publicaron los resultados del estudio CLEOPATRA-PD, dirigido a valorar la eficacia del pramipexol y la rotigotina transdérmica en la enfermedad de Parkinson avanzada (25). El objeto de este estudio aleatorizado y doble ciego fue valorar la eficacia del tratamiento adicional con rotigotina y pramipexol, frente a placebo, en los pacientes tratados con levodopa en la enfermedad de Parkinson avanzada que además presentan fluctuaciones motoras (*wearing off*). Se incluyó a 506 pacientes que se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos: rotigotina, $n = 201$; pramipexol, $n = 201$; y placebo, $n = 101$. La dosis media de rotigotina fue 12,95 mg, y de 3,1 mg en el caso del pramipexol. El cambio total del tiempo *off* con respecto a la situación inicial fue de -2,5 horas para la rotigotina, -2,8 horas para el pramipexol y -0,9 horas para el placebo. Frente a este, el cambio total fue -1,58 horas en el caso de la rotigotina ($p < 0,0001$) y -1,94 horas en el del pramipexol ($p < 0,0001$). Por otro lado, la tasa total de respondedores fue del 67% con el pramipexol, 59,7% con la rotigotina y 35% con el placebo. Los efectos adversos generalmente fueron leves o moderados y la tasa de presentación fue similar en ambos grupos. En los pacientes tratados con rotigotina, los más habituales fueron náuseas, eritema y prurito en la zona del parche, mientras que con el pramipexol fueron más frecuentes las discinesias, los mareos y las alucinaciones. La presencia de hipotensión ortostática fue mayor con el placebo y el pramipexol que con la rotigotina. En conclusión, este estudio muestra una eficacia similar en todos los parámetros, además de que la rotigotina fue no inferior al pramipexol en relación con la reducción del tiempo *off* con respecto a la situación inicial, aunque las puntuaciones obtenidas con el pramipexol fueron algo superiores.



Otro peculiar estudio fue el llevado a cabo por el Parkinson Study Group. El objeto de este trabajo era evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del pramipexol como terapia añadida en pacientes africanos, asiáticos e hispanos tratados con levodopa (26). Se distribuyeron aleatoriamente 144 pacientes en proporción 3:1 frente a placebo. En los tres grupos étnicos se obtuvieron beneficios en las puntuaciones UPDRS II y III a las diez semanas de tratamiento, que fueron de 10,27 con el pramipexol frente a 6,54 con el placebo ($p = 0,012$).

Se han realizado algunos estudios dirigidos a evaluar la eficacia del pramipexol directamente sobre el temblor parkinsoniano. En 2002, Pogarell et al. diseñaron un estudio para comparar las propiedades antitremóricas del pramipexol frente a un placebo como terapia añadida a una dosis estable y optimizada de medicación antiparkinsoniana (27). Este estudio incluía a 84 pacientes con EP precoz o avanzada con una marcada resistencia a la respuesta terapéutica del temblor. De ellos, 44 pacientes fueron asignados al grupo del pramipexol y 40 al grupo del placebo. Según los resultados, el pramipexol fue significativamente superior al placebo, con un cambio en la puntuación del temblor de $-4,4$ ($p < 0,0001$), que se corresponde con una diferencia a favor del pramipexol del 34,7%. Los registros neurofisiológicos mostraron un porcentaje de mejoría con el pramipexol del 45,7%. Otros estudios también han mostrado mejoría del temblor con agonistas dopaminérgicos distintos (pergolida, lisurida, bromocriptina), aunque ninguno de ellos se había orientado para evaluar separadamente este aspecto. Los autores concluyen que, en pacientes con enfermedad de Parkinson precoz o avanzada e insuficiente control del temblor, el pramipexol podría ser una buena opción terapéutica.

Otro estudio dirigido a evaluar el efecto antitremórico del pramipexol fue el publicado por Navan et al. (28), quienes comparaban este aspecto en la respuesta al tratamiento con pramipexol, pergolida y placebo. Se incorporaron al estudio 30 pacientes con una media de duración de la enfermedad de 3,9 años, que se distribuyeron a partes iguales en cada grupo, aunque 6 de ellos abandonaron el estudio (4 tratados con pergolida y 2 con placebo). Los resultados indicaron que la pergolida y el pramipexol tienen un efecto antitremórico similar y superior al del placebo ($p < 0,01$) y, dado que cada uno de ellos muestra afinidad por diferentes tipos de receptores dopaminérgicos, este efecto no puede estar relacionado con dicha afinidad.

guía

Un estudio posterior de los mismos autores se enfocó hacia la valoración del efecto del pramipexol y la pergolida sobre el temblor de reposo y de acción en los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada (29). Dicho trabajo concluyó que, siendo ambos productos eficaces, no existen diferencias significativas entre ellos.

Por otro lado, también algún trabajo ha ido dirigido a valorar la eficacia del producto sobre la depresión. En el año 2006, Barone et al. publicaron un estudio a 14 semanas, aleatorizado, en el que comparaban el pramipexol con la sertralina en pacientes con EP sin complicaciones motoras (30). Se incluyó a 67 pacientes con depresión mayor, sin historia de fluctuaciones motoras ni discinesia, que se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos, uno tratado con pramipexol en dosis de 1,5-4,5 mg/d, y otro con sertralina en dosis de 50 mg/d. En ambos casos, la escala de Hamilton para medir la depresión ofreció valores reducidos después de 12 semanas de tratamiento, pero esta reducción fue significativamente mayor en el grupo tratado con pramipexol ($p = 0,006$).

Aunque, a través del análisis de los múltiples estudios revisados, ya hemos comentado la seguridad y tolerabilidad del pramipexol, no queremos pasar por alto un metaanálisis realizado por Etminan et al. orientado a comparar los efectos adversos del pramipexol y el ropinirol (31). Dicho trabajo se basa en una revisión de la literatura médica para evaluar los estudios aleatorizados realizados con el pramipexol y el ropinirol en el tratamiento de la EP. Los autores llegan a la conclusión de que el uso del ropinirol se asocia con un mayor riesgo de hipotensión y somnolencia, mientras que el uso del pramipexol presenta mayor riesgo de sufrir alucinaciones.

Recomendación

El pramipexol es efectivo en pacientes con EP avanzada con fluctuaciones motoras. El fármaco reduce el tiempo *off* así como la dosis de levodopa y mejora la realización de las actividades de la vida diaria (grado de recomendación A).

Pramipexol de liberación prolongada

Se están llevando a cabo diversos estudios con pramipexol de liberación prolongada en pacientes con EP inicial y avanzada que están pendientes de publicar. Estas formulaciones se toman una sola vez al día y parece que son tan efi-



caces como las formas de liberación inmediata. La EMEA ya ha autorizado su comercialización (32).

Bibliografía

1. Piercy MF, Hoffman WE, Smith MW, Hyslop DK. Inhibition of dopamine neuron firing by pramipexole, a dopamine D3 receptor-preferring agonist: comparison to other dopamine receptor agonists. *Eur J Pharmacol* 1996;312:35-44.
2. Carter AJ, Müller RE. Pramipexole, a dopamine D2-autoreceptor agonist, decreases the extracellular concentration of dopamine in vivo. *Eur J Pharmacol* 1991;200:65-72.
3. Wright C, Sisson T, Ichpurani A, Peters G. Steady-state pharmacokinetic properties of pramipexole in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1997;37:520-5.
4. Mierau J, Schingnitz G. Biochemical and pharmacological studies on pramipexole, a potent and selective D2-receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1992;215:161-70.
5. Maj J, Rogoz A, Skuza G, Kofodziejczyk K. The behavioral effect of pramipexole, a novel receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1997;324:31-7.
6. Svensson K, Eriksson E, Carlsson A. Partial dopamine receptor agonists reverse behavioral, biochemical and neuroendocrine effects of neuroleptics in the rat: potential treatment of extrapyramidal side effects. *Neuropharmacology* 1993;32:1037-45.
7. Domino E, Lisong N, Zhang H, Khono Y, Sasa M. Talipexole or pramipexole combinations with chloro-APB (SKF82958) in MPTP-induced hemiparkinsonian monkeys. *Eur J Pharmacol* 1997;325:137-44.
8. Hubble J, Koller W, Cutler N, Sramek J, Friedman J, Goetz C, et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1995;4:338-347.
9. Parkinson Study Group. Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson's disease. *JAMA* 1997;278:125-30.
10. Shannon K, Bennett J, Friedmann J for the Pramipexole Study Group. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:724-8.
11. Carrio A, Weiner W, Shulman A. A three and a half year experience with pramipexole monotherapy in patients with early Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50(Suppl 4):330.

guía

12. Parkinson Study Group. Pramipexole versus levodopa as initial treatment for Parkinson's disease. *JAMA* 2000;284:1931-8.
13. The Parkinson Study Group. Pramipexole vs Levodopa as initial treatment for Parkinson disease. A 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2004;61:1044-53.
14. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002;287:1653-61.
15. Guttman M, Stewart D, Hussey D, Wilson A, Houle S, Kish S. Influence of L-dopa and pramipexole on striatal dopamine transporter in early PD. *Neurology* 2001;56:1559-64.
16. Albani C, Popescu R, Lacher R, Boke-Kuhn K. Single dose response to pramipexole in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1992;7(Suppl 1):98.
17. Molho ES, Factor SA, Weiner J, Sanchez Ramos JR, Singer C, Shulman L, et al. The use of pramipexole, a novel (DA) agonist, in advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1995;(Suppl 1)45:225-30.
18. Guttman M, and the International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:1060-5.
19. Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1999;49:162-8.
20. Wermuth L. A double blind, placebo-controlled, randomized, multi-center study of pramipexole in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 1998;5:235-42.
21. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double-blind, placebo controlled, randomised, multi-centre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999;66:436-41.
22. Pinter MM, Rutgers AWF, Hebenstreit E. An open-label, multicentre clinical trial to determine the levodopa dose-sparing capacity of pramipexole in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2000;107:1307-23.
23. Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, Yamamoto M, Hasegawa K, Origasa H, et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1149-56.



24. Moller JC, Oertel WH, Koster J, Pezzoli G, Provinciali L. Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from an European multicenter trial. *Mov Disord* 2005;20:602-10.
25. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, Tolosa E, Oertel WH, Martignoni E, et al. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:513-20.
26. Parkinson Study Group. Pramipexole in levodopa-treated Parkinson disease patients of African, Asian and Hispanic heritage. *Clin Neuropharm* 2007;30:72-85.
27. Pogarell O, Gasser T, Van Hilten JJ, Spieker S, Pollentier S, Meier D, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:713-20.
28. Navan P, Findley LJ, Jeffs JAR, Pearce RKB, Bain PG. Randomized, double-blind, 3-month parallel study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on Parkinson tremor. *Mov Disord* 2003;18:1324-31.
29. Navan P, Findley LJ, Undy MB, Pearce RKB, Bain PG. A randomly assigned double-blind cross-over examining the relative anti-parkinsonian tremor effects of pramipexole and pergolide. *Eur J Neurol* 2005;12:1-8.
30. Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, Bracco F, et al. Pramipexole versus sertralina in the treatment of depression in Parkinson's disease. A national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol* 2006;253:601-7.
31. Etminan M, Gill S, Samii A. Comparison of the risk of adverse events with pramipexole and ropinirole in patients with Parkinson's disease. A meta-analysis. *Drug Safety* 2003;26(6):439-44.
32. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Mirapexin/059097es1.pdf>

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS III: ROTIGOTINA

R. Ribacoba, E. Balaguer e I. Cabo López

Introducción

La rotigotina, S-(-)-2 (N-propyl-N-2-thienylethylamino-5-hydroxytetralinhydrochloride), es el primer y único agonista dopaminérgico de uso transdérmico para todos los estadios de la enfermedad de Parkinson (EP) idiopática. Posee una alta afinidad con los receptores D3 y, en menor medida, D2, D4 y D5 (su afinidad con estos receptores es 15 veces mayor que con los D1) (1, 2). También se ha objetivado en estudios in vitro cierta actividad antagonista sobre los receptores adrenérgicos α_2 y σ , y agonista sobre 5-HT_{1A} (1).

La rotigotina se une a proteínas plasmáticas en un 90% y su metabolismo es fundamentalmente hepático, a través del CYP450; su eliminación se realiza mayoritariamente por la orina. La biodisponibilidad del fármaco administrado en el parche transdérmico es del 37%, y aproximadamente el 45% del principio activo se libera a la piel en 24 horas. Las concentraciones en equilibrio se alcanzan tras 1-2 días de aplicación y se mantienen estables a lo largo del día. La administración transdérmica de la rotigotina posee la ventaja de proporcionar un aporte continuo del fármaco que permite reducir el número de tomas diarias. Es, además, una buena alternativa de administración en pacientes con disfagia o que requieran dieta absoluta, que posean alteraciones de la motilidad intestinal y en el pre- y posoperatorio (3, 4).

En modelos animales, la administración subcutánea de rotigotina ha demostrado un incremento en la actividad motora y una disminución de la discapacidad en dicha área, tanto en ratones (5) como en monos tratados con MPTP (6, 7), así como un cierto efecto neuroprotector (8).

La tolerabilidad y la eficacia de la rotigotina transdérmica se han evaluado en ocho ensayos clínicos en pacientes con EP en estadio inicial que no habían recibido tratamiento dopaminérgico previamente (9-11), y en pacientes con EP

guía

avanzada que presentaban complicaciones motoras asociadas al tratamiento con levodopa a largo plazo (12-16).

La rotigotina en la enfermedad de Parkinson inicial

Entre los estudios realizados con pacientes con EP idiopática en estadio inicial hay que destacar tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

En el primero de estos trabajos, de Jankovic et al. (9), se incluyeron 277 pacientes que recibieron seguimiento durante 24 semanas y llegaron a utilizar una dosis máxima de rotigotina de 6 mg/24 h. Se observó una reducción media del 15% de los valores de la UPDRS, subescalas II y III, en comparación con el 7,3% de su aumento en pacientes que recibieron placebo ($p < 0,002$). Los efectos adversos observados con más frecuencia fueron reacciones cutáneas locales en el lugar de aplicación del parche (44%), náuseas (41%) y somnolencia (33%).

Otro estudio, llevado a cabo por el Parkinson Study Group (10) en 242 pacientes con EP idiopática en estadio inicial, objetivó un cambio medio desde el inicio en la UPDRS II y III combinada de $-1,20$ para la dosis de 2 mg/24 h de rotigotina transdérmica; $-3,13$ para 4 mg/24 h; $-5,09$ para 6 mg/24 h; $-5,30$ para 8 mg/24 h y $-0,29$ para el placebo. Se observó una disminución de los valores de la UPDRS II y III combinada dependiente de la dosis, entre 2 mg/24 h y 6 mg/24 h, con una meseta entre 6 mg/24 h y 8 mg/24 h. Los efectos adversos más frecuentes fueron las náuseas (47%), reacciones locales (39%), somnolencia (22%), vómitos (16%) y astenia (15%). A partir de 6 mg/24 h, la rotigotina transdérmica se asoció con una mejoría significativa en comparación con el placebo.

El tercero de los estudios mencionados en pacientes con EP idiopática en fase inicial fue el de Watts et al. (11). Se incorporaron 277 pacientes y se utilizó una dosis media de 5,7 mg/24 h de rotigotina transdérmica. A los seis meses de seguimiento, los pacientes presentaron una disminución de la media de la UPDRS de 3,98, en comparación con el incremento de la media de 1,31 en el grupo del placebo ($p < 0,001$). Se observaron efectos adversos habituales en el tratamiento con agentes dopaminérgicos, como náuseas (41%), somnolencia (33%), mareo (19%) y reacciones locales en el lugar de aplicación del parche (44%).



La rotigotina en la enfermedad de Parkinson avanzada

En cuanto a los estudios en pacientes con EP idiopática en estadio avanzado con complicaciones motoras relacionadas con el tratamiento con levodopa a largo plazo, cabe destacar el PREFER Study de Lewitt et al. (15), que evaluó la eficacia y la tolerabilidad de dos dosis diferentes de rotigotina transdérmica (8 y 12 mg/24 h) tras 24 semanas de tratamiento. La asociación de la rotigotina transdérmica en el tratamiento con levodopa llevó aparejada una disminución de la cantidad de periodos *off* a lo largo del día y una reducción de los valores de la UPDRS II y III en comparación con el grupo del placebo. Tanto el grupo que recibió 8 mg/24 h de rotigotina transdérmica como el que fue tratado con 12 mg/24 h presentaron reducciones similares de los periodos *off* (-2,7 horas/día y -2,1 horas/día, frente a -0,9 horas/día para el placebo), mientras que las dosis de 12 mg/24 h se asociaron con una mayor incidencia de efectos adversos, entre los que se incluían reacciones cutáneas locales (36% y 46% para las dosis de 8 mg/24 h y 12 mg/24 h, respectivamente), discinesias (14% y 17%), edemas periféricos (9% y 14%) y alucinaciones (7% y 14%).

Recientemente, Poewe et al. (16), en un estudio que comparaba a lo largo de seis meses la tolerabilidad y la eficacia de la rotigotina transdérmica (con una dosis máxima de 16 mg/24 h), el pramipexol (dosis máxima de 4,5 mg) y un placebo en la reducción de las complicaciones motoras, puso de manifiesto que la administración de rotigotina se asociaba con mayores reducciones de las fluctuaciones motoras en comparación con el placebo, evidenciadas como una disminución de los periodos *off* (-2,5 h/día para la rotigotina, -2,8 h/día para el pramipexol y -0,9 h/día para el placebo; $p < 0,001$) en pacientes con EP avanzada que requerían dosis altas de levodopa. La proporción de pacientes con una reducción de más del 30% del periodo *off* fue del 59,7% para la rotigotina, el 67% para el pramipexol y el 35% para el placebo. Asimismo, los valores de la UPDRS II y III también disminuyeron con respecto a los iniciales ($p < 0,001$). En términos de eficacia, la rotigotina transdérmica resultó similar al pramipexol, aunque con menos efectos adversos (con una incidencia numéricamente menor), lo que facilitó una menor suspensión del tratamiento en el grupo de pacientes que recibieron rotigotina transdérmica en comparación con el grupo que recibió pramipexol. Por este motivo, la rotigotina transdérmica podría plantearse como alternativa efectiva a los agonistas dopaminérgicos por vía oral en la EP avanzada.

guía

La tolerabilidad de la rotigotina transdérmica se ha evaluado en ocho estudios durante periodos que van desde los 21 días (14) hasta los 6 meses (9, 11, 15, 16). Los efectos adversos más comunes de la rotigotina transdérmica en estos estudios fueron la somnolencia y las náuseas (presentes, tanto una como otra, en más del 20% de los pacientes), y el insomnio. Todas estas manifestaciones fueron dependientes de la dosis. También se han observado efectos adversos dopaminérgicos (alucinaciones, confusión, edemas en los miembros inferiores) e hipotensión ortostática, igualmente dependientes de la dosis. A pesar de que las reacciones cutáneas locales (eritema, prurito y dermatitis) llegaron a presentarse en algunas series en prácticamente el 50% de los pacientes, menos del 5% de los pacientes tratados con rotigotina transdérmica (en dos de los ensayos) abandonaron el tratamiento por este motivo.

Aplicación de la rotigotina

La rotigotina transdérmica posee un bajo potencial de interacciones con otros medicamentos y su aplicación es sencilla, ya que basta con aplicar el parche sobre la piel limpia y seca en el abdomen, los muslos, la cadera, la espalda, el costado o los brazos, presionando sobre él durante 30 a 60 segundos. A las 24 horas debe sustituirse por otro en una localización diferente (deben transcurrir más de dos semanas sin que se vuelva a usar el mismo lugar de aplicación).

La dosis inicial es de 2 mg/24 h y se eleva otros 2 mg/24 h cada semana hasta objetivar una mejoría, sin sobrepasar la dosis de 24 mg/24 h. En la EP inicial se aconseja alcanzar la dosis de 8 mg/día, y en la EP avanzada, hasta 16 mg/día (dos parches de 8 mg/24 h). La suspensión del parche también ha de ser gradual, reduciendo 2 mg cada 24 horas, para evitar que aparezca confusión o hipertermia.

Finalmente, la rotigotina puede ser una opción en pacientes parkinsonianos con disfagia, en dieta absoluta o en el posoperatorio (17). No es necesario un ajuste de la dosis en la insuficiencia hepática moderada ni en la insuficiencia renal grave (18).

Conclusión

La rotigotina transdérmica se muestra como un fármaco bien tolerado y efectivo en monoterapia en pacientes con EP inicial o en combinación con levodopa en pacientes con EP avanzada.



Recomendación

La rotigotina en administración transdérmica es eficaz en monoterapia en pacientes parkinsonianos de reciente comienzo y en la enfermedad de Parkinson avanzada en combinación con levodopa (grado de recomendación A).

La rotigotina es una alternativa terapéutica en pacientes con disfagia, con necesidad de dieta absoluta o con alteraciones de la motilidad intestinal y en el pre- y el posoperatorio (grado de recomendación C).

Bibliografía

1. Belluzzi JD, Domino EF, May JM, et al. N-0923, a selective dopamine D2 receptor agonist, is efficacious in rat and monkey models of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994;9:147-54.
2. Baldwin CM, Keating GM. Rotigotine transdermal patch: A review of its use in the management of Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2007;21:1039-55.
3. Berner B, John VA. Pharmacokinetic characterisation of transdermal delivery systems. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:121-34.
4. Poewe W, Luessi F. Clinical studies with transdermal rotigotine in early Parkinson's disease. *Neurology* 2005;65(2 Suppl 1):S11-14.
5. Scheller D, Stichel-Gunkel C, Lübbert H, Porras G, Ravenscroft P, Hill M, et al. Neuroprotective effects of rotigotine in the acute MPTP-lesioned mouse model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2008;432:30-4.
6. Kehr J, Hu XJ, Goiny M, Scheller DK. Continuous delivery of rotigotine decreases extracellular dopamine suggesting continuous receptor stimulation. *J Neural Transm* 2007;114:1027-31.
7. Rose S, Scheller DK, Breidenbach A, et al. Plasma levels of rotigotine and the reversal of motor deficits in MPTP-treated primates. *Behav Pharmacol* 2007;18:155-60.
8. Scheller DK. Neuroprotection by rotigotine: investigations in MPTP-lesioned mice under continuous dopaminergic stimulation. *Ann Neurol* 2004;56(Suppl 8):S54.
9. Jankovic J, Watts RL, Martin W, Borojerdi B. Transdermal rotigotine: double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2007;64:676-82.
10. The Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2003;60:1721-8.

11. Watts RL, Jankovic J, Waters C, et al. Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson's disease. *Neurology* 2007;68:272-6.
12. Güldenpfenning WM, Poole KH, Sommerville KW, Boroojerdi B. Safety, tolerability, and efficacy of continuous transdermal dopaminergic stimulation with rotigotine patch in early-stage idiopathic Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:106-10.
13. Metman LV, Gillespie M, Farmer C, et al. Continuous transdermal dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:163-9.
14. Hutton JT, Metman LV, Chase TN, et al. Transdermal dopaminergic D2 receptor agonist therapy in Parkinson's disease with N-0923 TDS: a double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2001;16:459-63.
15. Lewitt PA, Lyons KE, Pahwa R, for the SP 650 Study Group. Advanced Parkinson's disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER study. *Neurology* 2007;68:1262-7.
16. Poewe WH, Rascol O, Quinn N, et al, for the SP 515 Investigators. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:513-20.
17. Dafotakis M, Sparing R, Juzek A, Block F, Kosinsky C. Transdermal dopaminergic stimulation with rotigotine in parkinsonian akinetic crisis. *J Clin Neurosci* 2009;16:335-7.
18. Chen JJ, Swope DM, Dashtipour K, Lyons KE. Transdermal rotigotine: a clinically innovative dopamine-receptor agonist for the management of Parkinson's disease. *Pharmacotherapy* 2009;29:1452-67.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS IV: APOMORFINA

P.J. García Ruiz y M.J. Martí

Introducción

La apomorfina fue el primer agonista dopaminérgico usado en la enfermedad de Parkinson (EP). En realidad, fue el segundo fármaco antiparkinsoniano eficaz, ya que su empleo es posterior a los anticolinérgicos, pero anterior a la levodopa (1, 2).

La apomorfina es un agonista con afinidad por los receptores D1 y D2, su metabolismo es hepático fundamentalmente y posee un catabolismo muy rápido, lo que explica su corta vida media plasmática (3, 4). La apomorfina muestra una elevada potencia antiparkinsoniana (2, 4). En estudios farmacológicos, es el único agonista con una potencia similar a la de la levodopa (2, 3-5).

En la actualidad, la apomorfina se usa tanto en inyección subcutánea intermitente como en infusión continua (6-40) para el control de la EP avanzada. Además, se utiliza como test diagnóstico rápido para verificar la respuesta a una estimulación dopaminérgica máxima (3-5).

La apomorfina en inyección subcutánea intermitente

La eficacia de la apomorfina en inyección subcutánea intermitente (ISI) se ha confirmado en al menos tres trabajos controlados (6-8). En el primero de ellos (6), un estudio farmacológico agudo de interés anecdótico, solo se incluyeron cinco pacientes; los dos siguientes (7, 8), más completos, sumaban entre ambos 51 pacientes. Los tres estudios conformaron una respuesta clínica significativa frente a placebo y también objetivaron con la apomorfina los efectos secundarios habituales, especialmente el incremento de discinesias, náuseas y vómitos, rara vez psicosis tóxica y, ocasionalmente, nódulos subcutáneos.

Estudios abiertos prospectivos, retrospectivos y revisiones posteriores aportaron más experiencia con este fármaco en ISI (9-15). Con este tipo de administración, la apomorfina podía emplearse durante largo tiempo, en general, sin problemas graves, y algunos efectos secundarios, especialmente las náuseas, remitían con

guía

el tiempo. La apomorfina, mediante esta forma de administración, es eficaz para frenar los episodios *off* predecibles y súbitos, y permite cierta independencia a pacientes con fluctuaciones fuertes, que presentan episodios *off* con frecuencia impredecibles. La apomorfina en ISI no permite por lo general una reducción significativa de las dosis habituales de levodopa, pero sí reduce significativamente la duración de los episodios *off*.

Antes de emplear la apomorfina en ISI se ha de realizar un estudio agudo para determinar su eficacia y determinar la dosis mínima eficaz. No hay un procedimiento estandarizado para esta prueba, aunque generalmente se aconseja comenzar con 2-3 mg hasta establecer la dosis necesaria; en este sentido, la mayoría de los pacientes responden a 4-5 mg (15).

Recomendación

La apomorfina en inyección subcutánea es eficaz para disminuir la duración de episodios *off* en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada (grado de recomendación A).

Apomorfina intranasal, sublingual, transdérmica y rectal

La apomorfina se ha empleado por diversas vías. Dado su rápido metabolismo hepático (3-5), la vía oral no es una buena alternativa, y de ahí que se hayan ensayado otras opciones de administración. Es el caso de la vía intranasal, empleada con éxito (16-19), con una latencia y duración de acción similares a las de la vía subcutánea (16, 18), aunque solo se dispone de un estudio controlado, con un número reducido de pacientes, que demuestra la efectividad de esta vía de administración (19). El problema fundamental que plantea es la toxicidad local sobre la mucosa nasal (16-19) y, si bien es una vía razonable para ensayar la efectividad de la apomorfina en test agudo, estos efectos secundarios limitan, por el momento, su empleo como vía de administración.

La vía sublingual se ensayó hace algunos años (20-23), pero, aunque se presentaba como una opción prometedora en la EP, pues se comprobó su eficacia en tres pequeños estudios controlados (21-23), no ha llegado a comercializarse para esta indicación. Entre las desventajas de la apomorfina sublingual figuraban una mayor latencia de acción que en el caso de la vía subcutánea, mal sabor y, sobre todo, fenómenos de toxicidad local (estomatitis) (20, 22).



La vía transdérmica se ha ensayado con un éxito por el momento irregular. Hace ya tiempo que se conocen los problemas de absorción de la apomorfina subcutánea (24); sin embargo, algunos preparados de apomorfina en parche transdérmico se muestran como soluciones prometedoras en modelos animales y en estudios clínicos preliminares en la EP (25, 26).

Apenas se dispone de información sobre la apomorfina por vía rectal (27), pero actualmente se están ensayando diversos preparados.

Recomendación

La apomorfina administrada por una vía diferente a la subcutánea (sublingual, intranasal, rectal y, posiblemente, transcutánea) puede ser eficaz a corto plazo, pero no se dispone de información suficiente para recomendar su uso a largo plazo (grado de recomendación C).

La apomorfina en infusión subcutánea continua

La apomorfina en infusión subcutánea continua (ISC) se ha empleado en la EP avanzada durante casi 20 años. Esta técnica se ha usado en estudios retrospectivos y abiertos prospectivos, con más de 400 pacientes (9-12, 14, 28-40), tanto en monoterapia como en terapia añadida a la levodopa. No se han realizado ensayos controlados con esta vía de administración continua, pero sí los hay con la vía subcutánea intermitente (6-8). En cualquier caso, existen ya series con un seguimiento prolongado, de varios años (28-40).

En los primeros trabajos publicados se mezclaba a los pacientes tratados con apomorfina en ISI y en ISC y no era fácil distinguirlos y establecer las ventajas de una u otra forma de administración (9-12, 14). Posteriormente se han publicado series en las que se incluye exclusivamente a pacientes tratados mediante ISC, generalmente con bomba de infusión de manejo relativamente sencillo (28-40). En este ámbito merece la pena comentar dos trabajos, ambos retrospectivos. El primero, de Manson et al., analiza retrospectivamente los datos de 64 pacientes tratados mediante bomba en ISC, 45 de los cuales consiguieron llegar a monoterapia. El seguimiento medio fue de 33 meses. Manson informa de una reducción en el tiempo *off*, un aumento del tiempo *on* y un alivio importante de las discinesias (37).

guía

En otro estudio, multicéntrico, se contó con la participación de 35 centros españoles y más de 80 pacientes seguidos al menos durante tres meses (40). Los resultados de eficacia son superponibles a los de Manson. En la Tabla 1 se muestran los resultados generales, teniendo en cuenta únicamente las series de al menos 20 pacientes. En cualquier caso, la mejoría en el tiempo *off* oscila entre el 50% y el 60% por término medio, pero la disminución en requerimientos de medicación es muy variable, desde prácticamente nada hasta el 80% (este aspecto, probablemente, sea un reflejo de los objetivos de cada investigador).

Esta técnica de administración no está exenta de efectos secundarios y la mayoría de los pacientes presenta alguno tarde o temprano. Los más frecuentes son los problemas dérmicos (especialmente nódulos subcutáneos) y las alteraciones psiquiátricas (en buena parte, empeoramiento de la situación previa) (13, 15, 28-40). También hay que señalar que un cierto porcentaje de pacientes no tolera el procedimiento por distintas causas o no llega a dominar los problemas inherentes a la inserción de la aguja en el tejido subcutáneo o a la manipulación del sistema (28-40). Existe un porcentaje nada despreciable de pacientes que, por un motivo u otro, abandonan el procedimiento. En cualquier caso, los beneficios son claros para aquellos que lo toleran.

La técnica es sencilla pero requiere la supervisión estrecha los primeros días por parte del neurólogo. Es imprescindible realizar primero una estimación de la dosis mínima eficaz, algo que se consigue con una prueba aguda con apomorfina en inyección intermitente. Una vez establecida la dosis mínima eficaz se procede a insertar el dispositivo y a aumentar la dosis hasta llegar a un control aceptable de los síntomas (15). Paralelamente, la medicación no imprescindible se reduce hasta suprimirla (agonistas dopaminérgicos orales, inhibidores de la monoaminoxidasa, amantadina). El objetivo razonable es mantener al paciente con la mínima cantidad de levodopa posible (asociada o no a inhibidores de la catecolortometiltransferasa) y con apomorfina en infusión continua.

No se ha publicado ningún estudio controlado que compare la apomorfina en ISC con otras técnicas, especialmente la estimulación cerebral profunda o la infusión intraduodenal de levodopa. La comparación es compleja, principalmente porque las poblaciones estudiadas en cada grupo son diferentes. Así, en la estimulación se suele incluir a pacientes más jóvenes y con nula o mínima afectación cognitiva (41-43), mientras que para la apomorfina en ISC es evidente que



los pacientes suelen encontrarse en un estadio más avanzado en el área funcional. En cualquier caso, hay dos estudios comparativos abiertos con ambas técnicas (44, 45) en pacientes con edades y estadios de la enfermedad similares para ambos procedimientos. La estimulación cerebral profunda es probablemente superior en términos de mejoría funcional y reducción de medicación, aunque se asocia a un discreto deterioro en algunos aspectos cognitivos, funcionalmente poco significativos (44, 45). Por otra parte, la apomorfina en ISC es una técnica relativamente sencilla y con efectos secundarios tolerables (28-40).

TABLA 1. Resumen de resultados de series ($n > 20$) con apomorfina en infusión continua.

	PACIENTES		INFUSIÓN DE APOMORFINA				RESULTADOS	
	N	Edad (años)	Evolución	Estadio (H & Y)	Seguimiento (meses)	Dosis diaria (mg)	Mejoría del tiempo <i>off</i>	Reducción de la dosis
Frankel, 1990	25	58	17	4.1	22	89	55%	22%
Pietz, 1998	25	64	16	4.5	44	112	50%	50%
Hugues, 1993	22	60	19		36	70	59%	
Stocchi, 2001	30	62	14	4.2	60	52		50%
Manson, 2002	64	60	15		33	98	49%	63%
Tyne, 2004	80	50	10		25	69		24%
Ruiz et al., 2008	82	67	14		19	72	79%	32%

Recomendación

La apomorfina en infusión subcutánea continua es eficaz para el control de las fluctuaciones motoras en pacientes con EP avanzada (grado de recomendación C).

Bibliografía

1. Schwab RS, Amador LV, Lettvin JY. Apomorphine in Parkinson's disease. *Trans Am Med Assoc* 1951;56:251-253.
2. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Fehling C, Kaufman B, Mena I. Similarities between neurologic effects of L-dopa and of apomorphine. *N Engl J Med* 1970;282:31-3.

3. Kempster PA, Frankel JP, Stern GM, Lees AJ. Comparison of motor response to apomorphine and levodopa in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:1004-7.
4. Colosimo C, Merello M, Hughes AJ, Sieradzan K, Lees AJ. Motor response to acute dopaminergic challenge with apomorphine and levodopa in Parkinson's disease: implications for the pathogenesis of the on-off phenomenon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:634-7.
5. Rossi P, Colosimo C, Moro E, Tonali P, Albanese A. Acute challenge with apomorphine and levodopa in Parkinsonism. *Eur Neurol* 2000;43:95-101.
6. Van Laar T, Jansen EN, Essink AW, Neef C, Oosterloo S, Roos RA. A double-blind study of the efficacy of apomorphine and its assessment in 'off'-periods in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1993;95:231-5.
7. Ostergaard L, Werdelin L, Odin P, Lindvall O, Dupont E, Christensen PB, Boisen E, Jensen NB, Ingwersen SH, Schmiegelow M. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:681-7.
8. Dewey RB, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously injected apomorphine for parkinsonian off-state events. *Arch Neurol* 2001;58:1385-92.
9. Stibe CM, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. *Lancet* 1988;1:403-6.
10. Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:96-101.
11. Hughes AJ, Bishop S, Kleedorfer B, et al. Subcutaneous apomorphine in Parkinson's disease; response to chronic administration for up to 5 years. *Mov Disord* 1993;6:165-170.
12. Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long-term follow- up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:709-16.
13. Poewe W, Wenning GK. Apomorphine: an underutilized therapy for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;25:789-94.
14. Tyne HL, Parsons J, Sinnott A, Fox SH, Fletcher NA, Steiger MJ. A 10 year retrospective audit of long-term apomorphine use in Parkinson's disease. *J Neurol* 2004;251:1370-4.



15. 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.
16. Sam E, Jeanjean AP, Maloteaux JM, Verbeke N. Apomorphine pharmacokinetics in parkinsonism after intranasal and subcutaneous application. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1995;20:27-33.
17. Dewey RB Jr, Maraganore DM, Ahlskog JE, Matsumoto JY. Intranasal apomorphine rescue therapy for parkinsonian "off" periods. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:193-201.
18. Esteban Muñoz J, Martí MJ, Marín C, Tolosa E. Long-term treatment with intermittent intranasal or subcutaneous apomorphine in patients with levodopa-related motor fluctuations. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:245-52.
19. Dewey RB Jr, Maraganore DM, Ahlskog JE, Matsumoto JY. A double-blind, placebo-controlled study of intranasal apomorphine spray as a rescue agent for off-states in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:782-7.
20. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Houin G, Rascol A. Sublingual apomorphine: a new pharmacological approach in Parkinson's disease? *J Neural Transm Suppl* 1995;45:157-61.
21. Van Laar T, Neef C, Danhof M, Roon KI, Roos RA. A new sublingual formulation of apomorphine in the treatment of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11:633-8.
22. Ondo W, Hunter C, Almaguer M, Gancher S, Jankovic J. Efficacy and tolerability of a novel sublingual apomorphine preparation in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999;22:1-4.
23. Ondo W, Hunter C, Almaguer M, Jankovic J. A novel sublingual apomorphine treatment for patients with fluctuating Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:664-8.
24. Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Absorption of apomorphine by various routes in parkinsonism. *Mov Disord* 1991;6:212-6.
25. Durif F, Beyssac E, Coudoré F, Paire M, Eschalié A, Aiache M, Lavarenne J. Comparison between percutaneous and subcutaneous routes of administration of apomorphine in rabbit. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:445-53.
26. Priano L, Albani G, Brioschi A, Calderoni S, Lopiano L, Rizzone M, et al. Transdermal apomorphine permeation from microemulsions: a new treatment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:937-42.
27. Van Laar T, Jansen EN, Neef C, Danhof M, Roos RA. Pharmacokinetics and clinical efficacy of rectal apomorphine in patients with Parkinson's disease: a study of five different suppositories. *Mov Disord* 1995;10:433-9.

guía

28. Pollak P, Champay AS, Gaio JM, Hommel M, Benabid AL, Perret J. Subcutaneous administration of apomorphine in motor fluctuations in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 1990;146:116-22.
29. Poewe W, Kleedorfer B, Wagner M, Bösch S, Schelosky L. Continuous subcutaneous apomorphine infusions for fluctuating Parkinson's disease. Long-term follow-up in 18 patients. *Adv Neurol* 1993;60:656-9.
30. Stocchi F, Bramante L, Monge A, Viselli F, Baronti F, Stefano E, Ruggieri S. Apomorphine and lisuride infusion. A comparative long-term study. *Adv Neurol* 1993;60:653-5.
31. Kreczy-Kleedorfer B, Wagner M, Bösch S, Poewe W. Long-term results of continuous subcutaneous apomorphine pump therapy in patients with advanced Parkinson disease. *Nervenarzt* 1993;64:221-5.
32. Gancher ST, Nutt JG, Woodward WR. Apomorphine infusional therapy in Parkinson's disease: clinical utility and lack of tolerance. *Mov Disord* 1995;10:37-43.
33. Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa-induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:573-6.
34. Wenning GK, Bösch S, Luginger E, et al. Effects of long-term, continuous subcutaneous apomorphine infusions on motor complications in advanced Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1999;80:545-548.
35. Stocchi F, Vacca L, De Pandis MF, Barbato L, Valente M, Ruggieri S. Subcutaneous continuous apomorphine infusion in fluctuating patients with Parkinson's disease: long-term results. *Neurol Sci* 2001;22:93-4.
36. Kanovský P, Kubová D, Bares M, Hortová H, Streitová H, Rektor I, Znojil V. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord* 2002;17:188-91.
37. Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord* 2002;17:1235-41.
38. Morgante L, Basile G, Epifanio A, Spina E, Antonini A, Stocchi F, et al. Continuous apomorphine infusion (CAI) and neuropsychiatric disorders in patients with advanced Parkinson's disease: a follow-up of two years. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004;9:291-6.



39. Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord* 2005;20:151-7.
40. García Ruiz PJ, Sesar Ignacio Á, Ares Pensado B, Castro García A, Alonso Frech F, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations. A multi-center study. *Mov Disord* 2008;23:1130-6.
41. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Claire Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-34.
42. Rodríguez-Oroz MC, Zamarbide I, 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 and open-label evaluation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1382-5.
43. García Ruiz PJ, Muñoz de Iñegón J, Ayerbe J, Frech F, Sanchez Bernardos F, López Ferro O, et al. Evaluation of timed tests in advanced parkinsonian patients candidates for subthalamic stimulation. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:15-17.
44. Alegret M, Valldeoriola F, Martí M, Pilleri M, Junqué C, Rumià J, et al. Comparative cognitive effects of bilateral subthalamic stimulation and subcutaneous continuous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:1463-9.
45. De Gaspari D, Siri C, Landi A, Cilia R, Bonetti A, Natuzzi F, et al. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:450-3.

CAPÍTULO 12

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS V: BROMOCRIPTINA, LISURIDA, PERGOLIDA Y CABERGOLINA

J.M. García Moreno, J.R. Chacón Peña, H. Alonso-Navarro y F.J. Jiménez-Jiménez

Bromocriptina

Se han publicado varios estudios clínicos que evaluaron durante más de 10 años los efectos de la bromocriptina en cientos de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP). Sin embargo, muchos de estos trabajos fueron desarrollados hace varias décadas, antes de que se extendiera el uso de criterios estándar para los ensayos clínicos controlados y aleatorizados: criterios de inclusión variables, diferencias en los criterios de mejoría, ajuste de dosis y dosis diaria final variable y análisis estadístico, entre otros. Esta circunstancia explica la baja y moderada puntuación de calidad de estos estudios, reduce el impacto de sus resultados y no permite la adopción de conclusiones positivas definitivas sobre la eficacia de la bromocriptina. Estudios más recientes han comparado la bromocriptina con el ropinirol, el pramipexol y la tolcapona, pero solo han logrado mostrar diferencias marginales entre estos fármacos, sin que esté clara la relevancia clínica de dichas variaciones.

La bromocriptina es el agonista dopaminérgico más estudiado en la EP. Comenzó a emplearse hace casi 30 años. Es un derivado tetracíclico con actividad sobre los receptores D2 y antagonismo parcial sobre los receptores de tipo D1. Posee, además, actividad sobre los receptores 5HT₂ y cierta afinidad sobre los receptores adrenérgicos.

Las concentraciones séricas máximas del fármaco se observan entre 70 y 100 minutos después de su ingestión oral. Este medicamento posee un extenso metabolismo hepático, por lo que su biodisponibilidad es menor del 10%. El 90% del medicamento se une a proteínas plasmáticas y su vida media en plasma ronda las 6-8 horas; sin embargo, el beneficio sintomático por ingesta crónica se prolonga durante 7,9 días tras la suspensión del fármaco. Por su elevado metabolismo hepático, el riesgo de interacciones farmacológicas es alto; así, los macrólidos elevan sus concentraciones séricas y llega a producir toxicidad. Solo el 5% del fármaco se excreta sin cambios por la orina (1).

guía

En la mayoría de los estudios se administraron dosis inferiores a 30 mg/día, aunque en ocasiones se necesitan dosis superiores para obtener un beneficio máximo (1).

Bromocriptina y neuroprotección

Solo un estudio clínico controlado y aleatorizado (nivel 1) se diseñó específicamente para evaluar el posible efecto neuroprotector de la bromocriptina (2). Sin embargo, debido a problemas metodológicos, dicho estudio (denominado SIN-DEPAR) no proporcionó pruebas convincentes de la supuesta neuroprotección. Los 101 pacientes participantes en el trabajo se asignaron aleatoriamente a alguno de los cuatro grupos de tratamiento: selegilina más carbidopa y levodopa, placebo frente selegilina más carbidopa y levodopa, selegilina más bromocriptina, y placebo frente a selegilina más bromocriptina. Como se puede apreciar, no se estableció ningún grupo que comparase el placebo con la bromocriptina sola. Los pocos datos disponibles controlados que evaluaban la mortalidad después de 10 años de seguimiento mostraron que el uso temprano de bromocriptina (frente a la levodopa) no mejoraba la esperanza de vida de los pacientes (3-5).

Recomendación

No hay datos suficientes para discernir si la bromocriptina tiene un efecto neuroprotector o únicamente sintomático (grado de recomendación C).

Bromocriptina en monoterapia en la enfermedad de Parkinson

Hay al menos 13 estudios controlados que evalúan la eficacia de la bromocriptina en el control de los síntomas motores de la EP. De ellos, solo uno incorpora el placebo (6), siete comparan la bromocriptina con la levodopa (2, 4, 6-11), y los tres restantes estudian la bromocriptina frente a la pergolida y el ropinirol (12-14). No existen ensayos clínicos que comparen directamente la bromocriptina con medicamentos antiparkinsonianos de otro tipo (IMAO, anticolinérgicos, amantadina, ICOMT).

Las pruebas que demuestran la superioridad de la bromocriptina frente al placebo son menos convincentes que para los nuevos agonistas dopaminérgicos (5). Esta conclusión se basa principalmente en los ensayos clínicos aleatoriza-



dos controlados con levodopa que mostraban, como objetivo secundario, que el fármaco era tan eficaz como aquella (8, 11) –aunque estos estudios no tenían fuerza para demostrar no inferioridad– o solo ligeramente menos eficaz –en una proporción que apunta a que “la diferencia en la mejora funcional no era lo suficientemente importante para sugerir que la opción de tratamiento fuera crítica en los 3 primeros años de seguimiento” (10)–. Por otro lado, la observación común en la práctica clínica de que la levodopa es más eficaz que cualquier agonista dopaminérgico por vía oral en monoterapia y, por tanto, que la bromocriptina, es un hecho documentado por al menos dos ensayos clínicos (2, 10). La proporción de enfermos con EP inicial capaces de permanecer en tratamiento sólo con bromocriptina iba cayendo progresivamente a menos del 20% después de 5 años de tratamiento (10, 11).

Finalmente, solo existen unos pocos ensayos clínicos que comparen la eficacia de un agonista dopaminérgico contra otro en monoterapia. Cuando tales datos están disponibles –la bromocriptina frente al ropinirol (13, 14) y la pergolida (12)– la relevancia clínica de la diferencia señalada, si la hay, es cuestionable, especialmente si se tiene en cuenta que la dosis exacta equivalente entre los diferentes agonistas no se conoce. Tales fármacos pueden ser considerados, desde un punto de vista clínico, de eficacia comparable.

Recomendación

La bromocriptina parece ser eficaz para el control de los síntomas motores de la EP durante los primeros meses de tratamiento, pero es menos eficaz que la levodopa en esta indicación (grado de recomendación B).

Las pruebas son insuficientes para concluir si la bromocriptina es más o menos eficaz que los agonistas dopaminérgicos con los que se ha comparado. Solo un estudio de nivel 1 muestra que la bromocriptina es menos eficaz que el ropinirol de forma marginal.

Bromocriptina en combinación con levodopa en la enfermedad de Parkinson inicial

Se considera terapia añadida precoz la adición de bromocriptina al tratamiento con levodopa de pacientes estables no fluctuantes durante el primer mes. Hay al menos cinco estudios que han evaluado la eficacia de esta combinación (15-19). Desgraciadamente, ninguno de ellos aporta pruebas suficientes para con-

guía

cluir si la adición de bromocriptina a la levodopa es eficaz en pacientes estables no fluctuantes tratados precozmente. No pueden extraerse conclusiones positivas, por tanto, acerca del beneficio de la terapia añadida precoz.

Recomendación

Las pruebas son insuficientes para concluir si la adición de bromocriptina al tratamiento con levodopa durante el primer mes es eficaz para el control de los síntomas motores de la EP.

Bromocriptina en combinación con levodopa en la enfermedad de Parkinson avanzada

Hablamos de terapia añadida tardía cuando la adición de bromocriptina se produce en pacientes que ya llevan varios años en tratamiento con levodopa. La revisión de la literatura ha permitido identificar 15 estudios clínicos aleatorizados y controlados (nivel 1) que evalúan este tipo de tratamiento. De estos estudios, cuatro fueron controlados con placebo (20-23); en nueve se empleó un agonista dopaminérgico –cabergolina (24), lisurida (25, 26), pergolida (12, 27-29), pramipexol (23) y ropinirol (30)–; otro sirvió para comparar dos diferentes regímenes de ajuste de la dosis de bromocriptina (31); y en el último se comparó la bromocriptina con el ICOMT tolcapona (32). En la mayoría de estos ensayos los pacientes presentaban fluctuaciones motoras.

Los numerosos estudios clínicos controlados y aleatorizados que analizan el efecto sintomático de dos diferentes agonistas dopaminérgicos en combinación con levodopa son de calidades metodológicas heterogéneas; en todos ellos, la bromocriptina se ha empleado como el comparador de referencia. Las conclusiones de dichos trabajos no han tenido un fuerte impacto en la práctica clínica porque la mayoría de ellos presentaban problemas metodológicos (poder insuficiente, objetivos subrogados, definiciones arbitrarias de dosis equivalentes) y porque solo mostraban modestas diferencias entre los grupos, lo que cuestiona su importancia en la clínica práctica. La bromocriptina también se comparó con la tolcapona en un ensayo clínico abierto (32), pero tampoco salieron a la luz diferencias significativas en términos de mejoría de los signos motores de la EP.



La bromocriptina, en cambio, sí ha demostrado ser más eficaz que el placebo para mejorar los síntomas motores cardinales de la EP en pacientes ya tratados con levodopa. Aunque esta ha sido la conclusión de los cuatro estudios aleatorizados y controlados que se han llevado a cabo con este planteamiento terapéutico, las verdaderas pruebas han llegado de la mano del ensayo de Mizuno et al. (23), que completaron un estudio con tres grupos de tratamiento (bromocriptina frente a pramipexol frente a placebo) durante 12 semanas en 325 pacientes con EP avanzada tratados con levodopa. Los otros estudios publicados eran de muy baja calidad.

Recomendación

La bromocriptina es eficaz como terapia añadida a la levodopa para el control de los síntomas motores de la EP en pacientes con enfermedad avanzada y fluctuaciones motoras (grado de recomendación A).

Las pruebas son insuficientes para concluir si la bromocriptina es más o menos eficaz que los agonistas dopaminérgicos que se han comparado con ella en este tipo de tratamiento.

La bromocriptina y la prevención de las complicaciones motoras de la enfermedad de Parkinson

En al menos siete estudios clínicos aleatorizados y controlados se ha estudiado la probabilidad de que se desarrollen complicaciones motoras en pacientes iniciales tratados con bromocriptina como primera terapia durante entre 3 y 5 años (y levodopa más tarde si era necesario) (10, 11, 14, 17) o con bromocriptina añadida de forma precoz a la levodopa (16, 18, 19). El principal sesgo de estos estudios clínicos aleatorizados y controlados es la variabilidad a la hora de considerar cuándo un paciente comienza con complicaciones, dado que no existe un método estandarizado para definirlo. Además, dichos estudios clínicos eran menos convincentes desde el punto de vista metodológico que los ensayos realizados recientemente con los nuevos agonistas dopaminérgicos. Según estos trabajos, la bromocriptina quizá también sea eficaz en retrasar o reducir la aparición de complicaciones motoras.

No existe, por otro lado, ningún dato que indique que un agonista dopaminérgico pueda ser superior a otro en la prevención o el retraso de las complicaciones

motoras. El único estudio clínico aleatorizado y controlado que se ha publicado en este sentido, en el que se analiza la bromocriptina frente al ropinirol (14), no mostró ninguna diferencia en la incidencia de discinesias a los tres años. Por otra parte, no se ha realizado ningún estudio clínico aleatorizado y controlado que compare la bromocriptina con otros fármacos diferentes de los agonistas dopaminérgicos (IMAO-B, anticolinérgicos, amantadina o la combinación de un ICOMT con levodopa) para valorar este aspecto.

Recomendación

La bromocriptina probablemente es eficaz en la reducción del riesgo de complicaciones motoras a medio plazo en la EP (grado de recomendación B).

La bromocriptina en el tratamiento de las complicaciones motoras de la enfermedad de Parkinson

Los resultados de antiguos ensayos realizados con bromocriptina frente al placebo en terapia añadida para el control de las fluctuaciones motoras (21, 33) son menos consistentes o menos convincentes que los obtenidos con los agonistas dopaminérgicos más modernos. Aquellos estudios, generalmente de baja calidad, sugerían un efecto positivo de la bromocriptina para el control de las fluctuaciones motoras, algo que podría ser cuestionado por los resultados de un trabajo de alta calidad algo más reciente en el que no se observa dicho beneficio (22). Por otro lado, tampoco se han encontrado diferencias significativas entre la bromocriptina y otros agonistas dopaminérgicos, como la cabergolina (24), la lisurida (26), la pergolida (12, 34), el ropinirol (30, 35) y el pramipexol (23, 36), en cuanto a la capacidad para controlar dichas complicaciones, y lo mismo ocurrió cuando se comparó la bromocriptina con el ICOMT tolcapona (32). Finalmente, no se ha llevado a cabo ningún estudio clínico controlado y aleatorizado con bromocriptina que analice los efectos sobre las discinesias.

Recomendación

La bromocriptina probablemente es eficaz para tratar las complicaciones motoras de los enfermos de Parkinson tratados con levodopa (grado de recomendación B).



Seguridad

El uso de bromocriptina presenta un riesgo aceptable sin monitorización especializada. Sin embargo, la bromocriptina está asociada con todas las posibles reacciones adversas habituales de esta clase de fármacos, entre las que se incluyen efectos gastrointestinales, cardiovasculares y neuropsiquiátricos. Altas dosis y una rápida titulación están asociadas con una mayor frecuencia de reacciones adversas. Como con los demás derivados ergóticos, el edema periférico se asocia en ocasiones con su uso, y la fibrosis, rara vez. El efecto de una intervención precoz con bromocriptina sobre la esperanza de vida es controvertido debido al limitado número de ensayos de nivel 1 y a la difícil casación de sus resultados (17, 37).

Lisurida

Fue el segundo agonista comercializado. Es un agonista dopaminérgico en el ámbito del receptor de D2 con actividad sobre los receptores 5-HT₂. Se absorbe por completo en el tracto gastrointestinal tras su ingesta oral, y las concentraciones séricas más altas se obtienen entre 60 y 80 minutos después, con una vida media plasmática de unas 2 horas. Ofrece una biodisponibilidad del 10-20% por un efecto pronunciado de primer paso, y entre el 50 y el 70% del fármaco se une a proteínas. Presenta una importante metabolización y da lugar a más de 15 metabolitos (1).

Lisurida en monoterapia para el control de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson

Solo un estudio clínico aleatorizado y controlado (nivel 1) ha evaluado el efecto de la lisurida en monoterapia en pacientes con EP inicial (38). Este fue un ensayo abierto de grupos paralelos y controlado con levodopa, desarrollado en 90 pacientes que fueron aleatorizados en 3 grupos de tratamiento: solo lisurida, sola levodopa, y lisurida más levodopa. El seguimiento se prolongó durante cuatro años. El estudio demostró que la lisurida era eficaz, pero menos que la levodopa, después de pocos meses de tratamiento; después de un año, el 50% de los enfermos requerían la adición de levodopa.

Recomendación

La lisurida en monoterapia probablemente es eficaz en la EP inicial (grado de recomendación B).

Lisurida en combinación con levodopa en la enfermedad de Parkinson inicial

Solo hay un estudio clínico aleatorizado y controlado de nivel 1 (39) en el que se haya evaluado la eficacia de la lisurida en terapia añadida precoz en la EP (dentro del primer mes de tratamiento). Para el estudio se contó con 82 pacientes que se aleatorizaron en relación con un grupo de solo levodopa y otro grupo de levodopa más lisurida. Este segundo bloque de pacientes mantuvo sin cambios sus registros de la UPDRS durante cinco años, mientras que los que solo tomaban levodopa vieron cómo su puntuación en la UPDRS pasaba de 38 a 48 al cabo de cinco años.

Recomendación

La lisurida en terapia añadida probablemente es eficaz para el control de los síntomas motores de la EP (grado B).

Lisurida como terapia añadida tardía para el control de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson

No hay estudios de clase I que evalúen la eficacia de la lisurida frente a un placebo para el control de los síntomas motores de los pacientes fluctuantes ya tratados con levodopa; sí, en cambio, en los casos en que figura otro agonista como comparador activo: bromocriptina (25, 26) y dihidroergocriptina (40). Sin embargo, estos trabajos fueron de escasa calidad, breve duración y realizados en muestras pequeñas de pacientes, por lo que no se consideraron concluyentes.

Recomendación

Las pruebas son insuficientes para establecer conclusiones acerca de la eficacia de la lisurida en el control de los síntomas motores de los pacientes con EP avanzada ya tratados con levodopa.

La lisurida en la prevención de las complicaciones motoras de la enfermedad de Parkinson

Se han publicado dos estudios aleatorizados y controlados de clase 1 que evaluaron este aspecto del tratamiento. El primero, de baja calidad, señalaba que tanto la lisurida en monoterapia como en terapia añadida era eficaz para prevenir las discinesias y los *wearing-off*, en comparación con el uso exclusivo de levo-



dopa (38). En el segundo ensayo, en cambio, de muy buena calidad, aunque abierto, no se reflejaron diferencias significativas entre los enfermos que recibían levodopa sola o levodopa más lisurida (39).

Recomendación

Las pruebas son insuficientes y contradictorias a la hora de concluir si la lisurida es eficaz para prevenir las complicaciones motoras de la EP.

La lisurida en el control de las complicaciones motoras de la enfermedad de Parkinson

No existen estudios de clase I que evalúen la eficacia de la lisurida frente a un placebo, pero sí frente a un comparador activo (estos estudios ya han sido mencionados antes). En uno de ellos, el comparador era la bromocriptina (26), y en otro, la dihidroergocriptina (40). En el primero no hubo diferencias significativas entre un fármaco y otro, y en el segundo no se pudieron obtener resultados concluyentes, ya que el ensayo tuvo que suspenderse prematuramente.

Recomendación

Las pruebas son insuficientes para concluir si la lisurida es eficaz para controlar las complicaciones motoras de la EP.

Seguridad

La administración de lisurida por vía oral conlleva un riesgo aceptable sin monitorización especializada. Aunque algunos ensayos han mostrado una mayor incidencia de efectos adversos, se acepta que tiene un perfil de seguridad similar al de los otros agonistas dopaminérgicos ergóticos, con el mismo abanico de efectos adversos que los fármacos de esta familia (41).

Pergolida

La pergolida es un derivado ergótico sintético con alta afinidad sobre los receptores D2 y D3, y algo más débil sobre los D1. Se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 1-2 horas. Tiene una vida media larga (15-42 horas).

guía

La pergolida en la prevención de la progresión de la enfermedad

Solo hay dos estudios clínicos controlados y aleatorizados de nivel 1 que valoren el papel de la pergolida en la evolución de la EP en pacientes con diagnóstico reciente y no tratados previamente. Grosset et al. (42) no consiguieron hallar pruebas de neuroprotección, pero sí un leve efecto sintomático de la pergolida con respecto al placebo, el cual se mantenía seis semanas después de la retirada del fármaco. El estudio PELMOPET (43), que comparó durante tres años el efecto de la pergolida y la levodopa, tampoco demostró acción neuroprotectora, aunque la gravedad de los síntomas motores fue menor. El tiempo transcurrido hasta la aparición de discinesia fue ligeramente mayor en el grupo tratado con pergolida, pero no fue así respecto a la aparición de fluctuaciones motoras.

Recomendación

No hay pruebas suficientes para considerar que la pergolida tenga un efecto neuroprotector.

Pergolida en monoterapia en la enfermedad de Parkinson inicial

En pocos estudios se ha intentado abordar el posible papel de la pergolida en monoterapia para el control de los síntomas motores de la EP. Los primeros fueron de clase III, con un escaso número de pacientes, abiertos (44) o en comparación con la levodopa (45). Navan et al. analizaron en un estudio doble ciego paralelo y controlado con placebo (clase II), en una serie corta de pacientes, el efecto tanto agudo (46) como después de 3 meses de seguimiento (47) de la pergolida y el pramipexol sobre el temblor, pero no encontraron diferencias entre ambos fármacos.

El primer gran estudio clínico controlado y aleatorizado sobre la pergolida, con un seguimiento de tres meses de duración, mostró claramente un mayor efecto sintomático de este fármaco con respecto al placebo, además de una mayor frecuencia, con la pergolida, de efectos adversos habituales en el uso de dopaminérgicos (anorexia, mareos, náuseas, vómitos) y de somnolencia (48). Ya se mencionó anteriormente el mayor efecto sintomático de la pergolida en comparación con el placebo (42). En el estudio PELMOPET, la mejoría sintomática de la pergolida fue inferior a la obtenida con la levodopa, y la frecuencia de efectos secundarios, algo mayor en el grupo de la primera (43). Como también se ha



señalado, un estudio comparativo de pergolida con bromocriptina no mostró diferencias significativas en el efecto sintomático de ambos fármacos (12).

Recomendación

La pergolida es eficaz para los pacientes con EP de diagnóstico reciente que no han recibido tratamiento, aunque no parece que ofrezca un beneficio mayor que la bromocriptina (grado de recomendación A). En estudios de largo seguimiento ha mostrado un efecto sintomático inferior al de la levodopa.

Pergolida en combinación con levodopa en la enfermedad de Parkinson

Existen numerosos estudios sobre la pergolida como terapia añadida a la levodopa de forma precoz o tardía, si bien la mayoría son de clase III abiertos o cuentan con series cortas de pacientes (44, 49-56); en alguno de ellos, la pergolida se incorporó tras el fracaso de otros tratamientos (57, 58). En general, estos estudios han mostrado la eficacia de la pergolida en el control de las complicaciones motoras de la EP.

Se han realizado 4 estudios comparativos cruzados con bromocriptina, dos de los cuales fueron doble ciego (clase I) (12, 59) –uno de ellos solo tenía 24 pacientes (27)– y mostraron eficacia similar de ambos fármacos; otros dos fueron simple ciego (clase II), uno de los cuales, en el que fueron incluidos 33 pacientes, no encontró diferencias (31), mientras que el otro –publicado dos veces–, en el que se incluyó a 57 pacientes, sí mostró un efecto superior de la pergolida y ausencia de diferencias en relación con los efectos secundarios (29, 59).

Koller et al. (60) realizaron un estudio abierto, paralelo y aleatorizado, de 12 semanas de duración y con 203 pacientes, en el que comparaban la eficacia de la pergolida frente a la tolcapona en el control de las fluctuaciones motoras. La eficacia de ambos fármacos fue similar, salvo en lo referente a las escalas de calidad de vida y al perfil de efectos adversos, que fueron más favorables en el caso de la tolcapona.

Varios estudios clínicos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo (clase I) con series cortas de pacientes o preliminares han mostrado que la pergolida era un fármaco eficaz en el control de las complicaciones motoras de la

guía

levodopa (61-66). Los autores de uno de estos trabajos publicaron posteriormente los resultados de un estudio abierto de seguimiento a largo plazo (2,5-3 años, clase III) en el que incluyeron a parte de los pacientes del primer ensayo. En esta ocasión observaron una tendencia al deterioro motor, que fue controlada en la mayoría de los pacientes ajustando la dosis de levodopa, y un mayor mantenimiento de la respuesta en pacientes con respuesta inicial buena. Algunos enfermos suspendieron el tratamiento por confusión, alucinaciones o angustia (67).

El único estudio doble ciego controlado con placebo (clase I) no preliminar con gran número de pacientes fue publicado por Olanow et al. (68). En este trabajo, en el que se realizó un seguimiento de seis meses, los pacientes en tratamiento con pergolida a dosis medias de 2,94 mg mejoraron en las escalas de la UPDRS y en la duración de los periodos *off* de las fluctuaciones motoras, y pudieron disminuir casi un 25% la dosis de levodopa, con efectos secundarios leves y reversibles.

Recomendación

En combinación con la levodopa, la pergolida es eficaz en el control de los síntomas parkinsonianos y de las fluctuaciones motoras (grado de recomendación A).

No se ha establecido claramente que sea superior a la bromocriptina, ni tampoco se ha demostrado su eficacia a largo plazo.

Pergolida en el control sintomático de los problemas no motores de la enfermedad de Parkinson

Existe muy poca experiencia en el efecto de la pergolida sobre los problemas no motores de la EP, ya que las evaluaciones se limitan a estudios abiertos de series cortas de pacientes (clase III). No obstante, se han descrito mejorías en síntomas como la fatiga (69), la depresión –en un grado similar a la mejoría obtenida con el pramipexol (70)– y la disfunción eréctil –en mayor grado que el beneficio obtenido con el sildenafil (71, 72)–.

En cuanto a los efectos sobre los síntomas cognitivos, un estudio en pacientes no tratados previamente mostró una mejoría similar a la obtenida con la levodopa en pruebas de memoria verbal y visual, capacidades visuoespaciales y test



frontales, aunque solo se mantenía a largo plazo para la atención, la memoria a corto plazo y el test de Stroop (73). Un segundo estudio no mostró cambios en la función cognitiva (74).

Un estudio doble ciego controlado con placebo (clase I) que incluyó a 10 pacientes en el grupo de la pergolida y a 12 en el del placebo mostró, utilizando actigrafía, que la pergolida en una dosis única nocturna de 1 mg causó un empeoramiento en las medidas actigráficas de eficiencia y fragmentación del sueño (75).

Recomendación

No hay pruebas suficientes de que la pergolida mejore síntomas como la fatiga, la depresión, la disfunción eréctil y las alteraciones cognitivas.

Existe una evidencia débil de que la pergolida puede empeorar algunas características del sueño (grado de recomendación C).

Seguridad

El uso de la pergolida tiene un aceptable riesgo sin monitorización especializada. Sin embargo, al igual que otros agonistas dopaminérgicos, puede causar efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y neuropsiquiátricos. El uso de dosis altas y el ajuste rápido se asocian a una mayor frecuencia de reacciones adversas. Al igual que ocurre con los demás derivados ergóticos, se han comunicado fibrosis pleuropulmonares y retroperitoneales.

Aunque algunos estudios antiguos, abiertos y con un número reducido de pacientes (clase III) habían excluido la posibilidad de la cardiotoxicidad (76, 77), un estudio ecocardiográfico y un metaanálisis de otros siete ensayos mostró un aumento significativo del riesgo de desarrollo de enfermedad valvular cardíaca en pacientes tratados con pergolida con respecto a controles (razón de posibilidades de 3,1-4,7) que se relacionaba con dosis acumulativas (78).

Un estudio más reciente en el que se realizaron ecocardiogramas a pacientes en tratamiento con varios agonistas dopaminérgicos mostró un aumento del

guía

riesgo de desarrollar valvulopatías 2,16 veces mayor en los pacientes tratados con pergolida con respecto a los que no tomaban ningún agonista dopaminérgico, si bien la diferencia entre estos dos grupos no alcanzó significación estadística (79).

En otros dos estudios en los que se comparaba el riesgo de desarrollo de valvulopatías en pacientes en tratamiento con agonistas dopaminérgicos ergóticos (pergolida y cabergolina) y no ergóticos (ropinirol y pramipexol) se describió un riesgo aproximadamente siete veces mayor con los primeros (80, 81). En uno de ellos no se encontró correlación entre los hallazgos ecocardiográficos y la duración y la dosis acumulativa del derivado ergótico (80).

Cabergolina

La cabergolina es un derivado ergótico sintético tetracíclico con afinidad muy alta sobre los receptores D2 y mínima sobre los D1, además de sobre algunos receptores no dopaminérgicos (serotonina y noradrenalina). Se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal, alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 2,5 horas y tiene una vida media muy larga (65 horas), que teóricamente permite su administración en una sola toma diaria.

La cabergolina en la prevención de la progresión de la enfermedad

No parece que se haya diseñado ningún estudio para valorar la prevención de la EP en pacientes nuevos. De forma similar al estudio PELMOPET para la pergolida (43), un estudio que comparó el efecto a 1, 3 y 5 años de la cabergolina con el de la levodopa tampoco demostró acción neuroprotectora (de hecho, al contrario que en el ensayo ya citado, se permitió añadir la levodopa si el control sintomático no era adecuado), aunque la frecuencia de aparición de complicaciones motoras y el tiempo transcurrido hasta la aparición de estas fueron mayores en el grupo aleatorizado que fue tratado con cabergolina (82-84).

Recomendación

No hay pruebas suficientes para considerar que la cabergolina tenga un efecto neuroprotector (grado de recomendación U).



Cabergolina en monoterapia en la enfermedad de Parkinson inicial

Hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio para evaluar la acción de la cabergolina como monoterapia absoluta en pacientes nuevos con EP. Un estudio clínico controlado y aleatorizado en el que se incluyó a un gran número de pacientes (clase I) comparó un grupo tratado inicialmente con cabergolina con otro tratado con levodopa, si bien se permitió de forma abierta añadir levodopa suplementaria a ambos grupos si no se alcanzaba el control sintomático adecuado, por lo que muchos pacientes de los que iniciaron el tratamiento con cabergolina tomaban también levodopa al final de la evaluación. Los resultados de dicho estudio se publicaron al cumplirse 1, 3, y 5 años (82-84). La mejoría sintomática fue mayor en el grupo tratado inicialmente con levodopa. El grupo tratado con cabergolina tomaba al final del estudio una dosis de levodopa un 50% menor que en el caso del tratado solo con levodopa, y la aparición de fluctuaciones motoras y discinesias fue menos frecuente y más tardía en el grupo tratado con cabergolina. La frecuencia de efectos adversos dopaminérgicos agudos y habituales (anorexia, mareos, náuseas, vómitos) y de edema periférico fue mayor en el grupo tratado con cabergolina, mientras que la aparición de somnolencia y de alucinaciones fue similar en ambos grupos.

Inzelberg et al. (85) realizaron una revisión basada en la evidencia en la que comparaban la eficacia de la cabergolina, el ropinirol y el pramipexol entre sí, inferida a través del análisis de los resultados de variables comunes de los estudios que se habían publicado previamente. Cada uno de estos agonistas dopaminérgicos se comparó con la levodopa en monoterapia (en todos estos trabajos, al contrario que en el PELMOPET, se permitían dosis adicionales de levodopa en los dos grupos de estudio), y los autores llegaron a la conclusión de que los tres agonistas estudiados tenían una eficacia parecida sobre el riesgo de desarrollo de discinesias, aunque este era algo mayor con la cabergolina. El perfil de efectos secundarios fue similar, a excepción de un menor riesgo de aparición de edemas con el ropinirol.

Recomendación

La cabergolina es eficaz en pacientes con EP no tratados previamente. Tiene un efecto sintomático inferior al de la levodopa y un menor riesgo de aparición de complicaciones motoras que esta última (grado de recomendación A).

guía

Cabergolina en combinación con levodopa en la enfermedad de Parkinson

Existen numerosos estudios sobre la cabergolina como terapia añadida a la levodopa de forma precoz o tardía, si bien la mayoría son de clase III abiertos o con series cortas de pacientes (86-94). En general, estos estudios han mostrado que la cabergolina es eficaz en el control de las complicaciones motoras de la EP y que permite una reducción de dosis de levodopa.

Solamente se ha publicado un estudio amplio, aleatorizado, paralelo y controlado con placebo (clase I), de seis meses de duración y con 188 pacientes, que reflejaba una mejoría modesta, aunque significativa, en las puntuaciones de las subescalas de actividades de la vida diaria y motora de la UPDRS, una mayor reducción de las dosis de levodopa (18% frente a 3%) y un mayor aumento del tiempo *on* en el grupo tratado con cabergolina en comparación con el grupo del placebo, con unos efectos secundarios similares a los de otros agonistas dopaminérgicos (95).

Como ya se comentó anteriormente, Inzelberg et al. (24) realizaron un estudio comparativo con la bromocriptina de 9 meses de duración, doble ciego, paralelo y aleatorizado, en el que fueron incluidos 44 pacientes con fluctuaciones motoras, que no permitió observar diferencias significativas en eficacia ni en efectos secundarios entre la cabergolina a una dosis media de 3,18 mg/día y la bromocriptina a una dosis de 22 mg/día.

Baas et al. (96) llevaron a cabo un metaanálisis de tres estudios observacionales (no ciegos, 1.500 pacientes, clase II), en dos de los cuales la cabergolina se introdujo como terapia añadida a la levodopa, mientras que en el tercero se introdujo en lugar de otro agonista. Todos ellos mostraron la eficacia de la cabergolina en el tratamiento de la acinesia, las discinesias y la acinesia nocturna, y mejoría en las escalas de calidad de vida con respecto a otros agonistas dopaminérgicos.

Recomendación

La cabergolina puede considerarse como un fármaco eficaz para el control de los síntomas parkinsonianos y de las fluctuaciones motoras como terapia añadida a la levodopa, y permite la reducción de la dosis de esta (grado de recomendación A).

No se puede determinar si es superior a la bromocriptina ni a otros agonistas dopaminérgicos como el ropinirol o el pramipexol, con los que no se ha comparado directamente.



La cabergolina para el control sintomático de los problemas no motores de la enfermedad de Parkinson

La experiencia sobre la eficacia de la cabergolina en el tratamiento de problemas no motores de la EP se limita a un estudio abierto con una serie de 15 pacientes (clase III) en el que se evaluó mediante polisomnografía el cambio inducido, por la adición de cabergolina, en la eficiencia del sueño, la cantidad de sueño en estadios I y II (que fueron similares antes y después de añadir el fármaco), el número de despertares y de cambios de estadio del sueño (que aumentaron) y la frecuencia de movimientos periódicos durante el sueño (que disminuyó). La movilidad matutina mejoró tras la introducción del tratamiento (97).

Recomendación

No hay evidencias suficientes de que la cabergolina modifique de forma significativa las características del sueño de los pacientes parkinsonianos.

Seguridad

Al igual que otros agonistas dopaminérgicos, la cabergolina puede causar efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y neuropsiquiátricos. Como ha ocurrido con los demás derivados ergóticos, se han comunicado casos de fibrosis pleuropulmonares y retroperitoneales. El riesgo de aparición de edemas es más alto que el de los pacientes tratados con levodopa (84).

Como se describió previamente, dos estudios en los que se comparó el riesgo de desarrollo de valvulopatías en pacientes en tratamiento con agonistas dopaminérgicos ergóticos (pergolida y cabergolina) y no ergóticos (ropinirol y pramipexol), sirvieron para demostrar un riesgo aproximadamente siete veces mayor con los primeros (80, 81). En uno de estos trabajos no se encontró correlación entre los hallazgos ecocardiográficos y la duración y la dosis acumulativa del derivado ergótico (80).

Otro estudio mostró que el riesgo de desarrollo de valvulopatías en pacientes tratados con cabergolina era unas 13 veces mayor que en el grupo de placebo, unas 6 veces mayor que en el de los tratados con pergolida y 8 veces superior al de tratados con pramipexol (79).

Recomendación

Los agonistas dopaminérgicos ergóticos, especialmente la cabergolina, la pergolida y la bromocriptina, se asocian a efectos secundarios cardiopulmonares graves –en particular, fibrosis valvular–. Deben usarse solo en situaciones excepcionales y, en cualquier caso, tras un estudio cardiológico que incluya ecocardiografía (grado de recomendación B).

Bibliografía

1. LeWitt P, Zúñiga C. Agonistas dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson. En: Micheli F (Ed). *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006. pp 237-56.
2. Olanow CW, Hauser RA, Gauger L, Malapira T, Koller W, Hubble J, et al. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;38:771-7.
3. Hely MA, Morris JG, Traficante R, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:300-7.
4. Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben-Sholomo Y. On behalf of the Parkinson's Disease Research Group on the United Kingdom. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD. A randomized trial. *Neurology* 2001;57:1687-94.
5. Montastruc JL, Desboeuf K, Lapeyre-Mestre M, Lapeyre-Mestre M, Senard JM, Rascol O, et al. Long-term mortality results on the randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:511-4.
6. Staal-Schreinemachers AL, Wesseling H, Kamphuis DJ, Burg WVD, Lakke JP. Low-dose bromocriptine therapy in Parkinson's disease: double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1987;37:826-8.
7. Libman I, Gawel MJ, Riopelle RJ, Bouchard S. A comparison of bromocriptine (Parlodel) and levodopa-carbidopa (Sinemet) for treatment of "de novo" Parkinson's disease patients. *Can J Neurol Sci* 1987;14:576-80.
8. Riopelle RJ. Bromocriptine and the clinical spectrum of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1987;14:455-59.
9. Cooper JA, Sagar HJ, Doherty M, Jordan N, Tidswell P, Sullivan EV. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. *Brain* 1992;115:1701-25.



10. Parkinson's Disease Research Group in the United Kingdom. Comparisons of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline, and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson's disease: three year interim report. *BMJ* 1993;307:469-72.
11. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Rascol A. A randomized controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: a five year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1034-38.
12. Mizuno Y, Kondo T, Narabayashi H. Pergolide in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45:S13-21.
13. Korczyn AD, Brooks DJ, Brunt ER, Poewe WH, Rascol O, Stocchi F. Ropinirole versus bromocriptine in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 3-year study. 053 Study Group. *Mov Disord* 1998;13:46-51.
14. Korczyn AD, Brunt ER, Larsen JP, Nagy Z, Poewe WH, Ruggieri S. A 3-year randomized trial of ropinirole and bromocriptine in early Parkinson's disease. The 053 Study Group. *Neurology* 1999;53:364-70.
15. Herskovits E, Yorio A, Leston J. Long-term bromocriptine treatment in de novo parkinsonian patients. *Medicina (B Aires)* 1988;48:345-50.
16. Nakanishi T, Iwata M, Goto I, Kanazawa I, Kowa H, Mannen T, et al. Nation-wide collaborative study on the long-term effects of bromocriptine in the treatment of parkinsonian patients. Final Report. *Eur Neurol* 1992;32:9-22.
17. Hely MA, Morris JG, Reid WG. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: a randomized, prospective five year study comparing low dose bromocriptine with low dose levodopa-carbidopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:903-10.
18. Przuntek H, Welzel D, Gerlach M, Blümmer E, Danielczyk W, Kaiser HJ, et al. Early institution of bromocriptine in Parkinson's disease inhibits the emergent of levodopa-associated motor side effects. Long-term results of the PRADO study. *J Neural Transm* 1996;103:699-715.
19. Giménez-Roldán S, Tolosa E, Burguera JA, Chacón J, Liaño H, Forcadell F. Early combination of bromocriptine and levodopa in Parkinson's disease: a prospective randomized study of two parallel groups over a total follow-up period of 44 months including an initial 8-month double-blind stage. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:67-76.
20. Karzinel R, Teychenne P, Gillespie MM. Bromocriptine and levodopa (with or without carbidopa) in parkinsonism. *Lancet* 1976;2:272-75.

guía

21. Tokoyura Y, Mizuno Y, Kase M, Sobue I, Kuroiwa Y, Narabayashi H, et al. Effects of bromocriptine on parkinsonism. A nation-wide collaborative double-blind study. *Acta Neurol Scand* 1985;72:157-170.
22. Guttman M, International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. Double-Blind randomized, placebo controlled study to compare safety, tolerance and efficacy of pramipexole and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:1060-65.
23. Mizuno Y, Yanagisawa N, Kuno S, Yamamoto M, Hasegawa K, Hasegawa K, et al. Randomized, double-blind study of pramipexole with placebo and bromocriptine in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1149-56.
24. Inzelberg R, Nisipeanu P, Rabey JM, Orlov E, Catz T, Kippervasser S, et al. Double-blind comparison of cabergoline and bromocriptine therapy in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Neurology* 1996;47:785-88.
25. LeWitt PA, Gopinathan G, Ward CD, Sanes JN, Dambrosia JM, Durso R, et al. Lisuride versus bromocriptine treatment in Parkinson's disease: a double-blind study. *Neurology* 1982;32:69-72.
26. Laihinén A, Rinne UK, Suchy I. Comparison of lisuride and bromocriptine in the treatment of advanced Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1992;86:593-5.
27. LeWitt PA, Ward CD, Larsen TA, Raphaelson MI, Newman RP, Foster N, Dambrosia JM, et al. Comparison of pergolide and bromocriptine therapy in parkinsonism. *Neurology* 1983;33:1009-14.
28. Pezzoli G, Martignoni E, Pacchetti C, Angeleri V, Lamberti P, Muratorio A, et al. A cross-over, controlled study comparing pergolide with bromocriptine as an adjunct to levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45:S22-7.
29. Boas J, Worm-Petersen J, DuPont E, Mikkelsen B, Wermuth L. The Levodopa dose-sparing of pergolide compared with that of bromocriptine in an open-label, cross-over study. *Eur J Neurol* 1996;3:44-9.
30. Brunt ER, Brooks DJ, Korczyn AD, Montastruc JL, Stocchi F, on behalf of the 043 study Group. A six-month multicentre, double-blind, bromocriptine-controlled study of the safety and efficacy of ropinirole in the treatment of patients with Parkinson's disease not optimally controlled by L-dopa. *J Neural Transm* 2002;109:489-502.
31. MacMahon DG, Overstall PW, Marshall T. Simplification of the initiation of bromocriptine in elderly patients with advanced Parkinson's disease. *Age Ageing* 1991;20:146-151.



32. The Tolcapone Study Group. Efficacy and tolerability of tolcapone compared with bromocriptine in levodopa-treated parkinsonian patients. *Mov Disord* 1999;14:38-44.
33. Hoehn MM, Elton RL. Low dosages of bromocriptine added to levodopa in Parkinson's disease. *Neurology* 1985;35:199-206.
34. Clarke CE, Speller JM. Pergolide versus bromocriptine for levodopa-induced motor complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000236.
35. Clarke CE, Deane KH. Ropinirole versus bromocriptine for levodopa-induced complications Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001517.
36. Clarke CE, Speller JM, Clarke JA. Pramipexole versus bromocriptine for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD002259.
37. Przuntek H, Welzel D, Blümmer E, Danielczyk W, Letzel H, Kaiser HJ, et al. Bromocriptine lessens the incidence of mortality in L-dopa-treated parkinsonian patients-PRADO-study discontinued. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:357-63.
38. Rinne UK. Lisuride, dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1989;39:336-9.
39. Allain H, Destée A, Petit H, Patay M, Shück S, Bentué-Ferrer D, et al. Five-year follow-up of early lisuride and levodopa combination therapy versus levodopa monotherapy in de novo Parkinson's disease. The French Lisuride Study Group. *Eur Neurol* 2000;44:22-30.
40. Battistin L, Bardin PG, Ferro-Milone F, Ravenna C, Toso V, Reboldi G. Alpha-dihydroergocryptine in Parkinson's disease: a multicentre randomized double blind parallel Group study. *Acta Neurol Scand* 1999;99:36-42.
41. Rascol O, Saoui T, Refragui W, Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Montastruc JL. Dopamine agonists. En: Koller WC y Melamed E (Ed). *Parkinson's disease and related disorders*. Amsterdam: Elsevier, 2007. pp 73-92.
42. Grosset K, Grosset D, Lees A. Parkinson's Disease Research Group of the United Kingdom. Trial of subtherapeutic pergolide in de novo Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:363-66.
43. Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, Giménez-Roldán S, Bergamasco B, Dujardin M, et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord* 2006;21:343-53.

guía

44. Pongvarin N, Prayoonwivat N, Devahasatin V, Viriyavejakul A. An open label trial of pergolide in Thai patients with Parkinson's disease. *J Med Assoc Thai* 1996;79:205-9.
45. Kulisevsky J, López-Villegas D, García-Sánchez C, Barbanoj M, Gironell A, Pascual-Sedano B. A six-month study of pergolide and levodopa in de novo Parkinson's disease patients. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:358-62.
46. Navan P, Findley LJ, Jeffs JA, Pearce RK, Bain PG. Double-blind, single-dose, cross-over study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on rest tremor and UPDRS part III in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:176-80.
47. Navan P, Findley LJ, Jeffs JA, Pearce RK, Bain PG. Randomized, double-blind, 3-month parallel study of the effects of pramipexole, pergolide, and placebo on Parkinsonian tremor. *Mov Disord* 2003;18:1324-31.
48. Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F, Marconi R, Kulisevsky J, Malagù S, et al. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD: a randomized, controlled study. Pergolide Monotherapy Study Group. *Neurology* 1999;53:573-9.
49. Lees AJ, Stern GM. Pergolide and lisuride for levodopa-induced oscillations. *Lancet* 1981;2:577.
50. Lang AE, Quinn N, Brincat S, Marsden CD, Parkes JD. Pergolide in late-stage Parkinson disease. *Ann Neurol* 1982;12:243-7.
51. Lieberman AN, Leibowitz M, Neophytides A, Kupersmith M, Mehl S, Kleinberg D, et al. Pergolide and lisuride for Parkinson's disease. *Lancet* 1979;2:1129-30.
52. Klawans HL, Tanner CM, Glatt S, Goetz CG. A 6-month trial of pergolide mesylate in the treatment of idiopathic Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1983;37:75-83.
53. Jankovic J. Controlled trial of pergolide mesylate in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1983;33:505-7.
54. Kurlan R, Miller C, Levy R, Macik B, Hamill R, Shoulson I. Long-term experience with pergolide therapy of advanced parkinsonism. *Neurology* 1985;35:738-742.
55. Shan DE, Yeh SI. Experience of pergolide in the treatment of Chinese parkinsonian patients with dose-related fluctuations. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1995;56:312-8.
56. Arnold G, Gasser T, Storch A, Lipp A, Kupsch A, Hundemer HP, et al. High doses of pergolide improve clinical global impression in advanced Parkinson's disease:- a preliminary open label study. *Arch Gerontol Geriatr* 2005;41:239-53.



57. Factor SA, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ. Parkinson's disease: an open label trial of pergolide in patients failing bromocriptine therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:529-33.
58. Pezzoli G, Zecchinelli A, Mariani C, Reganati P, Scarlato G. La pergolide mesilato nella terapia del morbo di Parkinson resistente ad altri trattamenti. Una prima esperienza italiana. *Clin Ter* 1991;136:39-45.
59. Pezzoli G, Martignoni E, Pacchetti C, Angeleri VA, Lamberti P, Muratorio A, et al. Pergolide compared with bromocriptine in Parkinson's disease: a multicenter, crossover, controlled study. *Mov Disord* 1994;9:431-6.
60. Koller W, Lees A, Doder M, Hely M. Tolcapone/Pergolide Study Group. Randomized trial of tolcapone versus pergolide as add-on to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov Disord* 2001;16:858-66.
61. Sage JI, Duvoisin RC. Pergolide therapy in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 1985;8:260-5.
62. Diamond SG, Markham CH, Treciokas LJ. Double-blind trial of pergolide for Parkinson's disease. *Neurology* 1985;35:291-5.
63. Jankovic J, Orman J. Parallel double-blind study of pergolide in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987;45:551-4.
64. Olanow CW, Alberts MJ. Double-blind controlled study of pergolide mesylate as an adjunct to Sinemet in the treatment of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987;45:555-60.
65. Olanow CW, Alberts MJ. Double-blind controlled study of pergolide mesylate in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1987;10:178-85.
66. Ahlskog JE, Muenter MD. Treatment of Parkinson's disease with pergolide: a double-blind study. *Mayo Clin Proc* 1988;63:969-78.
67. Ahlskog JE, Muenter MD. Pergolide: long-term use in Parkinson's disease. *Mayo Clin Proc* 1988;63:979-87.
68. Olanow CW, Fahn S, Muenter M, Klawans H, Hurtig H, Stern M, et al. A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994;9:40-7.
69. Abe K, Takanashi M, Yanagihara T, Sakoda S. Pergolide mesilate may improve fatigue in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2001-2002;13:117-21.

guía

70. Rektorová I, Rektor I, Bares M, Dostál V, Ehler E, Fanfrdlová Z, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol* 2003;10:399-406.
71. Pohanka M, Kanovský P, Bares M, Pulkrábek J, Rektor I. Pergolide mesylate can improve sexual dysfunction in patients with Parkinson's disease: the results of an open, prospective, 6-month follow-up. *Eur J Neurol* 2004;11:483-8.
72. Pohanka M, Kanovský P, Bares M, Pulkrábek J, Rektor I. The long-lasting improvement of sexual dysfunction in patients with advanced, fluctuating Parkinson's disease induced by pergolide: evidence from the results of an open, prospective, one-year trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:509-12.
73. Kulisevsky J, García-Sánchez C, Berthier ML, Barbanoj M, Pascual-Sedano B, Gironell A, Estévez-González A. Chronic effects of dopaminergic replacement on cognitive function in Parkinson's disease: a two-year follow-up study of previously untreated patients. *Mov Disord* 2000;15:613-26.
74. Brusa L, Tiraboschi P, Koch G, Peppe A, Pierantozzi M, Ruggieri S, et al. Pergolide effect on cognitive functions in early-mild Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2005;112:231-7.
75. Comella CL, Morrissey M, Janko K. Nocturnal activity with nighttime pergolide in Parkinson disease: a controlled study using actigraphy. *Neurology* 2005;64:1450-1.
76. Tanner CM, Chhablani R, Goetz CG, Klawans HL. Pergolide mesylate: lack of cardiac toxicity in patients with cardiac disease. *Neurology* 1985;35:918-21.
77. Kurlan R, Miller C, Knapp R, Murphy G, Shoulson I. Double-blind assessment of potential pergolide-induced cardiotoxicity. *Neurology* 1986;36:993-5.
78. Corvol JC, Anzouan-Kacou JB, Fauveau E, Bonnet AM, Lebrun-Vignes B, Girault C, et al. Heart valve regurgitation, pergolide use, and parkinson disease: an observational study and meta-analysis. *Arch Neurol* 2007;64:1721-6.
79. Yamamoto M, Uesugi T, Nakayama T. Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. *Neurology* 2006;67:1225-9.
80. Junghanns S, Fuhrmann JT, Simonis G, Oelwein C, Koch R, Strasser RH, et al. Valvular heart disease in Parkinson's disease patients treated with dopamine agonists: a reader-blinded monocenter echocardiography study. *Mov Disord* 2007;22:234-8.



81. Rasmussen VG, Poulsen SH, Dupont E, Østergaard K, Safikhany G, Egeblad H. Heart valve disease associated with treatment with ergot-derived dopamine agonists: a clinical and echocardiographic study of patients with Parkinson's disease. *J Intern Med* 2008;263:90-8.
82. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. Cabergoline in the treatment of early Parkinson's disease: results of the first year of treatment in a double-blind comparison of cabergoline and levodopa. The PKDS009 Collaborative Study Group. *Neurology*. 1997;48:363-8.
83. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs* 1998;55 Suppl 1:23-30.
84. Bracco F, Battaglia A, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. PKDS009 Study Group. The long-acting dopamine receptor agonist cabergoline in early Parkinson's disease: final results of a 5-year, double-blind, levodopa-controlled study. *CNS Drugs* 2004;18:733-46.
85. Inzelberg R, Schechtman E, Nisipeanu P. Cabergoline, pramipexole and ropinirole used as monotherapy in early Parkinson's disease: an evidence-based comparison. *Drugs Aging* 2003;20:847-55.
86. Jori MC, Franceschi M, Giusti MC, Canal N, Piolti R, Frattola L, et al. Clinical experience with cabergoline, a new ergoline derivative, in the treatment of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1990;53:539-43.
87. Hutton JT, Morris JL, Brewer MA. Controlled study of the antiparkinsonian activity and tolerability of cabergoline. *Neurology* 1993;43:613-6.
88. Lieberman A, Imke S, Muentner M, Wheeler K, Ahlskog JE, Matsumoto JY, et al. Multicenter study of cabergoline, a long-acting dopamine receptor agonist, in Parkinson's disease patients with fluctuating responses to levodopa/carbidopa. *Neurology* 1993;43:1981-4.
89. Rabey JM, Nisipeanu P, Inzelberg R, Korczyn AD. Beneficial effect of cabergoline, new long-lasting D2 agonist in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1994;17:286-93.
90. Ahlskog JE, Muentner MD, Maraganore DM, Matsumoto JY, Lieberman A, Wright KF, et al. Fluctuating Parkinson's disease. Treatment with the long-acting dopamine agonist cabergoline. *Arch Neurol* 1994;51:1236-41.
91. Steiger MJ, El-Debas T, Anderson T, Findley LJ, Marsden CD. Double-blind study of the activity and tolerability of cabergoline versus placebo in parkinsonians with motor fluctuations. *J Neurol* 1996;243:68-72.

guía

92. Ahlskog JE, Wright KF, Muentner MD, Adler CH. Adjunctive cabergoline therapy of Parkinson's disease: comparison with placebo and assessment of dose responses and duration of effect. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:202-12.
93. Del Dotto P, Colzi A, Musatti E, Strolin Benedetti M, Persiani S, Fariello R, et al. Clinical and pharmacokinetic evaluation of L-dopa and cabergoline cotreatment in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1997;20:455-65.
94. Odin P, Oehlwein C, Storch A, Polzer U, Werner G, Renner R, et al. Efficacy and safety of high-dose cabergoline in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006;113:18-24.
95. Hutton JT, Koller WC, Ahlskog JE, Pahwa R, Hurtig HI, Stern MB, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of cabergoline taken once daily in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1996;46:1062-5.
96. Baas HK, Schueler P. Efficacy of cabergoline in long-term use: results of three observational studies in 1,500 patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol* 2001;46 Suppl 1:18-23.
97. Högl B, Rothdach A, Wetter TC, Trenkwalder C. The effect of cabergoline on sleep, periodic leg movements in sleep, and early morning motor function in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1866-70.

CAPÍTULO 13

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA

L.J. López del Val y G. Linazasoro Cristóbal

Introducción

Las monoaminoxidasas (MAO) son enzimas que intervienen en el catabolismo de las aminas biógenas, en especial de las catecolaminas. Los inhibidores de las monoaminoxidasas (IMAO) son fármacos que inhiben su acción enzimática y fueron las primeras drogas antidepresivas eficaces introducidas en el campo terapéutico.

El efecto secundario más importante, limitante en su uso, es el llamado *efecto queso*, hipertensión paroxística por la ingestión de alimentos ricos en tiramina como el queso, el vino y la cerveza. La tiramina, al no metabolizarse tras su absorción por el tubo digestivo, desplaza la noradrenalina de los terminales nerviosos y desencadena su liberación masiva, lo que conlleva un aumento brusco de la presión arterial que se acompaña de cefaleas y accidentes cerebrovasculares y cardiacos.

Existen dos tipos de MAO, A y B, según su sensibilidad relativa para metabolizar sus sustratos naturales: serotonina y adrenalina para la MAO de tipo A y feniletilamina, bencilamina y metilhistamina para la MAO de tipo B (1).

La tiramina, la octopamina, la dopamina, la noradrenalina y la triptamina son sustratos comunes para ambos tipos de MAO con distinta sensibilidad. La distribución corporal de los tipos de MAO varía según especies y órganos. La MAO-A predomina en el cerebro de las ratas y en las células intestinales humanas (su inhibición permite el paso al torrente sanguíneo de la tiramina y es la causante del efecto queso). Las plaquetas y el cerebro humano son las localizaciones principales de la MAO-B. En el sistema nervioso la MAO-B se distribuye preferentemente en las células de la glía. Se ha descrito un aumento de las enzimas de tipo MAO-B con la edad que suele asociarse con el aumento de las células gliales.

Selegilina

El deprenilo es un inhibidor irreversible de la MAO. Tiene efectos psicoestimulantes y se describió como antidepresivo, de ahí su nombre. A dosis bajas, para

evitar el efecto queso, no se obtiene esta acción antidepressiva. De los dos isómeros, la forma L (L-deprenilo) es menos tóxica y más potente y recibió posteriormente el nombre genérico de *selegilina*.

En el cerebro humano, la selegilina aumenta el contenido de dopamina al inhibir su metabolización por la MAO-B y al impedir la reabsorción presináptica. Por ello, desde los años setenta se ha utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP), habitualmente administrada junto con levodopa. Estudios posteriores mostraron que la selegilina no modifica la farmacocinética periférica de la levodopa y ejerce su acción principal en el sistema nervioso central. Heinomen y Lammintausta publicaron la primera revisión de la farmacología de la selegilina en 1991 (2).

La selegilina o L-deprenilo es un producto que parece haber mostrado en los estudios clínicos una capacidad de retrasar la evolución de la EP (3, 4) y se ha utilizado para intentar retrasar la evolución de la enfermedad de Alzheimer. También permite aplazar la necesidad de tratamiento con levodopa aproximadamente un año.

La selegilina es un inhibidor selectivo (en dosis inferiores a 20 mg/día) e irreversible de la MAO-B (5), una de las enzimas que regulan el metabolismo de la dopamina en el cerebro. También tiene una capacidad inhibitoria de los receptores dopaminérgicos presinápticos y bloquea la reabsorción de la dopamina. La consecuencia de estas acciones farmacológicas es el aumento de la dopamina estriatal en el cerebro de los pacientes parkinsonianos (6).

La MAO es la enzima principal en el metabolismo de las catecolaminas; se localiza en la membrana interna de la mitocondria y aparece en dos formas. Más del 80% de la MAO en el estriado es MAO-B y se encuentra principalmente en las neuronas serotoninérgicas y en las células gliales, mientras que las células dopaminérgicas contienen más MAO-A (7, 8).

La inhibición de la MAO-B produce además un aumento de feniletilamina en el estriado, sustancia procedente de la fenilalanina, que en altas concentraciones puede estimular la liberación e inhibir la reabsorción de dopamina, e incluso actuar directamente sobre los receptores dopaminérgicos (9).



Además, la selegilina tiene otros efectos farmacológicos:

- a) Reduce la formación de peróxidos derivados de la desaminación oxidativa de la dopamina.
- b) Bloquea la toxicidad de la neurotoxina MPTP.
- c) Su metabolito, la desmetilselegilina, se une al gliceraldehído-3-fosfato-des-hidrogenasa (GAPDH), enzima intermediaria de la glucólisis que promueve la apoptosis, por lo que podría interferir en este proceso.

Las neuronas dopaminérgicas son ricas en radicales libres y tienen un estrés oxidativo mayor que otras neuronas del sistema nervioso central, principalmente debido a que la oxidación enzimática de la dopamina (MAO-B) genera peróxido de hidrógeno, que induce la formación de radicales libres. Por tanto, si consiguiéramos una disminución de dicha oxidación, tanto de la dopamina como de otros productos tóxicos, al oxidarse (por ejemplo MPTP), habría una reducción del estrés oxidativo y de la citotoxicidad.

De la introducción previa se deduce que con el uso de inhibidores de la MAO-B se podría obtener este efecto (10-13). Por otra parte, diversos estudios han demostrado tanto *in vitro* como *in vivo* que la selegilina aumenta la actividad de la dismutasa sódica I y II (SOD) y de la catalasa, a dosis inferiores a las que inhiben la MAO-B (14, 15). El tratamiento con selegilina elevó las concentraciones de superoxidodismutasa en los pacientes parkinsonianos que la tenían baja en linfocitos, y este podría ser otro de los mecanismos de acción de la selegilina para proteger la célula (16).

Diferentes autores piensan que la selegilina en dosis bajas puede ejercer su efecto a través de una acción neurotrófica (17, 18), tal como se observó en ratas, y produce un aumento de diferentes factores neurotróficos (GFAP, FGF, CNTF, etc.) (19-22).

Se han descrito de ella acciones inmunomoduladoras e inmunoestimulantes (23), capacidad para estimular la síntesis de interleucinas (24) y de producir aumento de la sintetasa del óxido nítrico (25). Pero posiblemente el mecanismo de acción más interesante de la selegilina sea su capacidad de reducir la posibilidad de iniciar la apoptosis o inhibirla una vez iniciada, un mecanismo independiente del efecto inhibitor de la MAO-B (17, 22, 26-28).

guía

La acción neuroprotectora de la selegilina se ha estudiado en diferentes modelos experimentales tanto en animales como con células en cultivo (6-OHDA, MPTP, MPP+, axotomía del nervio facial, arabinósido de citosina, glutamato, ácido kaínico, depleción de glutatión, etc.), la mayoría de los cuales tienen en común la apoptosis como mecanismo de muerte celular (3, 29-37). Además, la selegilina reduciría la apoptosis al disminuir los radicales libres oxidativos, aumentar la producción de enzimas (glutatión peroxidasa, ubiquinona reductasa y sintetasa del óxido nítrico) y activar al gen de la SOD-1 (21, 22, 38-40).

Se sugiere que la inhibición de la apoptosis se debería al mantenimiento del potencial de membrana mitocondrial que haría que los mecanismos proapoptóticos no se pusiesen en marcha, y esto se podría conseguir mediante la activación de los mecanismos mencionados.

Las acciones neuroprotectoras de la selegilina se podrían subdividir en (12, 13, 35, 41-45):

- ❑ Acciones dependientes de su acción dopaminérgica y la de sus metabolitos, anfetamina y metaanfetamina, al aumentar la reabsorción de dopamina y noradrenalina en la terminal presináptica y aumentar el recambio de dopamina.
- ❑ Acciones dependientes de su efecto como inhibidor de la MAO-B, al inhibir la oxidación y el metabolismo de productos tóxicos o productos de degradación de la dopamina y reducir el estrés oxidativo.
- ❑ Acciones no dependientes de los efectos anteriores. Acción antiapoptótica; acción antioxidante independiente de la inhibición de MAO-B al reducir la producción de radicales libres y acción neurotrófica indirecta.

Efecto terapéutico y neuroprotector en la clínica

Basándose en estos datos se ha sugerido que la selegilina puede tener un efecto neuroprotector en la enfermedad de Parkinson (37). Todos estos estudios experimentales inducen a pensar que la selegilina posee efectos neuroprotectores que evitan el deterioro y la muerte de las neuronas del sistema nervioso central, y en especial de las neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia negra.

Por otra parte, el propio metabolismo de la dopamina genera radicales libres que disminuyen por el uso de la selegilina. La toxicidad de la levodopa en cultivos celu-



lares es inhibida al añadir selegilina (46). Se han sugerido otros mecanismos protectores y de rescate de la muerte neuronal distintos a la inhibición de la MAO-B.

Knoll et al. (47) comprobaron que la administración crónica de selegilina prolongaba la vida de las ratas y en tres estudios clínicos se ha sugerido que interfería con la progresión natural de la EP. Birkmayer et al. (48), en un estudio retrospectivo, sugirieron que los pacientes que habían recibido selegilina y levodopa vivían más y presentaban menos complicaciones que los que no lo habían hecho.

Varios estudios clínicos prospectivos, doble ciego y controlados con placebo demuestran que el tratamiento con selegilina retrasa la aparición de incapacidad motora en pacientes parkinsonianos nuevos y, por lo tanto, el inicio del tratamiento con levodopa (49, 50).

En los trabajos de Tetrud y Langston (3), que comparaban placebo con selegilina, así como en el estudio DATATOP (4), que comparaba selegilina y vitamina E, también se llegó a la conclusión de que su utilización disminuía la intensidad de los síntomas parkinsonianos y podía retrasar la evolución natural de esta enfermedad neurodegenerativa. En el estudio DATATOP la metodología empleada no permite concluir que la selegilina tenga una acción neuroprotectora en los enfermos parkinsonianos (21).

Se ha demostrado en trabajos experimentales con animales que la selegilina presenta un efecto trófico en la protección neuronal independiente de la inhibición de la MAO-B (51). En un estudio anatomopatológico hay un número mayor de neuronas en la sustancia negra y una menor cantidad de cuerpos de Lewy en los cerebros de pacientes que habían recibido levodopa más selegilina comparados con los cerebros de pacientes que sólo habían tomado levodopa, siendo ambos grupos de pacientes homogéneos en sus características. Ello sugiere que el tratamiento con selegilina puede retrasar la muerte neuronal, aunque pueden ser posibles otras explicaciones alternativas (52).

El estudio DATATOP se inició en 1987 con 800 pacientes nuevos. En un primer análisis provisional (DATATOP, 1989) (53), se demostró que la selegilina era

guía

beneficiosa y retrasaba la necesidad de empleo de levodopa, lo que se atribuyó a un efecto de neuroprotección y no a un efecto sintomático. Los resultados definitivos demostraron que la selegilina (10 mg/día) retrasaba el comienzo de la incapacidad asociada a la fase precoz no tratada de la EP, pero no se identificó la acción que daba lugar a los efectos beneficiosos (4).

Ulteriores publicaciones concluyen que el efecto beneficioso inicial no se mantiene después de los dos años en pacientes que no requirieron levodopa, y que en los que la precisaron antes de esos dos años, la utilización de selegilina no conllevaba un retraso en la progresión de la enfermedad ni en la prevención de aparición de complicaciones motoras (50, 54).

Se criticaron estos resultados por errores en el diseño de los estudios y por sesgos de selección de los pacientes, así como por una posible pérdida del efecto de la selegilina tras el periodo de lavado. Se llevó a cabo un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado frente a placebo de 14 meses de duración, para estudiar el efecto de la selegilina y la levodopa en la progresión de los signos y síntomas de la EP temprana, en el que se concluye que la selegilina incrementa la mejoría sintomática producida por otros tratamientos y atenúa el deterioro de los pacientes por otros mecanismos diferentes a los puramente sintomáticos, lo cual apoyaría una acción neuroprotectora (55).

De los resultados del Parkinson's Disease Research Group (56) destaca el incremento de la mortalidad, alrededor de un 60% a los 5,6 años de seguimiento, para los pacientes tratados con selegilina más levodopa respecto al grupo de los tratados sólo con levodopa. El análisis se realizó con la intención inicial de tratamiento, y esta diferencia en la mortalidad no aparece hasta el tercer año de tratamiento. Esto no se había demostrado en ningún otro estudio, incluido el DATATOP; este estudio fue duramente criticado por los sesgos de obtención y la verificación de los datos (causa de la muerte por los certificados de defunción).

En cualquier caso, la existencia de un fármaco posiblemente neuroprotector, con muy escasos efectos secundarios, justificaría plenamente su utilización en el momento en que se establezca el diagnóstico de EP.



Recomendación

La selegilina retrasa el comienzo de la incapacidad asociada a la fase precoz no tratada de la EP, pero no se conoce cuál es el mecanismo por el que se producen los efectos beneficiosos (neuroprotector, sintomático o ambos) (grado de recomendación A).

La selegilina permite retrasar la introducción de levodopa en la enfermedad de Parkinson inicial (grado de recomendación A).

La selegilina tiene una eficacia sintomática leve-moderada en la clínica de la EP (grado de recomendación C).

Rasagilina

La rasagilina es un inhibidor selectivo e irreversible de la MAO-B (57). De este modo, bloquea el metabolismo de la dopamina y prolonga el tiempo de acción de la dopamina en la sinapsis nigroestriada. Contrariamente a lo que sucede con la selegilina, no se metaboliza a derivados anfetamínicos (58). Su metabolito principal es el aminoindano, molécula con posible acción antiparkinsoniana per se (59).

La rasagilina pertenece a la familia de las propalgilaminas, un grupo de fármacos con posibilidad neuroprotectora (57). Es la propalgilamina más fuerte. Estos agentes actúan sobre diversas vías de señalización intracelular relacionadas con la cascada apoptótica, lo que puede ser la base de su posible efecto neuroprotector sobre procesos patológicos con patogenia diferente (4-8).

La eficacia de la rasagilina se ha estudiado en pacientes con EP de reciente comienzo en monoterapia y en pacientes con EP y complicaciones motoras (Tabla 1).

TABLA 1. Eficacia de la rasagilina

	Monoterapia		Terapia adyuvante
Medidas de eficacia significativas	Rasagilina 1 mg frente a placebo (6 meses)	Medidas de eficacia significativas	Rasagilina 1 mg frente a placebo (18/26 meses)
UPDRS-Total	($p < 0,001$)	Tiempo <i>off</i> diario	($p < 0,001$)
UPDRS-Temblor	($p < 0,01$)	Tiempo <i>on</i> diario <i>con/sin</i> discinesias	($p < 0,01$)
UPDRS-Bradícinesia	($p < 0,0001$)	Función motora durante el tiempo <i>on</i> y <i>off</i>	($p < 0,01$)
UPDRS-ADL	($p < 0,0005$)	CGI-E	($p < 0,001$)
PD-QUALIF	($p = 0,01$)	UPDRS-ADL <i>off</i>	($p < 0,01$)

Parkinson Study, Arch Neurol 2002; 59:1937;

Parkinson Study Group, Arch Neurol 2005; 62: 241; Rascol et al, The Lancet 2005; 365:947

Rasagilina en monoterapia

TEMPO es un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se comparó rasagilina (1 y 2 mg/día) con placebo en 404 pacientes con EP de reciente diagnóstico y no tratados (65, 66). Ambas dosis de rasagilina se mostraron significativamente superiores al placebo en cuanto a mejoría de las diferentes subescalas de la UPDRS y en la tasa de respondedores (pacientes con mejoría superior al 20% en la UPDRS). No se observaron diferencias entre ambas dosis del fármaco.

Los pacientes tratados con rasagilina no empeoraron más allá de la situación inicial a lo largo de los seis meses del estudio, hecho que sí sucedió en los pacientes tratados con placebo. Este estudio confirmó los hallazgos de un estudio piloto en fase II con un tamaño muestral insuficiente para detectar diferencias significativas (67). Los pacientes incluidos en el estudio TEMPO han sido seguidos de manera abierta y un 46 y un 17% de ellos continúa en monoterapia con rasagilina 2 y 5 años después, respectivamente (68).

Rasagilina adyuvante a levodopa en pacientes con complicaciones motoras

Los principales estudios en pacientes ya tratados con levodopa y con complicaciones motoras leves o moderadas son el PRESTO y el LARGO (69, 70).

PRESTO es un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la eficacia y la seguridad de la rasagilina (0,5 y 1 mg/día) frente a placebo en 472 pacientes con EP tratados con levodopa y con fluctuaciones motoras (11). La mayoría tomaba también otros fármacos antiparkinsonianos. El tiempo diario en *off* (variable principal del estudio) se redujo entre 0,5 y 1,85 horas al día con ambas dosis, el tiempo diario en *on* sin discinesias aumentó y mejoró la puntuación en la escala UPDRS, II en *off* y III en *on*.

Las diferencias fueron estadísticamente significativas. Los síntomas principales de la EP mejoraron más con la dosis de 1 mg/día que con 0,5 mg/día y que con placebo; esta fue la única diferencia encontrada entre ambos rangos de dosis, aunque la dosis de 1 mg produjo mejorías más constantes en todos los parámetros evaluados. Estos resultados confirmaron las tendencias observadas en otro estudio piloto en fase II realizado previamente con una muestra menor (71).



LARGO es un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y comparativo con placebo y entacapona en tres grupos paralelos: 1 mg/día de rasagilina, 200 mg de entacapona con cada dosis de levodopa y placebo (70). La duración del estudio fue de 18 semanas. Los criterios de inclusión fueron pacientes con EP idiopática que pasaban más de una hora al día en *off* a pesar de estar recibiendo un tratamiento óptimo y estable con entre 3 y 8 dosis de levodopa al día. La variable principal de eficacia fue el cambio en el número de horas diarias en *off* según los diarios del paciente. Como variables secundarias se estudiaron la impresión clínica global, la subescala II (actividades de la vida diaria) de la UPDRS en *off* y la subescala III (motora) de la UPDRS en *on*.

También se realizaron análisis de subgrupos según la edad (mayores o menores de 70 años) y el tratamiento concomitante con agonistas dopaminérgicos. Finalmente, se analizaron el tiempo diario en *on* y en *on* con discinesias, la UPDRS III en *off* basal (tras 12 horas sin medicación) y diversos ítems de la UPDRS por separado (discinesias, temblor, rigidez, bradicinesia, bloqueo motor, estabilidad y trastorno de la marcha). Los efectos adversos se recogieron en cada visita (anamnesis, constantes vitales, analíticas, ECG).

Se incluyeron 687 pacientes con características clínicas comparables que fueron distribuidos aleatoriamente en los diferentes grupos de tratamiento (70). La rasagilina y la entacapona redujeron el tiempo diario en *off* en más de una hora desde la primera visita realizada a las seis semanas ($p < 0,0001$). Esta reducción se acompañaba de un aumento paralelo del número de horas diarias en *on* (sin discinesias o con discinesias poco molestas) pero no de las discinesias molestas. La dosis de levodopa se redujo cerca de 20 mg/día con ambos fármacos, mientras que se incrementó 5 mg/día con placebo. Todas las variables secundarias mejoraron de manera significativa con ambos fármacos respecto al placebo.

El análisis por ítems de la UPDRS mostró una mejoría significativa con ambos agentes respecto al placebo en temblor, rigidez y bradicinesia, mientras que el ítem de discinesias no se modificó. El análisis de la UPDRS III inicial, así como el del bloqueo motor y trastorno de la marcha y estabilidad, puso de manifiesto una mejoría significativa con la rasagilina, pero no con la entacapona ni el placebo. Los resultados fueron similares al tomar en consideración en el análisis la

guía

edad y el uso concomitante de agonistas. Un 32% de los pacientes que recibieron placebo respondió a este, es decir, redujo el tiempo diario en *off* en más de una hora. La tasa de respondedores fue significativamente mayor con la rasagilina y la entacapona (51 y 45%, respectivamente).

En 343 pacientes (50%) se reportó algún efecto adverso (70). La incidencia de efectos adversos de carácter dopaminérgico fue similar en los tres grupos de tratamiento. El más frecuente fue la hipotensión ortostática, con un 2% en cada grupo. Un total de 41 pacientes distribuidos por igual entre los tres grupos sufrió efectos adversos suficientemente graves como para justificar el abandono. En general, la tolerabilidad fue buena con muy pocos abandonos tempranos.

La principal conclusión de este estudio es que la rasagilina administrada en monodosis de 1 mg/día es igual de eficaz que la entacapona en múltiples dosis en pacientes con fluctuaciones motoras, reduce el tiempo en *off* en más de una hora diaria con un buen perfil de seguridad y tolerabilidad incluso en personas mayores de 70 años y tratadas con agonistas (70).

Además, la rasagilina mejora el control de los síntomas en el *on* y el *off*. Las discinesias no aumentan a pesar de mantener casi constante la dosis de levodopa (de hecho, sólo se redujo en 24 mg/día). La eficacia se aprecia desde el primer mes de tratamiento.

Tolerabilidad y seguridad

La tolerabilidad observada en los ensayos clínicos ha sido buena (65-71). La mayoría de los efectos adversos comunicados han sido de intensidad moderada. Las tasas de abandonos en los diferentes ensayos clínicos son bajas, entre un 4 y un 13%. Cuando se empleó en monoterapia (TEMPO) no se observaron más efectos adversos que el grupo tratado con placebo (9, 10). El perfil de abandonos y efectos adversos en los estudios PRESTO y LARGO también fue similar al hallado con placebo (69, 70). Los principales efectos adversos se muestran en las Tablas 2 y 3.

Los efectos adversos de naturaleza dopaminérgica (náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, alucinaciones, somnolencia diurna excesiva, edema maleolar, discinesias, etc.) no han constituido un serio problema de manejo práctico. En el estudio PRESTO (69) se objetivaron más vómitos que con placebo. El efec-



to sobre las discinesias es contradictorio: no aumentaron en el estudio LARGO (70) y sí lo hicieron en el PRESTO (18% de pacientes afectados frente al 10% en el grupo placebo) (69). En este último estudio no se redujo la dosis total de levodopa.

TABLA 2. Efectos adversos con rasagilina en monoterapia

Sistema	Efecto adverso	Porcentaje de pacientes (%)	
		Rasagilina (n = 149)	Placebo (n = 151)
Generales	Cefalea	14,4	11,9
	Síndrome seudogripal	6,0	0,7
	Malestar general	2,0	0
	Dolor de garganta	2,0	0
Digestivo	Dispepsia	6,7	4
Osteomuscular	Artralgia	7,4	4
Nervioso	Depresión	5,4	2
Sentidos	Conjuntivitis	2,7	0,7

TABLA 3. Efectos adversos con rasagilina como terapia adyuvante

Sistema	Efecto adverso	Porcentaje de pacientes (%)	
		Rasagilina (n = 380)	Placebo (n = 388)
Generales	Dolor abdominal	3,9	1,3
	Lesión accidental	8,2	5,2
Cardiovascular	Hipotensión postural	4,7	1,3
Digestivo	Estreñimiento	4,2	2,1
	Vómitos	3,4	1,0
Metabolismo y nutrición	Pérdida de peso	4,2	1,5
Nervioso	Discinesias	10,3	6,4

La rasagilina está exenta del efecto queso (57). Se han hecho determinaciones de la situación cardiovascular de pacientes con EP tratados con rasagilina y siguiendo dietas sin restricciones y no se ha observado anomalías. Tampoco se

han visto alteraciones tensionales ni electrocardiográficas en los ensayos realizados (65-71). La depresión es frecuente en la EP (73) y muchos pacientes necesitan tomar un antidepresivo.

Al igual que sucede con la selegilina (74), una de las preocupaciones teóricas es el uso concomitante de rasagilina con inhibidores de la recaptación de serotonina, ya que podría facilitar el desarrollo de un síndrome serotoninérgico. Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados se ha utilizado junto a inhibidores de la recaptación de serotonina a dosis terapéuticas contra la depresión sin que se haya descrito ningún efecto adverso (Tabla 4) (65-71).

TABLA 4. Ausencia de interacción de la rasagilina con los inhibidores de la recaptación de serotonina

ISRS utilizados junto con la rasagilina en estudios clínicos para el tratamiento de la depresión en la EP (141 pacientes, 161 años-paciente)

- Amitriptilina: 10-25 mg
- Trazodona: 50-100 mg
- Citalopram: 10-20 mg
- Sertralina: 50-100 mg
- Paroxetina: 10-20 mg
- Escitalopram: 10 mg

Un subestudio del estudio LARGO demuestra que la tolerabilidad de la rasagilina en mayores de 70 años es excelente, similar a la observada en personas de menor edad (70). El fármaco no se metaboliza a derivados anfetamínicos (58), por lo que no debe haber problemas de esta naturaleza.

Las principales contraindicaciones son la hipersensibilidad a la rasagilina o a cualquier excipiente de la formulación, el tratamiento concomitante con otros IMAO o petidina y la insuficiencia hepática grave (57). Además, la ficha técnica recomienda evitar el uso concomitante de fluoxetina o fluvoxamina (Tabla 4). No se recomienda el empleo simultáneo de productos que contengan dextrometorfano o simpaticomiméticos.

Cualquier lesión sospechosa de la piel debe ser valorada por un especialista debido a la aparición de algún caso aislado de melanoma en los ensayos clínicos realizados en fases iniciales del desarrollo del fármaco (65-71). Se sabe



que la incidencia de melanoma está algo incrementada en la EP (75, 76). Debe vigilarse la función hepática en casos con insuficiencia hepática leve-moderada. Finalmente, es conveniente mantener ciertas precauciones ante intervenciones quirúrgicas con anestesia general, puesto que a veces se utilizan simpaticomiméticos u opioides. En cualquier caso, en estas circunstancias prima la urgencia vital.

Posología

La rasagilina se utiliza en dosis de 1 mg una vez al día, tanto en monoterapia como en terapia adyuvante con levodopa. No es necesario aumentar progresivamente la dosis (77). Puede tomarse con o sin comida. No es necesario ajustar las dosis en ancianos. No está recomendada en niños y adolescentes.

Efecto modificador sobre el curso de la enfermedad

Recientemente, 1 mg al día de rasagilina ha demostrado un perfil de fármaco modificador del curso de la enfermedad en la EP (estudio ADAGIO) (78, 79). Se trata de un estudio de inicio retardado: tras una fase aleatorizada, doble ciego, se administra rasagilina a ambos grupos. Se evalúa la UPDRS total en la fase doble ciego, que es divergente a favor del grupo con tratamiento activo, y en la fase abierta en la que las curvas de ambos grupos son paralelas (inicio tardío frente a inicio precoz), mientras que las diferencias al final son significativas para el grupo que recibió tratamiento activo desde el principio. No demostraron este efecto 2 mg/día de rasagilina. Este diseño fue propuesto por la FDA para considerar la rasagilina como un fármaco modificador del curso de la enfermedad en la EP, y este estudio ha satisfecho estos criterios. Sin embargo, las diferencias entre las dosis de 1 y 2 mg obligan a tomar el resultado final con cautela. Este concepto no es, sin embargo, sinónimo de neuroprotección. El mecanismo por el que la rasagilina modifica el curso de la EP no es totalmente conocido. Podría deberse a un efecto sobre la muerte neuronal o sobre los mecanismos de compensación, o a un efecto sintomático diferente dependiente del momento de introducción del tratamiento.

Conclusión

La rasagilina es un inhibidor de la MAO-B de segunda generación muy selectivo e irreversible, con importantes diferencias respecto a la selegilina. Está

indicado para el tratamiento de la EP en monoterapia (sin levodopa) en la EP temprana y como terapia adyuvante (con levodopa) en la EP más avanzada. Puede utilizarse junto con otros antiparkinsonianos. La tolerabilidad es buena incluso en mayores de 70 años y la posología es muy sencilla y cómoda.

Recomendación

La rasagilina es eficaz en monoterapia en pacientes con EP de reciente comienzo (grado de recomendación A).

La rasagilina es eficaz como adyuvante a la terapia con levodopa en pacientes con complicaciones motoras leves-moderadas (grado de recomendación A). Su eficacia es superior a la del placebo y comparable a la de la entacapona.

La rasagilina ha satisfecho los requisitos para ser considerada un tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la EP inicial (grado de recomendación B).

Bibliografía

1. Johnston JP. Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue. *Biochem Pharmacol* 1968;17:1285-94.
2. Heinonen EH, Lammintausta R. A review of pharmacology of Selegiline. *Acta Neurol Scand* 1991;84:44-59.
3. Tetud JW, Langston JW. The effect of deprenyl (Selegiline) on the natural history of Parkinson's disease. *Science* 1989;245:519-22.
4. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Eng J Med* 1993;328:176-83.
5. Chrisp P, Mammen G, Sorkin E. Selegiline. A review of its pharmacology, symptomatic benefits and protective potential in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 1991;1:228-48.
6. Riederer P, Youdim M. Monoamine oxidase activity and monoamine metabolism in brains of parkinsonian patients treated with L-deprenyl. *J Neurochem* 1986;46:1359-65.
7. Westlund KN, Denney RM, Kochersperger LM, Rose RM, Abell CW. Distinct monoamine oxidase A and B population in primate brain. *Science* 1985;230:181-183.
8. Glover V, Sandler M, Owen F, Riley G. Dopamine is a monoaminooxidase B substrate in man. *Nature* 1977;265:80-1.
9. Paterson IA, Jourio AV, Boulton A. 2-phenil-ethyl-amine: a modulator of catecholamine transmission in the melanin central nervous systems? *J Neurochem* 1990;55:1827-37.



10. Heiikila RE, Manzino L, Duvoisin RC, Cabbat FS. Protection against the dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine (MPTP) by monoamino oxidase inhibitors. *Nature* 1984;311:467-9.
11. Jenner P, Schapira AHV, Marsden CD. New insights into the cause of Parkinson's disease. *Neurology* 1992;42:2241-50.
12. Cohen G, Spina MB. Deprenyl supresses the oxidative stress associated with increased dopamine turnover. *Ann Neurol* 1989;26:689-90.
13. Wu RM, Chiueh LC, Pert A, Murphy DL. Apparent antioxidant effect of L-deprenyl on hydroxyl radical formation and nigral injury elicited by MPP+ in vivo. *Eur J Pharmacol* 1993;243:241-7.
14. Carrillo MC, Kitani K, Kanai S, Sato Y, Ivy GO. The ability to increase superoxidizedismutase activities in the rat tissues and brain region selective. *Life Sci* 1992;50:1985-92.
15. Thiffault C, Aumont N, Quirion R, Poirier J. Effect of MPTP and L-deprenyl on antioxidant enzymes and lipid peroxidation levels in mouse brain. *J Neurochem* 1995; 65:2725-33.
16. Kushleika J, Checkoway H, Woods JS, Moon JD, Smith-Weller T, Franklin GM et al. Selegiline and lymphocyte superoxide dismutase activities in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1996;39:378-81.
17. Ansari KS, Yu PH, Kruck TPA, Tatoon WG. Rescue of axotomized immature rat facial motoneurons by R(-)-deprenyl: stereospecificity and independence from MAO inhibition. *J Neurosci* 1993;13:4042-53.
18. Ekblom J, Jossan SS, Ebendal T, Sodorstrom A, Orelund L. Expression of mRNAs for neurotrophin and members of the trK family in the rat brain after treatment with l-deprenyl. *Acta Neurol Scand* 1994;89(2):147-8.
19. Biagini G, Zoli M, Fuxe K, Agnati LF. L-deprenyl increases GFAP immunoreactivity selectively in activated astrocytes in rat brain. *Neuroreport* 1993;4:955-58.
20. Biagini G, Frasoldati A, Fuxe K, Aganti LF. The concept of astrocyte-kinetic drug in the treatment of neurodegenerative diseases: evidence for L-deprenyl-induced activation of reactive astrocytes. *Neurochem Int* 1994;25:17-22.
21. Olanow WC, Tatoon WG, Obeso JA. Acción y mecanismo neuroprotector de la selegilina en la enfermedad de Parkinson. In: Obeso JA, Olanow WC, Shapira AHV Tolosa E, editors. Muerte neuronal y enfermedad de Parkinson: origen y terapéutica. Madrid: Addis Internacional; 1999. p. 157-68.
22. Tatoon WG, Chalmers-Redman RME. Modulation of gene expression rather than monoamine oxidase inhibition: -(-) deprenyl-related compounds in controlling neurodegeneration. *Neurology* 1996;47:s171-s183.

guía

23. Muller T, Kuhn W, Kruger R, Przuntek H. Selegiline as immunostimulant—a novel mechanism of action? *J Neural Transm Suppl* 1998;52:321-8.
24. Wilfried K, Muller T, Kruger R, Horst P. Selegiline stimulates biosynthesis of cytokines interleukin-1 beta and interleukin-6. *Neuroreport* 1996;7:2847-8.
25. Zhang X, Yu PH. Depletion of NOS activity in the rat dentate gyrus neurons by DSP-4 and protection by deprenyl. *Brain Res Bull* 1995;38:307-11.
26. Mythilieu C, Cohen G. Deprenyl protects dopamine neurons from neurotoxic effect of 1-methyl-4-phenyl-pyridinium ion. *J Neurochem* 1985;45:195-3.
27. Tatton WG, Greenwood CE. Rescue of dying neurons: a new action for deprenyl in MPTP parkinsonism. *J Neurosci Res* 1991;30:666-72.
28. Tatton WG, Seniuk NA, Ju WHY, Ansari KS. Reduction of nerve cell death by deprenyl without monoamine oxidase inhibitor. In: Liberman A, Olanow, Youdim M, Tipton K, editors. *Monoamine oxidase inhibitors in neurological diseases*. New York: Raven Press; 1993. p.217- 248.
29. Cohen C, Pasik P, Cohen B. Pargyline and deprenyl prevents the neurotoxicity of MPTP in monkeys. *Eur J Pharmacol* 1985;106:209-10.
30. Youdim MB, Finberg JP. Pharmacological actions of L-deprenyl (selegiline) and other selective monoamine oxidase B inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:725-33.
31. Suuronen T, Kolehmainen P, Salminen A. Protective effect of L-deprenyl against apoptosis induced by okadaic acid in cultured neuronal cells. *Biochem Pharmacol* 2000;59:1589-95.
32. Gelowitz DL, Paterson IA. Neuronal sparing and behavioral effects of the anti-apoptotic drug, (-) deprenyl following kainic acid administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1999;62:255-62.
33. Maruyama W, Naoi M. Neuroprotection by L-deprenyl and related compounds. *Mech Ageing Dev* 1999;111:189-200.
34. Magyar K, Haberle D. Neuroprotective and neuronal rescue effects of selegiline: review. *Neurobiology* 1999;7:175-90.
35. Mythilieu C, Radcliffe P, Kokotos E, Werner P, Olanow WC. L-deprenyl protects mesencephalic dopamine neurons from glutamate receptors-mediated toxicity in vitro. *J Neurochem* 1997;68:33-39.
36. Mytilieu C, Kokotos E, Radolife P, Heinonen H, Han SKE, Werner P, et al. Deprenyl and desmethylselegiline protect mesencephalic neurons from toxicity induced by glutathione depletion. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284:700-6.
37. Olanow CW, Mytilieu C, Tatton W. Current status of Selegiline as a neuroprotective agent in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:55-8.



38. Tatton W, Ju W, Wadia J, et al. L-deprenyl reduces apoptosis by maintaining bcl-2-synthesys and mitochondrial membrane potential (abstract). *Mov Disord* 1994;9:4.
39. Ritcher C, Schweizer M, Cossarizza A, Franceschi C. Control of apoptosis by the cellular ATP levels. *FEBS Lett* 1996;378:107-10.
40. Gotz ME, Dirr A, Burger R, Rausch WD, Riederer P. High dose selegiline augments striatal ubiquinol in mouse: an indication of decreased oxidative stress or of interference with mitochondrial respiration? A pilot study. *J Neural Transm* 1995;46:149-56.
41. Gerlach M, Desser H, Youdim MB, Riederer. New horizons in molecular mechanisms underlying Parkinson's disease and in our understanding of the neuroprotective effects of selegiline. *J Neural Transm* 1996;48:7-21.
42. Mythilineou C, Radcliffe P, Kokotos E, Werner P, Olanow WC. L-deprenyl protects mesencephalic dopamine neurons from glutamate receptors-mediated toxicity in vitro. *J Neurochem* 1997;68:33-9.
43. Wu RM, Chiuieh LC, Pert A, Murphy DL. Apparent antioxidant effect of L-deprenyl on hydroxyl radical formation and nigral injury elicited by MPP+ in vivo. *Eur J Pharmacol* 1993;243:241-7.
44. Cohen G, Spina MB. Deprenyl supresses the oxidative stress associated with increased dopamine turnover. *Ann Neurol* 1989;26:689-90.
45. Carrillo MC, Kanui S, Nokubu M, Kitani K. (-) Deprenyl induces activities of both SOD and catalase but not of glutathione peroxidase in the striatum of young male rats. *Life Sci* 1991;48:518-21.
46. Mena MA, Pardo B, Casarejos MJ, Fahn S, García de Yebenes J. Neurotoxicity of levodopa on catecholamine-rich neurons. *Mov Disord* 1992;7:23-31.
47. Knoll J, Dallo, Yen TT. Striatal dopamine, sexual activity and lifespan. Longevity of rats treated with L-deprenyl. *Life Sci* 1989;45:525-31.
48. Birkmayer W, Knoll J, Riederer P. Improvement of life spectance due to L-deprenyl additioned to Madopar treatment in Parkinson's disease. A long term study. *J Neurol Transm* 1985;64:113-27.
49. Myllilä VV, Sotaniemi KA, Haulinen P, Mäki-Ikola O, Heinonen EH. Selegiline is a primary treatment of Parkinson's disease – a long-term double-blind study. *Acta Neurol* 1997;95:211-8.
50. Parkinson Study Group. Impact of Deprenyl and Tocopherol treatment on Parkinson's Disease in DATATOP subjects not requiring Levodopa. *Ann Neurol* 1996;39:29-36.

guía

51. Tatton WO. Selegiline can mediate neuronal rescue rather than neuronal protection. *Mov Disord* 1993;8:S20-S30.
52. Rinne JO, Róytta Paljárvi L, Rummukainen J, Rinne UK. Selegiline (Deprenyl) treatment and death of nigral neurons in Parkinson's disease. *Neurology* 199;41:859-61.
53. The Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989;321:1364-71.
54. The Parkinson Study Group. Impact of Deprenyl and Tocopherol treatment on Parkinson's disease in DATATOP patients requiring Levodopa. *Ann Neurol* 1996;39:37-45.
55. Olanow CW, Hauser RA, Gauger L, Malapira T, Koller W, Hubble J, et al. The effect of Deprenyl and Levodopa on the progression of Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 1995;38:771-7.
56. Lees AJ; on behalf of The Parkinson's Disease research Group of the UK. Comparison of therapeutic effects and mortality data of Levodopa and Levodopa combined with Selegiline in patients with early, mild Parkinson's disease. *BMJ* 1995;311:1602-7.
57. Youdim MD, Gross A, Finberg JP. Rasagiline [N-propargyl-1R()-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B. *Br J Pharmacol* 2001;132:500-6.
58. Thébault JJ, Guillaume M, Levy R. Tolerability, safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of rasagiline: a potent, selective, and irreversible monoamine oxidase type B inhibitor. *Pharmacother* 2004;24:1295-305.
59. Bar Am O, Amit T, Youdim MBH. Contrasting neuroprotective and neurotoxic actions of respective metabolites of anti-Parkinson drugs rasagiline and selegiline. *Neurosci Lett* 2004;355:169-72.
60. Speiser Z, Mayk A, Eliash S, Cohen S. Studies with rasagiline, a MAO-B inhibitor, in experimental focal ischemia in the rat. *J Neural Transm* 1999;106:593-606.
61. Finberg JPM, Takeshima T, Johnston JM, Commissiong JW. Increased survival of dopaminergic neurons by rasagiline, a monoamine oxidase B inhibitor. *Neuroreport* 1998;9:703-7.
62. Abu-Raya S, Blauggund E, Trembovler V, Schilderman-Bloch E, Shohami E, Lazarovici P. Rasagiline, a monoamine oxidase-B inhibitor, protects NGF-differentiated PC12 cells against oxygen-glucose deprivation. *J Neurosci Res* 1999;58:456-63.



63. Waibel S, Reuter A, Malessa S, Blaugrund E, Ludolph AC. Rasagiline alone and in combination with riluzole prolongs survival in an ALS mouse model. *J Neurol* 2004;251:1080-4.
64. Blandini F, Armentero MT, Fancellu R, Blaugrund E, Nappi G. Neuroprotective effect of rasagiline in a rodent model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004;187:455-9.
65. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson Disease. The TEMPO study. *Arch Neurol* 2002;59:1937-43.
66. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61:561-66.
67. Stern MB, Marek KL, Friedman J, Hauser RA, LeWitt PA, Tarsy D, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of rasagiline as monotherapy in early Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2004;19:916-23.
68. Hauser RA, Lew MF, Hurtig HI, et al, and the TEMPO Extension Study Group. Early treatment with rasagiline is more beneficial than delayed treatment start in the long-term management of Parkinson's disease: analysis of the TEMPO ITT cohort. Poster presented at the 16th International Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. June 5-9, 2005; Berlin, Germany.
69. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol* 2005;62:241-8.
70. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005;365:947-54.
71. Rabey JM, Sagi I, Huberman M, Melamed E, Korczyn A, Giladi N, et al. Rasagiline mesylate, a new MAO-B inhibitor for the treatment of Parkinson's disease: a double-blind study as adjunct therapy to Levodopa. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:324-30.
72. Giladi N, Mc Dermott MP, Fahn S, Prezbodsky S, Jankovic J, Stern M, et al. Freezing of gait in Parkinson's disease. Prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 2001;56:1712-21.
73. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: A review. *Am J Psychiatry* 1992;149:443-54.

guía

74. Richard IH, Kurlan R, Tanner C, Parkinson Study Group. Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. *Neurology* 1997;48:1070-7.
75. Moller H, Mellemkjaer L, McLaughlin JK, Olsen JH. Occurrence of different cancers in patients with Parkinson's disease. *BMJ* 1995;310:1500-1.
76. Olsen JH, Friis S, Frederiksen K, McLaughlin JK, Mellemkjaer L, Møller H. Atypical cancer pattern in patients with Parkinson's disease. *Br J Cancer* 2005;92:201-5.
77. Grosset KA, Bone I, Reid JL, Grosset D. Measuring therapy adherence in Parkinson's disease: A comparison of methods. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:249-51.
78. Olanow CW, Hauser RA, Jankovic J, Langston W, Lang A, Poewe W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (the ADAGIO study): rationale, design, and baseline characteristics. *Mov Disord* 2008;23:2194-201.
79. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. ADAGIO Study Investigators. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1268-78.

CAPÍTULO 14

INHIBIDORES DE LA CATECOLORTOMETILTRANSFERASA I: ENTACAPONA

A. Castro y V. Campos

La entacapona es un inhibidor de la catecolormetiltransferasa (ICOMT) utilizado en la enfermedad de Parkinson (EP). Cuando se administra combinada con dosis individuales de levodopa/carbidopa, la entacapona aumenta la vida media de este fármaco por encima del 85%, desciende del 40 al 60% las concentraciones plasmáticas de su metabolito 3-O-metildopa (3-OMD) y aumenta el área bajo la curva de sus concentraciones plasmáticas en un 50%. Curiosamente, la entacapona no tiene un efecto significativo sobre la $C_{\text{máx}}$ ni la $T_{\text{máx}}$ de la levodopa (1).

Desde su comercialización, se ha recomendado su uso en la enfermedad de Parkinson avanzada, con o sin fluctuaciones motoras. La guía NICE (2), publicada en 2006, incluye los inhibidores de la COMT en el apartado "Options for adjuvant pharmacotherapy in later PD", tras valorar la extensa información bibliográfica producida hasta entonces en ese escenario clínico.

La revisión siguiente completa estas conclusiones con la producción científica aparecida con posterioridad a esa fecha.

Entacapona en la enfermedad de Parkinson avanzada

Zhang et al. publicaron en el año 2003 un estudio multicéntrico, doble ciego controlado con placebo (3). La entacapona reducía significativamente el tiempo *off* (ajustado desde la línea de base) $-1,20$ horas con entacapona frente a $-0,40$ horas con placebo; ($p < 0,0001$), y la dosis de levodopa (-19 mg/día con entacapona frente a $+5$ mg/día con placebo; $p = 0,0024$). La entacapona mejoró significativamente las subescalas motoras y actividades de la vida diaria de la UPDRS en 18 semanas (diferencia media en la puntuación motora UPDRS: $-2,73$, $p < 0,0001$; diferencia media en la subescala de actividades de la vida diaria de la UPDRS: $-1,38$, $p = 0,0006$). La incidencia de efectos adversos fue similar entre la entacapona y el placebo (27% con entacapona frente a 23% con placebo) aunque la significación estadística no se comunicó.

guía

Un amplio estudio diseñado en 2005 para comprobar la influencia de la rasagilina en pacientes con EP fluctuante distribuyó aleatoriamente 687 pacientes (4). Además de los grupos dedicados al fármaco objetivo del estudio y al placebo, se asignó otro a un comparativo activo (entacapona), por lo que se obtuvieron resultados aislados del uso de este fármaco, además de los relacionados con el criterio de valoración principal, y mejoró en el CGI ($p = 0,0002$ frente al placebo). En la revisión de Pahwa et al. (5) los únicos fármacos que los autores consideraron con nivel de evidencia A en reducción del tiempo *off* fueron la rasagilina y la entacapona.

Un estudio más reciente que incluyó 13 pacientes con diseño doble ciego comparó 200 mg de levodopa/carbidopa de liberación controlada frente a 150 mg de levodopa/carbidopa/entacapona. Se midieron las concentraciones plasmáticas de levodopa y de 3-metildopa y la realización de tareas manuales (6). Se comprobó una tendencia a obtener mejor resultado con la triple terapia en un único comprimido (levodopa/carbidopa/entacapona).

Un estudio observacional (7) en un amplio grupo de pacientes con *wearing-off* durante 12 meses comprobó una mejoría en el tiempo *on*, dato estimado mediante diario de fluctuaciones de los pacientes ($p < 0,0001$ entre la visita de los 3 meses y la de los 12 meses), subescalas II y III de la UPDRS y por el PDQ-8. El 11,2% de los pacientes presentó efectos adversos.

En cuanto a dosis útiles de entacapona, un amplio estudio publicado en 2007 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, que analizó datos de 341 pacientes, (8) comparó dos dosis de entacapona (100 y 200 mg) frente a placebo manteniendo dosis estables de levodopa/carbidopa; la variable principal de eficacia fue el tiempo *on* (medido por diarios de fluctuaciones) durante ocho semanas. La diferencia del grupo placebo frente a los de la entacapona fue de $p < 0,05$ sin existir diferencias entre las dosis de este fármaco, por lo que concluyen que es indiferente usar 100 ó 200 mg en cada toma.

Por último, en un reciente metaanálisis, Brooks et al. (9) revisan las evoluciones posteriores de los pacientes incluidos en cuatro estudios de fase III comparables. Según sus resultados, la subescala III (motricidad) de la UPDRS III mejoró (-2,1 puntos) durante los primeros seis meses de tratamiento con levodopa/carbidopa/entacapona y se mantuvo bajo la línea basal durante más de dos años.



Constata un aumento en el tiempo *on* diario, una mayor duración de la respuesta a una única dosis de levodopa matutina y una mejoría de la evaluación clínica global. La dosis media diaria de levodopa no se incrementó durante el periodo de cinco años de seguimiento y, según sus conclusiones, fue bien tolerado. Con las limitaciones inherentes a este tipo de estudios, dibuja un perfil a largo plazo del uso de este fármaco.

En resumen, la información disponible confirma que la asociación de entacapona y levodopa en los pacientes con EP que padecen complicaciones motoras puede reducir el tiempo *off* y las dosis de levodopa a expensas de mayores efectos dopaminérgicos, que pueden reducirse ajustando las dosis de levodopa. El beneficio motor en el *on* existe pero es pobre. Debe resaltarse que estas conclusiones se han obtenido en estudios de pacientes no ancianos y que pueden beneficiarse de tomar los fármacos en una única pastilla (10).

Recomendación

La asociación levodopa/entacapona es eficaz en la enfermedad de Parkinson avanzada. Puede disminuir el tiempo *off* comparado con la levodopa frente a placebo por lo que puede usarse en pacientes no ancianos con enfermedad de Parkinson avanzada, tengan o no fluctuaciones motoras (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

A los pacientes que tomen entacapona sola puede ofrecérseles una triple combinación de levodopa/carbidopa/entacapona en una única administración (nivel de evidencia III, grado de recomendación C).

No hay diferencias notables entre las dosis recomendadas de entacapona (100 y 200 mg) en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

Entacapona en la enfermedad de Parkinson inicial

Los únicos datos en este grupo de pacientes provienen de un reciente estudio comunicado en forma de póster en la 60^a reunión de la Academia Americana de Neurología (11). Se trata de un estudio doble ciego controlado con placebo en pacientes con enfermedad de Parkinson inicial en el que se compara levodopa/carbidopa/entacapona con levodopa/carbidopa. Los autores constataron una mejoría moderada del primer preparado en el criterio de valoración principal (subescalas II y III de la UPDRS). La mayor diferencia fue en la semana 26 ($p = 0,003$), interpretándose su posterior agrupación por la natural evolución de la enfermedad y la inexistencia de ajuste de dosis. La incidencia de abandonos

guía

fue del 11,6% en el grupo de levodopa/carbidopa/entacapona. En el estudio First-Step (12), doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, de 39 semanas, se comparó la eficacia y la seguridad de la triple combinación levodopa/carbidopa/entacapona (100/25/200 mg, Stalevo®) con la de levodopa/carbidopa (100/25 mg, Sinemet®), ambas administradas tres veces al día, en 423 pacientes con EP inicial. Hubo diferencias a favor de la triple combinación en las escalas globales y de calidad de vida (UPDRS II, Schwab & England e Impresión Clínica Global [CGI] subjetiva), pero no en las de evaluación motora (UPDRS III) ni en la CGI medida por el investigador. No hubo diferencias en cuanto a complicaciones motoras. El grupo que recibió la triple combinación tuvo más náuseas y diarrea. STRIDE-PD (STalevo Reduction In Dyskinesia Evaluation) es un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, con dosis flexible de levodopa (200-1000 mg), con un seguimiento entre 134 y 208 semanas, en 747 pacientes con EP que precisaban iniciar el tratamiento con levodopa. Se comparó la triple combinación con la doble, en cuatro tomas al día. El objetivo del estudio era demostrar que la triple combinación retrasaba la aparición de discinesias. Aunque el estudio aún no se ha publicado, parece que este objetivo no se ha cumplido (13).

Recomendación

Hoy por hoy, se carece de información sobre los beneficios de la asociación levodopa/carbidopa/entacapona en la enfermedad de Parkinson inicial cuando esté indicado el tratamiento con levodopa (grado de recomendación C).

Bibliografía

1. Kaakkola S. Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs* 2000;59:1233-50.
2. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Clinical guideline 35: Parkinson's disease: guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London Jun 2006.
3. Zhang Z-X, Li H, Luo Y, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical study on entacapone for the treatment of Parkinson's disease. *Chin J Neurol* 2003;36:406-10.
4. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe, Stocchi F, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, lasting effect in adjunct therapy with rasagiline given once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005;365:947-54.



5. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart T, et al. Quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameters: treatment of Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:983-95.
6. Müller T, Ander L, Wolf K, Woitalla D, Muhlack S. Comparison of 200 mg retarded release levodopa/carbidopa - with 150 mg levodopa/carbidopa/entacapone application: pharmacokinetics and efficacy in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2007;114:1457-62.
7. Grandas F, Hernandez B; PRACTICOMT Study Group. Long-term effectiveness and quality of life improvement in entacapone-treated Parkinson's disease patients: the effects of an early therapeutic intervention. *Eur J Neurol* 2007;14:282-9.
8. Mizuno Y, Kanazawa I, Kuno S, Yanagisawa N, Yamamoto M, Kondo T. Placebo-controlled, double blind dose finding study of entacapone in fluctuating parkinsonian patients. *Mov Disord* 2007;22:75-80.
9. Brooks DJ, Leinonen M, Kuoppamäki N, Nissinen H. Five-year efficacy and safety of levodopa/DDCI and entacapone in patients with Parkinson's disease *J Neural Transm* 2008;15:843-9.
10. No authors listed. Entacapone/levodopa/carbidopa combination tablet: Stalevo. *Drugs R D* 2003;4:310-1.
11. Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, Mancione L, Dronamraju N, Kakarieka A. Improved symptom control with levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease (PD) patients requiring levodopa therapy. AAN 60th Annual Meeting. Chicago April 12-19 2008, p.13 (LD1.002).
12. Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, Mancione L, Dronamraju N, Kakarieka A; FIRST-STEP Study Group. Double-blind trial of levodopa/carbidopa/entacapone versus levodopa/carbidopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:541-50.
13. http://www.pdtrials.org/es/clinical_research_news/release/pr_1236180097, <http://www.ad-hoc-news.de/orion-primary-objective-of-stride-pd-study-was-not--/de/Unternehmensnachrichten/20066308>

CAPÍTULO 15

INHIBIDORES DE LA CATECOLORTOMETILTRANSFERASA II: TOLCAPONA

A. Mendoza Rodríguez y J. Duarte García-Luis

Introducción

La levodopa se metaboliza fundamentalmente a nivel periférico a través de la dopadecarboxilasa, por ello se administra de forma conjunta con un inhibidor de la dopadecarboxilasa (carbidopa o benserazida). En presencia de un inhibidor de la dopadecarboxilasa, la catecolortometiltransferasa (COMT) es la principal enzima encargada de la metabolización a nivel periférico de la levodopa, produciéndose el metabolito inactivo 3-O-metildopa. La tolcapona (3,4-dihidroxi-4'-metil-5-nitrobenzofenona) es un inhibidor de la COMT, que se utiliza combinado con levodopa y un inhibidor de la dopadecarboxilasa en enfermos de Parkinson con fluctuaciones motoras.

En estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos tratados con levodopa y un inhibidor de la dopadecarboxilasa, la tolcapona aumentó la biodisponibilidad de la levodopa al incrementar significativamente el área bajo la curva de concentración plasmática/vida media de eliminación de la levodopa, sin que el pico de concentración máxima de la levodopa se viese afectado (1).

En los ensayos clínicos la tolcapona mejora las fluctuaciones motoras y reduce la dosis diaria requerida de levodopa. También se ha demostrado que en los enfermos sin fluctuaciones mejora la función motora. Por ello en 1997 fue aprobado su uso en la enfermedad de Parkinson, siempre bajo monitorización de las enzimas hepáticas, ya que en los estudios clínicos se notificó un aumento de estas en relación con la dosis. Generalmente es bien tolerada y sus efectos secundarios, que con frecuencia están relacionados con el incremento de levodopa, suelen ser transitorios y se alivian al reducir la dosis de esta.

Durante el primer año de comercialización de la tolcapona aparecieron cuatro casos de hepatopatía grave atribuidos a este fármaco, tres de ellos con resultado mortal. Tras la retirada del mercado en algunos países y la restricción en otros, se revisaron los datos de seguridad y eficacia y se reintrodujo en el mercado para pacientes con fluctuaciones que no responden o no son candidatos a otros tratamientos adyuvantes, con una adecuada monitorización hepática.

Eficacia de la tolcapona

Enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras

Tolcapona comparada con placebo

Varios estudios evalúan la eficacia de la tolcapona frente al placebo en los enfermos de Parkinson con fluctuaciones. La edad de los pacientes de estos estudios es de 61 a 67 años, con una duración de la enfermedad de 7 a 11,7 años y una duración de la terapia con levodopa de 7,5 a 9,5 años (2-6).

Hay dos estudios de clase I que evalúan el efecto de la tolcapona frente al placebo en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática y fluctuaciones predecibles “fin de dosis”, excluyendo los pacientes con fluctuaciones *on/off* impredecibles o discinesias bifásicas.

El primero es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración con 202 enfermos de Parkinson. Se hicieron tres grupos: el del placebo, uno con dosis de 100 mg tres veces al día, y otro con 200 mg tres veces al día. En el grupo de tratamiento con 100 mg de tolcapona se redujo el tiempo off en un 32% (2,3 horas), en el grupo de 200 mg, en un 48% (3,2 horas), y en el grupo del placebo, en un 20% (1,4 horas) ($p < 0,01$ para el grupo de 200 mg). Los dos grupos de tratamiento mostraron una mejoría significativa en la valoración global del investigador de la gravedad de los síntomas, del porcentaje de pacientes que reducen el fenómeno de fin de dosis, y de la eficacia global de la tolcapona. Las diferencias en la escala UPDRS no fueron significativas. Además, se objetivó una disminución clara en la dosis diaria requerida de levodopa (≤ 200 mg) y el número de dosis de levodopa al día (disminuyendo aproximadamente en una). Un subgrupo de pacientes (aproximadamente el 30%) completó los 12 meses de seguimiento, manteniéndose en los tratados la reducción de la dosis diaria de levodopa y del tiempo off, con una mejora de la valoración global del investigador en el 80 y el 88% de los pacientes con las dosis de 100 y 200 mg, respectivamente, frente al 30% de los pacientes que recibieron placebo (2).

El segundo estudio de clase I fue multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, con un seguimiento de tres a nueve meses en 177 pacientes. Se hicie-



ron tres grupos: el grupo del placebo ($n = 58$), el de tratamiento con 100 mg tres veces al día ($n = 60$), y el de 200 mg tres veces al día ($n = 59$). A los tres meses completaron el estudio el 81% de los pacientes con tratamiento y el 93% del grupo de control. El tiempo *off* disminuyó en un 10,5% con placebo, un 31,5% en el grupo de 100 mg y un 26,2% en el grupo de 200 mg ($p < 0,01$). Por tanto, hay un correspondiente incremento en el tiempo *on* de 21,3% en el grupo de 100 mg y 20,6% en el de 200 mg. La dosis de levodopa se disminuyó en un 16% en el grupo de 100 mg y en un 18% en el grupo de 200 mg, comparado con el 4% del grupo de placebo ($p < 0,01$). Con la dosis de 200 mg se objetivó una mejoría significativa en la calidad de vida (perfil de impacto de la enfermedad) ($p < 0,05$), UPDRS total y subescala motora ($p < 0,01$). A los nueve meses, con la dosis de 200 mg se mantuvo un incremento del tiempo *on* y una disminución del *off* y de la dosis de levodopa, pero con la dosis de 100 mg solo se mantuvo la disminución del tiempo *off* (29% en el grupo del placebo y 39 y 46% en los grupos de tratamiento de 100 y 200 mg, respectivamente) (3).

Existen más estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, para evaluar la eficacia de la tolcapona con resultados similares a los descritos, pero son de menor tiempo de seguimiento (seis semanas) y la mayoría con un menor número de pacientes (4-6) (Tabla 1).

Tolcapona comparada con entacapona

La entacapona es otro inhibidor de la COMT que ha demostrado ser útil añadido a la levodopa con un inhibidor de la dopadescarboxilasa, en pacientes con fluctuaciones motoras. Reduce el tiempo *off* y la dosis diaria de levodopa. No produce alteración de las enzimas hepáticas y si da lugar a diarrea, ésta no es tan grave.

La tolcapona es un inhibidor a nivel periférico de la actividad de la COMT más potente que la entacapona (aproximadamente 80% frente al 48%), y ocasiona un mayor incremento de la biodisponibilidad de la levodopa (70% frente al 35%) (1, 7).

Hay dos estudios que comparan ambos fármacos en pacientes con fluctuaciones, en los que se concluye que la tolcapona es más efectiva. No hay estudios que los comparen en pacientes sin fluctuaciones.

TABLA 1. Resultados de ensayos clínicos con tolcapona en pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras.

ESTUDIO	DOSIS*	DURACIÓN	N	TIEMPO ON		TIEMPO OFF		DOSIS DIARIA LEVODOPA		Nº DE TOMAS DIARIAS LEVODOPA	
				Cambio respecto al Inicio (horas)	p	Cambio respecto al Inicio (horas)	p	Cambio respecto al Inicio (%)	p	Cambio respecto al Inicio	p
Adler et al (4)	Tol 100	6 semanas	69	+2.1	< 0.001	-2	< 0.001	-23	< 0.01	-0.5	< 0.01
	Tol 200			+2.3	< 0.001	-2.5	< 0.001	-29	< 0.001	-1.2	< 0.001
	Pla			+0.3		-0.3		-<1		-0	
Baas et al (3)	Tol 100	3 meses	60	+1.7	< 0.01	-2	< 0.05	-16	< 0.05		
	Tol 200			+1.7	< 0.01	-1.6	NS	-18	< 0.01		
	Pla			-0.1		-0.7		-4			
Kuith et al (5)	Tol 50	6 semanas	41			-1.7	< 0.01	-15	< 0.01	-0.3	NS
	Tol 200					-1.6	< 0.01	-26	< 0.001	-0.9	< 0.001
	Tol 400					-1.8	< 0.01	-23	< 0.001	-0.7	< 0.001
Myllylä et al (6)	Pla	6 semanas	42			-0.04		-3		-0	
	Tol 50			+1.6	< 0.05	-0.9	NS	-7	NS		
	Tol 200			+2.1	< 0.01	-1.8	< 0.05	-11	< 0.01		
Rajput et al (2)	Tol 400	3 meses	31	+1.4	< 0.05	-1.2	NS	-2	NS		
	Pla			-0.3		-0.1		+<1	NS		
	Tol 100					-2.3	NS	-21	< 0.01	-0.6	< 0.01
	Tol 200	3 meses	67			-3.2	< 0.01	-24	< 0.01	-0.7	< 0.01
	Pla					-1.4		-2		-0.1	

*Dosis recibida tres veces al día (mg) de tolcapona (Tol) o placebo (Pla).

N: Número de pacientes que participan en el estudio.

p: Probabilidad del test respecto a placebo.

NS: no significativo.



Un estudio demuestra que la sustitución de tolcapona por entacapona no compensa la suspensión de la tolcapona. En este estudio, 40 pacientes recibieron tolcapona de tres a seis meses, que se suspendió por los efectos secundarios o por indicación de las autoridades, y se sustituyó por entacapona durante tres meses. El aumento del tiempo *on* durante el tratamiento con tolcapona fue del 15% y con entacapona, del 8%, mientras que el tiempo *off* disminuyó un 16% con tolcapona y un 7% al añadir entacapona. El cambio solo fue significativo comparado con la situación inicial, con tolcapona con una $p = 0,01$. El valor de p para tolcapona comparada con entacapona fue de 0,05. La reducción de la dosis de levodopa respecto a la situación inicial fue significativa con ambos fármacos ($p = 0,001$ con tolcapona, y $p = 0,05$ con entacapona) (8).

Otro estudio cruzado consistió en añadir entacapona al tratamiento con levodopa/carbidopa, y en una segunda fase a unos pacientes se les asignó de forma aleatorizada continuar con entacapona ($n = 75$), y a otros cambiarla por tolcapona ($n = 75$), durante tres semanas. En relación con la situación inicial, el 29% de los pacientes con tolcapona aumentaron su tiempo *on* en tres o más horas al día, comparado con el 11,7% de los que continuaron con entacapona ($p = 0,01$). Los pacientes con tolcapona incrementaron su tiempo *on* casi una hora más que los que recibieron entacapona ($p = 0,04$). No hubo diferencia en cuanto a la frecuencia de efectos secundarios (9).

Por tanto, los estudios comparativos sugieren que, en pacientes con fluctuaciones motoras, la tolcapona tiene mayor beneficio como terapia combinada con levodopa que la entacapona. Sin embargo, la metodología y el análisis de datos tienen limitaciones.

Tolcapona frente a los agonistas dopaminérgicos

Se realizó un estudio abierto, aleatorizado, diseñado fundamentalmente para valorar la tolerabilidad de la tolcapona comparada con la de la bromocriptina en 146 enfermos de Parkinson en tratamiento con levodopa y un inhibidor de la dopadescarboxilasa, con fluctuaciones de fin de dosis durante ocho semanas. Con la tolcapona fue mayor la reducción de dosis diaria de levodopa ($p < 0,05$), pero no hubo diferencias en el tiempo *on* y *off*, ni en la escala UPDRS (10).

guía

Otro estudio aleatorizado parcialmente ciego comparó tolcapona y pergolida durante 12 semanas, en 203 enfermos de Parkinson con fluctuaciones motoras inducidas por la levodopa. Ambos redujeron el tiempo *off*, pero no se observaron diferencias entre ellos, tampoco en el tiempo *on*, UPDRS, perfil de impacto de la enfermedad, ni en la impresión global del investigador. Sí hubo diferencias en la calidad de vida medida con PDQ-39, a favor de la tolcapona ($p = 0,005$) (11).

Recomendación

La tolcapona es eficaz en la enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras y permite de disminuir la dosis de levodopa diaria (grado de recomendación A). Sin embargo, hay que considerar la toxicidad hepática, por lo que la tolcapona debe valorarse sólo en pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones que no responden, o no son candidatos a otros tratamientos adyuvantes.

Enfermedad de Parkinson estable

Hay tres estudios con tolcapona en la enfermedad de Parkinson estable. La edad media de los pacientes de estos estudios va de los 62 a los 68 años, con una duración de la enfermedad de entre 3,4 y 5 años, y una duración del tratamiento con levodopa de 2 a 6,6 años (12-14).

En un estudio multicéntrico doble ciego, con una fase de cruzamiento, los 97 pacientes se dividieron en tres grupos: un grupo placebo y dos de tratamiento con dosis de 200 ó 400 mg tres veces al día durante seis semanas. Posteriormente los pacientes que estaban en tratamiento fueron cruzados para recibir la dosis alternativa de tolcapona durante tres semanas más. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la dosis total de levodopa, la valoración global del investigador ni las subescalas de la UPDRS, con excepción de la subescala II. Los pacientes de este estudio tenían una enfermedad moderada o avanzada y se incluyeron, a diferencia de los otros dos estudios, pacientes que sufrieran fenómeno “fin de dosis” siempre que éste estuviera bien controlado con un aumento en la frecuencia de la dosis de levodopa (12).

Otro estudio con 298 pacientes, doble ciego, controlado con placebo, valoró las dosis de 100 mg y 200 mg tres veces al día, realizando un seguimiento durante 12 meses. A los seis meses ambas dosis de tolcapona mostraron una diferencia significativa en las subescalas II y III (de aproximadamente 1,5 y 2 puntos,



respectivamente), y en el total de las subescalas I-III de la UPDRS, así como de la dosis diaria de levodopa, que se mantuvieron en los 12 meses de seguimiento. No hubo diferencias significativas en el perfil de impacto de la enfermedad total y psicosocial, pero sí en el físico. Este fue uno de los estudios en los que se basó la aprobación de la tolcapona (13).

En otro estudio posterior, 118 pacientes recibieron de forma no ciega 100 mg de tolcapona tres veces al día durante cuatro semanas, con mejoría en el 76% según la valoración global del investigador, mejora de la puntuación en las subescalas II y III de la UPDRS, de la escala Schwab & England, y disminución significativa en la dosis total y el número de tomas diarias requeridas de levodopa. Después entraron en una fase doble ciega en la que, durante cuatro semanas más, se distribuyeron aleatoriamente para recibir 100 ó 200 mg tres veces al día, y luego se cruzaron para recibir la dosis alternativa otras cuatro semanas más, mejorando el 61% de los pacientes de ambas dosis (valoración global del investigador), y manteniéndose el resto de mejoras observadas en la fase no ciega. El beneficio fue similar con ambas dosis (14).

Recomendación

La tolcapona es eficaz en el control de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson estable, aunque el beneficio es escaso, más evidente en las actividades de la vida diaria (medido por la subescala II de la UPDRS) (grado de recomendación A). Estos datos, unidos a la posibilidad de toxicidad hepática, hacen que la tolcapona no sea recomendable en este tipo de pacientes.

Efectos secundarios (seguridad y tolerabilidad)

La tolcapona generalmente se tolera bien y sus efectos secundarios son de una gravedad leve o moderada. En los pacientes con fluctuaciones motoras, los efectos secundarios más frecuentes son las discinesias y otros efectos dopamínicos, debido a que se incrementa la biodisponibilidad de la levodopa, pudiéndose precisar una reducción en la dosis de levodopa del 20 al 30%. Ocurre en un 25-62% de los pacientes que reciben 100 mg tres veces al día, y el 21-66% de los que toman 200 mg tres veces al día, frente al 18-21% de los pacientes con placebo (2, 3, 4, 13). Rara vez provocan la suspensión de la tolcapona.

guía

Otros efectos secundarios dopaminérgicos frecuentes son náuseas y vómitos, anorexia, insomnio, somnolencia, hipotensión ortostática y alucinaciones. Generalmente se controlan con una reducción de la dosis de levodopa.

De los efectos secundarios no dopaminérgicos, el más frecuente es la diarrea, que ocurre hasta en un 26% de los pacientes, y por este motivo precisan la interrupción del tratamiento aproximadamente entre un 5 y un 10% (2, 3, 13). Otros efectos secundarios no dopaminérgicos son cefalea, aumento de la sudoración, xerostomía, cambio de la coloración de la orina y elevación de las transaminasas (2, 3, 4, 13).

Hepatotoxicidad

En los estudios de toxicidad preclínicos en animales (ratas, ratones y perros) no se observaron alteraciones hepáticas. En los ensayos clínicos se observó un aumento de GPT y GOT en relación con la dosis de tolcapona. Se produjo una elevación de las enzimas hepáticas de tres veces el nivel superior normal en el 1,3% de los pacientes que recibían 100 mg tres veces al día, y el 3,7% de los que tomaban 200 mg tres veces al día (15). Esta elevación de las enzimas hepáticas ocurrió más frecuentemente en las mujeres (5:2). Esto motivó la interrupción del tratamiento en el 0,3% de los pacientes que tomaban 100 mg y en el 1,7% de los que tomaban 200 mg, mejorando en dos o tres semanas, y normalizándose los valores en uno a tres meses (3, 13, 15). En los ensayos clínicos no hubo ninguna hepatopatía grave. Se recomendó la monitorización de las enzimas hepáticas cada cuatro semanas durante los tres primeros meses y cada seis semanas durante los tres meses siguientes.

Durante el primer año de vigilancia tras su comercialización se notificaron tres casos de muerte por hepatopatía y un caso de hepatopatía grave reversible, atribuidas al uso de tolcapona (15, 16). Por ello en 1998 se retiró del mercado en Europa y se restringió su uso en Estados Unidos.

En el año 2000 un grupo de especialistas en Digestivo y Neurología (Tasmar Advisory Panel) revisaron los casos de fallecimiento y constataron que no se habían realizado los controles analíticos recomendados, y que en dos de los tres casos no se suspendió el tratamiento a pesar de tener concentraciones de GOT de 3.000 a 5.000 $\mu\text{g/ml}$ y de GPT de 320 a 1.400 UI/l, y de presentar síntomas



clínicos de hepatitis. Concluyeron que el aumento de transaminasas por encima del nivel superior normal no debe motivar la suspensión del fármaco, pues estas leves elevaciones son frecuentes y suelen ser transitorias, y no indican daño hepático. Por ello recomiendan permitir el uso de tolcapona en pacientes sin hepatopatía previa, debiéndose suspender el tratamiento si las enzimas hepáticas se elevan dos o tres veces sobre el límite superior de la normalidad (15).

Un estudio retrospectivo que analiza las enzimas hepáticas de 1.725 pacientes en tratamiento con tolcapona, muestra que menos de un 1% de los pacientes tiene una elevación de las transaminasas dos veces el límite superior de normalidad, y en su mayoría remiten hasta la normalidad al suspender el fármaco. Es decir, más del 99% de los pacientes no tienen elevación significativa de las enzimas hepáticas (17).

Hasta el día de hoy se estima que en el mundo hay 100.000 pacientes/año en tratamiento con tolcapona, con más de 40.000 en tratamiento tras el cambio de prospecto de 1998 (18). Desde que se lanzó al mercado hasta mayo de 2006 se han notificado 224 efectos adversos hepáticos. En 22 se constató una elevación de GOT y GPT de tres veces el límite superior de la normalidad. Solo en tres casos se notificó una hepatopatía grave, pero disponemos de escasa información sobre estos pacientes (19). La mayoría de los casos fueron transitorios, asintomáticos, y se resolvieron de forma espontánea. La mediana del tiempo de elevación fue de 81 días, y la mediana de tiempo de duración de la elevación fue de 22 días. Desde los tres casos de fallecimiento por hepatopatía en 1998 no se han notificado nuevos casos (18).

El mecanismo hepatotóxico exacto de la tolcapona aún no se conoce. Las características histopatológicas son de toxicidad idiosincrásica, pero el resto de características sugieren toxicidad hepática predecible. También podría ser que una toxicidad predecible fuera el paso inicial que permite un daño hepático idiosincrásico en pacientes con susceptibilidad individual. La inhibición de la COMT podría privar a las células hepáticas de un importante mecanismo de defensa antioxidante y causar la muerte celular, sobre todo en presencia de un agente oxidativo como la levodopa. Los diferentes grados de inhibición de la COMT podrían explicar la diferencia en la toxicidad hepática producida por tolcapona y entacapona (20-23).

guía

Los datos sugieren que las personas con mayor riesgo de padecer un daño hepático grave por el uso de la tolcapona son poco frecuentes, y el riesgo de hepatopatía irreversible se minimiza con la monitorización de enzimas hepáticas.

Guías para el uso de la tolcapona

- ❑ Antes del inicio de un tratamiento con tolcapona se debe descartar que el paciente tenga alguna hepatopatía.
- ❑ Se administrarán por vía oral, con o sin alimentos, inicialmente 100 mg tres veces al día, coincidiendo la primera toma con la primera dosis de levodopa, y las siguientes dosis a las 6 y 12 horas de la primera. Se ajustará la dosis de levodopa en función de los efectos adversos y se recomienda reducir desde el inicio la dosis de levodopa de un 25 a un 30%. Si tras el ajuste de dosis se considera que se podría esperar un mayor beneficio, se aumentará la tolcapona a 200 mg tres veces al día, lo cual puede requerir un nuevo ajuste de la dosis de levodopa.
- ❑ Una vez iniciado el tratamiento se monitorizarán la GOT y GPT cada 2-4 semanas durante los seis primeros meses, y posteriormente según criterio del médico. Se suspenderá el tratamiento si las concentraciones de GOT o GPT superan en más de dos veces el límite superior de la normalidad, o si hay síntomas o signos que sugieran el comienzo de una disfunción hepática.
- ❑ Debe interrumpirse la administración de tolcapona si no se observan efectos beneficiosos (24, 25).

Bibliografía

1. Dingemans J, Jorga K, Zürcher G, Schmitt M, Sedek G, Da Prada M, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction between the COMT inhibitor tolcapone and single-dose levodopa. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:253-62.
2. Rajput AH, Martin W, Saint-Hilaire MH, Dorflinger E, Pedder S. Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the "wearing-off" phenomenon: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Neurology* 1998;50:S54-9.



3. Baas H, Beiske AG, Ghika J, Jackson M, Oertel WH, Poewe W, et al. Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the "wearing off" phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:421-8.
4. Adler CH, Singer C, O'Brien C, Hauser RA, Lew MF, Marek KL, et al. Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson disease treated with levodopa-carbidopa. Tolcapone Fluctuator Study Group III. *Arch Neurol* 1998;55:1089-95.
5. Kurth MC, Adler CH, Hilaire MS, Singer C, Waters C, LeWitt P, et al. Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients. With Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Tolcapone Fluctuator Study Group I. *Neurology* 1997;48:81-7.
6. Myllylä VV, Jackson M, Larsen JP, et al. Efficacy and safety of tolcapone in levodopa-treated Parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* 1997;4:333-41.
7. Dingemans J, Jorga K, Zürcher G, Fotteler B, Sedek G, Nielsen T, et al. Multiple-dose clinical pharmacology of the catechol-O-methyl-transferase inhibitor tolcapone in elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50:47-55.
8. Onofrij M, Thomas A, Iacono D, Di Iorio A, Bonanni L. Switch-over from tolcapone to entacapone in severe Parkinson's disease patients. *Eur Neurol* 2001;46:11-6.
9. The Entacapone to Tolcapone Switch Study Investigators. Entacapone to tolcapone switch: multicenter double-blind, randomized, active-controlled trial in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:14-9.
10. Tolcapone Study Group. Efficacy and tolerability of tolcapone compared with bromocriptine in levodopa-treated parkinsonian patients. *Mov Disord* 1999;14:38-44.
11. Koller W, Lees A, Doder M, Hely M; Tolcapone/Pergolide Study Group. Randomized trial of tolcapone versus pergolide as add-on to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov Disord* 2001;16:858-66.
12. Dupont E, Burgunder JM, Findley LJ, Olsson JE, Dorflinger E. Tolcapone added to levodopa in stable parkinsonian patients: a double-blind placebo-controlled study. Tolcapone in Parkinson's Disease Study Group II (TIPS II). *Mov Disord* 1997;12:928-34.

guía

13. Waters CH, Kurth M, Bailey P, Shulman LM, LeWitt P, Dorflinger E, et al. Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. The Tolcapone Stable Study Group. *Neurology* 1997;49:665-71.
14. Suchowersky O, Bailey P, Pourcher E, Bulger L, Facciponte G. Comparison of two dosages of tolcapone added to levodopa in nonfluctuating patients with PD. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:214-20.
15. Olanow CW and the Tasmар Advisory Panel. Tolcapone and hepatotoxic effects. *Arch Neurol* 2000;57:263-7.
16. Assal F, Spahr L, Hadengue A, Rubbia-Brandt L, Burkhard PR. Tolcapone and fulminant hepatitis. *Lancet* 1998;352:958.
17. Lew MF, Kricorian G. Results from a 2-year centralized tolcapone liver enzyme monitoring program. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:281-6.
18. Olanow CW, Watkins PB. Tolcapone: an efficacy and safety review (2007). *Clin Neuropharmacol* 2007;30:287-94.
19. Korri H, Awada A. Serious tolcapone-induced hepatitis 17 months after commencing treatment. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161:1113-5.
20. Haasio K, Koponen A, Penttilä KE, Nissinen E. Effects of entacapone and tolcapone on mitochondrial membrane potential. *Eur J Pharmacol* 2002;453:21-6.
21. Haasio K, Nissinen E, Söpanen L, Heinonen EH. Different toxicological profile of two COMT inhibitors in vivo: the role of uncoupling effects. *J Neural Transm* 2002;109:1391-401.
22. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Burkhard PR, Assal F, Hadengue A. Tolcapone-related fulminant hepatitis: electron microscopy shows mitochondrial alterations. *Dig Dis Sci* 2000;45:1881-4.
23. Watkins PB, Seeff LB. Drug-induced liver injury: summary of a single topic clinical research conference. *Hepatology* 2006;43:618-31.
24. Valeant Pharmaceuticals International. Información de prescripción.: Tasmар® (tolcapone). Disponible en: <http://www.tasmar.com/>
25. European Medicines Evaluation Agency. Tasmар®: Sumario de las características del producto. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>

INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA

B. Pascual-Sedano y J. Kulisevsky

Introducción

Desde hace un tiempo se ha demostrado que las terapias basadas en la llamada *teoría colinérgica*, que sostiene que la degeneración del núcleo basal de Meynert es la causa del déficit cognitivo en la enfermedad de Alzheimer (EA), son útiles también en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (EP). En la EP con demencia, no sólo se ha demostrado la existencia de un déficit colinérgico (1, 2), sino que, con grados comparables de demencia, este llega a ser mayor en los pacientes afectados de EP (3). Parece razonable, por tanto, estudiar los efectos de los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (IChE) en la demencia de la EP (4, 5).

Los IChE actualmente comercializados en España son el donepezilo (Aricept®), la rivastigmina (Exelon®, Prometax®) y la galantamina (Reminyl®). La primera evidencia de que los IChE podían mejorar la cognición en pacientes con EP y demencia data de 1996 (6). La tacrina mejoró los síntomas cognitivos y conductuales, en especial la apatía y las alucinaciones, sin empeorar la situación motora de los pacientes. Trabajos posteriores mostraron los efectos beneficiosos del donepezilo en la demencia con cuerpos de Lewy (7, 8). Un estudio multicéntrico internacional, doble ciego y controlado con placebo, de rivastigmina en la demencia con cuerpos de Lewy, confirmó mejorías significativas de las alucinaciones, la ansiedad, la apatía y los delirios con este fármaco (9).

En general, se han obtenido resultados prometedores con IChE en el tratamiento de los síntomas cognitivos y conductuales de la demencia en la EP. En cuanto a sus efectos adversos, una de las principales preocupaciones ha sido la posibilidad de que los IChE, por sus propiedades anticolinérgicas, empeoren la función motora de los pacientes con EP (10).

Rivastigmina

Se trata del IChE más estudiado en la EP y el único autorizado para el tratamiento de la demencia leve a moderada en la EP. Es un inhibidor dual de la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa cerebral.

guía

Inicialmente, se publicaron series de casos que comunicaron mejorías en la cognición y las actividades funcionales de los pacientes con demencia y EP tratados con rivastigmina (11), así como estudios abiertos que también observaron estos beneficios. En uno de ellos, la rivastigmina mejoró las alucinaciones, el trastorno del sueño y el estrés del cuidador (12); en otro, de 26 semanas de duración y con 28 pacientes, de los cuales finalizaron 20, la rivastigmina (dosis media: 7,2 mg/día) mejoró significativamente (7,3 puntos) la puntuación en ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale) respecto a la situación inicial (en concreto, mejoraron los ítems de reconocimiento, búsqueda de palabras, recuerdo de instrucciones y concentración) (13).

Tras ellos, se publicó el primer trabajo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia de un IChE en el tratamiento de la demencia leve-moderada asociada a la EP. Se incluyeron 541 pacientes (362 asignados a rivastigmina y 179 a placebo), de los cuales completaron el estudio 410. Este estudio mostró mejorías significativas con rivastigmina (3-12 mg/día durante 24 semanas) en la función cognitiva (ADAS-Cog, MMSE, batería atencional de la Cognitive Drug Research [CDR], fluencia verbal y dibujo del reloj), actividades de la vida diaria (AVD) (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living, ADCS-ADL) y síntomas neuropsiquiátricos (Inventario Neuropsiquiátrico, NPI) en comparación con placebo. En concreto, el resultado en la ADAS-Cog mejoró 2,1 puntos (sobre 70) en el grupo con rivastigmina, y empeoró 0,7 puntos en el grupo placebo. La mejoría (moderada o marcada) fue clínicamente significativa en el 15% de los casos, y fue similar a la reportada previamente en pacientes con EA (14). La extensión abierta (con 334 pacientes, de los cuales finalizaron 273) sugirió que los beneficios se mantienen al menos durante 48 semanas, e incluso la puntuación en ADAS-Cog mejoró dos puntos respecto a la situación inicial. Los pacientes que cambiaron de placebo a rivastigmina mejoraron en el mismo grado que los que recibieron rivastigmina desde el principio (15).

Posteriormente, otro estudio en 543 pacientes con demencia y EP (188 con alucinaciones visuales y 348 sin ellas), de 24 semanas de duración, a doble ciego y controlado con placebo, mostró de nuevo beneficios de la rivastigmina en todos los pacientes, con o sin alucinaciones visuales. Los pacientes que recibieron placebo sufrieron un deterioro, y las diferencias con respecto a los que



recibieron tratamiento fueron más marcadas en los que presentaban alucinaciones visuales, por lo que los autores concluyeron que la presencia de estas pareció predecir un declive cognitivo más rápido y posiblemente un mayor beneficio terapéutico de la rivastigmina en la demencia ligada a la EP (16).

Una revisión de varios estudios amplios y controlados con placebo concluyó que la rivastigmina mejora la cognición, mientras que el placebo no produce cambios significativos (17).

Un pequeño estudio abierto observó que la rivastigmina fue eficaz para reducir las alucinaciones visuales de enfermos de Parkinson con y sin demencia resistente a los antipsicóticos (18).

Respecto a los efectos adversos de la rivastigmina, en la publicación de Emre et al., donde se incluyeron 541 pacientes con EP y demencia, los principales efectos secundarios fueron las náuseas (29% de pacientes con rivastigmina; 11,2% con placebo), los vómitos (16,6% de pacientes con rivastigmina; 1,7% con placebo) y el temblor (10,2% de pacientes con rivastigmina; 3,9% con placebo), los cuales obligaron a abandonar el estudio a un número significativamente mayor de pacientes con rivastigmina (17,1%) que con placebo. Sin embargo, fallecieron menos pacientes en el grupo de rivastigmina que en el de placebo ($p = 0,04$) (14).

El análisis retrospectivo de estos 541 pacientes (tanto en la fase doble ciego como en la extensión abierta), dirigido específicamente a evaluar el efecto de la rivastigmina en el temblor y otros síntomas parkinsonianos, concluyó que este fármaco no empeoraba de modo significativo los síntomas motores, y que el aumento del temblor de reposo fue un fenómeno transitorio durante el periodo de incremento progresivo de la dosis. El tratamiento a largo plazo no se asoció con un empeoramiento de la EP. Un 1,7% de los pacientes tratados con rivastigmina abandonó el fármaco debido al temblor (19).

Otro trabajo de 12 semanas de duración, sin grupo de control, y específicamente dirigido a estudiar el efecto de la rivastigmina en el temblor en 26 pacientes con demencia de la EP (dosis media: 8 mg/día), observó sólo un leve empeoramiento del temblor (20).

guía

Por último, Giladi et al. comunicaron un aumento de la sialorrea y el temblor, con una alta tasa de abandonos por los efectos adversos, aunque no hubo un empeoramiento significativo en la subescala motora de la UPDRS (13). Por otra parte, la rivastigmina parece tener un perfil de seguridad favorable desde el punto de vista cardiaco, sin asociarse con eventos vasculares ni síncope (21). En general, puede decirse que la rivastigmina es aceptablemente tolerada por los pacientes con EP y demencia.

Recomendación

La rivastigmina mejora moderadamente la cognición y las actividades de la vida diaria de los pacientes con EP y demencia. Se precisan más estudios con nivel de evidencia I para determinar la eficacia de la rivastigmina en otros aspectos específicos de la demencia asociada a la EP. Los efectos secundarios, especialmente el aumento del temblor, pueden ser un factor limitante a la hora de administrar este tratamiento para la demencia de la EP (grado de recomendación A).

La rivastigmina puede ser eficaz en el tratamiento de las alucinaciones visuales de la EP, incluso en ausencia de demencia. Su uso en este campo es aún experimental (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

Donepezilo

Existen numerosas publicaciones que reportan beneficios del donepezilo en la demencia asociada a la EP. El primero fue un estudio abierto durante 26 semanas con tacrina (7 pacientes) y donepezilo (4 pacientes), en el que se obtuvieron mejorías significativas en el estado cognitivo medido con la ADAS-Cog (22).

Posteriormente se realizó un estudio abierto en seis pacientes con demencia de la EP y psicosis; tras seis semanas de tratamiento, la psicosis mejoró significativamente con donepezilo (hasta 10 mg/día) en cinco pacientes (23).

Otro estudio abierto en ocho pacientes con EP también reportó mejoría significativa en las alucinaciones y delirios con donepezilo (5 mg/día) (24).

Poco después, en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y cruzado (dos periodos de 10 semanas), en el que participaron 14 pacientes, el donepezilo (5 ó 10 mg/día) mejoró la puntuación del MMSE (2,1 puntos) y del Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC+) (25).



En un estudio abierto, diseñado para evaluar la eficacia del donepezilo y el efecto de su retirada en 11 pacientes con demencia asociada a la EP, se mostró que el donepezilo (10 mg/día durante 20 semanas) mejoraba significativamente la cognición y las alucinaciones, y que su retirada brusca producía un deterioro cognitivo y conductual (evaluado a los tres meses). El único dominio en el NPI que mostró una respuesta consistente y significativa tanto al tratamiento (en sentido positivo) como a su retirada (en sentido negativo) fueron las alucinaciones (26).

Otro trabajo a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en 16 pacientes (nueve que recibieron placebo y siete tratados con donepezilo en dosis de 2,5-10 mg/día) durante 15 semanas, mostró mejorías significativas con el donepezilo en la subescala de memoria de la Dementia Rating Scale, pero no en el aspecto psiquiátrico ni en las actividades de la vida diaria (27).

El MMSE mejoró significativamente con donepezilo en un estudio multicéntrico y abierto en 24 pacientes, de los cuales solo terminaron 14 debido a los efectos secundarios (28).

También se obtuvieron mejoras significativas en el MMSE y el NPI respecto a la situación inicial en 40 pacientes con demencia asociada a la EP tratados durante 20 semanas con donepezilo en un estudio abierto sin grupo de control (29).

Este fármaco también mejoró la atención (poder de atención, continuidad atencional y variabilidad del tiempo de reacción) en un estudio abierto sobre 23 pacientes con EP y demencia (30). Sin embargo, solo se ha publicado un estudio aleatorizado (22 pacientes), con doble enmascaramiento, cruzado (10 semanas de tratamiento separadas por un periodo de lavado de 6 semanas) y controlado con placebo sobre el uso de donepezilo para la demencia en la EP. El donepezilo (5-10 mg/día) solo fue superior al placebo en el MMSE (2 puntos) y la CGI (Impresión Clínica Global) (0,37 puntos). En la ADAS-Cog, los pacientes tratados con donepezilo mejoraron 1,9 puntos respecto a los que recibieron placebo, pero esta diferencia no fue significativa. No hubo cambios en la escala MDRS (Mattis Dementia Rating Scale) ni en la BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (31).

Por último, dos pequeños estudios abiertos observaron mejoría de las alucinaciones visuales con donepezilo en enfermos de Parkinson con y sin demencia resistente a los antipsicóticos, sin efectos secundarios relevantes (18, 32).

guía

En cuanto a los efectos adversos, el donepezilo no empeoró los síntomas parkinsonianos en la mayoría de estudios publicados (23, 25, 26, 28, 29, 31). Los efectos secundarios, principalmente vómitos, náuseas, mareo y confusión, en general son leves y bien tolerados (26, 29, 31), aunque en algún estudio fueron intensos y obligaron a suspender el tratamiento en un número significativo de pacientes (28).

Recomendación

El donepezilo probablemente mejora la función cognitiva en pacientes con demencia asociada a la EP. Se precisan estudios de tipo I y con un mayor número de pacientes representativos de la población con EP y demencia (grado de recomendación B).

El donepezilo puede ser eficaz en el tratamiento de las alucinaciones visuales de la EP, incluso en ausencia de demencia (varios estudios con nivel de evidencia IV). Sin embargo, faltan estudios controlados y a doble ciego para clarificar el efecto de este fármaco en las alucinaciones visuales de la EP (grado de recomendación C).

Galantamina

La galantamina, un IChE con actividad nicotínica adicional, puede ser útil en la demencia de la EP. Sólo se conoce un estudio abierto en 16 pacientes tratados durante 8 semanas y sin grupo de control, en el que el tratamiento con galantamina redujo las alucinaciones y mejoró el estado cognitivo general, con una mejoría significativa en el dibujo del reloj y un cambio próximo a ser significativo en el MMSE. Los efectos secundarios fueron en general leves, aunque obligaron a suspender el tratamiento en 3 pacientes (33).

Recomendaciones para futuras investigaciones

Para detectar con fiabilidad a los pacientes afectados de demencia asociada a la EP, se debería utilizar una escala apropiada que cubra los aspectos más importantes en esta enfermedad, especialmente la evaluación de las funciones ejecutivas y las funciones corticales que también se ven afectadas en la EP. Recientemente se ha publicado una escala específica que comprende todos los dominios cognitivos afectados en la EP, que se ha mostrado sensible y específica para detectar pacientes con EP con y sin demencia (34). Los criterios de demencia del DSM-IV pueden no ser los más apropiados como herramienta de



Recomendación

La galantamina podría ser útil en la demencia asociada a la EP. Su uso solo está apoyado por un estudio con nivel de evidencia IV. Se necesitan estudios controlados de mayor duración y un mayor número de pacientes (grado de recomendación C).

cribado para los pacientes con EP y demencia, pues no han sido validados en la EP (10). En el año 2007, un grupo de trabajo de la Movement Disorders Society propuso nuevos criterios de demencia en la EP (35).

Por otra parte, hacen falta más estudios en otros dominios cognitivos y que midan otras variables, como el tiempo hasta el ingreso del paciente en un centro de cuidados permanentes o la calidad de vida del paciente y el cuidador. También sería de utilidad el análisis de la relación coste-beneficio de estos fármacos en el tratamiento de la demencia asociada a la EP (36).

Bibliografía

1. Dubois B, Ruberg M, Javoy-Agid F, Ploska A, Agid Y. A subcortico-cortical cholinergic system is affected in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983;288:213-8.
2. Bosboom JL, Stoffers D, Wolters E. The role of acetylcholine and dopamine in dementia and psychosis in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2003:185-95.
3. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, 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;60:1745-8.
4. Caballol N, Marti MJ, Tolosa E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord* 2007;22(Suppl 17):S358-366.
5. Ceravolo R, Volterrani D, Frosini D, Bernardini S, Rossi C, Logi C, et al. Brain perfusion effects of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease with dementia. *J Neural Transm* 2006;113:1787-90.
6. Hutchinson M, Fazzini E. Cholinesterase inhibition in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:324-5.
7. Shea C, MacKnight C, Rockwood K. Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies: a case series of nine patients. *Int Psychogeriatr* 1998;10:229-38.

guía

8. Kaufer DI, Catt KE, Lopez OL, DeKosky ST. Dementia with Lewy bodies: response of delirium-like features to donepezil. *Neurology* 1998;51:1512.
9. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031-6.
10. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, et al. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:996-1002.
11. Bullock R, Cameron A. Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease: a case series. *Curr Med Res Opin* 2002;18:258-64.
12. Reading PJ, Luce AK, McKeith IG. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Mov Disord* 2001;16:1171-4.
13. Giladi N, Shabtaï H, Gurevich T, Benbunan B, Anca M, Korczyn AD. Rivastigmine (Exelon) for dementia in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2003;108:368-73.
14. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509-18.
15. Poewe W, Wolters E, Emre M, Onofrj M, Hsu C, Tekin S, et al. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Mov Disord* 2006;21:456-61.
16. Burn D, Emre M, McKeith I, De Deyn PP, Aarsland D, Hsu C, et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1899-907.
17. Emre M, Cummings JL, Lane RM. Rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease and Alzheimer's disease: similarities and differences. *J Alzheimers Dis* 2007;11:509-19.
18. Sobow T. Parkinson's disease-related visual hallucinations unresponsive to atypical antipsychotics treated with cholinesterase inhibitors: a case series. *Neurol Neurochir Pol* 2007;41:276-9.
19. Oertel W, Poewe W, Wolters E, De Deyn PP, Emre M, Kirsch C, et al. Effects of rivastigmine on tremor and other motor symptoms in patients with Parkinson's disease dementia: a retrospective analysis of a double-blind trial and an open-label extension. *Drug Saf* 2008;31:79-94.



20. Gurevich TY, Shabtai H, Korczyn AD, Simon ES, Giladi N. Effect of rivastigmine on tremor in patients with Parkinson's disease and dementia. *Mov Disord* 2006;21:1663-6.
21. Ballard C, Lane R, Barone P, Ferrara R, Tekin S. Cardiac safety of rivastigmine in Lewy body and Parkinson's disease dementias. *Int J Clin Pract* 2006;60:639-45.
22. Werber EA, Rabey JM. The beneficial effect of cholinesterase inhibitors on patients suffering from Parkinson's disease and dementia. *J Neural Transm* 2001;108:1319-25.
23. Bergman J, Lerner V. Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:107-10.
24. Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, Pauletti C, Lenzi GL, Meco G. Donepezil in the treatment of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002;23:41-3.
25. Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:708-12.
26. Minett TS, Thomas A, Wilkinson LM, Daniel SL, Sanders J, Richardson J, et al. What happens when donepezil is suddenly withdrawn? An open label trial in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:988-93.
27. Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, Thompson R, et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:1-8.
28. Muller T, Welnic J, Fuchs G, Baas H, Ebersbach G, Reichmann H. The DON-PAD-study - treatment of dementia in patients with Parkinson's disease with donepezil. *J Neural Transm Suppl* 2006;27-30.
29. Thomas AJ, Burn DJ, Rowan EN, Littlewood E, Newby J, Cousins D, et al. A comparison of the efficacy of donepezil in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:938-44.
30. Rowan E, McKeith IG, Saxby BK, O'Brien JT, Burn D, Mosimann U, et al. Effects of donepezil on central processing speed and attentional measures in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:161-7.
31. Ravina B, Putt M, Siderowf A, Farrar JT, Gillespie M, Crawley A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:934-9.

guía

32. Kurita A, Ochiai Y, Kono Y, Suzuki M, Inoue K. The beneficial effect of donepezil on visual hallucinations in three patients with Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16:184-8.
33. Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:937-41.
34. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:998-1005.
35. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1689-707.
36. Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004747.

CAPÍTULO 17

NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS EN LA PSICOSIS INDUCIDA POR FÁRMACOS CLÁSICOS ANTIPARKINSONIANOS

J.R. Chacón Peña y E. Durán Ferreras

Introducción

Durante el curso de la enfermedad de Parkinson (EP) pueden presentarse múltiples trastornos neuropsiquiátricos; los más habituales son la depresión, el deterioro cognitivo y la psicosis. Son más frecuentes en la EP avanzada y más raros en las primeras fases de la enfermedad.

De todos ellos, probablemente el más dramático es la psicosis. Con frecuencia se relaciona con la administración crónica de fármacos antiparkinsonianos y su interrelación con la propia enfermedad. Se piensa que la estimulación prolongada con los fármacos dopaminérgicos es uno de los determinantes fundamentales en la producción de la psicosis, por ello se denominan *psicosis inducidas por fármacos* (PIF).

La frecuencia de las PIF es elevada, sus cifras oscilan entre un 10 y un 50% (1, 2), solo por detrás de los trastornos gastrointestinales y las discinesias (3, 4). Los cuadros más frecuentes de la PIF son las ideas delirantes, la paranoia y las alucinaciones visuales (1, 5, 7).

Presentar un deterioro cognitivo previo se considera un factor de riesgo para sufrir una PIF en la EP. Es muy probable que un paciente con deterioro intelectual sufra una PIF si aplicamos una medicación antiparkinsoniana medianamente potente. La polimedicación y la edad avanzada también aumentan el riesgo de PIF.

La patogenia de las PIF probablemente incluye la sobreestimulación dopaminérgica en el sistema mesolímbico y mesocortical. Sin embargo, también se considera importante una insuficiencia de los sistemas serotoninérgicos (8).

La aparición de una PIF en una EP constituye un signo desfavorable respecto a la evolución de la enfermedad, aumenta el riesgo de ingreso en un centro de cui-

guía

datos permanentes (9) y la morbimortalidad (10, 11), y disminuye sensiblemente la calidad de vida del paciente.

Se ha sugerido que la fragmentación del sueño y las pesadillas se relacionan con las alucinaciones e ilusiones de las PIF (12).

Las PIF son difíciles de manejar, suponen un reto terapéutico y pueden ser de una extraordinaria gravedad clínica. En el pasado se usaron neurolépticos típicos, que conllevaban un agravamiento seguro del parkinsonismo (13). También se intentó controlarlas reduciendo los fármacos antiparkinsonianos, lo que suponía con frecuencia un empeoramiento de la EP. Por último, la aplicación de “vacaciones de fármacos” era un procedimiento peligroso para los pacientes y sólo aliviaba temporalmente la PIF.

Se han publicado algoritmos para el tratamiento de la PIF (14) que comportan la eliminación de factores exógenos (corrección de problemas metabólicos, cuadros infecciosos, etc.). Suele ser necesaria la reducción o supresión de los fármacos antiparkinsonianos, muy especialmente los que presenten efectos anticolinérgicos directos o indirectos (especialmente los anticolinérgicos clásicos y la amantadina). En cualquier caso, la reducción de los fármacos antiparkinsonianos “mayores” (levodopa y agonistas dopaminérgicos) ha de realizarse con cautela y lentamente, ya que su supresión brusca puede ocasionar una hipertermia maligna (15).

Finalmente, el recurso más eficaz y de elección en el presente es el uso de anti psicóticos atípicos o de segunda generación. La potencia terapéutica de los antipsicóticos atípicos es igual o superior a la de los antipsicóticos clásicos, pero con menos efectos secundarios. Los antipsicóticos atípicos son más eficaces que los clásicos sobre los síntomas negativos de las psicosis, los cuales son muy resistentes al tratamiento, y presentan una incidencia de reacciones extrapiramidales (agudas y crónicas) menor que los antipsicóticos clásicos. Los estudios experimentales en modelos animales demuestran que no inducen catalepsia, que elevan poco o nada las concentraciones de prolactina y que producen pocas reacciones extrapiramidales (16). Su mecanismo de acción es múltiple: actúan sobre receptores serotoninérgicos (5-HT₂) y dopaminérgicos mesolímbicos y mesocorticales, más que sobre los estriatales (16, 17).



Clozapina

La clozapina fue el primer antipsicótico atípico que se usó en las PIF. El grupo de Chacón lo ha utilizado ampliamente desde el año 1990 (18).

La clozapina se comenzó a usar en los años sesenta por su aparente efecto antidepressivo; más tarde, se descubrieron sus propiedades de antipsicótico atípico (19). Antes de su uso en la PIF de la EP se demostró su potencia en psicosis esquizofrénicas resistentes a los antipsicóticos clásicos. Sin embargo, sus importantes efectos adversos impidieron que fuera el neuroléptico ideal.

En 1975 se registraron fallecimientos relacionados con agranulocitosis en pacientes tratados con clozapina. Actualmente, en Finlandia su uso actualmente está restringido y en España solo se admite como tratamiento de las esquizofrenias resistentes. En el caso de las PIF en la EP, se regula su uso compasivo. Se exige una rigurosa monitorización hematológica, con recuentos leucocitarios semanales durante las primeras 18 semanas de administración, seguidos de uno mensual por tiempo indefinido. El tratamiento debe suspenderse con recuentos por debajo de 2.000 leucocitos.

La clozapina presenta otros efectos secundarios –dérmicos, musculoesqueléticos, cardiovasculares, etc.–, pero todos ellos son de poca entidad y reversibles (18). A diferencia de otros antipsicóticos clásicos, presenta una baja incidencia de efectos extrapiramidales, discinesias tardías e hiperprolactinemia (18).

La clozapina es un derivado tricíclico de la benzodiazepina. Actúa sobre diferentes receptores, incluyendo los dopaminérgicos D1 y D4, con baja afinidad por los D2. Además es un bloqueante serotoninérgico 5HT₂, presenta una alta afinidad por los receptores adrenérgicos α 1 y posee una potente acción anticolinérgica-antimuscarínica y antihistamínica. Sin duda, la clozapina presenta un perfil singular (18).

Desde los primeros trabajos con clozapina en pacientes con PIF se observó un excelente resultado sobre el control de la psicosis (18, 20, 21). Las dosis para el control de las PIF suelen ser generalmente inferiores a 200 mg/d. En nuestra experiencia, oscilan entre 12,5 y 125 mg/día. Estas dosis contrastan con las necesarias para el control de la esquizofrenia, que son mucho más elevadas (19, 22).

guía

La clozapina no suele producir un empeoramiento de los síntomas motores de la EP, aunque algún paciente aislado puede empeorar (19, 20-22). Según algunos autores, la clozapina podría ejercer un papel preventivo de las recaídas (20, 21).

El temblor de la EP ocasionalmente responde a este fármaco (24). No obstante, en nuestra experiencia, la mejoría en el temblor solo se observa en un número limitado de pacientes.

Las discinesias y fluctuaciones motoras también pueden responder ocasionalmente a la clozapina, aunque se desconoce el mecanismo por el que produciría este efecto (25, 26).

Se han publicado pocos estudios de calidad sobre el uso de la clozapina en la PIF. Un estudio (ensayo Psychops), con 60 pacientes a dosis máximas de 50 mg/día durante cuatro semanas, mostró una mejoría significativa de la psicosis medida por BPRS y CGI, sin empeoramiento de los síntomas motores de la EP medidos mediante la UPDRS (27). Los mismos autores realizaron un estudio de extensión abierto durante 12 semanas, con dosis medias de 28,78 mg/día, que confirmó los datos de la primera fase. Destaca la alta mortalidad en este grupo de pacientes (18/60), fundamentalmente por causas pulmonares, lo que viene a confirmar el alto riesgo de las PIF (28). Un segundo estudio a doble ciego frente a placebo (29) mostró también una mejoría de la psicosis sin menoscabo del estado motor de la EP.

Por último, dos metaanálisis (27-29) concluyeron que el tratamiento con clozapina de las PIF en la EP tiene un grado de recomendación B. Estos resultados no se han obtenido hasta el momento con ningún otro antipsicótico atípico. Se señala, sin embargo, que deben usarse dosis bajas, que el fármaco ha sido eficaz a corto plazo (cuatro semanas) con un riesgo aceptable y que siempre debe llevarse a cabo una monitorización hematológica.

Por nuestra parte, creemos que la clozapina es un fármaco muy interesante en las PIF, pero hacen falta estudios ulteriores sobre su mecanismo de acción y sus acciones contra el temblor y la discinesia, así como estudios de eficacia, seguridad y farmacoeconomía comparativos con otros antipsicóticos atípicos. En conclusión, la clozapina es un antipsicótico atípico muy útil en las PIF, pero, debido a la exigencia de monitorización hematológica y a las complicaciones administrativas, en nuestra opinión, no es la primera opción en este tipo de complicación de la EP.



Recomendación

La clozapina es eficaz en el control de la psicosis inducida por fármacos en la enfermedad de Parkinson (grado de recomendación B). No obstante, el peligro de leucopenia exige un control hematológico periódico.

Quetiapina

La quetiapina posee una reducida capacidad dopaminérgica D2 y carece de la intensa afinidad serotoninérgica 5-HT_{2A} y muscarínica M1 de otros antipsicóticos (30). Por todo ello parece un fármaco interesante para los pacientes con deterioro cognitivo y déficit de transmisión colinérgica.

Un extenso estudio abierto publicado por López del Val (31) demostró la seguridad de la quetiapina con dosis nocturnas iniciales de 25 mg/día en el control de las PIF asociadas a la EP (40, 41). La quetiapina mejoró todo el espectro de los síntomas psicóticos, así como la regularidad del sueño, sin empeorar los síntomas motores de la EP. No se registraron efectos adversos importantes en este estudio, lo que contrasta con lo recogido en estudios con antipsicóticos clásicos (37-39).

Hay publicaciones sobre el uso de la quetiapina en la demencia con cuerpos de Lewy. Parsa (32) comunicó que la quetiapina mejoraba los síntomas psiquiátricos sin empeorar la confusión ni los síntomas motores. Otras publicaciones de series reducidas corroboran su eficacia como fármaco antipsicótico en la EP (33-36).

No está determinada la dosis óptima de quetiapina en las PIF. Con 40 mg/día algunos autores (33) observaron casos de hipotensión ortostática, náuseas y cefalea, y un empeoramiento de la EP en un 18% de los pacientes.

Solo se ha publicado un estudio comparativo, de clase II, entre clozapina y quetiapina, que llega a la conclusión de que la quetiapina puede ejercer un efecto positivo sobre las PIF de la EP (42).

Nuestro grupo, tras la experiencia alcanzada con la clozapina y la olanzapina (7, 18), ha seguido trabajando prolongadamente con quetiapina. A nuestro parecer, los resultados son comparables a los obtenidos con la clozapina.

guía

Recomendación

La quetapina es probablemente eficaz en el control de la psicosis relacionada con la medicación en la enfermedad de Parkinson (grado de recomendación C).

Risperidona

No hay datos suficientes sobre la eficacia y la seguridad de la risperidona en las PIF de la EP (43).

Olanzapina

La olanzapina es un análogo estructural de la clozapina y presenta una baja afinidad por los receptores dopaminérgicos estriatales D2, lo que le confiere teóricamente una escasa tendencia a ejercer efectos extrapiramidales.

Su vida media en individuos sanos es de 33 horas (rango de 21 a 54 horas). Se excreta el 60% por la orina y el 30% por las heces. Se une a la albúmina en un 90% y a la alfa-1 glucoproteína ácida en un 77% (44).

El primer estudio abierto con olanzapina en la PIF mostró buenos resultados, con eficacia antipsicótica y sin empeoramiento de los síntomas motores de la EP (45). Sin embargo, una revisión de los estudios abiertos posteriores concluyó que no era un fármaco recomendable en la PIF (13), ya que, aunque en alguna serie los resultados habían sido positivos (46-47), en la mayoría de ellas se asociaba a un empeoramiento marcado de los síntomas motores.

Un estudio clínico que comparó la olanzapina con la clozapina concluyó que la primera no mejoraba la PIF y empeoraba el parkinsonismo (48). Los estudios con olanzapina frente a un placebo demuestran que no hay diferencias estadísticamente significativas en la eficacia antipsicótica entre ambos y sí un empeoramiento estadísticamente significativo de los síntomas motores con la olanzapina (49-50).

Recomendación

La olanzapina no debe utilizarse para el control de la psicosis relacionada con la medicación en la enfermedad de Parkinson. A pesar de clasificarse como neuroléptico atípico, puede empeorar los síntomas motores (grado de recomendación B).



Ziprasidona

La ziprasidona es un antipsicótico atípico, bloqueante dopaminérgico D2, pero con una elevada afinidad (ocho veces mayor) sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. Es también un bloqueante 5-HT_{1D} y 5-HT_{2C}, adrenérgico α ₁ e histaminérgico H₁. Además, actúa inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina, y como agonista 5-HT_{1A}. En resumen, su perfil es similar al de la risperidona, pero su capacidad agonista 5-HT_{1A} le dota de cierto efecto ansiolítico y antidepresivo (51).

Son pocos los estudios con ziprasidona, todos abiertos y con un escaso número de pacientes. Recientemente han sido revisados (52). El que incluye más pacientes es de un grupo de autores españoles (53). En general, parece que este antipsicótico es eficaz para esta complicación que aparece en la EP y produce un escaso empeoramiento de los síntomas motores.

La dosis recomendada varía entre 20 y 80 mg/día. Se debe comenzar con una dosis baja e incrementarla en función de la respuesta (control de la PIF) y de los efectos adversos (sobre todo los extrapiramidales). Parece ser un fármaco bien tolerado y seguro. Han aparecido efectos adversos en pocas ocasiones y la mayoría de las veces han sido de escasa cuantía: se detectó un empeoramiento extrapiramidal y en dos pacientes apareció una risa patológica dependiente de la dosis (54).

Un estudio aleatorizado frente al placebo permitiría establecer el verdadero papel de la ziprasidona en la PIF.

Recomendación

La ziprasidona es probablemente eficaz en el control de la psicosis relacionada con la medicación en la enfermedad de Parkinson (grado de recomendación C).

Amisulprida y aripiprazol

No hay ningún estudio con amisulprida para la PIF en la EP. Respecto al aripiprazol, los datos clínicos disponibles son escasos y poco alentadores. Dos estudios abiertos han arrojado datos negativos, ya que exacerba los síntomas motores (55-56), y en otros dos casos aislados se ha obtenido idéntico resultado (57-58).

Recomendación

El aripripazol no debe emplearse en el control de la psicosis relacionada con la medicación en la enfermedad de Parkinson (grado de recomendación C).

No hay información suficiente para recomendar el uso de amisulprida en la enfermedad de Parkinson (grado de recomendación U).

Bibliografía

1. Celesia CG, Papavasiliou AN. Psychosis and other psychiatric manifestations of levodopa therapy. *Arch Neurol* 1970;23:193-200.
2. Jenkins RB, Groh RH. Mental symptoms in Parkinsonian patients treated with levodopa. *Lancet* 1970;2:177-80.
3. Keenan RE. The Eaton collaborative study of levodopa in Parkinsonism: a summary. *Neurology* 1970;20:46-59.
4. Langrall HM. The Roche collaborative study of levodopa, real before the second Roche symposium on levodopa. Nutley, NJ; 1970.
5. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Ginos JZ, Steck A, DUBY S. Metabolic modification of Parkinson's disease and of chronic manganese poisoning. *Ann Rev Med* 1971;22:205-36.
6. Durán E, Chacón JR, Durán JA. Papel de la olanzapina en la psicosis dopaminérgica parkinsoniana. *Rev Neurol* 2002;35:691-6.
7. Zoldan J, Friedberg G, Liben M, Melamed E. Psychosis in advanced Parkinson's disease: treatment with ondasetron, a 5-HT₃ receptor antagonist. *Neurology* 1995;45:13005-8.
8. Goetz CG, Stebbins GT. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:2227-9.
9. Wolters EC. Dopaminomimetic psychosis in Parkinson's disease patients: diagnosis and treatment. *Neurology* 1999;52(Suppl 3):S10-3.
10. Goetz CG, Stebbins GT. Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1995;45:669-71.
11. Pappert EJ, Goetz CG, Niederman FG, Raman R, Leurgans S. Hallucinations, sleep fragmentation, and altered dream phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:117-21.
12. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. Assessment of EPS and tardive dyskinesia in clinical trials. *J Clin Psychiatr* 1998;59(Suppl 12):23-7.



13. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001;56(Suppl 5):S1-88.
14. Friedman JH, Feinberg SS, Feidman RG. A neuroleptic malignant-like syndrome due to levodopa therapy withdrawal. *JAMA* 1985;254:2792-5.
15. Campbell M, Young PI, Bateman DN, Smith JM, Thomas SHL. The use of atypical antipsychotic in the management of schizophrenia. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:13-22.
16. Weiner WJ, Minager A, Shulman LM. Quetiapina for L-dopa induced psychosis in PD. *Neurology* 2000;54:1538.
17. Chacón J, Navarro C, Rodríguez E, Alegre S. Tratamiento con clozapina en la enfermedad de Parkinson. In: Alberca R, Ochoa JJ, eds. *Pautas actuales en el tratamiento médico y quirúrgico de la enfermedad de Parkinson*. Barcelona: Inter-Congrés; 1995. p. 237-47.
18. Robert HE, Dean RC, Stondemire A. Clozapine treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Neuropsychiatry* 1989;1:190-2.
19. Factor SA, Brown D. Clozapine prevents recurrence of psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1992;7:125-31.
20. Ronal F, Pfeiffer RE, Kang J, Grabber B, Hofman R, Wilson J. Clozapine for psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990;3:239-42.
21. Pfeiffer RE, Kang J, Graber B, Wilson J. Clozapine for psychosis in Parkinson's disease. *Neurology* 1989;39(Suppl 1):231.
22. Friedman JH, Lannon MC. Clozapine-responsive tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990;5:225-9.
23. Bennet JP, Landow ER, Dietrich S, Schuh LA. Suppression of dyskinesias in advanced Parkinson's disease. Moderate daily clozapine doses provide long-term dyskinesia reduction. *Mov Disord* 1994;9:409-14.
24. Arévalo GJ, Gershanik OS. Modulatory effect of clozapine on levodopa response in Parkinson's disease: a preliminary study. *Mov Disord* 1993;8:349-54.
25. The Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999;340:757-63.
26. Factor SA, Friedman JH, Lannon MC, Oakes D, Bourgeois K, The Parkinson Study Group. Clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease: result of the 12 week open label extension in the Psychlops trial. *Mov Disord* 2001;16:135-9.

guía

27. Pollak P, Tison F, Rascol O, Destée A, Péré JJ, Senard JM, et al. Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75: 689-95.
28. Frieling H, Hillemecher T, Ziegenbein M, Neundörfer B, Bleich S. Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:165-71.
29. López del Val LJ, Santos S. Quetiapina y ziprasidona en el tratamiento de los trastornos psicóticos de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2004;39:661-7.
30. Tariot PN, Ismail MS. Use of quetiapine in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2002;63(Suppl 13):21-6.
31. Fernández HH, Friedman JH, Jacques C, Rosenfeld M. Quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:484-7.
32. Fernández HH. Quetiapine for L-dopa-induced psychosis in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55:899.
33. Wainer WJ, Minagas A, Shulman LM. Quetiapine for L-dopa-induced psychosis in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1538.
34. Lawrence KR, Nasraway SA. Conduction disturbances associated with administration of butyrophenone antipsychotics in the critically ill: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 1997;17:531-7.
35. Drici MD, Wang WX, Liu XK, Woosley RL, Flockhart DA. Prolongation of quetiapine interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:477-81.
36. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000;355:1048-52.
37. López del Val LJ, Santos S, Casadevall T. Quetiapine in the treatment of drug induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 5):S85.
38. López del Val LJ, Santos-Lasaosa S, Casadevall Codina T. Quetiapina y enfermedad de Parkinson: efectos sobre los trastornos psiquiátricos. *Neurología* 2002;17:537-8.
39. Morgante L, Epifanio A, Spina E, Di Rosa AE, Zappia M, Basile G, et al. Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002;23(Suppl 2):S89-90.



40. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 4):S1-166.
41. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinetic* 1999;37:177-93.
42. Wolters EC, Jansen EN, Tuynman-Qua HG, Bergmans PL. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1996;47:1085-7.
43. Duran-Ferreras E, Chacon J, Duran-Quintana JA. The role of olanzapine in Parkinsonian dopaminergic psychosis. *Rev Neurol* 2002;35:691-6.
44. Churchyard A, Iansek R. Olanzapine as treatment of the neuropsychiatric complications of Parkinson's disease: an open label study. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 2):188.
45. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Tandberg E. Olanzapine for psychosis in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:392-4.
46. Chacón JR, Durán E, Durán JA, Álvarez M. Utilidad de la olanzapina en la psicosis inducida por levodopa en pacientes parkinsonianos. *Neurología* 2002;17:7-11.
47. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000;55:789-94.
48. Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2002;52:438-45.
49. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord* 2002;17:1031-5.
50. Kulisevsky J, Martínez-Ramírez S. Tratamiento de la psicosis en la enfermedad de Parkinson. *Neurol Supl* 2007;3:21-6.
51. Durán-Ferreras E, Álvarez-López M, García-Moreno JM, Chacón J. Ziprasidona en la psicosis dopaminérgica parkinsoniana. *Rev Neurol* 2008;46:476-80.
52. Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ, Velasco F, Lezcano E, Lachen MC, Rouco I, et al. Use of ziprasidone in parkinsonian patients with psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:111-4.
53. Schindehutte J, Trenkwalder C. Treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease with ziprasidone can induce severe dose-dependent off-periods and pathological laughing. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:188-91.

guía

54. Friedman JH, Berman RM, Goetz CG, Factor SA, Ondo WG, Wojcieszek J, et al. Open-label flexible-dose pilot study to evaluate the safety and tolerability of aripiprazole in patients with psychosis associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:2078-81.
55. Fernández HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Aripiprazole for drug induced psychosis in Parkinson disease: preliminary experience. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:4-5.

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

M.C. Rodríguez Oroz, E. Lezcano García y A. Mínguez Castellanos

Introducción

La necesidad de tratar las complicaciones motoras derivadas del uso de los fármacos dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson (EP), las mejoras en las técnicas quirúrgicas y de neuroimagen y el conocimiento de la fisiopatología de los ganglios basales en el estado parkinsoniano han propiciado la revitalización del tratamiento quirúrgico de la EP.

La introducción de la resonancia magnética (RM) y la tomografía axial computarizada (TAC) cerebral permitió visualizar las estructuras cerebrales profundas, lo que, junto con el desarrollo de modernos métodos de estereotaxia, facilita la actuación quirúrgica sobre los núcleos de los ganglios basales implicados en la fisiopatología de la EP.

Por último, el desarrollo técnico de sistemas que permiten una estimulación crónica en estos núcleos ha permitido sustituir los procedimientos ablativos por un tratamiento quirúrgico más seguro y ha favorecido su difusión.

El núcleo ventral intermedio del tálamo (Vim) ha sido la diana quirúrgica más ampliamente empleada en el tratamiento del temblor parkinsoniano. En él se identifican células que descargan a la frecuencia del temblor, de modo que la lesión o estimulación del Vim induce una gran mejoría en este síntoma (1).

La observación de que el ligamiento accidental de la arteria coroidea anterior mejoraba los signos parkinsonianos añadió el globo pálido interno (GPI) como diana quirúrgica en la EP (2). De este modo, en los años noventa se comenzó a realizar palidotomías (lesión del GPI) en pacientes con EP avanzada (3). Mientras que la reducción de las discinesias inducidas por los tratamientos dopaminérgicos fue muy significativa, la mejoría en los signos cardinales de la enfermedad no fue tan importante. Además, la aplicación bilateral de este tratamiento produjo un número importante de efectos adversos (4). La introducción en esa misma época de la técnica de estimulación cerebral profunda (ECP) provocó el aban-

dono del tratamiento ablativo en favor de la estimulación, que proporcionaba un efecto clínico similar con menor morbilidad.

Estudios experimentales en el modelo de parkinsonismo del mono intoxicado por MPTP mostraron que una de las características fisiopatológicas claves de este estado era la hiperactividad del núcleo subtalámico (NST) (5, 6). La lesión o estimulación a alta frecuencia de este núcleo revierte los signos cardinales de la enfermedad. El concepto neuroquirúrgico clásico de la inducción de hemibalismo tras la lesión del NST favoreció el empleo de la ECP en este núcleo en detrimento de las lesiones. Los excelentes resultados obtenidos con este tratamiento propiciaron su gran difusión. Es la técnica quirúrgica más empleada actualmente para el tratamiento de la EP.

En este capítulo se revisa lo publicado hasta el momento sobre la eficacia y seguridad de los distintos tratamientos quirúrgicos de ECP. La búsqueda se ha realizado en PubMed con los siguientes términos: estimulación y NST, estimulación y GPI, estimulación y tálamo. Solo se analizan los trabajos de estimulación bilateral.

Limitaciones metodológicas de los estudios quirúrgicos

Los trabajos en que nos basamos para redactar este capítulo tienen las limitaciones metodológicas de los estudios con diseños no analíticos. No hay estudios ciegos –ni simples ni dobles– sobre el tratamiento quirúrgico y los estudios longitudinales que comparan su efecto con el del tratamiento médico son anecdóticos. Los criterios de inclusión y exclusión de pacientes no están bien definidos en los distintos trabajos publicados, lo cual puede conducir a una preselección de la población de pacientes incluidos en cada estudio. Por otra parte, faltan cálculos de tamaño muestral.

ECP del núcleo subtalámico

Metodología

Los estudios disponibles sobre la efectividad de la ECP del NST bilateral en comparación con el mejor tratamiento médico son en su mayoría no aleatorizados y no controlados. Por esta razón se han seleccionado para el análisis los que llevaron a cabo un seguimiento más prolongado (tres a cinco años). Todos ellos



son prospectivos, con series de 20 a 49 pacientes (7-14). Se han revisado también estudios controlados con pacientes en tratamiento médico, en los que se analiza como variable principal la calidad de vida (15, 16) y la situación funcional de los pacientes (17), así como un metaanálisis de 2006 sobre artículos publicados hasta junio de 2004 con un mínimo de 10 pacientes y seguimientos cortos en su mayoría (6-12 meses) (18). Por último, se ha incluido un estudio reciente con un diseño aleatorizado-pareado contra el mejor tratamiento farmacológico posible (19).

En todos los estudios se valoran las manifestaciones motoras mediante la escala UPDRS (subescalas II y III) con la ECP conectada, tanto en ausencia de medicación, como bajo los efectos de esta, y se comparan con la situación prequirúrgica en los mismos estados farmacológicos. Algunos trabajos estudian la situación de los pacientes sin medicación tras desconectar la estimulación por un tiempo variable (30-120 minutos), si bien se desconoce el tiempo de desconexión necesario para asegurar una ausencia completa de efecto de la estimulación.

En cuanto a la repercusión sobre la calidad de vida, merecen mención especial tres estudios aleatorizados y controlados frente al mejor tratamiento médico (15, 16, 19). Se han incluido además otros tres estudios abiertos prospectivos que analizan este aspecto (20-22).

En el análisis de los efectos sobre la esfera cognitiva, el humor y la conducta, se han revisado dos estudios controlados (23, 24), un metaanálisis de 2007 (25) y 12 estudios prospectivos en los que se incluyeron entre 11 y 77 pacientes (6, 19-28). Por último, se ha incluido un artículo recientemente publicado sobre los cambios neuropsicológicos y psiquiátricos con la ECP del NST en un estudio controlado frente al mejor tratamiento farmacológico (26).

Evidencias

Calidad de vida

La movilidad, las actividades de la vida diaria, los aspectos emocionales, la estigmatización y el malestar mejoran tras la ECP del NST ($p = 0,02$). El beneficio en las actividades de la vida diaria (subescala II de la UPDRS) guarda correlación con el beneficio global en la escala de calidad de vida PDQ-39 ($p < 0,001$).

Eficacia sobre los síntomas motores

La ECP del NST es superior al mejor tratamiento médico durante 6 a 18 meses en la función motora valorada mediante la escala UPDRS III en ausencia de medicación y aporta un beneficio significativo en el tiempo en *on* sin discinesias y en la reducción del tiempo en *off*, así como en la reducción de la medicación dopaminérgica. El beneficio obtenido sobre el temblor y la rigidez se mantiene a los 5 años. El trastorno del habla es el síntoma que menos mejora. La bradicinesia, la marcha y el equilibrio empeoran con el paso del tiempo, lo que probablemente esté relacionado con el avance de la enfermedad.

Cabe destacar el trabajo de Deuschl et al. aleatorizado-pareado en el que la ECP del NST mejoró la calidad de vida, la movilidad, las actividades de la vida diaria y el bienestar, y redujo la estigmatización más que el mejor tratamiento farmacológico (19).

Estado cognitivo, humor y conducta

La situación cognitiva global de los pacientes no empeora en la mayoría de los casos. En este sentido, destaca el reciente estudio aleatorizado en el que, en comparación con el mejor tratamiento médico posible, la ECP no indujo un empeoramiento significativo del estado cognitivo, aunque se observaron algunas disfunciones cognitivas de tipo frontal (26).

Se observa cierto deterioro de la fluencia verbal, en especial la semántica. Se produce un discreto beneficio sobre la depresión, pero no en el funcionamiento social de los pacientes.

Tras la cirugía puede inducirse apatía (27), aunque en un estudio esta mejoró con la estimulación (23).

Factores predictivos

Welter et al. no encontraron una correlación significativa entre el resultado de la ECP del NST y la edad o la duración de la enfermedad (28). Sin embargo, en el estudio de Russmann et al. la edad sí condicionó el resultado: los mayores de 70 años obtuvieron un menor beneficio en la escala UPDRS III en situación *off* ($p < 0,02$) y empeoraron en situación *on* ($p < 0,05$) (14). Tavella et al. no obser-



varon diferencias entre menores y mayores de 60 años en los cambios posquirúrgicos de las subescalas II, III y IV de la UPDRS, ni en las dosis medias de levodopa que requirieron (29). Derost et al. hallaron igual beneficio motor tanto en mayores como en menores de 65 años, pero la calidad de vida sólo mejoró en el subgrupo de menor edad (30). Ory-Magne et al. no encontraron que la edad condicionara la mejoría motora ni de la calidad de vida a los 12 meses de la intervención; sin embargo, a los 24 meses, la movilidad, las actividades de la vida diaria y la cognición según el cuestionario PDQ-39 empeoraron en los de mayor edad (31).

Efectos adversos

Se han comunicado problemas neuropsicológicos, como confusión, manía, delirios, depresión, hipomanía, conducta agresiva, alucinaciones, déficit de atención y cognición, demencia, ataques de pánico o apatía, que en algunos casos han repercutido en la vida diaria. Se han observado problemas de adaptación familiar y social en algunos estudios (32), pero no en otros (33).

Smeding et al. encontraron un 9% de complicaciones psiquiátricas en los pacientes intervenidos, frente a un 3% en un grupo control bajo tratamiento médico (24). Sin embargo, en un estudio reciente de Witt et al. (26), que es el más válido desde el punto de vista metodológico, ya que es aleatorizado-pareado, se llega a la conclusión de que la ECP del NST no produce un empeoramiento significativo de la afectividad en comparación con el tratamiento farmacológico. Además, mejora más la ansiedad y la calidad de vida.

Un metaanálisis de estudios publicados sobre ECP entre 1996 y 2005 (25) concluye que la proporción de suicidios podría ser elevada (0,3-0,7% de pacientes con ideación suicida o intentos de suicidio y 0,16-0,32% de suicidios consumados), problema que surge una media de 2,4 años después de la intervención. Las complicaciones más frecuentes estuvieron relacionadas con los dispositivos implantados: infecciones y rotura de los electrodos. La complicación psiquiátrica más frecuente fue el delirio posoperatorio, seguido de la depresión y la manía o hipomanía. La mortalidad fue baja (0,02%). En el 10% de los pacientes se produjo un aumento de peso tras la ECP del NST. Otros efectos adversos observados fueron hipofonía, apraxia transitoria de la apertura palpebral, tromboflebitis, hematomas y contusiones cerebrales focales, disartría, desequilibrio, distonía, embolia aérea, crisis epilépticas y discinesias. Por último, se observaron

otros eventos relacionados con los dispositivos o la estimulación, como dolor local en el lugar del implante del generador de impulsos, recolocación del electrodo por resultados insatisfactorios de la estimulación, pequeñas hemorragias en el trayecto del electrodo, dislocación del generador en el lugar del implante y discinesias o parestesias reversibles inducidas por la estimulación.

En cuanto a las complicaciones hemorrágicas y la mortalidad, en el análisis retrospectivo multicéntrico alemán sobre 1.183 pacientes intervenidos mediante ECP se informa de una mortalidad del 0,4% (neumonía, embolia pulmonar, hepatopatía), una morbilidad permanente del 1% y un índice de hemorragias del 2,2% (34). Ory-Magne et al. encontraron un mayor riesgo hemorrágico en los pacientes de mayor edad (31).

Coste-beneficio

La estimulación bilateral del NST tiene un coste adicional en Estados Unidos de 49.194 dólares por año de vida ajustado por la calidad de esta (quality-adjusted life year o QALY) en comparación con el mejor tratamiento médico (35). En un análisis económico realizado en Alemania se concluyó que la ECP del NST resulta rentable a partir del segundo año después de la intervención quirúrgica (36). Un estudio español publicado en 2007 concluyó que la ECP del NST supone un gasto adicional de 34.389 euros por QALY, lo que se considera una relación aceptable de coste-eficacia (37).

De la evidencia a la recomendación

A falta de estudios aleatorizados y controlados con placebo, cualquier conclusión sobre la eficacia y la seguridad de la ECP del NST debe ser cautelosa. La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios revisados son relativamente jóvenes (alrededor de 60 años), de forma que sus resultados no pueden extrapolarse a todo paciente con EP con complicaciones motoras.

A pesar de las limitaciones expuestas, la evidencia disponible apoya la eficacia de esta técnica para reducir el tiempo en *off*, las discinesias y la dosis de medicación dopaminérgica, y para mejorar las limitaciones motoras, la discapacidad y la calidad de vida. Los tres estudios aleatorizados controlados con el mejor tratamiento médico aportan resultados superponibles en cuanto a beneficio en la calidad de vida y el estado motor.



Los estudios a largo plazo (tres a cinco años) vienen a demostrar que, a pesar del avance de la enfermedad (con la aparición de desequilibrio, disartria, disfagia y bloqueos motores en *on*), los pacientes conservan un beneficio persistente sobre el temblor, la rigidez, el tiempo en *on* sin discinesias y la reducción de la dosis de medicación.

Hay un riesgo pequeño pero significativo de discapacidad neurológica permanente por hemorragia o infarto cerebral, que puede ser causa de fallecimiento en un pequeño porcentaje de pacientes. La mayoría del resto de efectos adversos son transitorios, aunque preocupa la incidencia de complicaciones neuropsiquiátricas, en especial depresión, aspecto de difícil análisis en ausencia de un grupo de control. Un estudio aleatorizado, controlado con el mejor tratamiento médico, no mostró una mayor incidencia de efectos secundarios neuropsicológicos ni psiquiátricos, si bien confirmó los datos previos sobre afectación de las funciones frontales, sobre todo la fluencia verbal.

Este procedimiento requiere un equipo multidisciplinar con experiencia y bien entrenado. Hay que tener en cuenta asimismo el elevado coste que supone este tipo de cirugía.

Recomendación

La estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico puede aplicarse a pacientes con EP que tengan complicaciones motoras que no mejoren con el tratamiento médico convencional, que respondan bien a la levodopa, que tengan un buen estado general sin comorbilidades significativas y que no presenten una enfermedad mental activa clínicamente significativa como, por ejemplo, depresión o demencia (grado de recomendación C). En el estudio quirúrgico debe considerarse el riesgo de suicidio en los pacientes con antecedentes de ideación suicida o que previamente hayan intentado quitarse la vida.

ECP del globo pálido interno

La ECP del GPi se planteó inicialmente como alternativa a la palidotomía en pacientes con EP y complicaciones motoras teniendo en cuenta su menor morbilidad, especialmente al considerar la cirugía bilateral (4). Sin embargo, la extensa implantación de la ECP del NST para esta indicación desplazó la cirugía palidal, que en la actualidad apenas se practica.

guía

Metodología

No se han publicado ensayos clínicos aleatorizados ni controlados que comparen la eficacia de la ECP bilateral del GPi con el tratamiento médico estándar.

Un estudio controlado con asignación aleatoria ha comparado la ECP bilateral del GPi con la del NST (38). El resto de publicaciones son series de casos. Aplicando criterios estrictos, solo hay dos estudios publicados, uno con evidencia de clase III (39) y otro con evidencia de clase IV (40). Con un criterio menos exigente, seleccionando los artículos con al menos 10 pacientes y un año de seguimiento, se encuentra un estudio multicéntrico prospectivo a largo plazo (12) y tres series retrospectivas (41-43). En todos ellos se ha evaluado el beneficio en los síntomas motores como principal objetivo. La calidad de vida sólo se ha evaluado en series más reducidas (44, 45).

Evidencia de la eficacia

El estudio con evidencia de clase III (39) es un estudio prospectivo, multicéntrico con seis meses de seguimiento en el que participaron 41 pacientes, 38 de los cuales fueron tratados con ECP bilateral del GPi. Solo 36 completaron el estudio a seis meses. La mejoría inducida por este tratamiento en el estado farmacológico *off* fue de un 33,3% ($p < 0,001$) en los síntomas motores (UPDRS-III) y de un 35,8% ($p < 0,001$) en las actividades de la vida diaria (UPDRS-II). Los diarios de los pacientes indicaron un incremento significativo del tiempo *on* sin discinesias (del 28 al 64%, $p < 0,001$) y un descenso del tiempo *on* con discinesias (del 35 al 12%, $p < 0,01$) y del tiempo *off* (del 37 al 24%, $p < 0,01$). Las discinesias mejoraron un 67% ($p < 0,01$). Este tratamiento no permitió la reducción de la dosis de fármacos dopaminérgicos. Los efectos adversos incluyeron hemorragia intracraneal en el 9,8% de los pacientes (7,3% con hemiparesia residual), aumento de las discinesias en el 7,3%, distonía en un 4,9%, migración de los electrodos de estimulación en el 4,9% y disartria, crisis epilépticas, infecciones, rotura de electrodos, seroma y dolor abdominal en un 2,4% de los pacientes cada uno de ellos.

El estudio de clase IV (40), que incorporó 20 pacientes con ECP bilateral del GPi y 10 unilateral, obtuvo unos resultados similares, con una mejoría de la motricidad en la UPDRS-III del 40% en situación farmacológica *off*, tanto a los 6 como



a los 12 meses de seguimiento, y una reducción de las discinesias del 92,9% a los 6 meses.

En conjunto, la ECP del GPi se ha revelado eficaz para mejorar los síntomas cardinales de la EP y las fluctuaciones motoras, con repercusión funcional. Al año de la cirugía, se ha documentado una mejoría del 18-50% en la escala UPDRS II, del 35-56% en la UPDRS III y del 56-89% en las discinesias, así como una reducción variable del tiempo en *off* (12, 38, 41-43). A largo plazo (tres o cuatro años), se ha mantenido una mejoría del 28% en la UPDRS II, del 39% en la UPDRS III y del 76% en la intensidad de las discinesias (12). La calidad de vida medida mediante el cuestionario PDQ-39 ha mejorado un 30-37% en los meses siguientes a la cirugía (44, 45).

La diferencia más relevante con la ECP del NST es que la dosis de medicación no se modifica significativamente tras la ECP del GPi, mientras que se reduce un 24-38% tras la ECP del NST (12, 38, 43).

Respecto a los efectos adversos y costes pueden hacerse consideraciones similares a las realizadas para la ECP del NST. Sin embargo, la evidencia disponible sugiere que la ECP del GPi podría asociarse a una menor incidencia de los efectos adversos, especialmente en la esfera cognitiva conductual (38, 46).

De la evidencia a la recomendación

Basándose en los estudios de clase III y IV, los datos son insuficientes para determinar si la ECP bilateral del GPi es eficaz para reducir las complicaciones motoras y la medicación antiparkinsoniana o para mejorar la motricidad. A pesar de que no hay series amplias que hayan evaluado la eficacia de la ECP del GPi, varios trabajos con menor número de pacientes y estudios comparativos sugieren que este procedimiento es eficaz para el control sintomático de las complicaciones motoras de la EP. Sin embargo, es probable que se planteen las mismas dudas sobre los efectos adversos y el coste que ya se han comentado para la ECP del NST.

Hoy por hoy, este procedimiento se emplea rara vez para el tratamiento de la EP, aunque en ocasiones se realiza cuando la ECP de NST no es posible por alguna razón. Los resultados de un amplio estudio comparativo multicéntrico inicia-

guía

do en Estados Unidos (47) tal vez aporten nuevos datos que permitan definir su papel en el tratamiento de la EP. Mientras tanto, se ha sugerido que la ECP del GPi podría ser especialmente útil para determinados subgrupos de pacientes, como los que presentan un bajo umbral de discinesias (48) o un mayor riesgo de sufrir problemas cognitivos conductuales tras la cirugía (49).

Recomendación

Aunque de momento no hay evidencias suficientes para establecer una recomendación, la ECP bilateral del GPi puede aplicarse a pacientes con EP de características similares a las reseñadas en el apartado de la ECP del NST. Sin embargo, teniendo en cuenta su menor nivel de evidencia y su escasa difusión, su uso se limitará a pacientes seleccionados en centros con experiencia específica (grado de recomendación C).

ECP del núcleo ventral intermedio del tálamo

Metodología

Pocos artículos (50-53) muestran la eficacia de la ECP del Vim en la EP. Las limitaciones metodológicas de estos trabajos son las mismas que las señaladas para los estudios sobre la ECP del NST y del GPi.

Evidencias

Eficacia en el temblor

Todos los estudios hallaron una mejoría del temblor con la ECP del Vim (50-53), pero solo uno (52) demostró que el temblor del mentón, la hipocinesia, la rigidez y las actividades de la vida diaria mejoraban significativamente ($p < 0,05$).

Efectos adversos

Los principales efectos adversos relacionados con el acto quirúrgico fueron, en el posoperatorio, infartos venosos con afasia transitoria y hemorragias intraventriculares. También se han descrito problemas cardiovasculares durante la intervención.

Se presentaron efectos adversos relacionados con la estimulación en el 52% de los pacientes con implante bilateral y en el 31% de los unilaterales (51). Estos efectos adversos incluyeron distonía, diplopía, somnolencia, alteraciones en el



estado mental, parestesias, alteraciones leves de la marcha y del equilibrio, disartria, sialorrea, náuseas, insomnio, disfagia y depresión. No hubo muertes en ninguno de los estudios.

La mayoría de la retiradas del tratamiento se debieron a los efectos adversos.

De la evidencia a la recomendación

No hay evidencia del beneficio de la ECP del Vim en la EP. Datos de estudios observacionales sugieren que es un método eficaz para la supresión del temblor. La operación conlleva un riesgo quirúrgico de complicaciones graves, como infartos cerebrales y hemorragia. Esta cirugía se realiza solo excepcionalmente en el tratamiento del temblor en la EP y ha sido superada por la ECP del NST.

Recomendación

La EC del Vim puede considerarse como una opción en pacientes con EP predominantemente tremórica y en los que la ECP del NST sea impracticable. No hay suficiente evidencia para considerar que la ECP del Vim mejore las complicaciones motoras ni el estado motor en la EP.

Bibliografía

1. Lenz FA, Tasker RR, Kwan HC, Schider S, Kwong R, Dostrovsky JO, et al. Selection of the optimal lesion site for the relief of parkinsonian tremor on the basis of spectral analysis of neuronal firing patterns. *Appl Neurophysiol* 1987;50:338-43.
2. Cooper IS. Anterior choroidal artery ligation for involuntary movements. *Science* 1953;118:193.
3. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76:53-61.
4. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 1994;35:1126-9; discussion 1129-30.
5. Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord* 1991;6:288-92.
6. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990;249:1436-8.

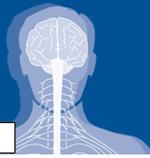
guía

7. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-34.
8. Ostergaard K, Sunde N, Dupont E. Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. *Mov Disord* 2002;17:693-700.
9. Schupbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1640-4.
10. Gan J, Xie-Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klinger H, Mollion H, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: three years follow-up. *J Neurol* 2007;254:99-106.
11. Piboolnurak P, Lang AE, Lozano AM, Miyasaki JM, Saint-Cyr JA, Poon YY, et al. Levodopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:990-7.
12. Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005;128(Pt 10):2240-9.
13. Visser-Vandewalle V, van der Linden C, Temel Y, Nieman F, Celik H, Beuls E. Long-term motor effect of unilateral pallidal stimulation in 26 patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 2003;99:701-7.
14. Russmann H, Ghika J, Villemure JG, Robert B, Bogousslavsky J, Burkhard PR, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology* 2004;63:1952-4.
15. Krack P, Poepping M, Weinert D, Schrader B, Deuschl G. Thalamic, pallidal, or subthalamic surgery for Parkinson's disease? *J Neurol* 2000;247(Suppl 2):II122-34.
16. Schupbach WM, Maltete D, Houeto JL, du Montcel ST, Mallet L, Welter ML, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2007;68:267-71.
17. Capecchi M, Ricciuti RA, Burini D, Bombace VG, Provinciali L, Iacoangeli M, et al. Functional improvement after subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a non-equivalent controlled study with 12-24 month follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:769-74.
18. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006;21(Suppl 14):S290-304.



19. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896-908.
20. Lagrange E, Krack P, Moro E, Ardouin C, Van Blercom N, Chabardes S, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in PD. *Neurology* 2002;59:1976-8.
21. Martinez-Martin P, Valldeoriola F, Tolosa E, Pilleri M, Molinuevo JL, Rumia J, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation and quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:372-7.
22. Lezcano E, Gomez-Esteban JC, Zarranz JJ, Lambarri I, Madoz P, Bilbao G, et al. Improvement in quality of life in patients with advanced Parkinson's disease following bilateral deep-brain stimulation in subthalamic nucleus. *Eur J Neurol* 2004;11:451-4.
23. Czernecki V, Pillon B, Houeto JL, Welter ML, Mesnage V, Agid Y, et al. Does bilateral stimulation of the subthalamic nucleus aggravate apathy in Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:775-9.
24. Esselink RA, de Bie RM, de Haan RJ, Lenders MW, Nijssen PC, Staal MJ, et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD: a randomized trial. *Neurology* 2004;62:201-7.
25. Appleby BS, Duggan PS, Regenbergy A, Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: a meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord* 2007;22:1722-8.
26. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008;7:605-14.
27. Drapier D, Drapier S, Sauleau P, Haegelen C, Raoul S, Biseul I, et al. Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *J Neurol* 2006;253:1083-91.
28. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002;125(Pt 3):575-83.
29. Tavella A, Bergamasco B, Bosticco E, Lanotte M, Perozzo P, Rizzone M, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: long-term follow-up. *Neurol Sci* 2002;23(Suppl 2):S111-2.
30. Derost PP, Ouchchane L, Morand D, Ulla M, Llorca PM, Barget M, et al. Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology* 2007;68:1345-55.

31. Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Simonetta-Moreau M, Fabre N, Lotterie JA, Chaynes P, et al. Does ageing influence deep brain stimulation outcomes in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2007;22:1457-63.
32. Schupbach M, Gargiulo M, Welter ML, Mallet L, Behar C, Houeto JL, et al. Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? *Neurology* 2006;66:1811-6.
33. Houeto JL, Mallet L, Mesnage V, Tezenas du Montcel S, Behar C, Gargiulo M, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: behavior and social adaptation. *Arch Neurol* 2006;63:1090-5.
34. Voges J, Hilker R, Botzel K, Kiening KL, Kloss M, Kupsch A, et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord* 2007;22:1486-9.
35. Tomaszewski KJ, Holloway RG. Deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease: a cost-effectiveness analysis. *Neurology* 2001;57:663-71.
36. Meissner W, Schreiter D, Volkmann J, Trottenberg T, Schneider GH, Sturm V, et al. Deep brain stimulation in late stage Parkinson's disease: a retrospective cost analysis in Germany. *J Neurol* 2005;252:218-23.
37. Valldeoriola F, Morsi O, Tolosa E, Rumia J, Marti MJ, Martinez-Martin P. Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:2183-91.
38. Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005;62:554-60.
39. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956-63.
40. Ogura M, Nakao N, Nakai E, Uematsu Y, Itakura T. The mechanism and effect of chronic electrical stimulation of the globus pallidus for treatment of Parkinson disease. *J Neurosurg* 2004;100:997-1001.
41. Lohr TJ, Burgunder JM, Pohle T, Weber S, Sommerhalder R, Krauss JK. Long-term pallidal deep brain stimulation in patients with advanced Parkinson disease: 1-year follow-up study. *J Neurosurg* 2002;96:844-53.
42. Volkmann J, Allert N, Voges J, Sturm V, Schnitzler A, Freund HJ. Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;55:871-5.



43. Mínguez-Castellanos A, Escamilla-Sevilla F, Katati MJ, Martin-Linares JM, Meersmans M, Ortega-Moreno A, et al. Different patterns of medication change after subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease: target related effect or selection bias? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:34-9.
44. Escamilla-Sevilla F, Mínguez-Castellanos A, Katati MJ, Martin-Linares JM, Meersmans M, Ortega-Moreno A, et al. Clinical utility of deep brain stimulation in an advanced Parkinson's disease. *Neurologia* 2004;19:719-27.
45. Rodrigues JP, Walters SE, Watson P, Stell R, Mastaglia FL. Globus pallidus stimulation improves both motor and nonmotor aspects of quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1866-70.
46. Hariz MI, Rehncrona S, Quinn NP, Speelman JD, Wensing C. Multicenter study on deep brain stimulation in Parkinson's disease: an independent assessment of reported adverse events at 4 years. *Mov Disord* 2008;23:416-21.
47. Follett K, Weaver F, Stern M, Marks W, Hogarth P, Holloway K, et al. Multisite randomized trial of deep brain stimulation. *Arch Neurol* 2005;62:1643-4; author reply 1644-5.
48. Mínguez-Castellanos A, Escamilla-Sevilla F. Pallidal vs subthalamic deep brain stimulation for Parkinson disease: winner and loser or a sharing of honors? *Arch Neurol* 2005;62:1642-3; author reply 1643.
49. Okun MS, Foote KD. Subthalamic nucleus vs globus pallidus interna deep brain stimulation, the rematch: will pallidal deep brain stimulation make a triumphant return? *Arch Neurol* 2005;62:533-6.
50. Benabid AL, Pollak P, Seigneuret E, Hoffmann D, Gay E, Perret J. Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extrapyramidal dyskinesias. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993;58:39-44.
51. Krauss JK, Simpson RK, Jr., Ondo WG, Pohle T, Burgunder JM, Jankovic J. Concepts and methods in chronic thalamic stimulation for treatment of tremor: technique and application. *Neurosurgery* 2001;48:535-41; discussion 541-3.
52. Ondo W, Dat Vuong K, Almaguer M, Jankovic J, Simpson RK. Thalamic deep brain stimulation: effects on the nontarget limbs. *Mov Disord* 2001;16:1137-42.
53. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:289-96.

INFUSIÓN INTRADUODENAL DE LEVODOPA EN GEL

F. Valdeoriola i Serra y R. Yáñez

Introducción

La levodopa sigue siendo el fármaco más eficaz para el control de los síntomas parkinsonianos y el patrón de referencia del tratamiento farmacológico (1-7). Su eficacia, sin embargo, se ve limitada con el tiempo por la aparición de fluctuaciones y discinesias que se presentan en prácticamente el 100% de los pacientes a los 10 años de tratamiento. Estas complicaciones están relacionadas, en parte, por la administración intermitente de levodopa. Su corta vida media plasmática determina oscilaciones de las concentraciones entre tomas, lo que se asocia a una estimulación pulsátil de los receptores dopaminérgicos estriatales que, a su vez, induce cambios moleculares (en las vías de señalización) y genera patrones anormales en la descarga neuronal en los circuitos motores de los ganglios basales. Este y posiblemente otros mecanismos explican, en parte, la presencia de fluctuaciones motoras y discinesias (8-11). Lo ideal sería conseguir con la administración de levodopa unas concentraciones suficientes y estables para garantizar niveles adecuados y constantes en el sistema nervioso central y mantener de esta forma una estimulación dopaminérgica continua de los receptores dopaminérgicos.

Duodopa® es una fórmula galénica de levodopa (suspensión de levodopa micronizada en un gel espesante de carmelosa sódica) desarrollada en el Hospital Universitario de Uppsala (Suecia) para su administración mediante infusión enteral. Se presenta en contenedores de 100 ml (levodopa 2.000 mg/carbidopa 500 mg) que se ajustan a un sistema portátil para la infusión intraduodenal (bomba CADD Legacy Duodopa®) a través de un tubo de gastrostomía endoscópica percutánea.

Estudios clínicos

La utilización de Duodopa® en la enfermedad de Parkinson (EP) se fundamentó en los resultados obtenidos con estudios previos de infusión de levodopa (intravenosa o intraduodenal). Al mantenerse niveles plasmáticos estables, revertían o disminuían claramente las complicaciones motoras en los pacientes con EP avanzada.

guía

Las primeras experiencias con infusión de levodopa fueron las de Shoulson et al. en 1975 (12). La estabilidad de las concentraciones plasmáticas durante la infusión intravenosa se relacionó claramente con la desaparición de las fluctuaciones clínicas, lo que puso de manifiesto la importancia de los mecanismos farmacocinéticos periféricos en la génesis de las fluctuaciones. Las fluctuaciones de tipo *wearing-off* desaparecían prácticamente al inicio de la infusión, pero la mejoría de las fluctuaciones *on-off* se prolongaba más en el tiempo, al estar relacionadas más estrechamente con modificaciones en mecanismos centrales (13, 14). Mouradian et al. (15) observaron además que, en los pacientes sometidos a infusión de levodopa, la mejoría de las fluctuaciones persistía varios días después de retirar la infusión y volver a la pauta de tratamiento oral. Se piensa que esta forma de administración podría revertir los cambios inducidos por la estimulación pulsátil en los patrones de respuesta y que este efecto terapéutico se mantendría durante un periodo de tiempo tras la retirada de la infusión.

La inviabilidad práctica de las infusiones de levodopa intravenosa inició las experiencias con infusiones por vía enteral. En 1986, Kurlan et al. (16) publicaron los primeros casos con infusión de levodopa (en una solución de ácido ascórbico al 2%) en tres pacientes, administrándola a través de una sonda nasoduodenal conectada a un sistema de infusión portátil durante 18 horas al día, y compararon su eficacia con el tratamiento oral. La infusión de levodopa mejoró el tiempo *on* y la variabilidad de las concentraciones plasmáticas de levodopa en un 47% ($p = 0,01$).

Las primeras experiencias con infusión de Duodopa® se publicaron en 1993 (17). Desde entonces se han comunicado distintas series de pacientes con EP complicada con fluctuaciones. El estudio inicial con Duodopa® (17) incluyó los cinco primeros casos. Se constató una disminución del coeficiente de variación plasmática desde el 45% con el tratamiento oral hasta el 12% con la infusión de Duodopa®.

Posteriormente se publicó un estudio abierto, aleatorizado, cruzado, de tres semanas de duración, que comparó la variabilidad en las concentraciones plasmáticas de levodopa entre comprimidos de levodopa de liberación prolongada y Duodopa® en infusión en 12 pacientes con EP con fluctuaciones y discinesias incapacitantes (18). La variación en las concentraciones de levodopa alcanzó el 14% con la infusión y el 34% con la levodopa oral ($p < 0,01$). Durante la infusión



los pacientes presentaron más tiempo *on* sin discinesias y menos tiempo *off*. No se registraron efectos adversos relacionados con Duodopa® ni con la técnica endoscópica durante el periodo de estudio.

El siguiente estudio, más ambicioso, fue multicéntrico, aleatorizado, cruzado, abierto, de tres semanas de duración (19). Se comparó la eficacia del tratamiento con Duodopa® en monoterapia y el tratamiento oral convencional optimizado, en 24 pacientes con EP avanzada con fluctuaciones motoras (se incluyeron pacientes que recibían tratamiento con apomorfina s.c., además de la medicación oral). Duodopa® fue más eficaz que el tratamiento oral optimizado. Se objetivó un aumento del tiempo *on* de 2-8 horas y prácticamente desaparecieron las situaciones de parkinsonismo moderado-intenso. El tiempo *off* se redujo significativamente durante la infusión ($1,8 \pm 5\%$) con respecto a la terapia oral ($19,2 \pm 17,9\%$) ($p < 0,01$). En este estudio se valoró también la mejoría de calidad de vida en dos escalas (PDQ-39 y la 15 D Quality of Life Instruments). No se observaron diferencias en los efectos adversos entre los pacientes tratados con múltiples fármacos y los que recibieron Duodopa®. No se comunicaron complicaciones asociadas a la gastrostomía endoscópica percutánea.

También se ha publicado un estudio a largo plazo (20) de 28 pacientes tratados con Duodopa® durante 4-7 años. Este grupo se caracterizó por la aparición temprana de la enfermedad y el tiempo de evolución prolongado. Todos los casos fueron elegidos para el tratamiento con perfusión debido a las fluctuaciones motoras que presentaban. Todos los pacientes experimentaron una mejoría con Duodopa®. La dosis media diaria de levodopa se redujo ligeramente en la perfusión, en comparación con la terapia oral. La infusión continua siguió manteniendo beneficios con respecto a la terapia oral al final del seguimiento en cuanto al aumento del tiempo *on*. En las valoraciones del estado motor efectuadas en vídeo los resultados indican una mejora sustancial, con más tiempo en estado normal (*on* sin discinesias), en los pacientes tratados con Duodopa® en relación con su estado previo después de 4-7 años de seguimiento, aunque en menor cuantía que tras los primeros 3-8 meses de perfusión.

En este trabajo se comentan numerosos problemas técnicos que requirieron ingresos hospitalarios para el recambio de la bomba de infusión, así como casos de infección del área de la gastrostomía. También se describen problemas con el sistema de infusión que motivaron la realización de estudios radiográficos o

guía

nuevas endoscopias digestivas para ajustar el catéter. Más de la mitad de los pacientes requirió entre 5 y 10 exploraciones (en total se precisaron 162 exploraciones radiológicas). La mayoría de pacientes precisó también nuevas intervenciones endoscópicas, pero no se describieron complicaciones graves. Seis pacientes abandonaron la infusión, volviendo a la terapia oral: dos que presentaron síntomas de atrofia multisistémica, tres que evolucionaron a demencia y uno que abandonó el tratamiento con Duodopa® por falta de eficacia.

Un estudio abierto y prospectivo evaluó la eficacia clínica y la mejora de la calidad de vida en nueve pacientes con EP avanzada con fluctuaciones severas y discinesias tratados con infusión de Duodopa® (21). Se observó una reducción del tiempo en *off* (9,5×) y de las discinesias incapacitantes (4×) en todos los pacientes ($p < 0,01$), con una mejoría en las actividades de la vida diaria (UPDRS II) y en las complicaciones motoras (UPDRS IV) en *on* ($p < 0,02$). También mejoraron de forma significativa cuatro dominios de la escala PDQ-39 (movilidad, actividades de la vida diaria, estigmatización y malestar corporal) ($p < 0,05$). Dos pacientes abandonaron el estudio: uno por presentar confusión grave y alucinaciones al cabo de un mes de haber iniciado el tratamiento y otro por la aparición de un síndrome de Guillain-Barré a los siete meses de tratamiento. En tres pacientes se produjeron complicaciones relacionadas con la obstrucción de la conexión del tubo de gastrostomía.

A partir de dos estudios previos con Duodopa® (18, 19), Westin et al. (22) evaluaron los factores que podrían servir para predecir una buena respuesta a la infusión y llegaron a la conclusión de que la presencia de síntomas más graves al inicio es un factor predictivo positivo de buena respuesta a la infusión de Duodopa®.

También el descanso nocturno ha sido objeto de atención (23). Se confirmó en cinco pacientes el beneficio clínico obtenido, así como la ausencia de fenómenos de tolerancia ni aumento de las discinesias o aparición de alucinaciones.

Hay un artículo de revisión estructurada retrospectiva de los registros médicos de todos los pacientes con EP avanzada tratados con Duodopa® entre 1991 y 2002 (24). Todos los pacientes presentaban fluctuaciones motoras o discinesias. Aproximadamente el 75% había permanecido en infusión enteral de levodopa por lo menos dos años y casi la mitad durante al menos seis años. Los motivos



de las 22 suspensiones del tratamiento incluyeron eventos adversos relacionados con el sistema de infusión o con enfermedades intercurrentes ($n = 6$) y los repetidos problemas con la sonda intestinal ($n = 2$). Siete pacientes fallecieron durante la terapia, pero en ningún caso se consideró que la muerte estuviera relacionada con el tratamiento o con la intervención quirúrgica. Los efectos adversos también incluyeron trastornos psiquiátricos, distonía y congelación de la marcha. La media de eventos adversos relacionados con problemas con la cirugía o el dispositivo ascendió a 1,8 incidentes por paciente al año. La dislocación del tubo desde el intestino delgado al estómago fue la complicación más frecuente.

Finalmente, diversos estudios abiertos prospectivos, con un número pequeño de casos han comunicado la eficacia de la infusión de Duodopa® en la reducción del tiempo *off*, aumento del tiempo *on* sin incremento de las discinesias y mejoría en los parámetros de calidad de vida en la EP avanzada (25, 26).

Conclusión

Duodopa® se ha utilizado hasta la fecha en pacientes con EP avanzada con presencia de complicaciones motoras resistentes al tratamiento farmacológico por vía oral. No hay estudios específicos que permitan dilucidar si existe un perfil de paciente que pudiera ser el candidato ideal. Algunos autores sugieren que los pacientes con patología psiquiátrica previa no son buenos candidatos para esta terapia.

Duodopa® se ha mostrado eficaz en la reducción del tiempo *off* en estudios retrospectivos y prospectivos no aleatorizados y abiertos, algunos de ellos con controles, en general con un seguimiento relativamente corto y con un número de pacientes muy reducido (niveles de evidencia III y IV). No se ha podido confirmar la mejoría de las discinesias en todos los estudios analizados, si bien en algunos se observa una reducción del porcentaje de tiempo *on* con discinesias y de la gravedad de estas. En cuanto a los efectos adversos, son especialmente frecuentes los derivados de la gastrostomía endoscópica percutánea y de fallos en el sistema de infusión. Los efectos adversos debidos al efecto del propio principio activo son de índole dopaminérgica y no muy diferentes de los observados con la terapia convencional por vía oral. No se han publicado estudios comparativos de ningún tipo que evalúen directamente la eficacia y la

guía

seguridad del tratamiento con Duodopa® en relación con la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico o del globo pálido interno, ni en comparación con la infusión de apomorfina por vía subcutánea. Esto hace que, con la información de que disponemos hoy por hoy, no se puedan determinar los criterios que deben seguirse para indicar una u otra alternativa de tratamiento.

Recomendación

La infusión intraduodenal de levodopa en gel es eficaz para el control de las fluctuaciones motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada (grado de recomendación C).

Bibliografía

1. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967;276:374-9.
2. Olanow CW, Agid Y, Mizuno Y, Albanese A, Bonuccelli U, Damier P, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Mov Disord* 2004;19:997-1005.
3. LeWitt PA, Nyholm D. New developments in levodopa therapy. *Neurology* 2004;62(Suppl 1):S9-S16.
4. Schapira AH. Present and future drug treatment for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1472-5.
5. Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet* 2002;359:1589-98.
6. Jankovic J. Levodopa strengths and weaknesses. *Neurology* 2002;58(Suppl 1):S19-S32.
7. Pfeiffer RF. A promising new technology for Parkinson's disease. *Neurology* 2005;65(Suppl 1):S6-S10.
8. Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, Schlegel J, Bartko JJ, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, Part II. *Ann Neurol* 1998;24:372-8.
9. Chase TN. The significance of continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *Drugs* 1998;55(Suppl 1):1-9.
10. Chase TN. Levodopa therapy: consequences of the nonphysiologic replacement of dopamine. *Neurology* 1998;50(Suppl 5):S17-S25.



11. Widnell K. Pathophysiology of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20(Suppl 11):S17-22.
12. Shoulson I, Glaubiger GA, Chase TN. On-Off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology* 1975;25:1144-8.
13. Chase TN, Juncos J, Serrati C, Fabrinni G, Bruno G. Fluctuation in response to chronic levodopa therapy: pathogenetic and therapeutic considerations. *Adv Neurol* 1987;45:477-80.
14. Juncos J, Serrati C, Fabrinni G, Chase TN. Fluctuating concentrations and Parkinson's disease. *Lancet* 1985;2:440.
15. Mouradian MM, Heuser IJE, Baronti F, Chase TN. Modification of central dopaminergic mechanisms by continuous levodopa therapy for advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990;27:18-23.
16. Kurlan R, Rubin AJ, Millar C, Rivera-Calimlim L. *Ann Neurol* 1986;20:262-5.
17. Bredberg E, Nilson D, Aquilonius SM, Johnels B, Nystrom C, Paalzow L. Intraduodenal infusion of a water-based levodopa dispersion for optimisation of the therapeutic effect in severe Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45:117-22.
18. Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernas H, Nystrom C, et al. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol* 2003;26:156-63.
19. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:216-23.
20. Nilsson D, Nyholm D, Aquilonius SM. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease-long-term experience. *Acta Neurol Scand* 2001;104:343-8.
21. Antonini A, Isaias IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi I, et al. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord* 2007;22:1145-9.
22. Westin J, Nyholm D, Groth T, Dougherty MS, Yerramsetty PK, Palhagen SE. Outcome prediction of enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:509-13.
23. Nyholm D, Jansson R, Willows T, Remahl IN. Long-term 24-hour duodenal infusion of levodopa: outcome and dose requirements. *Neurology* 2005;65:1506-7.

guía

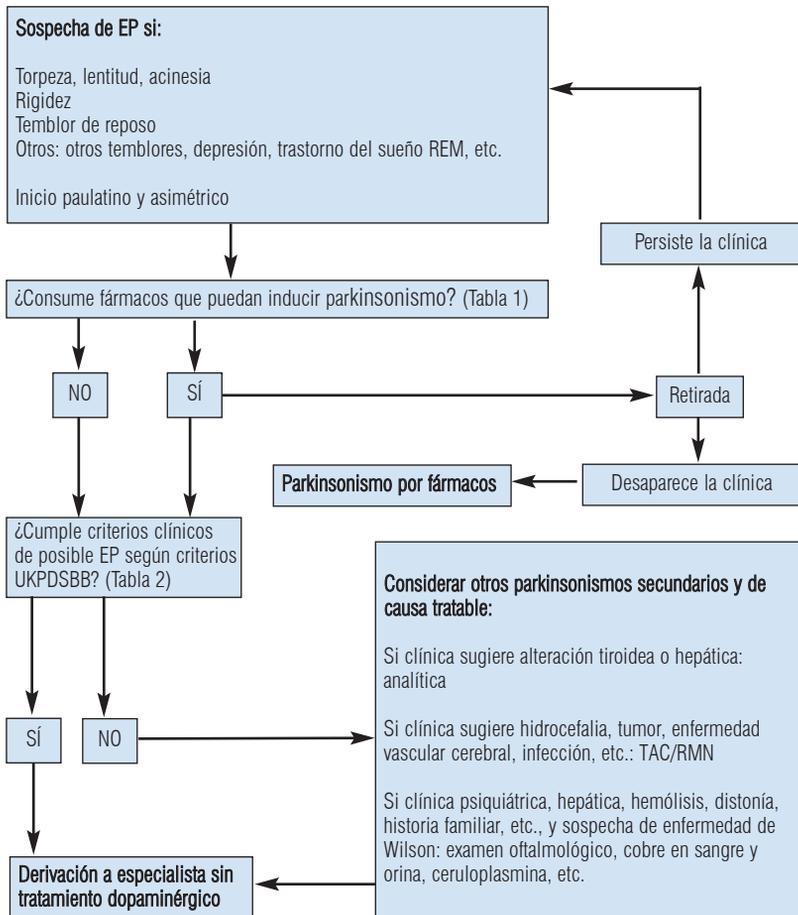
24. Nyholm D, Lewander T, Johansson A, Lewitt PA, Lundqvist C, Aquilonius SM. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin Neuropharmacol* 2008;3:63-73.
25. Hery M, Lallement F, Sauleau P, Drapier S, Rivier I, Verin M. Continuous duodenal levodopa infusion (DUODOPA) in advanced Parkinson's disease: first French experience. 11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Estambul (Turquía), junio 2007.
26. Puente V, De Fàbregues O, Oliveras C, Ribera G, Pont C, Cucurella G, et al. Clinical experience with continuous levodopa infusion therapy in Parkinson's disease. 11th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Estambul (Turquía), junio 2007.

APÉNDICE 1

ALGORITMOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

A. Rojo y J. Vaamonde

ALGORITMO 1. Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson en atención primaria.



guía

ALGORITMO 2. Diagnóstico de la enfermedad de Parkinson en atención secundaria.

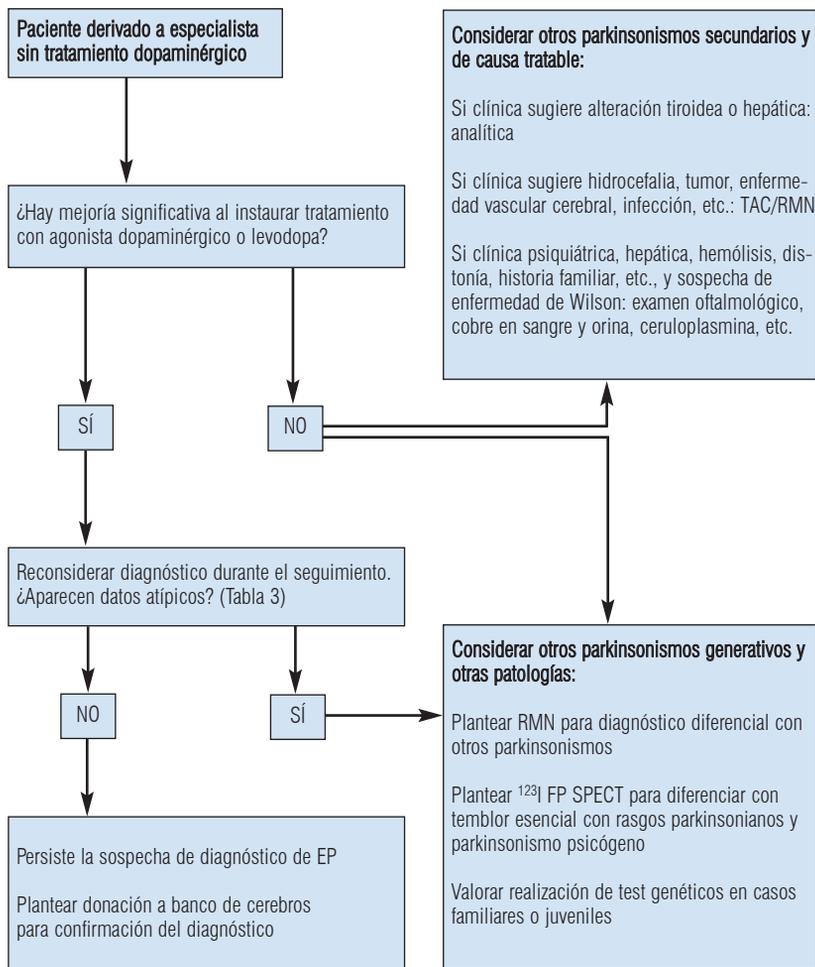




TABLA 1. Algunos fármacos que pueden producir parkinsonismo.

Neurólépticos	Haloperidol, tiaprida, pimozida, clorpromazina, flufenazina, flupentixol, risperidona, olanzapina, etc.
Bloqueantes dopaminérgicos empleados en trastornos digestivos	Metoclopramida, veralprida, cleboprida, etc.
Bloqueantes dopaminérgicos contra el vértigo y la ansiedad	Sulpirida, tietilperazina, trimetazidina, etc.
Otros bloqueantes dopaminérgicos	Tetrabenazina
Bloqueantes de los canales del calcio	Flunarizina, cinarizina. Nifedipino, diltiazem, verapamilo
Moduladores del ánimo	Litio
Antiarrítmicos	Amiodarona, procaína, mexiletina
Antidepresivos	Fluoxetina y otros ISRS
Inmunosupresores	Ciclosporina, busulfano, citarabina, vincristina
Otros	Valproato, fenitoína, buspirona, etc. Petidina, captopril, etc.

TABLA 2. Criterios del UK Parkinson's Disease Society Brain Bank.

Diagnóstico de parkinsonismo

Bradicinesia

Al menos uno de los siguientes síntomas:

Rigidez muscular

Temblor de reposo a 4-6 Hz

Inestabilidad postural no debida a alteración visual primaria, vestibular, cerebelosa o propioceptiva

Criterios de exclusión para la enfermedad de Parkinson

Historia de ictus repetidos con progresión escalonada

Historia de traumatismo craneal repetido

Historia de encefalitis o crisis oculógiras

Tratamiento neuroléptico o con depletores de monoaminas

Más de un familiar afectado

Remisión sostenida

Manifestaciones estrictamente unilaterales después de tres años

Parálisis supranuclear de la mirada

Signos cerebelosos

Alteración autonómica precoz y grave

Demencia grave precoz

Signo de Babinski

Tumor cerebral o hidrocefalia

Respuesta negativa a dosis altas de levodopa (excluida la malabsorción)

Exposición a MPTP u otra neurotoxina

Criterios adicionales de apoyo (se requieren al menos tres para el diagnóstico definitivo de EP)

Inicio unilateral

Temblor de reposo

Afectación progresiva

Asimetría persistente

Respuesta excelente a la levodopa (70-100%)

Corea grave inducida por la levodopa

Respuesta a la levodopa durante al menos cinco años

Curso clínico de diez años o más

TABLA 3. Datos atípicos en la evolución de la EP.

Caídas precoces

Pobre respuesta a la levodopa

Simetría

Progresión rápida (HY 3 en tres años)

Ausencia de temblor

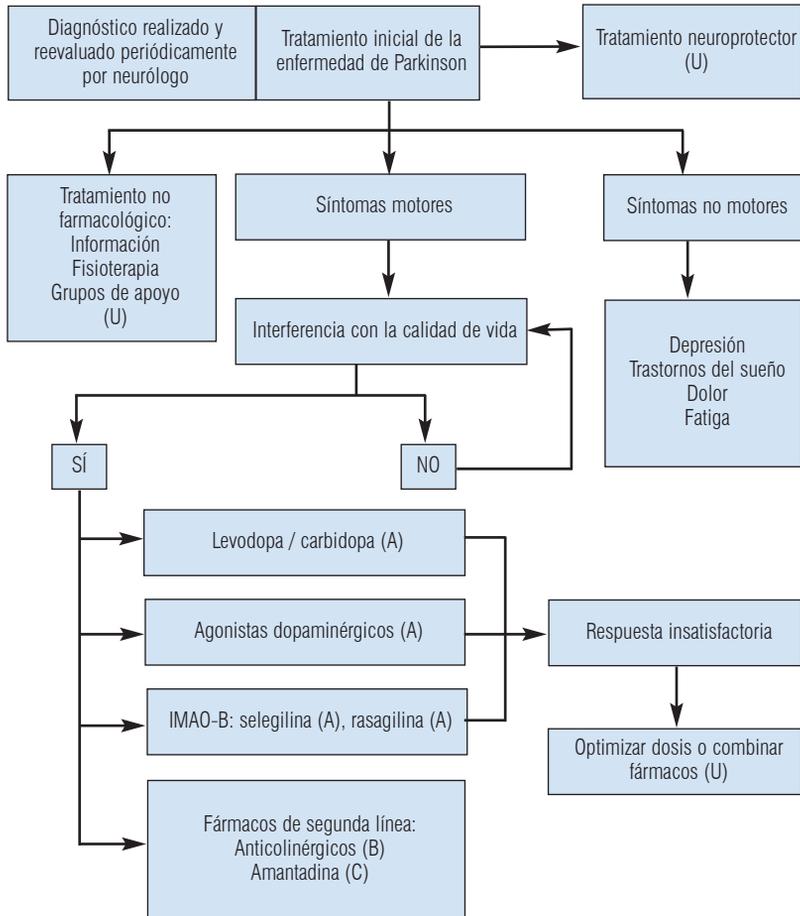
Disautonomía precoz

Otros: trastorno supranuclear de la mirada, demencia franca precoz, apraxia asimétrica, etc.

APÉNDICE 2

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON INICIAL

J.C. Martínez Castrillo y P. Mir



Entre paréntesis figura el nivel de recomendación

guía

Consideraciones y recomendaciones

- ❑ Hoy por hoy, no se dispone de ningún tratamiento neuroprotector (U).
- ❑ No hay evidencia que justifique retrasar el inicio del tratamiento con fármacos dopaminérgicos. El inicio temprano del tratamiento en la enfermedad de Parkinson no está relacionado con una peor evolución.
- ❑ No hay un fármaco de primera elección para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial. Esta elección depende de las manifestaciones clínicas, el estilo de vida del paciente y la preferencia del enfermo, tras haber sido informado de los beneficios y riesgos a corto y largo plazo de los diversos fármacos (U).
- ❑ Cuando se vaya a iniciar el tratamiento con fármacos dopaminérgicos, se recomienda emplear agonistas en casos leves-moderados y levodopa en los casos moderados-graves (U).
- ❑ Cuando se vaya a iniciar el tratamiento con compuestos dopaminérgicos, se recomienda comenzar con levodopa en los pacientes mayores de 70 años (U).
- ❑ La dosis de levodopa debe ser la más baja que permita una buena capacidad funcional con el fin de reducir el desarrollo de complicaciones motoras (A).
- ❑ Para evitar los efectos adversos de los fármacos dopaminérgicos, puede emplearse domperidona antes de cada una de las tomas. Suele haber tolerancia a estos efectos adversos y puede retirarse la domperidona en unas semanas (U).
- ❑ La dosis de los agonistas dopaminérgicos debe incrementarse de forma progresiva hasta alcanzar una dosis clínicamente eficaz. Si aparecieran antes efectos adversos, puede cambiarse a otro agonista o a otra clase farmacológica (U).



- ❑ Cuando se vaya a prescribir un agonista dopaminérgico, se recomienda recurrir a los no ergolínicos (U). En caso de emplear un agonista dopaminérgico ergolínic, debe hacerse antes un estudio de la función renal y la velocidad de sedimentación globular, una placa de tórax y un ecocardiograma, exploraciones que deberán repetirse cada seis meses (U).
- ❑ La experiencia clínica sugiere que los fármacos dopaminérgicos (levodopa y agonistas) son más potentes que los inhibidores de la monoaminoxidasa B para el control de la discapacidad en la enfermedad de Parkinson (U).
- ❑ La amantadina puede emplearse en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial, pero no es un fármaco de primera elección (C).
- ❑ Los anticolinérgicos pueden emplearse como tratamiento de inicio en pacientes jóvenes con temblor grave, pero no son los fármacos de primera elección debido a su eficacia limitada y a la propensión a ocasionar efectos adversos neuropsiquiátricos (B).
- ❑ Las formulaciones de levodopa de liberación controlada como tratamiento inicial de la enfermedad de Parkinson no retrasan la aparición de complicaciones motoras (A).

Bibliografía

1. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) Guidance #35, Parkinson's Disease. Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care 2006;35:1-45.
2. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2002;58:11-7.
3. Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, Reich S, Zesiewicz T, Weiner WJ. Practice parameter: Neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006;66:976-82.

guía

4. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. Practice parameter: Diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:968-75.
5. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, et al. International Multicenter Pilot Study of the First Comprehensive Self-Completed Nonmotor Symptoms Questionnaire for Parkinson's Disease: the NMSQuest Study. *Mov Disord* 2006;21:916-23.

Por gentileza de

Patrocinador Platino



Patrocinadores Oro

