

**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

**RELACIÓN DE LEVODOPA, HOMOCISTEÍNA Y  
GENOTIPO DE LA APOLIPOPROTEÍNA E EN LOS  
ASPECTOS MOTORES Y COGNITIVOS DE LA  
ENFERMEDAD DE PARKINSON**

**José Javier Martín Fernández**

**2009**

UNIVERSIDAD DE MURCIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

---

## **TESIS DOCTORAL**

---

# **RELACIÓN DE LEVODOPA, HOMOCISTEÍNA y GENOTIPO DE LA APOLIPOPROTEINA E EN LOS ASPECTOS MOTORES Y COGNITIVOS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

---

Director de tesis: Dr. A. Fernández Barreiro

Co-directora: Dra. M<sup>a</sup>. Trinidad Herrero Ezquerro

---

*José Javier Martín Fernández*

*Murcia 2009*

*A mi esposa, Isabel, y a Ana Laura, mi hija*

*A mis padres y hermana*

---

## AGRADECIMIENTOS

---

Terminar este trabajo me ha llevado varios años, desde que solicité la aprobación en las comisiones del hospital, hasta terminar la redacción, ahora, momento de recapacitar sobre las personas que han hecho posible su realización, y a las que quiero expresar mi agradecimiento:

En primer lugar, a los pacientes que participaron en el estudio, buscando junto con el investigador conocer un poco mejor la enfermedad, la mayor parte pertenecientes a la asociación ON-OFF que tanto ha empujado para la creación de la unidad de Parkinson en nuestro centro, y el inicio de la cirugía funcional.

Ma Luz y las enfermeras de la planta, que me ayudaron con los pacientes y realizaron las extracciones para el laboratorio.

Rafael Carles, que dedicó muchas horas a la evaluación cognitiva, y Paco Cañizares, por su tiempo, consejos, y el trabajo en el laboratorio, junto a Soledad Parra y Paco Avilés, que realizaron las determinaciones bioquímicas.

La doctora María Trinidad Herrero ocupa un lugar especial en mis agradecimientos, por su empeño en que terminara esta tesis, haciendo que me sobrepusiera al cansancio y a las tentaciones de abandonar el proyecto.

Finalmente, quiero agradecer al doctor Fernández Barreiro su apoyo, y a mis compañeros en el servicio de neurología su afecto y ayuda, de los que siempre he sido consciente, no solo para recoger los datos de este proyecto, sino para el trabajo y los retos diarios que caracterizan esta difícil, pero siempre hermosa profesión.

## Áreas principales del proyecto:

---

Evolución de los síntomas motores, cognitivos y conductuales desde el debut de la enfermedad.

Influencia del genotipo de la Apolipoproteína E en la evolución de la enfermedad de Parkinson.

Diferencia en los valores de homocisteína plasmática, B12, y folato entre los pacientes que toman levodopa y los que no han iniciado la levodopaterapia.

Determinación del estado antioxidante total, niveles de ácido úrico y colesterol.

Respuesta a la levodopa y su relación con los cambios en las catecolaminas plasmáticas.

Finalmente, investigar la relación entre los datos bioquímicos descritos y aspectos clínicos y evolutivos de la enfermedad.

# INDICE

---

<b>1.- Titulo.</b>	
<b>Dedicatoria y Agradecimientos.</b>	
<b>2.- Areas en que se centra el trabajo.</b>	
<b>3.- Indice.</b>	
<b>4.- Resumen.....</b>	<b>9</b>
<b>5.- Introducción: la enfermedad de Parkinson.....</b>	<b>12</b>
5.1.- Definición y conceptos.....	12
5.2.- Epidemiología.....	14
5.3.- Etiología, patogenia, fisiopatología.....	17
5.4.- Antioxidantes, colesterol, y Apolipoproteina E en la enfermedad de Parkinson.....	22
5.5.- Bioquímica.....	26
5.6.- El circuito nigro-estriado.....	28
5.7.- Biosíntesis de las catecolaminas.....,	31
5.8.- Homocisteina, B12 y folato en la enfermedad de Parkinson.....	33
5.9.- Manifestaciones cognitivas.....	37
5.10.- Tratamiento:.....	44
5.10.1.- Utilización y farmacocinética de la levodopa.....	47
5.10.2.- Complicaciones del tratamiento crónico con levodopa.....	48
5.10.3.- Técnicas utilizadas para minimizar las complicaciones de la levodopaterapia crónica.....	50
<b>6.- Hipótesis.....</b>	<b>52</b>
<b>7.- Objetivos concretos.....,</b>	<b>54</b>
<b>8.- Metodología.....</b>	<b>56</b>

8.1.- Sujeto de estudio.....	56
8.2.- Diseño.....	56
8.3.- Variables.....	57
8.4.- Plan de trabajo.....	58
8.5.- Administración de fármacos, grupos de pacientes y variables consideradas: discusión del método.....	60
<b>9.- Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados en el área de salud.....</b>	<b>63</b>
<b>10.- Resultados:.....</b>	<b>66</b>
10.1.- Descripción general: .....	66
<i>10.1.1.- Datos epidemiológicos.</i>	
<i>10.1.2.- Situación funcional de los pacientes (datos clínico-evolutivos).</i>	
<i>10.1.3.- Tratamiento: Levodopa, entacapona, agonistas dopaminérgicos.</i>	
<i>10.1.4.- Tabla resumen de los datos clínicos y evolutivos.</i>	
10.2.- Resultados de la evaluación neuropsicológica. ....	82
10.3.- Alelos de la Apolipoproteína E.....	94
10.4.- Homocisteína, B12, y folato.....	98
10.5.- Ácido úrico y colesterol, estado antioxidante del plasma.....	108
10.6.- Respuesta motora y variación en las catecolaminas plasmáticas tras levodopa.....	110
<i>10.6.1.- Dosis diferentes de levopa de liberación rápida.</i>	
<i>10.6.2.- Levodopa de liberación rápida (estándar) y controlada.</i>	
<i>10.6.3.- Levodopa estándar con y sin entacapona.</i>	
<i>10.6.4.- Levodopa de liberación controlada con y sin entacapona.</i>	

10.6.5.- <i>Relación entre variables evolutivas y el descenso en la puntuación UPDRS tras distintas formulaciones de LD St y LDCr.....</i>	131
10.6.6.- <i>Modificación de las catecolaminas plasmáticas por el tratamiento crónico con selegilina.....</i>	134
<b>11.- Discusión.....</b>	<b>136</b>
11.1.- Introducción y discusión del método.	
11.2.- Discusión de los resultados:	
11.2.1.- Discusión de los datos clínicos.....	138
11.2.2.- Evaluación neuropsicológica.....	143
11.2.3.- Influencia de los alelos de la ApoE en la evolución de enfermedad.....	149
11.2.4.- Niveles de homocisteína, y su relación con la levodopaterapia y las variables clínicas.....	151
11.2.5.- Ácido úrico, colesterol y capacidad antioxidante total del plasma.....	156
11.2.6.- Levodopa, catecolaminas y la respuesta motora.....	158
<b>12.- Conclusiones.....</b>	<b>173</b>
<b>13.- Bibliografía.....</b>	<b>176</b>
<b>14.- Anexo I: Test y escalas utilizados para la evaluación de los pacientes.....</b>	<b>208</b>
<b>15.- Anexo II: Instalaciones, instrumentación y técnicas utilizadas en el estudio.....</b>	<b>234</b>
<b>16.- Anexo III: Abreviaturas.....</b>	<b>242</b>

## 4. RESUMEN

### Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP), es la enfermedad neurodegenerativa más prevalente en el mundo después de la enfermedad de Alzheimer. Patológicamente se define por la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra del mesencéfalo, afectándose posteriormente otros centros neuronales. El tratamiento continúa siendo sintomático, aportando el precursor natural de la dopamina (levodopa: LD), y los agonistas dopaminérgicos. La respuesta a la LD es distinta entre los pacientes, como lo son las complicaciones motoras y psiquiátricas que surgen durante su evolución. Por otra parte, el tratamiento con LD induce una mayor producción de homocisteína (Hc), al utilizar la S-adenosilmetionina como donante de grupos metilo para la síntesis de dopamina a partir de LD por acción del enzima Catecol-O-Metil-Transferasa (COMT). De esta forma, inhibir la COMT podría evitar el incremento de los niveles de Hc, que en los últimos años se han relacionado con deterioro cognitivo. Otra variable que se ha implicado en el deterioro cognitivo de la EP es el genotipo de la Apolipoproteína E, aunque las comunicaciones aparecidas en la literatura médica son contradictorias.

### Objetivos

La finalidad del estudio ha sido, en primer lugar, encontrar una explicación para las variaciones interindividuales en la respuesta a la LD, determinando las catecolaminas plasmáticas después de distintas dosis de LD, y si existía relación con la respuesta motora, además de los datos clínicos y evolutivos clásicos en la enfermedad. En segundo lugar, confirmar la elevación de los niveles de Hc en los pacientes tratados con LD, y su relación con los niveles de B12 y folato, y con diferencias evolutivas. Se ha investigado también la relación entre la actividad an-

tioxidante plasmática y el nivel de ácido úrico, un potente antioxidante natural, y finalmente, se ha determinado el genotipo de la Apolipoproteína E (ApoE).

#### Pacientes y métodos

El estudio incluyó a 58 pacientes de la comunidad de Murcia diagnosticados previamente de EP y seguidos en la Unidad de Parkinson del HUV Arrixaca (34 mujeres y 24 hombres). Cuarenta y cinco de los pacientes tomaban LD, y 13 no (12 tomaban un agonista). Se han determinado los niveles basales de Hc, B12, y folato: para la Hc técnicas de inmunoensayo competitivo mediante tecnología de quimioluminiscencia directa; para B12 y folato: técnicas de inmunoensayo mediante electroquimioluminiscencia. Para el genotipado de la ApoE se han utilizado las técnicas habituales de amplificación e hibridación del ADN.

Variables clínicas: estadio de Hoehn & Yahr, actividades de la vida diaria de Schwab & England, UPDRS completo, escala de demencia de Blessed, y en la evaluación neuropsicológica: test del reloj, test de Barcelona para memoria inmediata y diferida, FAS test, MMSE, e Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings. Se ha considerado que existía deterioro cognitivo cuando la puntuación en el MMSE era igual o inferior a 24.

#### Resultados

Tanto la respuesta motora a la LD, como los niveles plasmáticos tras su administración, mostraron una gran diferencia interindividual, sorprendiendo la disociación entre la respuesta motora y los niveles de LD. Añadir entacapona a la dosis de LD se correspondía con una elevación del nivel de ésta en plasma, pero no con una mejoría significativa en la puntuación UPDRS III en las primeras 4 horas. La duración de la respuesta motora se correlacionaba negativamente con el estadio evolutivo de la enfermedad. El deterioro de fin de dosis aparecía antes en los pacientes con mayor edad al debut, al igual que las discinesias.

Existía una elevada prevalencia de las alteraciones de la conducta en los pacientes con peor situación funcional. Los hombres manifestaban una mayor tendencia a presentar alteraciones de la conducta, y estas se relacionaban significativamente con el tratamiento con levodopa y el nivel de Hc plasmática. Los portadores de un alelo  $\epsilon 4$  tenían una evolución más benigna en la sintomatología motora, tanto para la aparición del deterioro de fin de dosis como para el tiempo en que aparecían las discinesias. El tratamiento con LD se acompañaba de una elevación significativa de los niveles de Hc plasmática, independiente de la dosis del fármaco. Tomar entacapona junto a levodopa no evitaba la elevación de los niveles de Hc. Los pacientes con niveles más bajos de B12, y sobre todo folato, eran significativamente más susceptibles al efecto de la levodopa sobre la concentración plasmática de Hc, de forma mucho más relevante en los hombres. La concentración plasmática de Hc demostró ser una variable independiente capaz de afectar las funciones cognitivas, sobre todo en los hombres.

### Conclusiones

El tratamiento con LD induce una elevación de los niveles plasmáticos de Hc, sobre todo en los hombres con cifras más bajas de folato, siendo además una variable independiente capaz de afectar la función cognitiva en hombres, lo que obliga a considerar la conveniencia de añadir suplementos de folato y B12 a los pacientes en tratamiento con levodopa. Existe una disociación entre la respuesta clínica y los niveles de LD, además de una marcada diferencia interindividual, tanto en la farmacocinética de la LD, como en la respuesta clínica.

# ENFERMEDAD DE PARKINSON

## 5.1. DEFINICIÓN Y CONCEPTOS

La enfermedad de Parkinson (EP) debe su nombre a James Parkinson, médico inglés que vivió entre los años 1755-1824, describiendo los aspectos clínicos más llamativos de la enfermedad (Parkinson, 1817) .

Es una enfermedad neurodegenerativa, progresiva y crónica, que en su inicio afecta fundamentalmente a las neuronas pigmentadas de la *pars compacta* de la Sustancia Negra (SNpc) que inervan el estriado (núcleos Caudado y Putamen) y modulan la actividad de sus neuronas de proyección espinosas de tamaño medio. Con el paso del tiempo, se afectan otros sistemas fuera del circuito motor clásico de los Ganglios Basales, implicando también a otros neurotransmisores (Braak et al, 1995, 2003 y 2004; Yanagisawa, 2006; Dickson et al, 2007).

El diagnóstico de la enfermedad se sustenta en criterios clínicos, que incluyen la existencia del típico síndrome rígido-bradikinético asociado con frecuencia a temblor, y la alteración de los reflejos posturales, aunque este último síntoma puede no aparecer hasta estadios más avanzados de la enfermedad (Samii et al, 2004): *Tabla 5.1*. Los síntomas descritos constituyen las manifestaciones motoras típicas de la enfermedad, pero cualquier clínico que tiene la oportunidad de asistir a sus enfermos a lo largo de los años, percibe la suma de otros síntomas motores y no motores, que se hacen más relevantes, hasta dominar en ocasiones el cuadro del paciente: las alteraciones de la conducta y el sueño, las alucinaciones y las ideas delirantes, el deterioro cognitivo, disautonomía, las alteraciones de la estática, la aparición de distonía, etc., de forma que la complejidad de la enfermedad es mucho mayor que los síntomas motores clásicos incluidos en los criterios para el diagnóstico clínico (Yanagisawa, 2006). Estos síntomas añadidos responden a la afectación de otros sistemas de neurotransmisores y circuitos cortico-subcorticales,

lo que hace más difícil la comprensión y tratamiento de la enfermedad: no bastará con centrarse en la sustancia negra del mesencéfalo, y en la dopamina como sustrato bioquímico (Shulman et al, 2001; Miyasaki et al, 2006; Chaudhuri et al, 2006).

<b>TABLA 5.1: Características cardinales en la enfermedad de Parkinson</b>	
-Bradicinesia (movimientos lentos, reducción en la frecuencia y amplitud de los movimientos repetidos).	
-Temblor de reposo (generalmente se inicia en la mano).	
-Rigidez en "rueda dentada".	
-Inestabilidad postural (sobre todo en los estadios avanzados).	
<b>Rasgos asociados que ayudan al diagnóstico</b>	
-Efecto significativo y sostenido de la levodopa.	
-Reducción del braceo.	
-Dificultad para levantarse de la silla.	
-Alteración del olfato.	
-Hipofonia.	
-Postura encorvada.	
-Caminar arrastrando los pies, congelaciones, marcha festinante.	
-Asimetría, o debut unilateral.	
-Dificultad para darse la vuelta en la cama.	
-Micrografía.	
<b>Rasgos atípicos, que sugieren otra patología</b>	
Pobre respuesta a LD.	
<b>Síntomas que obligan a considerar otra enfermedad</b>	
Demencia temprana con fluctuaciones, alucinaciones e ideas delirantes.	<b>Demencia con cuerpos de Lewy</b>
Afectación autonómica temprana, ataxia cerebelosa, estridor nocturno, progresión rápida, disartria.	<b>Atrofia Multisistémica</b>
Progresión a saltos, ausencia de respuesta LD, afectación predominante de EEII, enfermedad vascular conocida.	<b>Parkinsonismo vascular</b>
Afectación de la sensibilidad cortical, apraxia y distonía acinética severa de una extremidad, "alien hand".	<b>Degeneración cortico-basal</b>
Parálisis supranuclear de la mirada, caídas tempranas, rigidez axial, parálisis pseudobulbar, déficit frontal.	<b>Parálisis supranuclear progresiva</b>
Parkinsonismo simétrico, historia de tratamiento con antipsicóticos.	<b>Parkinsonismo por fármacos, yatrógeno</b>
Temblor postural o cinético, afectación cefálica o de la voz, ausencia de otros signos extrapiramidales.	<b>Temblor esencial, con frecuencia familiar, autosómico dominante.</b>

## 5.2. EPIDEMIOLOGÍA

Constituye la segunda enfermedad neurodegenerativa más común, afectando en Europa a más de una de cada mil personas, y más a los varones que a las mujeres (Mayeux et al, 1995; Wooten et al, 2004; Baba et al, 2006). Es más frecuente pasados los 60 años de edad, aunque en muchas personas aparece entre los cuarenta y los cincuenta años, o incluso antes (formas de inicio temprano y juvenil: Información Sanitaria de la Comisión Europea, 2008). Hasta el 1% de la población con edad superior a los 50 años padece la enfermedad (Mitchell et al, 1996), aunque las cifras de prevalencia publicadas en la literatura son muy variables, desde 100 hasta 1500 casos por 100.000 habitantes en los grupos de población mayores de 60 años, con una incidencia de 10-20 nuevos casos por 100.000 habitantes (Rajput et al, 1984; Mayeux et al, 1995; Sevillano et al, 1998; Van Den Eeden et al, 2003; Grau Veciana et al, 2008). En América del Norte puede haber 1.000.000 de personas con EP (Marras et al, 2004).

En un estudio realizado en la Comunidad de Navarra a través de la determinación de la dosis diaria definida (DDD) de levodopa por 100.000 habitantes, se estimó una prevalencia de 161.5 x 100.000 (IC 95% 172.4-150,6) para el conjunto de la población, siendo de 8 x 100000 para los de menos de 65 años, y de 1000 x 100000 para los mayores de 65 años (Estimación de la prevalencia de la EP en Navarra. Estudio fármaco-epidemiológico del consumo de antiparkinsonianos. Artázcoz Sanz et al, 1995).

En algunos estudios epidemiológicos se cita una mayor prevalencia de la enfermedad en áreas rurales (Semchuk et al, 1992; Gorell et al, 1998; Larumbe et al, 1999), o en trabajos agrícolas, lo que se ha relacionado con la exposición a herbicidas e insecticidas (Semchuk et al, 1992; Gorell, 1998 y 2004).

En relación con el género, la enfermedad es más frecuente en los hombres, con un riesgo desde 1,5:1 (ver Baba et al, 2006, y las citas previas), hasta 2:1 (Van den Eeden et al, 2002), y también se han descrito diferencias en la evolución de la enfermedad (Glatt et al, 2006; Shulman et al, 2007), incluyendo las complicaciones motoras (mayor tendencia a discinesias en mujeres: Baba et al, 2005) y la biodisponibilidad de LD (mayor en mujeres: Martinelli et al, 2003; Shulman et al, 2007) y el posible efecto neuroprotector de los estrógenos (Benedetti et al, 2001; Ragonese et al, 2006; Morale et al, 2006).

En la *Tabla 5.2* se reflejan los estudios de prevalencia de la EP en algunas comunidades de nuestro estado, y un resumen agrupado de estudios europeos: destaca la variabilidad en las cifras de prevalencia, esperable dados los distintos grupos de edad, y los métodos (en todos los casos la encuesta se realiza puerta a puerta, excepto en el Bajo Aragón, donde los datos recogen a partir de los registros de médicos de cabecera y especialistas). En la *figura 5.1* (representación gráfica de la tabla II) se aprecia el incremento de la prevalencia con la edad.

#### **TABLA 5.2. PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Estudios realizados en España y resumen de estudios en algunos países europeos (Tomado de Sevillano et al: I Congreso Iberomaricano Virtual de Neurología, 1998).

<b>Lugar</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Años</b>	<b>Edad</b>	<b>Población</b>	<b>Casos EP</b>	<b>Prevalencia X1000</b>
<b>Vejer de la Frontera</b>	PP	1988	Todos	1158	18	15.54
<b>Pamplona</b>	PP	1991	70/+	127	29	25.73
<b>Gerona</b>	PP	1990-91	70/+	1435	41	28.57
<b>Bajo Aragón</b>	RDP	1992	50/+	25052	134	5.34
<b>Europeos agrupados</b>	PP	1988-94	65/+	19025	313	16.45
<b>Cantalejo</b>	PP	1994	40/+	1579	21	13.30

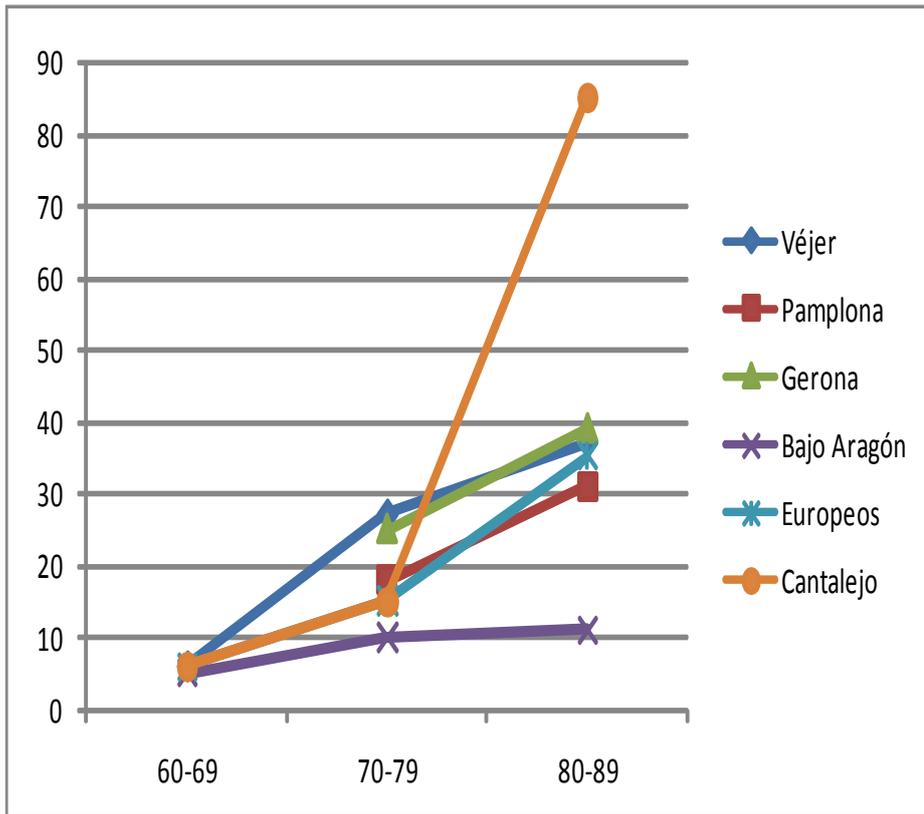


Figura 5.1: representación gráfica de la tabla II: incremento de la prevalencia de la EP con la edad.

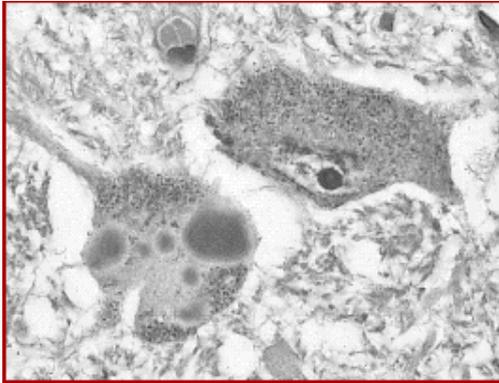
### 5.3. ETIOLOGÍA, PATOGENIA, FISIOPATOLOGÍA

Se desconoce la *etiología* de la enfermedad, aunque existen indicios razonables para defender un origen multifactorial, combinándose factores genéticos (predisposición), y la exposición a noxas endógenas o exógenas, que aceleran el proceso de muerte neuronal (Richardson et al, 2006). De hecho, existen formas familiares ligadas a mutaciones o deleciones en al menos 7 cromosomas diferentes (14 locus descritos ya: Pankratz et al, 2007), tanto autosómicas recesivas como dominantes (ver *tabla 5.3*): SNCA (PARK1), Parkina (PARK2), PARK3, UCHL1 (PARK5), PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7), LRRK2 (PARK8), a los que se sumarían otros adquiridos, del entorno, iniciando el daño de las neuronas de la SNpc (Eriksen et al, 2005). Factores (tóxicos) ambientales que se han relacionado con la enfermedad son herbicidas, fungicidas, y detergentes (Semchuk et al, 1992; Gorell et al, 1998 y 2004; Ascherio et al, 2006; Richardson et al, 2006).

En cuanto a los *mecanismos de daño y muerte celular* (patogenia), existen también datos contradictorios que sugieren disfunción mitocondrial (déficit en la producción de energía), toxicidad por radicales libres (mayor estrés proteolítico en la neurona dopaminérgica), toxicidad mediada por aminoácidos excitadores como el glutámico (excito-toxicidad), disfunción del sistema ubiquitina-proteosomas encargado del reciclaje de proteínas defectuosas, desechadas por la célula, y finalmente inflamación crónica mediada por la microglía: *figura 5.4*. (Selkoe et al, 2004; Breen et al, 2004; Eriksen et al, 2005).

Se distingue *patológicamente*, además de por la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc, por la presencia de agregados proteicos eosinófilos en el citoplasma de las neuronas supervivientes -cuerpos de Lewy- formados por  $\alpha$ -sinucleína, parkina, ubiquitina y otras proteínas que el sistema de reciclado celular no ha conseguido procesar, y que

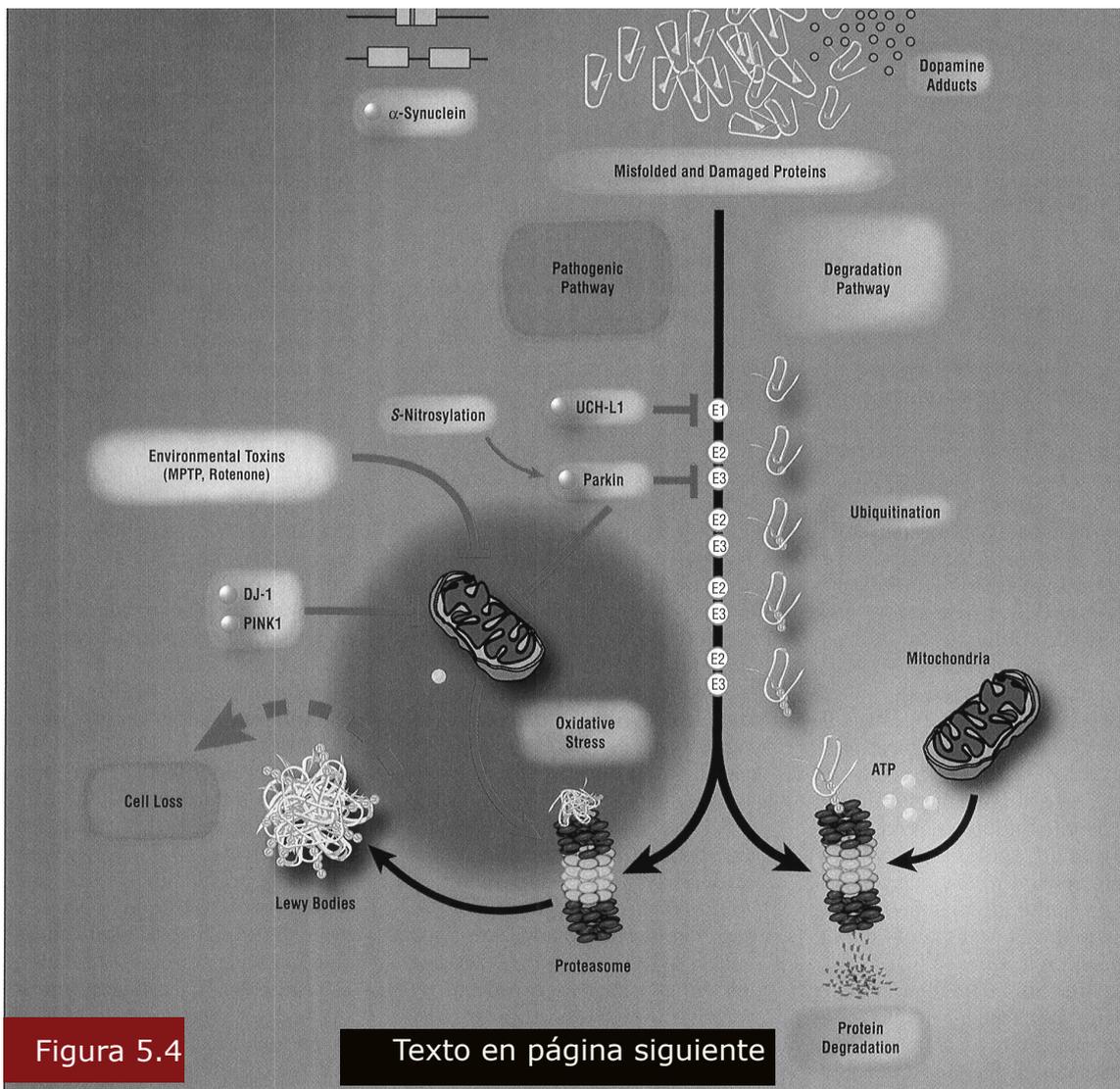
(aun no siendo patognomónicos) son el marcador histológico de la enfermedad: *figuras 5.2 y 5.3* (Fearnley et al, 1991; Ma et al, 1996; Spillantini et al, 1997; Irizarry et al; 1998, Samii et al, 2004).



**Figura 5.2:** Cuerpos de Lewy en neuronas de mesencéfalo, marcador histológico de la EP.



**Figura 5.3:** Secciones transversales del Tronco cerebral a nivel de mesencéfalo, a la derecha paciente con enfermedad de Parkinson.



**Figura 5.4**

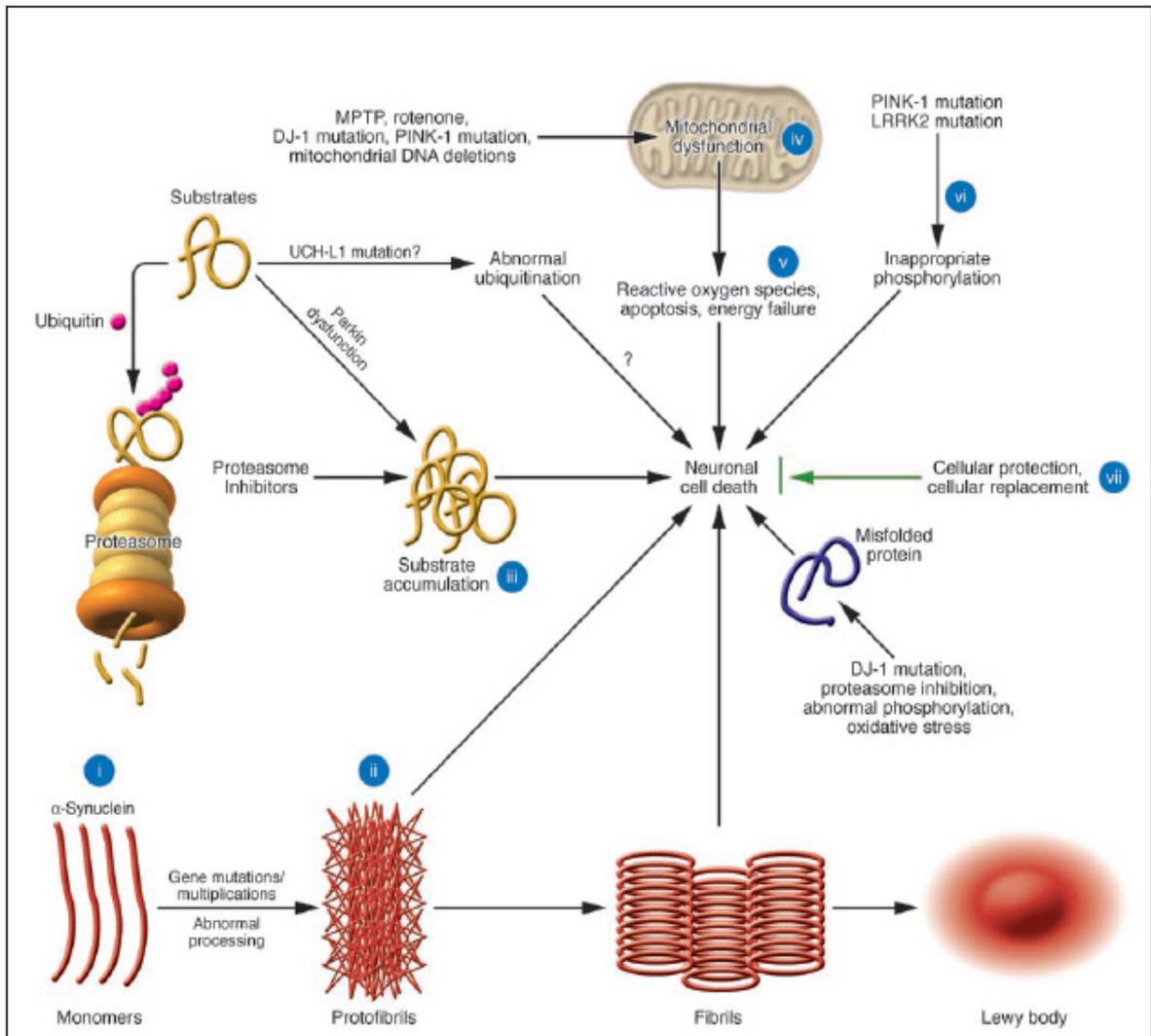
Texto en página siguiente

En la figura anterior (*figura 5.4*: tomada de Eriksen et al, 2005) se resume gráficamente la vía molecular que sigue la célula para el procesamiento de las proteínas defectuosas, incluyendo la participación de toxas externas o internas (dopamina), defectos condicionados genéticamente (mutaciones en DJ1, PINK1, UCH-L1..), disfunción mitocondrial, stress oxidativo, malfunción de los proteosomas, o alteración en las ubiquitín-ligasas, necesarias para marcar las proteínas que deben ser procesadas (recicladas en los proteosomas). El resultado final es la muerte de la célula, con la formación previa de los cuerpos de Lewy (Eriksen et al, 2005).

Conocer las lesiones celulares a nivel molecular permitirá diseñar una terapia racional, tanto protectora, como restauradora o regeneradora, que aun no siendo curativa pueda al menos modificar el curso de la EP.

**Puntos potenciales de intervención terapéutica** son: reducir los niveles de  $\alpha$ -sinucleína silenciando los genes implicados en su sobreproducción (I); inhibidores de la agregación y / o procesamiento de la sinucleína (II); intervenciones para disminuir la producción de los sustratos tóxicos de la parkina, incrementar la actividad de la parkina o de la función de los proteosomas (III); realzar la función mitocondrial con factores tales como CoQ10, DJ-1, o PINK-1 (IV); limpiadores de radicales libres y antioxidantes (V); inhibidores de las quinasas para bloquear la actividad de la LRRK2, o intervenciones para incrementar la función de PINK-1 (VI); otras terapias, utilizando factores tróficos como el GDNF, genes de supervivencia, o terapia celular con células troncales (fetales o adultas) que puedan proteger o reemplazar las células susceptibles (VII): *ver la figura 5.5* en la página siguiente, donde se resumen gráficamente las posibles dianas terapéuticas basadas en el conocimiento de la patología molecular en la enfermedad de Parkinson.

**Figura 5.5:** Modelo de muerte celular y posible intervención terapéutica en la enfermedad de Parkinson (Savitt et al, 2006).



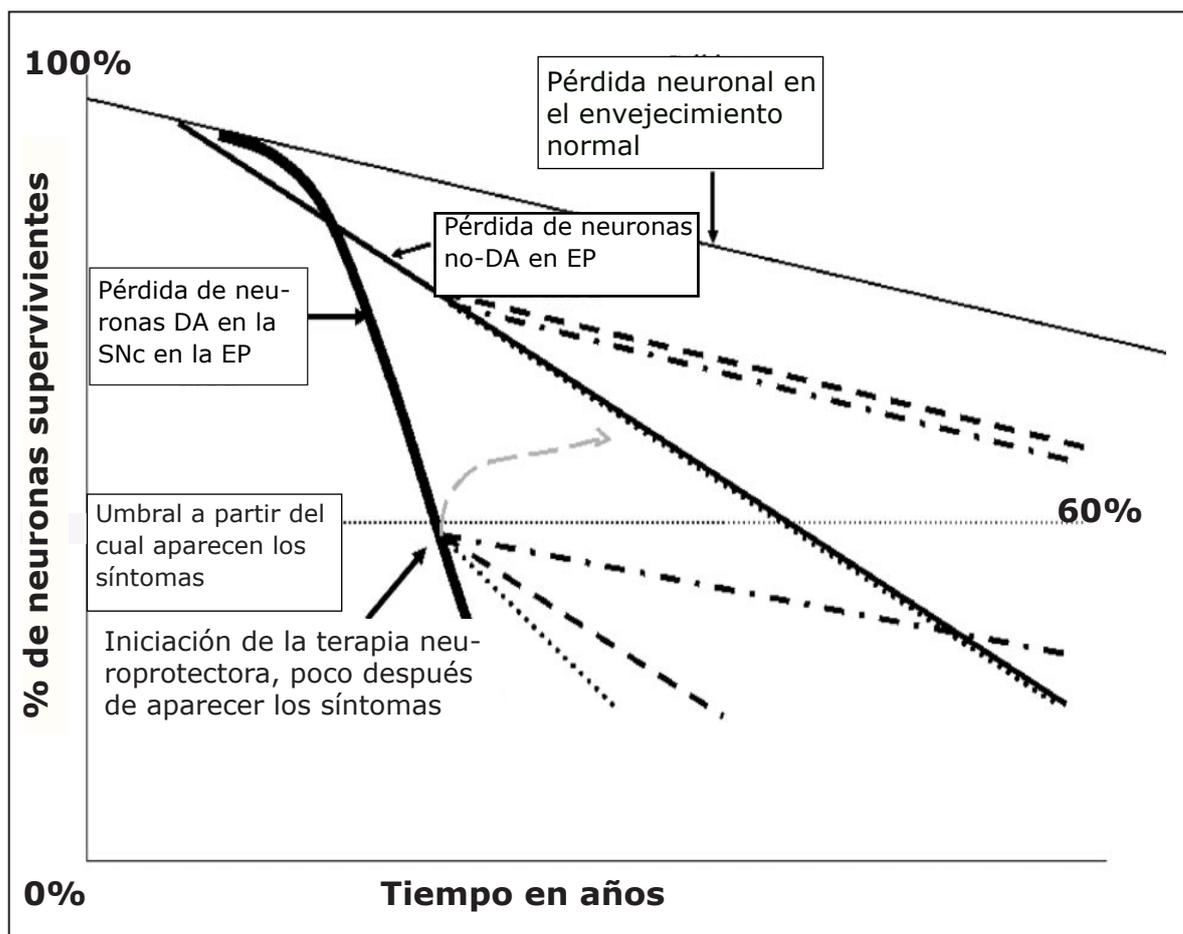
**Tabla 5.3: GENES IMPLICADOS EN LA EP**

En las formas condicionadas genéticamente, se han descrito al menos 14 locus relacionados con la enfermedad, con transmisión tanto recesiva como dominante, aunque la proteína codificada no se conoce en todos los casos.

GEN	Locus	Gen	Herencia
PARK1	4q	<i>α-Sinucleína</i>	dominante
PARK2	6q	<i>Parkina</i>	recesivo
PARK3	2p	?	dominante
PARK4	4p>4q	<i>α-Sinucleína</i>	dominante
PARK5	4p	<i>UCH-L1</i>	dominante
PARK6	1p	<i>PINK1</i>	recesivo
PARK7	1p	<i>DJ-1</i>	recesivo
PARK8	12p	<i>LRRK2</i>	dominante
PARK9	1p	?	recesivo
PARK10	1p	?	?
PARK11	2q	?	?
?	5q	<i>Sinfilina-1</i>	dominante
?	2q	<i>NR4A2</i>	dominante
?	1q	<i>GBA</i>	dominante

Una de las características de las enfermedades neurodegenerativas es su progresión: en el gráfico (*figura 5.6*) se representa un resumen de la evolución de la pérdida de neuronas dopaminérgicas y no dopaminérgicas en la EP y en el envejecimiento normal, así como el umbral a partir del cual van a aparecer los síntomas, y los puntos potenciales de intervención terapéutica para modificar el curso de la enfermedad: en buena lógica, terminaremos con la EP cuando, además de detener la progresión de la pérdida neuronal, podamos reponer las neuronas que ya se habían perdido en el momento del diagnóstico.

### PROGRESIÓN EN LA EP



**Figura 5.6:** Tomado de Lang, Anthony E.: *The progression of Parkinson disease: A hypothesis.* (*Neurology* 2007;68;948-952)

## **5.4. ESTRÉS OXIDATIVO, COLESTEROL, Y APOLIPOPROTEINA $\epsilon$ EN LA EP.**

### **Estrés oxidativo: Antioxidantes y EP.**

La posibilidad de que el estrés oxidativo juegue un papel en la génesis de la EP se conoce al menos desde 1978 (Graham et al, 1978), al observarse la producción de radicales libres a partir del metabolismo oxidativo de la dopamina. Muchos años después (Galvin et al, 2006) se demuestra experimentalmente la relación entre el estrés oxidativo derivado del metabolismo monoaminérgico, y la propensión a la agregación de la  $\alpha$ -sinucleína en las neuronas dopaminérgicas, con la consiguiente citotoxicidad.

Los radicales libres (especies reactivas de oxígeno o nitrógeno) son eliminados o inactivados por una batería de antioxidantes naturales, que se definen como sustancias que, a bajas concentraciones comparadas con las del sustrato oxidable, evita o retrasa significativamente esta oxidación (Halliwell et al, 1990 y 1995; Prior et al, 1999). Moléculas con actividad antioxidante conocidas clásicamente, y presentes en el organismo de forma natural son la bilirrubina, albúmina y sobre todo el ácido úrico. Productos dietéticos ricos en antioxidantes naturales (polifenoles) son el aceite de oliva, frutas, vegetales, te, vino (Mayo Clinic Health Letter, 2008).

La capacidad del organismo para evitar o combatir la formación de radicales libres puede verse afectada en algunas situaciones o patologías, tanto por una excesiva producción (estrés oxidativo), como por una deficiencia en el propio sistema antioxidante. En el caso de la EP, desde el trabajo de Graham se han acumulado evidencias de una situación de stress oxidativo (Dexter et al, 1989; Sian et al, 1994; Giason et al, 2000; Ischiropoulos et al, 2003; McCormack et al, 2005; Wang et al, 2005; de Lau et al, 2005; Sofic et al, 2006; Galvin et al, 2006; Younes-Mhenni et

al, 2007), implicado, o al menos colaborando, en el origen de la enfermedad (Koutsilieris et al, 2002; Sulzer et al, 2007). Además de las evidencias locales (centrales) de estrés oxidativo, también en sangre periférica se han encontrado indicios de una deficiencia en el sistema antioxidante endógeno en pacientes con EP, sobre todo en estadios más avanzados (Younes-Mhenni et al, 2007).

En relación con el *ácido úrico* (AU), potente antioxidante natural, se han realizado comunicaciones aisladas respecto a un posible papel neuroprotector en la EP (Ames et al, 1981; Tohgi et al, 1993; Church et al, 1994; Davis et al, 1996; Anderson et al, 2003; de Lau et al, 2005): tanto de Lau como Davis (citados) encuentran que los niveles más elevados de ácido úrico se asocian con una significativa reducción en el riesgo de EP.

### **Los lípidos en la EP.**

Varias comunicaciones recientes sugieren un papel de los lípidos -y expresamente el colesterol- en la patogénesis de la EP. El colesterol es un componente mayor de las membranas y sinapsis neuronales y es, por tanto, esencial para el mantenimiento de su estructura y función. De Lau et al (2006), sugiere un papel de los lípidos en la EP, al encontrar una relación entre *niveles más elevados de colesterol y menor riesgo de sufrir la enfermedad* -exclusivamente en mujeres- que atribuye a la relación entre el colesterol y el coenzima antioxidante Q10 (el primero es el mayor determinante de los niveles séricos del segundo, compartiendo la misma vía en su síntesis): implicando, por tanto, una actividad antioxidante -indirecta- del colesterol. Los mismos autores, un año antes (De Lau et al, 2005), encontraban un menor riesgo de EP en las personas que seguían una dieta más rica en ácidos grasos insaturados (mono y poli). Huang et al (2007) también encuentran una mayor incidencia de EP en pacientes con cifras más bajas de colesterol, mientras que el uso de estatinas reduciría este riesgo, de acuerdo con los hallazgos de Baron et

al (2006) en un trabajo experimental, concluyendo que la utilización de hipolipemiantes reduce la agregación de  $\alpha$ -sinucleína, lo que justificaría su utilización en las sinucleinopatías. Por el contrario, en una publicación del 2007, JasinskaMyga et al no encuentran diferencia en las concentraciones de colesterol (y en los alelos de la *ApoE*) entre pacientes con EP con y sin demencia.

### **Genotipo de la Apolipoproteína $\epsilon$ y la EP.**

El alelo  $\epsilon 4$  de la apolipoproteína E (APOE) es, de las 3 variantes posibles ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ) el que implica una mayor susceptibilidad para la enfermedad de Alzheimer, asociándose con un aumento del riesgo y con una edad de comienzo inferior (Mayeux et al, 1998). Adicionalmente, las alteraciones histológicas asociadas a la proteína  $\tau$  y placas de  $\beta$ -amiloide son más evidentes en los cerebros de las personas con dicho alelo (Schmechel et al, 1993). La presencia de uno o los dos alelos  $\epsilon 4$  también parece implicar un mayor deterioro cognitivo en personas sin demencia (Caselli et al, 2004 y 2007).

Las comunicaciones aparecidas en la literatura desde hace 15 años (Marder et al, 1994; Koller et al, 1995) evaluando el papel de los alelos la APOE en la demencia asociada a EP, se contradicen con frecuencia: algunos autores no encuentran relación (Marder et al, 1994; Koller et al, 1995; JasinskaMyga et al, 2007), otros encuentran relación entre el alelo  $\epsilon 4$  y el riesgo de demencia en EP: el mismo Koller -en Tröster et al- en 2006; Parsian et al, 2002; Papapetropoulos en 2007; incluso con el alelo  $\epsilon 2$  (De Lau et al, 2005). El alelo  $\epsilon 4$  también se ha relacionado con la aparición de manifestaciones psicóticas en la EP (Feldman et al, 2006), o incluso en la EA (Zdanys et al, 2007). Dado el solapamiento de las manifestaciones clínicas en la enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy difusos, y enfermedad de Parkinson con demencia,

es posible que una inadecuada selección o definición de la patología de los pacientes pueda facilitar las diferentes conclusiones. En el metanálisis de Huang et al (2006), se concluye una asociación entre el alelo  $\epsilon 4$  y una mayor prevalencia de demencia en EP (tabla 5.4).

En cuanto al riesgo de EP y los alelos del gen que codifica la proteína, se ha relacionado tanto con el alelo  $\epsilon 4$  (Li 2004: sobre todo en la EP familiar, López 2007), como con el  $\epsilon 2$  (Huang 2004: metanálisis). También la edad de inicio es más temprana entre los pacientes con el alelo  $\epsilon 4$  (comunicaciones citadas previamente: Li 2004, y Tröster 2006).

Finalmente, el reciente trabajo de Gallardo et al (2008), demuestra que la  $\alpha$ -sinucleína es patogénica, al menos en parte, por la activación de vías de señalización extracelular que involucran a la ApoE.

**TABLA 5.4:** Resultado del metanálisis de Huang, 2006, respecto a la asociación del alelo E4 de la ApoE y demencia en enfermedad de Parkinson

Source (Country) by Diagnostic Group	No. of Patients	Diagnosis	Male, %	Mean Age, y	APOE Genotype Count, No. of Patients						$\chi^2$ Value
					$\epsilon 2/\epsilon 2$	$\epsilon 2/\epsilon 3$	$\epsilon 2/\epsilon 4$	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	$\epsilon 4/\epsilon 4$	
Han, <sup>6</sup> 1994 (United States)											
PD	5	Pathologic	100	82	0	0	0	5	0	0	0.24
PDD	8	Pathologic	50	75	0	0	0	1	5	2	
Marder et al, <sup>7</sup> 1994 (United States)											
PD	57	Clinical	41	71	2	3	1	37	14	0	4.6
PDD	22	Clinical*	41	79	0	1	0	18	3	0	
Koller et al, <sup>8</sup> 1995 (United States)											
PD	61	Clinical	62	67	0	6	2	38	14	1	5.6
PDD	52	Clinical†	82	75	1	6	3	29	12	1	
Martinoli et al, <sup>10</sup> 1995 (Canada)											
PD	10	Pathologic	NR	69	0	0	0	8	2	0	3.8
PDD	3	Pathologic	NR	68	0	1	0	10	7	0	
Egensperger, <sup>11</sup> 1996 (Germany and Austria)											
PD	20	Pathologic	NR	76	0	4	0	12	3	1	1.5
PDD	15	Pathologic	NR	76	0	0	0	11	4	0	
Helisalmi, <sup>12</sup> 1996 (Finland)											
PD	15	Clinical	53	71	0	3	0	9	3	0	8.3
PDD	8	Clinical	75	73	0	0	0	3	4	1	
Morris et al, <sup>13</sup> 1996 (United Kingdom)											
PD	36	Pathologic	51	74	0	5	1	21	9	0	2.8
PDD	17	Pathologic	76	75	0	2	0	9	6	0	
Wakabayashi et al, <sup>14</sup> 1998 (Japan)											
PD	10	Pathologic	NR	65	0	1	1	8	0	0	NR
PDD	12	Clinical‡	NR	75	0	0	0	7	5	0	
Harhangi et al, <sup>15</sup> 2000 (the Netherlands and Belgium)											
PD	81	Clinical	37	76	0	14	2	51	13	1	1.1
PDD	26	Clinical*	31	82	1	8	1	7	9	0	

## 5.5. BIOQUÍMICA EN LA EP

La pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc, se corresponde con la depleción de dopamina en el estriado (Ehringer, 1960; Birkmayer, 1961), su diana anatómica. Las neuronas pigmentadas de la SNpc sintetizan y almacenan dopamina, su mensajero químico en la vía nigro-estriada. En el estriado (Caudado y Putamen) es liberada según dos patrones, uno tónico constante que permite mantener un ambiente dopaminérgico continuo en las células del estriado, y otro fásico en respuesta a los impulsos transmitidos por la membrana neuronal, y sensible a estímulos del ambiente (Grace et al, 1984; Schultz et al, 1994). La ruptura en el equilibrio entre los patrones de estimulación fisiológica (por el tratamiento farmacológico pulsátil) será responsable de las complicaciones motoras en los estadios avanzados de la enfermedad (Obeso et al, 2000).

Esta es una definición restringida, ya que se ha comprobado la afectación de otros sistemas de neurotransmisores (*tabla 5.5 en página siguiente, y tabla 5.6 en la página 30*) y estructuras anatómicas (*figuras 5.8 y 5.9*). En cualquier caso, se trata de una enfermedad heterogénea y probablemente multisitémica (Lang, 2007), dado que la experiencia nos demuestra formas clínicas diferentes, que han permitido distinguir tres grupos según la edad de inicio (juvenil, temprana y tardía), con distinta evolución y limitación funcional, además de la variabilidad clínica con que se presenta, iniciándose en unos pacientes con temblor, mientras que en otros predomina la bradicinesia, o la rigidez (Jankovic y Kapadia, 2001; Sethi, 2002).

La evolución, la respuesta a la levodopa, y la aparición de las complicaciones del tratamiento crónico también son diferentes en los distintos enfermos (Chaudhuri et al, 2006), apareciendo, con el paso de los años, otras manifestaciones, en ocasiones relacionadas con la propia

enfermedad (déficit cognitivo), o facilitadas por el tratamiento dopaminérgico (trastornos de la conducta, incluso estados psicóticos). Además, la respuesta de los pacientes a la terapia dopaminérgica, y la tolerancia a la medicación, es muchas veces impredecible, de forma que la misma dosis del fármaco induce respuestas diferentes en diferentes pacientes (Giovannini et al, 2004; Samii et al, 2004).

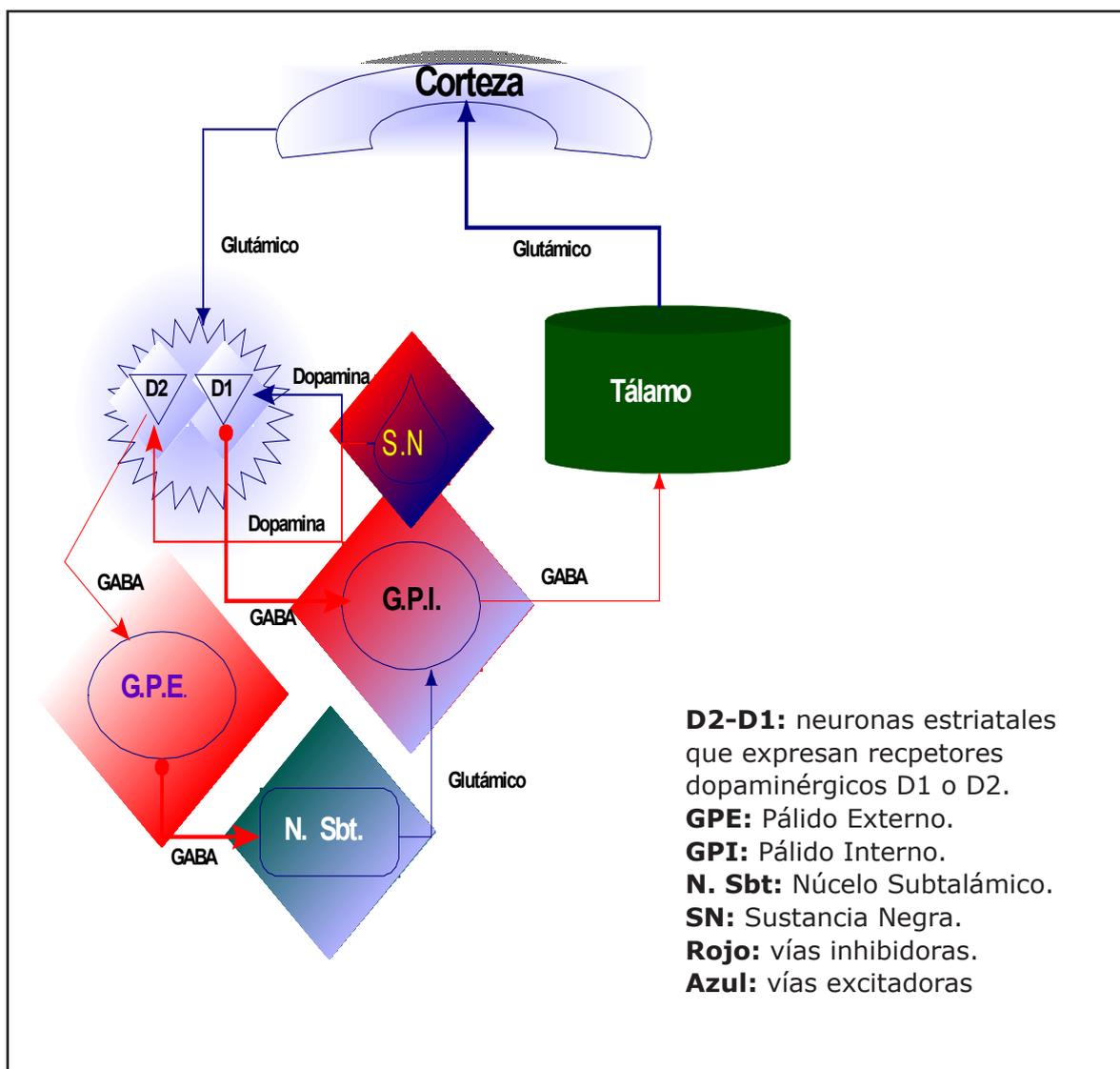
**Tabla 5.5:** Tomado de Lang (2007): posibles correlatos clínico-patológicos en la EP.

Clinical feature	Possible sites of causative pathology
Levodopa-responsive symptoms (e.g., motor, emotional/behavioral)	Nigral projections to GPi, STN, thalamus (principal nuclei, reticular n.); intrinsic striatal DAergic neurons; mesocortical DAergic pathway; A8 DA projections (tremor).
Non-DAergic motor deficits (e.g., gait disorders, disequilibrium, L-dopa-resistant slowness)	PPN gigantocellular reticular n.; ceruleus-subceruleus; thalamic nuclei (e.g., CM-Pf); pre-SMA.
Dementia/cognitive dysfunction	Ventral temporal lobe; hippocampus (CA2/3); frontal lobes/neocortex; amygdala; nucleus basalis of Meynert; locus ceruleus.
Depression and behavioral/emotional dysfunction	Raphe nuclei; locus ceruleus; amygdala; mesolimbic, mesocortical, and mesothalamic DAergic systems; cingulate cortex.
Hallucinations	Amygdala; limbic cortex; nucleus basalis of Meynert.
REM behavioral disorder; sleep disturbances	PPN; ceruleus-subceruleus; thalamus; hypothalamus .
Autonomic disturbances (postural hypotension, urinary bladder dysfunction, excessive sweating, constipation).	Sympathetic ganglia; amygdala; parabrachial n.; dorsal vagal complex; intermediolateral column of spinal cord; enteric neurons.
Olfactory dysfunction	Olfactory bulb; anterior olfactory n.; amygdala; perirhinal cortex.
Weight loss	Hypothalamus .

GPi: internal segment of the globus pallidus; STN: subthalamic nucleus; DA: dopamine; PPN: pedunculo-pontine nucleus; CM-Pf: centromedian-parafascicular nucleus; SMA: supplementary motor area.

## 5.6. EL CIRCUITO MOTOR DE LOS GANGLIOS BASALES

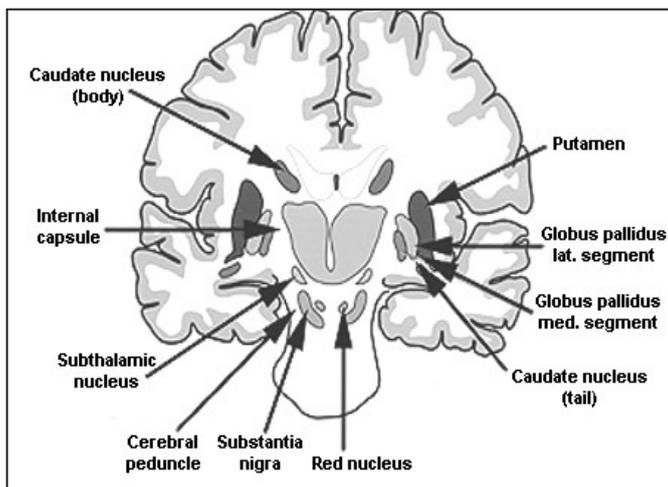
La inervación nigroestriada (y recíproca), forma parte de una compleja red neuronal que incluye circuitos cortico-subcorticales bidireccionales con una función moduladora de la actividad cortical, tanto motora como cognitiva, que implica otros neurotransmisores, además de la dopamina (*tabla 5.6, en la página 30*). Forman parte de estos circuitos los núcleos subcorticales clásicos: caudado, putamen, pálido externo e interno, subtálamo, la S. nigra en el mesencéfalo, y el núcleo pedúnculo pontino (*figuras 5.7, 5.8 y 5.9*).



**Figura 5.7: CIRCUITO MOTOR cortico-estriado-tálamo-cortical.**

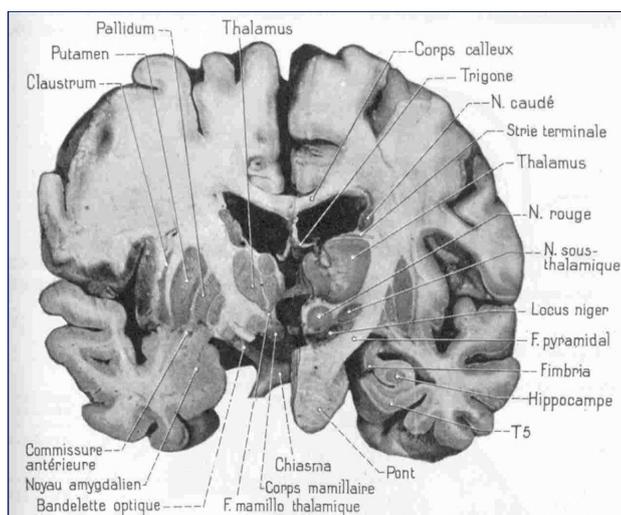
Comentario en página siguiente

El esquema se inicia en la corteza, origen de la vía cortico-estriatal, y el resto del circuito motor, incluyendo la sustancia negra, pálido externo, núcleo subtalámico y pálido interno, que ejercen una función de control sobre la actividad motora cortical, a través del tálamo. Las aferencias corticales proceden de distintas áreas: prefrontal dorsolateral, cingular anterior, orbitofrontal medial y lateral, premotora, motora primaria y motora suplementaria, frontal ocular y ocular suplementaria. Se especifican los neurotransmisores y el carácter excitador (azul) o inhibitorio (rojo) de la vía. El resultado final de la interacción entre los centros subcorticales y las aferencias corticales es la facilitación de la actividad motora por la acción excitadora de la vía tálamo-cortical.



**Figura 5.8**

Dibujo (izqda) en el que se incluyen los núcleos grises subcorticales, y otras áreas implicadas en la enfermedad de Parkinson.



**Figura 5.9**

**Estructuras implicadas en el circuito motor:**

- Corteza cerebral
- Estriado (putamen y caudado)
- Globo pálido (interno y externo)
- N. subtalámico y n. pedúnculo-pontino
- Mesencéfalo (s. nigra)

**Tabla 5.6.- Neuromoduladores y neurotransmisores estriatales**

<b>Neurotransmisor</b>	<b>Localización</b>	<b>Receptor ionotrópico</b>	<b>Receptor metabotrópico</b>
<b>GLUTAMATO</b>	Terminales cortico-estriatales. Terminales talamo-estriatales.	Receptores para el AMPA, NMDA y Kainato	Receptores metabotrópicos glutamatergicos: mGluR1, mGluR2, mGluR3, mGluR4, mGluR5, mGluR7.
<b>GABA</b>	Proyecciones estriatales. Colaterales neuronales. Algunas interneuronas.	GABA-A	GABA-B
<b>Acetilcolina</b>	Algunas interneuronas estriatales.	Receptores colinérgicos nicotínicos.	Receptores colinérgicos muscarínicos.
<b>Dopamina</b>	Terminaciones nigroestriadas.		D1, D2, D3, D4, D5
<b>Encefalinas</b>	Proyecciones estriatales. Colaterales neuronales.		Receptores opioides (varios subtipos).
<b>Taquiquininas</b>	Proyecciones estriatales. Colaterales neuronales		Receptores para Tkk (varios subtipos).
<b>Somatostatina</b>	Algunas interneuronas del estriado		Receptores para SSt (varios subtipos)
<b>Neuropéptido Y</b>	Algunas interneuronas del estriado		Receptores para el NP Y
<b>Adenosina</b>	Todas las neuronas del estriado		Receptores A1 y A2
<b>Oxido nítrico</b>	Algunas interneuronas del estriado		Guanilil-ciclase

## 5.7. BIOSÍNTESIS DE LAS CATECOLAMINAS

Dado que uno de los objetivos del estudio era la observación del comportamiento de las catecolaminas plasmáticas en pacientes con EP tras dosis diferentes de LD, en distintas formulaciones y con / sin inhibición de la COMT a nivel periférico, se hace necesario una breve descripción de su síntesis y metabolismo (*figura 5.10*).

Las catecolaminas son aminos biógenas que tienen un grupo catecol. Su biosíntesis en la corteza adrenal y en el SNC se inicia a partir del aminoácido tirosina. La hidroxilación del anillo aromático por la enzima tirosina hidroxilasa induce la formación de DOPA (dihidroxfenilalanina). Esta reacción utiliza como coenzima la tetrahidrobiopterina.

El resultado de la descarboxilación de la dopa por la aminoácido-decarboxilasa (AADc) es la dopamina (dihidroxfeniletilamina): en las neuronas dopaminérgicas, la síntesis de catecolaminas se detiene en éste punto (es el neurotransmisor de las vías *dopaminérgicas* que surgen de la SN mesencefálica, como define su nombre).

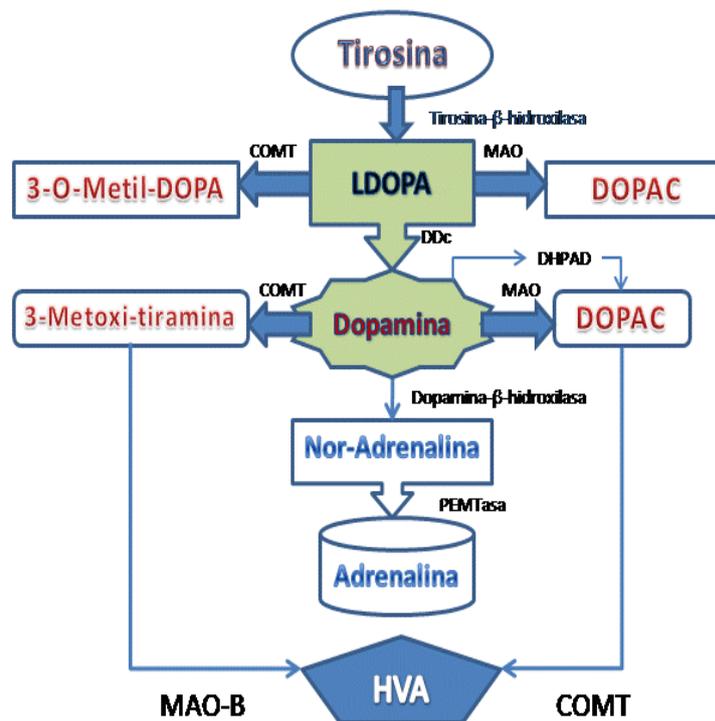
En la glándula suprarrenal y en las neuronas adrenérgicas, continua la síntesis de catecolaminas por la hidroxilación de la dopamina a noradrenalina, utilizando al ácido ascórbico como coenzima, por la acción de la dopamina- $\beta$ -hidroxilasa. Finalmente, la N-metilación de la noradrenalina conduce a la formación de adrenalina, utilizando como coenzima la S-Adenosilmetionina (que a su vez se transforma en S-adenosilhomocisteína), por la enzima Fenil-etanol-amina-N-metil-transferasa.

Cuando se inhibe la AADc, evitando el paso a dopamina, el metabolismo de la dopa se redirige hacia la vía de la COMT (Catecol-orto-metil-transferasa), de la que obtiene la 3-orto-metil-DOPA (y adenosilhomocisteína).

A su vez, la dopamina puede procesarse por la MAO-B (mono-amino-oxidasa), obteniéndose dihidroxifenilacético (DOPAC), o por la COMT,

obteniendo 3-metoxi-tiramina. La actividad de las enzimas implicadas en las distintas vías de metabolización de la dihidroxifenilalanina difiere en cada individuo, de forma que en situaciones teóricamente similares los niveles de catecolaminas en sangre serán diferentes en los distintos individuos (en unos márgenes de normalidad).

**Figura 5.10: biosíntesis de las catecolaminas (ver texto)**



**Abreviaturas utilizadas en la figura 5.10 (vía metabólica de las catecolaminas):**

- LEVODOPA (Dihidroxifenilalanina: LD)
- COMT: Catecol-ortometil-transferasa
- AADc: Aminoácido-d Descarboxilasa
- DBH: Dopamina-Beta-Hidroxilasa
- MAO: Monoamino-Oxidasa
- DOPAC: Dihidroxifenilacético
- HAV (HVA): Acido Homovanílico
- DHPAD: Dihidroxi-fenil-acetaldehido
- Tir-B-Hidroxilasa: Tiroxina-Beta-Hidroxilasa.

## 5.8. HOMOCISTEINA, B12 Y FOLATO EN LA EP

La relación entre homocisteína (Hc) y *enfermedades vasculares* se conoce desde las primeras descripciones en niños con deficiencias enzimáticas congénitas en la cadena metabólica de la Hc, que cursan con niveles elevados en plasma y orina (Homocistinuria) y vasculopatía sistémica grave. En los últimos 30 años se han acumulado evidencias del papel de la Hc en el desarrollo de la arteriopatía coronaria y carotídea (ictus e infarto de miocardio) y trombosis venosa profunda, siendo finalmente considerada como un factor de riesgo cardiovascular independiente (McCully et al, 1969 y 2007; Verhoef et al, 1997, The Homocysteine Studies Collaboration, 2002; Kaplan et al, 2003; García Pinilla et al, 2007; Ribacoba et al, 2007). En el caso de la EP, se ha encontrado una relación entre niveles más elevados de Hc en los pacientes tratados con LD, y una mayor prevalencia de enfermedad coronaria (Rogers et al, 2003).

En cuanto a los *mecanismos tóxicos de la Hc*, además de su efecto bien conocido sobre el endotelio vascular (Wei Zhou et al, 2006), se han citado otros posibles mecanismos tóxicos no vasculares: hipometilación central (Herrmann et al, 2007), sobrestimulación de los receptores glutamatérgicos (N-metil-D-aspártico: Lipton et al, 1997), toxicidad oxidativa por aumento de los niveles de peróxido de hidrógeno (White et al, 2001), o toxicidad multistémica al modificar la actividad biológica de distintas proteínas (Krumdieck et al, 2000).

Además de su relación con las enfermedades vasculares, en los últimos años hemos asistido a la aparición de estudios que encuentran una relación entre Hc y patologías no vasculares, sobre todo *deterioro cognitivo* (Miller et al, 2003; Schafer et al, 2005; Kado et al, 2005; Ozer et al, 2006; Clarke et al, 2007; Kim et al, 2007; Haan et al, 2007), incluida la enfermedad de Alzheimer (EA) (Seshadri et al, 2002; Tucker et al, 2005; Ravaglia et al, 2005). *Otros no encuentran relación con deterioro cognitivo*

(Luchsinger et al, 2004; Ribacoba et al, 2007). Algunos autores han encontrado una mayor prevalencia de cuadros depresivos en pacientes con niveles elevados de Hc, cuando se acompaña de niveles bajos de folato (Bottiglieri et al, 2000; Tolmunen et al, 2004). También se ha encontrado una relación positiva entre concentraciones plasmáticas de Hc y beta-amiloide (Irizarry et al, 2005). En un estudio realizado en ancianos (Soumaré et al, 2006), se describe un peor rendimiento motor en el grupo con niveles más elevados de Hc. La recuperación de las funciones cognitivas después de sufrir un ictus también es peor en los pacientes con niveles de Hc más elevados (Newman et al, 2007). En pacientes esquizofrénicos con complicaciones motoras por antipsicóticos (discinesias tardías) también se han encontrado niveles de Hc más elevados que en los que no presentaban estas complicaciones (Lerner et al, 2005).

Por otra parte, en el metabolismo de la Hc participan como cofactores la *vitamina B12*, *B6* y *folato*<sup>1</sup>, de forma que la deficiencia en alguno de estos cofactores facilita el acúmulo de Hc. En la mayoría de los estudios de Hc en EP, se han determinado también los niveles de folato y B12, y raramente B6, encontrando generalmente una asociación negativa entre niveles plasmáticos de Hc y de folato, y con menor frecuencia B12. De hecho, los niveles bajos de folato también se han considerado un factor de riesgo independiente para el deterioro cognitivo y EA (Ravaglia et al, 2005), y también B12 (Tucker et al, 2005). En una comunicación reciente, (Luchsinger et al, 2007) se observa una menor incidencia de EA en las personas de más de 65 años que siguen una dieta más rica en folato, lo que se corresponde con los hallazgos de Durga et al (2007), demostrando que tomar suplementos de folato (800 µg/d) durante 3 años mejoraba significativamente el rendimiento cognitivo.

---

(1) La vitamina B12 es un cofactor esencial para la metionina sintetasa en el proceso de remetilación de la homocisteína a metionina, mientras que el ácido fólico, bajo la forma de 5 metil tetrahidrofolato (THF), actúa como donador de grupos metilos para la conversión de homocisteína a metionina (Jacques et al, 2001).

En el caso de la EP, el tratamiento con LD induce una mayor producción de Hc, al utilizar la S-adenosilmetionina como donante de grupos metilo para la síntesis de dopamina a partir de la LD (Lamberti et al, 2005), transformándose en Adenosil-Hc y finalmente Hc: existen múltiples comunicaciones demostrando *niveles más elevados de Hc en pacientes tratados con LD* (Miller et al, 2003; Ostrem et al, 2005; Irizarry et al, 2005; Ozer et al, 2006; Religaa et al, 2006). En cuanto a su capacidad para inducir la aparición de complicaciones neuropsiquiátricas o motoras, O'Suilleabhain et al (2004) encuentran un rendimiento cognitivo más pobre y una mayor prevalencia de la sintomatología depresiva en los pacientes con EP y niveles más elevados de Hc, al contrario que en la comunicación de HassinBaer et al (2006). En otra comunicación del mismo año (Ozer et al, 2006) se describe un peor rendimiento cognitivo en los pacientes con niveles más elevados, junto a una puntuación más elevada en la escala UPDRS (subescala motora). También en el mismo año, Zoccolella et al (2006) encontraron niveles más elevados de Hc en los pacientes con discinesias, lo que podría estar facilitado por la modulación que ejerce la Hc sobre los receptores D2 (forma complejos no covalentes con dos epitopos intracelulares del receptor D2, impidiendo su interacción con los receptores A2A de la Adenosina: Agnati et al, 2006), o por un efecto tóxico directo sobre neuronas de la vía dopaminérgica, mediado por la sobrestimulación del receptor para el N-Metil-D-Aspártico (Lipton et al, 1997).

En la mayor parte de los casos, la elevación de la Hc plasmática<sup>2</sup> se acompaña de niveles más bajos de folato, y con frecuencia de B12; algunos autores han encontrado que los niveles de Hc se reducen al añadir suplementos de ácido fólico (Kaplan et al, 2003), o folato y B12 (Lamberti et al, 2005; Postuma et al, 2006). Como consecuencia de estos hallazgos, algunos autores ya recomiendan añadir suplementos de B12/folato en

---

(2) Hc: valores normales <10 µmol/l (Refsum et al, 1998); actualmente se consideran patológicos por encima de 14 µmol/l.

pacientes con EP tratados con LD (Miller et al, 2003; Ozer et al, 2006). De hecho, en la comunicación de Refsum et al (1998) ya se citaba la utilidad de los suplementos de B12/folato para reducir los niveles de Hc. Así mismo, añadir suplementos de folato/B12 se acompaña de una reducción del 21% en el riesgo de ictus (re-análisis del estudio VISP, Spencer, 2007), y del 8-16% en mortalidad por ictus al enriquecer la dieta con folato (Herrmann et al, 2007).

Los niveles de Hc no siempre se relacionan con la *dosis de LD* (Religaa et al, 2006: *no*; Ozer et al, 2006: *si, a partir de 300 mg/d*); parece más consensuada, sin embargo, su relación (positiva) con el tiempo de evolución de la EP (Religaa et al, 2006, HassinBaer et al, 2006).

También se ha estudiado la *repercusión de la inhibición de la COMT* en los niveles de Hc, con resultados dispares: en unos casos, añadir entacapona se acompaña de una reducción en los niveles de Hc (Lamberti et al, 2005; Valkovic et al, 2005; Zesiewicz et al, 2006), mientras que otros autores no encuentran cambios en los niveles de Hc al añadir entacapona al tratamiento con LD (Postuma et al, 2006). Para contribuir a la confusión respecto al lugar de la entacapona en los niveles de Hc, Muller, en un artículo reciente (Muller, 2008), revisa la posibilidad de que el tratamiento con entacapona induzca la N-metilación de las tetrahidroisoquinolinas endógenas, obteniendo compuestos con estructura similar al MPTP, y por tanto potencialmente neurotóxicos: se ha comprobado en plasma y LCR de pacientes con EP tratados crónicamente con LD (citado por Muller, 2008).

## 5.9. MANIFESTACIONES COGNITIVAS

Son muy comunes en la EP, tanto el deterioro de funciones cognitivas como las manifestaciones neuropsiquiátricas (depresión, cuadros delirantes-alucinatorios, ansiedad, conductas anormales), apareciendo en un grupo significativo de pacientes, aunque no en todos, demostrando una heterogeneidad siempre sorprendente (Shulman et al, 2001; Lauterbach et al, 2004; Weintraub et al, 2005).

Se han realizado trabajos clínicos y experimentales intentando relacionar distintas patologías, algunas primariamente psiquiátricas (trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia) además de la propia enfermedad que nos ocupa, con polimorfismos en los genes que codifican enzimas que participan en el metabolismo de la vía dopaminérgica (COMT, MAO, DDc) y los receptores que median la acción de la dopamina, obteniendo resultados positivos, aunque dispersos y confusos (Gill et al, 1997; Lee et al, 2002; Contin et al, 2005; Denys et al, 2006; Glatt et al, 2006; Pankratz et al, 2007).

Lo cierto es que hoy no podemos limitar la función de los sistemas dopaminérgicos de forma exclusiva al control motor, y su déficit con la enfermedad de Parkinson (o parkinsonismos), sino que sabemos de forma irrefutable que el sistema dopaminérgico es, también, el sustrato anatómico y neuroquímico fundamental en las conductas motivadas -basadas en la posibilidad de recompensa ante un estímulo, y programadas de forma natural para garantizar el cuidado de las necesidades vitales del individuo: agua, alimento, reproducción- hasta el punto de identificarse con dichas conductas, aunque en los últimos años se ha demostrado la participación de otros sistemas, sobre todo glutamatérgico, y en menor medida influencias serotoninérgicas (Di Chiara et al, 1988; Tessitore et al, 2002; Verdejo-García et al, 2007). Por este motivo, la vía dopaminérgica que se origina en el área tegmental ventral del mesencéfalo, y cuya

función es modular la actividad de las neuronas gabérgicas del estriado ventral, sobre todo el núcleo accumbens, y corteza de cíngulo y lóbulo frontal -y por tanto del sistema límbico-, ha recibido la denominación de la vía del placer, o de la recompensa (vía meso-cortico-límbica). Cuando se produce una alteración en el exquisito equilibrio neuroquímico de este circuito, las motivaciones naturales son sustituidas por estímulos no naturales, como pueden ser las drogas o conductas adictivas no farmacológicas (juego, compras compulsivas, promiscuidad), hasta el punto de que llegan a controlar la vida del individuo, pasando a ocupar un lugar menos relevante sus necesidades realmente vitales y los mecanismos básicos de supervivencia (Evans et al, 2004; Klos et al, 2005; Voon et al, 2006).

El control cerebral de la conducta y de los actos motores resulta extraordinariamente complejo, dependiendo no solo de la integridad anatómica de las vías neuronales y de sus mensajeros químicos (neurotransmisores), sino de los receptores que al final deben ser estimulados (o inhibidos) por dichos mensajeros, y que iniciarán una cascada de acontecimientos intracelulares cuyo final puede ser tanto una breve respuesta eléctrica, como en último extremo una modificación estructural duradera en una sinapsis, fundamento del aprendizaje a largo plazo (Casadio et al, 1999; Bartsch et al, 2000; Soltani et al, 2006).

*Patologías psiquiátricas* en las que se ha visto implicado este neurotransmisor (con la participación añadida de otros sistemas de neurotransmisores), con mayor o menor trascendencia son: trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo. (Di Chiara et al, 1988; Davis et al, 1991; Gill et al, 1997; Heinz et al, 2000; Kosten et al, 2007).

Se han descrito *conductas sorprendentes* en algunos pacientes con enfermedad de Parkinson que ya han iniciado tratamiento sintomático

para mejorar su función dopaminérgica deficitaria, ya sea con levodopa -su precursor natural-, o con fármacos capaces de estimular algunos de sus receptores naturales (agonistas dopaminérgicos), y que tienen en común rasgos de conductas adictivas: desde adicción a la propia dopamina, tomando espontáneamente dosis mayores de las recomendadas sin obtener ni esperar un mayor beneficio motor (pero se "siente mejor"), hasta la adicción al juego, la hipersexualidad, o las actividades motoras repetitivas sin propósito (Lauterbach et al, 2004; Papapetropoulos et al, 2005; Chaudhuri et al, 2006; Corominas et al, 2007). Un estudio experimental reciente (Krishnan et al, 2007) encuentra una relación entre la capacidad para afrontar el stress y el sistema dopaminérgico ventral (area tegmental ventral y accumbens).

En *primates* con enfermedad de Parkinson experimental tratados con LD, se han observado también modificaciones conductuales superponibles a las que aparecen en los pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática (también tratados con LD: Visanji et al, 2006).

*Los síntomas depresivos* son comunes en los pacientes con enfermedad de Parkinson ya desde etapas relativamente tempranas, en parte facilitados por la limitación motora y el pronóstico de la enfermedad, pero claramente independientes (la sintomatología depresiva tiene mayor prevalencia que en otras enfermedades crónicas), con un perfil clínico diferente de los cuadros depresivos idiopáticos o primarios (Weintraub et al, 2005), pero exigiendo también medidas terapéuticas añadidas: de hecho la facilitación del sistema dopaminérgico es una de las dianas en el tratamiento antidepresivo (Papakostas et al, 2006). La afectación de otros sistemas de neurotransmisores contribuye a los cuadros depresivos en la EP, junto a la deficiencia de dopamina (Allain et al, 2000; Remy et al, 2005). La prevalencia de la enfermedad oscila en la literatura médica entre el 20%-90%, con una media del 43% (Cummings,

1992). También estamos habituados a las oscilaciones en el humor de los pacientes, generalmente acompañando a las variaciones en su estado motor, y que tienen su origen en las fluctuaciones de la actividad dopaminérgica central, tanto en el circuito meso-estriado dorsal clásico, responsable de los síntomas motores, como en el meso-límbico (con origen el área tegmental ventral) citado previamente.

Menos frecuentes, pero bien conocidos y con una prevalencia que se incrementa con la progresión de la enfermedad, son los *cuadros delirantes y alucinatorios* (Thanvi et al, 2005), con una prevalencia que oscila en las distintas series entre un 16-40% (Fénelon et al, 2000). Se hacen evidentes en estadios avanzados o moderadamente avanzados, sobre todo en los enfermos que previamente han comenzado a manifestar deterioro de sus funciones cognitivas (Aarsland et al, 1999), y están claramente facilitados por el tratamiento dopaminérgico (Wint et al, 2004; Chou et al, 2005, Leiva-Santana et al, 2006), estando implicado en su génesis el circuito dopaminérgico mesolímbico, que incluye el estriado ventral (Tessitore et al, 2006), aunque también se han implicado otros sistemas de neurotransmisores (Jellinger, 2000). Se ha demostrado, además, una relación entre la aparición de las manifestaciones psicóticas y la presencia de cuerpos de Lewy (CL) en amígdala (Harding et al, 2002; Papapetropoulos et al, 2005). Su aparición viene a comprometer aún más la situación motora del paciente, ya que se hace necesario reducir la medicación dopaminérgica, o utilizar antipsicóticos para el control de la sintomatología psicótica (Miyasaki et al, 2006). En esta forma, cuando un paciente llega a asociar a su síndrome rígido-bradicinético, deterioro cognitivo y sintomatología psicótica, resulta indistinguible de la entidad anatomo-clínica que conocemos como demencia con cuerpos de Lewy difusos (la misma enfermedad, para algunos autores, en distintos estadios: Irizarry et al, 1998).

Los *trastornos del sueño* tienen también una alta prevalencia en la enfermedad de Parkinson, al igual que en la demencia con cuerpos de Lewy difusos (DCL), creando en ocasiones gran alarma a los pacientes y sus familiares: desde un sueño superficial y fragmentado (Lees et al, 1988), con insomnio, pesadillas, inquietud y somnolencia diurna, hasta auténticos cuadros confusionales nocturnos, con agitación y conductas violentas (Arnulf et al, 2006; Kume et al, 2006; Dzirasa et al, 2006). Aparecen, como las manifestaciones psicóticas descritas y el deterioro cognitivo, en estadios más avanzados de la enfermedad, pero ya en etapas iniciales pueden observarse alteraciones menores del sueño (pesadillas, despertares frecuentes, trastornos de conducta del sueño REM, que pueden preceder a la sintomatología motora: Schenck et al, 1996). Su etiología es multifactorial: además de por la evolución de las alteraciones histológicas y neuroquímicas propias de la enfermedad, puede estar facilitada por la medicación dopaminérgica (Happe et al, 2002), la acinesia nocturna, y la sintomatología depresiva. De la misma forma, la somnolencia diurna puede ser sintomática a los fármacos, al insomnio nocturno, o a la pérdida de motivaciones por la limitación motora y la propia depresión. Un dato relevante a tener en cuenta cuando aparecen los trastornos del sueño es que implica un mayor riesgo de desarrollar posteriormente una demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, clínicamente similar a la DCL (Larsen et al, 2001; Comella et al, 2003 y 2006).

La aparición y evolución del *deterioro cognitivo* sigue un patrón similar al que presenta la sintomatología psicótica: se hace más evidente a medida que avanza la enfermedad y progresan los síntomas motores, llegando hasta un 75% de prevalencia en el estudio observacional de Aarsland et al (2002). La mayor parte de los pacientes que desarrollan una demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (DEP), combinan

un síndrome disejecutivo, bradifrenia, disfunción visoespacial, y cuadros delirante-alucinatorios (*tabla 5.7 en página siguiente*), junto a las frecuentes alteraciones del sueño REM comentadas, que consituyen el prototipo de la demencia relacionada con  $\alpha$ -sinucleopatías (Kovari et al, 2003; Poewe et al, 2005): perfectamente superponible, por tanto, a la demencia con cuerpos de Lewy difusos, aunque no puedan considerarse aún como una entidad nosológica única (Litvan et al, 1998; Arslan et al, 2004).

Se ha demostrado que el déficit colinérgico es aún mayor en la DCL o en la DEP que en la propia enfermedad de Alzheimer (Perry et al, 1985; Tiraboschi et al, 2000), de forma que el tratamiento de los síntomas cognitivos son también los anticolinesterásicos, sobre todo rivastigmina, que ha demostrado ser especialmente útil para ayudar a controlar los síntomas neuropsiquiátricos (delirio, alucinaciones), evitando añadir antipsicóticos o permitiendo reducir la dosis de éstos (Miyasaki et al, 2006; Chaudhuri et al, 2006; Williams-Gray, 2006). De hecho, la rivastigmina ha sido autorizada por la FDA en septiembre-2006 para esta indicación.

Existen datos clínicos en la evolución de los pacientes que implican un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo: debut más tardío, enfermedad más avanzada, presencia de síntomas axiales (equilibrio y marcha), predominio de la bradicinesia, peor respuesta a la LD con incapacidad más temprana, presencia de depresión y signos autonómicos, y aparición de cuadros alucinatorios o psicóticos con el tratamiento dopaminérgico: *tabla 5.8 en página siguiente*.

**TABLA 5.8**

**FACTORES DE RIESGO PARA LA DEMENCIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

***Estudios de prevalencia***

- Edad de comienzo de la EP
- Edad en el momento del estudio
- Duración de la enfermedad
- Síndrome rígido-hipocinético
- Alteración de la marcha y equilibrio
- Mayor discapacidad y bradicinesia
- Simetría de la presentación
- Depresión
- Signos autonómicos
- Pobre respuesta a LD

***Estudios de incidencia***

- Edad
- Capacidad motora basal
- Estado cognitivo basal
- Test de fluidez
- Confusión, alucinaciones o psicosis con LD o agonistas dopaminérgicos.
- Alteración del habla y axial.
- Bradicinesia
- Depresión

**TABLA 5.7**

**CARACTERISTICAS DE LA DEMENCIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

- Síndrome disejecutivo.
- Disfunción visoespacial.
- Manifestaciones neuropsiquiátricas:  
Alucinaciones (visuales).  
Ideación delirante (+celotipia).

## 5.10. TRATAMIENTO DE LA EP

El tratamiento ha avanzado escasamente en los últimos 40 años (Birkmayer 1961, Cotzias 1968), consistiendo en reponer la deficiencia de dopamina en el estriado con el aporte exógeno de LD (dado que la dopamina no atraviesa la Barrera Hematoencefálica: BHE), o utilizar fármacos con acción agonista sobre los receptores dopaminérgicos (AD), reservándose la cirugía para los estadios avanzados (sobre todo estimulación cerebral profunda), cuando los fármacos no pueden controlar los síntomas.

Los **principios básicos** al considerar el tratamiento de la enfermedad de Parkinson son:

1.- No existen estudios que demuestren que los fármacos utilizados hasta la actualidad puedan modificar la progresión de la denervación nigroestriada: es decir, no tenemos medios ciertos de detener o enlentecer de forma clínicamente relevante su progresión (Suchowersky et al, 2006; Horstink et al, 2006; Biglan et al, 2007: "*la neuroprotección es un objetivo que aún se muestra elusivo*"), o la afectación de otros sistemas que se irán añadiendo en años sucesivos.

2.- Sí podemos mejorar, en cambio, la *calidad de vida y supervivencia* de los pacientes intentando reponer el déficit neuroquímico, aunque en forma no fisiológica (administrando LD oral), y con las complicaciones clásicas relacionadas con la terapia crónica con levodopa (Montastruc et al, 2006).

3.- Un tratamiento dopaminérgico temprano (*antes de que el deterioro en el rendimiento motor del paciente lo exija*) no va a modificar la evolución de la enfermedad a largo plazo (Biglan et al, 2007), excepto, quizás, para la rasagilina, por su posible efecto neuroprotector. *El tratamiento debe iniciarse* cuando su calidad de vida se deteriore: es decir, cuando lo pida el paciente, previamente informado de la utilidad y pro-

blemas del tratamiento.

4.- El *objetivo del tratamiento* es mejorar el rendimiento motor del paciente, hasta que alcance la eficacia suficiente para hacer una vida con las menores limitaciones posibles, y recordando que los años que vienen después del primero van a ser cada vez más difíciles, de forma que no se deben agotar las posibilidades terapéuticas en los primeros estadios: la aparición de las complicaciones motoras se relaciona con una edad más joven al inicio de la sintomatología, un estadio más avanzado de la enfermedad, un tratamiento más prolongado con LD, y con una mejor respuesta a la LD (Kempster et al, 2007).

5.- *L-DOPA*: Dado que el resultado de la denervación nigroestriada es una deficiencia de dopamina en el estriado, la finalidad del tratamiento farmacológico será restaurar la neurotransmisión dopaminérgica en sus sinapsis fisiológicas. Sin embargo, la dopamina no atraviesa la BHE, por lo que administramos su precursor LD, junto a un inhibidor de la DOPA-descarboxilasa periférica, para evitar que se transforme en dopamina fuera del cerebro, con lo que perdería su utilidad, además de los efectos secundarios al actuar sobre receptores periféricos. La LD sigue siendo el fármaco más eficaz en ésta enfermedad, consiguiendo en muchos casos proporcionar un rendimiento motor próximo a la normalidad durante los primeros años de tratamiento (Olanow et al, 2006).

6.- Los *agonistas dopaminérgicos* (menos potentes y más costosos que la LD, pero de vida media más prolongada) tienen un papel importante en el control de los síntomas motores de la enfermedad (Jenner, 2004), permitiendo además posponer en muchos casos -sobre todo en los pacientes más jóvenes- el inicio de LD (Olanow et al, 2006; Horstink et al, 2007). La reciente comercialización de rotigotina, un agonista no ergótico de administración transdérmica que posibilita una estimulación dopaminérgica mantenida durante las 24 h/d, es una ayuda más para

los pacientes y los médicos que los cuidan.

7.- Finalmente, la cirugía (fundamentalmente la *estimulación cerebral profunda*, en el núcleo subtalámico) es una opción que se reserva para estadios avanzados de la enfermedad, cuando el tratamiento farmacológico ha perdido su eficacia, y en pacientes seleccionados.

## UTILIZACIÓN Y FARMACOCINÉTICA DE LA LEVODOPA

La levodopa no sólo es el fármaco más eficaz; fue, además, el primer medicamento que demostró una respuesta clínica brillante, haciendo pensar, en los años 60, que se había conseguido controlar definitivamente la enfermedad. Unos años después, los médicos comenzaron a ver cómo aparecían las complicaciones motoras, resistentes a cualquier intervención farmacológica.

La vida media plasmática de la levodopa es muy breve, eliminándose con rapidez por los enzimas descritos previamente (DOPA-descarboxilasa, catecol-orto-metil-transferasa, monoamino-oxidasa); en cambio, la respuesta motora al fármaco se prolonga en los estadios iniciales más de 24 horas, por la capacidad de las neuronas dopaminérgicas de sintetizar y almacenar dopamina, que libera siguiendo las demandas fisiológicas. A medida que la enfermedad progresa, la duración de la respuesta se hace más breve, hasta reproducir su vida media plasmática ( $\approx 90'$ ). Esta situación explica la aparición de las fluctuaciones motoras, sobre todo el deterioro de fin de dosis, y el predominio de la respuesta de corta duración sobre la respuesta de larga duración (Kempster et al, 1989; Triggs et al, 1996; Harder et al, 1998; Obeso et al, 2000; Deleu et al, 2002; Olanow et al, 2006). No explica, en cambio, las fluctuaciones complejas, y sobre todo el por qué existe tanta diversidad clínica, que obliga a considerar a cada paciente como una forma de la enfermedad única, exigiendo unos ajustes terapéuticos difíciles, con respuestas en muchas ocasiones inesperadas.

La LD se administra por vía oral en comprimidos que llevan asociado un inhibidor de la Dopa-descarboxilasa (IDD) periférica; se absorbe en el segmento proximal del intestino delgado, sin dependencia significativa de los alimentos, pero sí de la rapidez del vaciado gástrico. Suele administrarse con la comidas, porque la tolerancia gástrica es mejor, aunque en

estadios avanzados intentaremos que las tomas se realicen en ayunas, para evitar la saturación del sistema de transporte común a los grandes aminoácidos neutros en la BHE (Deleu et al, 2002). Al asociar un IDD, la metabolización de la LD se realiza por la Catecol-O-metil-Transferasa (COMT) a 3-O-metil-DOPA, por lo que en los últimos 2 años se añade con cada dosis de LD+IDD un inhibidor de la COMT: entacapona, lo que permite la prolongación de la mejoría motora hasta en un 37% (Stocchi et al, 2003). En el interior de la neurona dopaminérgica se transforma en dopamina por la acción de la DDc, almacenándose en parte en las vesículas de la terminación presináptica, mientras que el resto difunde a la hendidura sináptica por la actividad tónica (3 Hz) de la neurona presináptica. En esta forma, se mantiene una actividad dopaminérgica tónica a la que se añade una actividad fásica (15 – 20 Hz) que responde de forma activa a los impulsos que llegan a la terminación presináptica (Grace et al, 1984; Shultz et al, 1994; Olanow et al, 2006).

## **COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO CRÓNICO CON LEVODOPA**

La farmacoterapia es útil en los primeros años de la enfermedad, pero a partir de los 4 o 6 años aparecen las primeras fluctuaciones motoras, cuando la respuesta a la LD comienza a acortarse, deteriorándose el estado motor del paciente poco tiempo después de cada dosis, de forma que el tiempo de eficacia motora (estado "ON") cada vez depende más del nivel plasmático de LD. Este deterioro de fin de dosis se corresponde con la progresiva pérdida de terminaciones dopaminérgicas en el estriado, finalmente insuficientes para almacenar y liberar fisiológicamente la dopamina (Obeso et al, 2000).

Junto al deterioro de fin de dosis, o poco después, aparecen las discinesias, de tipo coreico durante el estado ON, coincidiendo con picos en los niveles plasmáticos de LD, y distónico en los OFF, cuando desaparece

la estimulación dopaminérgica por caída de los niveles de LD. Las discinesias bifásicas, que aparecen al comienzo y fin de los periodos ON, son menos frecuentes, y más difíciles de controlar con los ajustes farmacológicos (Kempster et al, 1989; Triggs et al, 1997; Obeso et al, 2000).

En los estadios más avanzados de la enfermedad aparecen las fluctuaciones complejas, dependientes de mecanismos tanto farmacocinéticos como farmacodinámicos. De hecho, la aparición de las discinesias también está motivada en mecanismos farmacodinámicos además de farmacocinéticos (dosis, formulación, absorción, distribución....: citas previas: Obeso et al, 2000; Jenner et al, 2004, Olanow et al, 2006).

Se ha demostrado que las discinesias y las fluctuaciones complejas -tardías- no aparecen cuando se realiza una estimulación dopaminérgica continuada en el estriado, utilizando agonistas de duración prolongada, o en animales de experimentación con LD parenteral (Triggs et al, 1997; Olanow et al, 2006).

Incluso en pacientes en los que ya han aparecido discinesias, el cambio de la pauta terapéutica basada en LD oral (estimulación pulsátil) a otra de estimulación continua (duodopa, infusión de apomorfinas sc o lisuride) induce una reducción progresiva de las discinesias y de las fluctuaciones (Hardie et al, 1986).

Así, hasta la actualidad, la única posibilidad terapéutica en la EP es la asociación de LD -que sigue siendo el fármaco más potente, pero con vida media muy corta- y agonistas dopaminérgicos, menos potentes pero con una vida media más prolongada, con el fin de conseguir una estimulación estable y prevenir la aparición de complicaciones. Esta situación se prolongará hasta que se produzca un avance cualitativo real en la terapia antiparkinsoniana: neuroprotección, restauración, regeneración o, al menos, un fármaco tan potente como la LD, pero de vida media larga, y con pocos efectos secundarios. Estas perspectivas aún aparecen lejanas,

lo que obliga a conocer lo mejor posible los mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos responsables de su eficacia, con el fin de mejorar el rendimiento motor del paciente, y en definitiva su calidad de vida.

### **LAS TÁCTICAS UTILIZADAS HABITUALMENTE PARA MINIMIZAR LAS COMPLICACIONES DESCRITAS INCLUYEN:**

1.- Retrasar el inicio de la terapia con LD, sobre todo en los pacientes con edad inferior a 60 años, comenzando con un AD y/o IMAO-B (rasagilina), para prevenir las complicaciones relacionadas con la terapia crónica con LD.

2.- Administrar la LD en ayunas (antes de las comidas), para mejorar su absorción (Triggs et al, 1996).

3.- Restringir la toma de proteínas a la noche, para sortear la interferencia de los aminoácidos aromáticos con la LD para atravesar la BHE y la pared intestinal (utilizan el mismo transportador: Triggs et al, 1996).

4.- Fragmentar las tomas de LD (mejor más dosis pequeñas que menos dosis más grandes), para intentar un aporte de dopamina más constante al estriado. Fundamental a medida que avanza la EP y es más difícil almacenar y liberar la dopamina en las pocas terminaciones dopaminérgicas que van quedando (Obeso et al, 2000; Olanow et al, 2006).

5.- Utilizar formulaciones de LD de liberación controlada, de forma que se produzca una absorción gradual en el intestino delgado y puedan evitarse los picos plasmáticos de LD (Block et al, 1997). Los resultados de las presentaciones comerciales disponibles han sido poco satisfactorios, pues la absorción es muy irregular, siendo muchas veces impredecible la respuesta motora, al igual que los niveles plasmáticos de LD (Nyholm, 2003).

6.- Añadir a cada toma de LD, además del IDD, un inhibidor de la catecol-orto-metil-transferasa: Tolcapona, activa a nivel central y peri-

férico (Gasser et al, 1999; Baas et al, 2001), o entacapona, únicamente a nivel periférico para prolongar la vida media plasmática de la LD que administramos (Rinne et al, 1998; Piccini et al, 2000; Marín et al, 2005), reduciendo las fluctuaciones a nivel periférico, pues la presencia central de LD será, con el paso de los años, un espejo de su presencia en plasma (Stocchi et al, 2003).

## 6. HIPOTESIS

**I.-Importancia de variables genéticas y bioquímicas en la evolución de la EP: Hc, genotipo de la ApoE, y niveles de antioxidantes plasmáticos.** Se buscará:

I-1.- Confirmar estudios previos en relación con la elevación de los *niveles de Hc plasmática* en los pacientes que toman LD, y su relación con los niveles de B12 y folato. Investigar si efectivamente los niveles de Hc son inferiores en los pacientes que toman entacapona, y si existe una relación entre éstos y la sintomatología de la EP.

I-2.- Si existe una relación entre los niveles de *antioxidantes* totales en plasma y los niveles de ácido úrico, y si se modifican con la edad, el tiempo de evolución y el tratamiento. Relación entre la actividad antioxidante y diferencias clínicas.

I-3.- Si existe relación entre el genotipo de la Apolipoproteína E, y datos clínicos y evolutivos en la EP (en el grupo estudiado).

I-4.- Finalmente, conocer la *prevalencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas* a lo largo de la enfermedad, y si existe una relación con los alelos de la ApoE, y si se puede definir un perfil clínico-evolutivo que asocie características conductuales y motoras (peor respuesta a LD en formas más hipocinéticas y simétricas, mayor deterioro cognitivo y más cuadros delirantes-alucinatorios).<sup>1</sup>

### **II.-Farmacocinética de la LD y respuesta clínica en la EP:**

La farmacocinética de la LD se conoce desde hace mas de 30 años, y se han publicado numerosos trabajos describiendo la modificación de los niveles plasmáticos de LD tras la administración oral de la molécula con y sin IDD, con / sin entacapona y tolcapona (inhibidores de la Catecol-ortometil-transferasa: iCOMT), incluso tras la administración I.V. de LD,

---

(1) Motivo de contar con la colaboración de un neuropsicólogo con experiencia clínica en demencias (Rafael Carles Díes).

(Stocchi et al, 2005) y en alguna ocasión también se ha relacionado la respuesta motora con las distintas dosis (Kempster et al, 1989; Triggs et al, 1996; Harder et al, 1998; Deleu et al, 2002; Nyholm, 2003). En cambio, es difícil encontrar determinaciones de metabolitos periféricos de LD tras dosis diferentes del fármaco, y la relación de los niveles plasmáticos con la respuesta motora u otras variables, *determinaciones y evaluación incluidas en el estudio, dado que:*

*la determinación de catecolaminas basales y su modificación tras la administración de distintas dosis de levodopa (LD) debería demostrar variaciones interindividuales significativas, por la diferente eficacia de los sistemas enzimáticos implicados. Estas variaciones en los niveles de catecolaminas plasmáticas deben corresponderse con una respuesta motora diferente, que se cuantifica al realizar la subescala motora de la UPDRS cada hora, y que teóricamente debería estar en relación con los cambios séricos, aunque deben intervenir otras variables, como son el tiempo de evolución de la enfermedad y el grado de afectación motora, que se tendrán en cuenta al realizar el análisis estadístico.*

*Siguiendo esta hipótesis, se investigará:*

II-1.- Si la *eficacia de nuestros sistemas bioquímicos* es diferente entre los diversos individuos,

II-2.- Si la respuesta motora a la LD está relacionada (o no) con los niveles séricos de LD y de sus metabolitos,

II-3.- Si existe una diferencia clínica y bioquímica real entre las *formas de liberación estándar o retardada de LD*.

II-4.- Si existe una *utilidad clínica real de la Entacapona*, añadida a la asociación clásica de LD con un inhibidor de la DDc (y si se corresponde con una modificación significativa en la farmacocinética periférica de la LD, midiendo sus metabolitos).

## 7. OBJETIVOS CONCRETOS

1.-Analizar la relación entre la respuesta motora a la levodopa y el nivel plasmático del fármaco y sus metabolitos, con el fin de explicar las variaciones interindividuales en dicha respuesta: diferente actividad de los enzimas encargados de su metabolización darán lugar a niveles séricos variables, y a una respuesta motora diferente, en el tiempo y en intensidad.

2.-Buscar si existe relación entre datos clínicos de la enfermedad y la respuesta motora a la LD y la modificación de las catecolaminas plasmáticas: evaluación neurológica: se ha recogido una historia médica completa, incluyendo otras patologías; antecedente familiar de parkinsonismo, edad y síntoma de debut, evolución, aparición de fluctuaciones y discinesias, historia detallada de los fármacos utilizados, de su tolerancia y respuesta.

3.-Conocer la prevalencia y evolución de las manifestaciones neuropsiquiátricas: se ha investigado en la historia personal del paciente (entrevista con el paciente y sus familiares) la existencia de alteraciones de la conducta y síntomas psiquiátricos durante la evolución de la enfermedad: cuadros depresivos previos o posteriores al debut de la enfermedad, no relacionados con el tratamiento; patologías relacionadas con el tratamiento: conductas compulsivas y de adicción; ocasionalmente estados hipomaníacos; síntomas psicóticos en estadios avanzados; finalmente, también se ha evaluado el estado cognitivo del paciente y su asociación con los alelos de la ApoE.

4.-Confirmar comunicaciones previas respecto a la utilidad de la Entacapona para normalizar los niveles de Hc, lo que implicaría una nueva indicación para añadir el fármaco a los pacientes que toman LD, dado que sus niveles elevados son un factor de riesgo vascular independiente,

y también se han relacionado con una mayor afectación cognitiva y motora: la posibilidad de esta última asociación también se ha considerado en el estudio. Investigar, también, si los niveles de Hc se relacionan con los de B12 y folato, en cuyo caso también estarían indicados los suplementos con dichas vitaminas.

5.-Analizar el lugar que ocupan los *antioxidantes plasmáticos* en la enfermedad, y su relación con el ácido úrico y colesterol.

## 8. METODOLOGÍA

### 8.1. SUJETO DE ESTUDIO

Pacientes diagnosticados previamente de enfermedad de Parkinson idiopática, sin importar el estadio clínico (sin ningún tipo de selección, aleatoriamente) con o sin tratamiento dopaminérgico, seguidos en nuestra consulta externa, o pertenecientes a la Asociación ON-OFF de Parkinson de la región de Murcia.

### 8.2. DISEÑO

El estudio incluyó un total de *cincuenta y ocho pacientes*, previamente informados de la finalidad y método del estudio, firmando su consentimiento. Se dedicó la mañana de un día de la semana para cada paciente, citado en una sala de nuestro departamento a las 8.30 am, para permanecer hasta las 13.30 con su acompañante. El tiempo transcurrido desde la última dosis de su medicación dopaminérgica siempre ha sido superior a 9 horas, obteniéndose la primera muestra de sangre a las 9 de la mañana, coincidiendo con la evaluación clínica inicial (UPDRS completo, en off). En dicho momento, se administra la dosis programada de un preparado comercial con levodopa de liberación normal, no controlada (entre 50 y 300 mg), o de liberación controlada ("retard"), añadiéndose 200 MG de entacapona a un subgrupo aleatorio de pacientes, con el fin de observar la eficacia clínica y repercusión en el nivel de LD plasmática y sus metabolitos. En las horas siguientes (10.00, 11.00, 12.00, 13.00 h), se ha recogido una nueva muestra, realizándose una evaluación clínica antes de cada extracción (UPDRS motor), hasta las 13.00 horas, última evaluación y extracción (5 muestras, 5 evaluaciones).

Todas las muestras se procesaron para la determinación de niveles de LD, Dopamina, 3-O-metil-DOPA, DOPAC y HVA; en la primera extracción se obtuvieron otras dos muestras, una para la determinación de

antioxidantes totales, ácido úrico, colesterol y ApoE, y una más para Hc, B12 y folato.

La evaluación clínica se realizó independientemente por un neurólogo investigador, y por uno de los neuropsicólogos del departamento, en la misma mañana.

Las instalaciones, instrumentación, técnicas, y test clínicos utilizados para la realización del estudio se describen en el *Anexo*.

### **8.3. VARIABLES**

Se han considerado las siguientes variables:

#### 1.-Clínicas:

1-a) En relación con las **manifestaciones motoras** clásicas de la enfermedad, y que se obtienen al realizar la historia del paciente:

-Edad actual y al inicio de la enfermedad.

-Antecedente familiar.

-Vida en medio rural/urbano hasta la adolescencia, y si ha existido contacto con pesticidas.

-Síntoma predominante al debut y lateralización.

-Tiempo hasta el diagnóstico y hasta la introducción de LD.

-Dosis máxima de LD y fraccionamiento de ésta en el día.

-Tiempo hasta el inicio de las fluctuaciones motoras (si ya han aparecido), y discinesias.

-Tipo de fluctuaciones y discinesias.

-Evaluación neurológica: Escalas de Hoehn y Yahr, Swab & England, UPDRS completo, seguido de UPDRS motor cada hora.

1-b) En relación con las **manifestaciones cognitivas, y alteraciones de la conducta** (evaluación neuropsicológica: los test utilizados se describen en el Anexo I).

## 2.-Bioquímicas:

Actividad antioxidante total del plasma (TAS)<sup>1</sup>, ácido úrico, colesterol, alelos de la ApoE, Hc, B12, folato, levodopa y sus metabolitos (determinaciones horarias para LD y catecolaminas, descrito previamente).

### **8.4. PLAN DE TRABAJO**

La recogida de datos se realizó durante 18 meses, contando los periodos vacacionales.

El investigador entrevistó personalmente al paciente y a su acompañante, recogiendo la historia y realizando las evaluaciones clínicas a lo largo de la mañana, mientras que el neuropsicólogo realizaba las entrevistas, por separado, al paciente y a su familiar (esposo o esposa, hijos), dedicando unas dos horas, dependiendo de la complejidad de cada caso. A primera hora se canalizaba una vía venosa periférica por la enfermera, que tras la primera extracción quedaba heparinizada para la obtención de las muestras siguientes. Antes de cada una de éstas, se extraían 2 cc de sangre, que se desechara (sangre heparinizada). Las muestras de sangre se remitieron inmediatamente al laboratorio para su procesado: 10 cc para catecolaminas (5 muestras), 10 cc para antioxidantes totales, ApoE, ácido úrico, colesterol, y otros 10 cc para Hc, folato y B12.

---

(1) La medición de la *capacidad antioxidante total* en plasma se considera una información biológicamente más útil que la medición de parámetros individuales (Ghiselli et al, 2000; Kampa et al, 2002), aunque con discrepancias (Sies et al, 2007).

## **RECOGIDA DE DATOS**

Descrito previamente en el diseño (citación de pacientes, lugar, entrevista, extracciones): se prepararon dos carpetas para cada paciente, con hojas diferentes para la historia, UPDRS completo, y una más con las cuatro evaluaciones seriadas del UPDRS motor que se realizaban durante la mañana, después de administrar la dosis de LD. La segunda carpeta contiene la historia y evaluaciones neuropsicológicas.

En el programa inicial se incluyeron además dos gráficas para rellenar el paciente con la ayuda del médico: en la primera, el paciente cuantificaba (0: off – 10: normalidad) su estado motor durante las 24 horas de un día cualquiera de la semana (horaria), anotando también la hora de las tomas de la medicación. En la segunda, el paciente cuantificaba en la misma forma su estado durante la mañana del test (9-13 horas), cada media hora, anotando la hora en que tomaba la dosis de LD, y las horas de las extracciones. La utilidad de esta evaluación es obtener la opinión del propio paciente respecto a su estado motor, y la respuesta subjetiva a la LD administrada.

## **8.5. ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS, GRUPOS DE PACIENTES Y VARIABLES CONSIDERADAS. DISCUSIÓN DEL MÉTODO.**

La administración de los fármacos se realizó con el siguiente programa:

1.-Dosis diferentes de LD de liberación rápida (estándar: 100, 200, 250 mg).

2.-LD de liberación controlada: Sinemet retard (200 mg de LD), o Sinemet Plus retard (100 mg de LD).

3.-LD de liberación rápida con inhibidor de la COMT (iCOMT: Entacapona).

4.-LD de liberación controlada con iCOMT.

Esto permitió separar los pacientes en varios grupos, para compararlos después entre sí: a) entre diferentes dosis de LD estándar (LDSt); b) entre la formulación retardada y rápida (o inmediata), y c) finalmente, con y sin el inhibidor de la COMT (Entacapona).

### **A. Comparación entre dosis aleatorias de LD estándar: 100, 200, y 250 mg**

#### DATOS GENERALES DE LOS PACIENTES

-Siguiendo este programa, se administró LD estándar –de liberación rápida, con inhibidor de la Dopa-decarboxilasa, sin iCOMT- a 15 pacientes, con las siguientes dosis: 5 pacientes reciben 100 mg, ocho 200 mg, y otros dos 250 mg.

-En primer lugar, se revisaron los datos clínicos y evolutivos de los pacientes hasta el momento del estudio, con el fin de valorar si existían diferencias llamativas entre los tres grupos: estadio de evolución (H&Y), incapacidad (Schwab & England), edad al debut y tiempo de evolución de la enfermedad, tiempo hasta la aparición de del deterioro de fin de

dosis y de las discinesias (si existen); dosis actual de LD (los que toman el fármaco) y dosis máxima recibida, y finalmente se cuantificó la situación del paciente utilizando la escala UPDRS (Anexo I), validada internacionalmente con este fin, y que consta de varios ítems (estado mental, actividades de la vida diaria, discinesias, fluctuaciones, otras complicaciones, y finalmente la subescala para cuantificar el rendimiento motor del paciente en el momento de la exploración, la primera evaluación en off de medicación, al menos 9 horas). En todos los casos, mayor puntuación significa mayor gravedad o mayor afectación de la enfermedad. Estas valoraciones son comunes a todos los grupos en que se han dividido los pacientes.

**B. Comparación entre 200 mg de LD de liberación rápida (estándar) y 200 mg de LD de liberación controlada (Sinemet retard).**

Se administraron 200 mg de Sinemet retard a 10 pacientes, y se comparan la respuesta motora y los niveles séricos de catecolaminas en las 4 horas siguientes con los 8 pacientes que habían tomado 200 mg de LD de liberación rápida, siguiendo el método descrito previamente.

**C. LD de liberación rápida con / sin inhibidor de COMT: Entacapona.**

Un tercer grupo de 7 pacientes toma 200 mg de LD estándar con 200 mg de entacapona (Comtan), que posteriormente se compara con los 8 pacientes que habían tomado LD sin entacapona, las mismas variables y el mismo método que en los grupos anteriores.

**D. 200 mg de LD de liberación controlada (LDCr: Sinemet retard) con / sin inhibidor de COMT (Entacapona: Comtan).**

Finalmente, un último grupo de 4 pacientes toma 200 mg de Entacapona junto a 200 mg de LDCr, y se realizan las mismas evaluaciones, con idéntico método, que en los grupos anteriores, realizando la comparación

de la respuesta motora y catecolaminas con los 10 pacientes que habían tomado 200 mg de LDCr sin Entacapona (se comparan también en las 2 muestras las variables clínicas descritas en los grupos anteriores).

## **EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA**

En la entrevista se recoge la existencia de manifestaciones neuropsiquiátricas, incluyendo alteraciones de la conducta (y entre éstas las conductas de adicción), y deterioro cognitivo.

Para cuantificar estas manifestaciones se han utilizado los siguientes test: Escala de demencia de Blessed, depresión de Beck, evocación categorial semántica (FAS test), test del reloj, MMSE (minimal state examination), subtest de memoria del test Barcelona, Inventario Neuropsiquiátrico (NPI): los test y su fundamento se describen exhaustivamente en el Anexo I.

## 9. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS PREVISIBLES EN EL ÁREA DE SALUD

### 1.-Generales:

-Confirmar la heterogeneidad de la enfermedad, y la existencia de distintos grupos sindrómicos, tanto por los síntomas que manifiestan, como por la mayor o menor benignidad de la evolución y respuesta terapéutica.

-Encontrar factores de riesgo clínicos y bioquímicos para las complicaciones motoras y psiquiátricas, y para la propia enfermedad (antioxidantes, ApoE, Vitamina B12, folato, Hc).

-Validar comunicaciones previas respecto a la elevación de los niveles de Hc plasmática inducidos por la levodopaterapia, y el status de los cofactores implicados en su metabolismo (B12, folato).

### 2.-Utilidad en la práctica diaria:

-Adelantar un pronóstico funcional con mayor exactitud, gracias a la identificación de grupos de pacientes que reúnan una serie de características clínicas y neuroquímicas, que permitan distinguir diferentes síndromes en la enfermedad, permitiendo así adelantar con mayor aproximación un pronóstico funcional, una mejor respuesta a levodopa o a diferentes agonistas dopaminérgicos, o el riesgo de complicaciones motoras o psiquiátricas más graves.

-Elección del fármaco más apropiado al distinguir qué pacientes van a mostrar complicaciones tempranas y más severas con la levodopaterapia. Este conocimiento permitirá ser más cuidadosos con dicho fármaco, de igual forma que adelantar una pobre respuesta a la terapia dopaminérgica puede ahorrar al paciente la tortura de un ensayo terapéutico después de otro, para ser inútiles y mal tolerados.

-Valorar la *utilidad de añadir un inhibidor de la COMT, y/o suplemen-*

*tos de B12 y folato*, si se confirma la relación entre éstas vitaminas y los niveles de Hc, y la capacidad del iCOMT pra reducirlos.

### *3.-Investigación farmacéutica:*

Comparar la respuesta clínica en las distintas formulaciones y dosis de LD, del inhibidor de la dopa-descarboxilasa asociado y si existe una diferencia significativa al añadir entacapona. Relacionar la respuesta clínica con la modificación de las catecolaminas plasmáticas.

En definitiva, validar las afirmaciones de la industria farmacéutica implicada en la elaboración y comercialización de los preparados con LD, incluso la necesidad de añadir los cofactores B12 y folato a los preparados de LD actual.

## 10. RESULTADOS

---

DESCRIPCIÓN GENERAL:

*-Datos clínicos y epidemiológicos.*

*-Evaluación neuropsicológica.*

APOLIPOPROTEINA E.

HOMOCISTEINA.

ACIDO ÚRICO, COLESTEROL, CAPACIDAD  
ANTIOXIDANTE DEL PLASMA.

RESPUESTA MOTORA Y VARIACIÓN EN LAS  
CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS TRAS LA  
ADMINISTRACIÓN DE UNA DOSIS DE LEVODOPA.

---

## RESULTADOS

### 10.1.-DESCRIPCIÓN GENERAL: datos epidemiológicos.

Se han incluido un total de 58 pacientes, de los que 24 eran hombres (41,4%), y 34 mujeres (58,6% equivalente a una relación de 1,4 : 1).

*La edad media al manifestarse la enfermedad* era de 56 años (Máx/Mín: 78/36; St D: 9,1), similar en hombres y mujeres (H: 56 / M: 55,7). Es la edad de comienzo habitual en la enfermedad.

*En el momento del estudio, la edad media* de los pacientes era de 66 años (Máx/Mín: 84/44; St D: 8,3), prácticamente idéntica en hombres y mujeres (66 – 65,8): *tabla 10.1*.

En cuanto al *tiempo de evolución de la enfermedad*, la media era de 10 años (M/m: 31/1; St D: 6,8), también idéntico en ambos sexos. El tiempo que transcurre desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico era de unos 12 meses.

<b>Tabla 10.1</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación St</b>
<b>tiempo de evolución</b>	58	10,22	6,76
<b>edad al debut</b>	58	55,83	9,09
<b>edad actual</b>	58	65,93	8,32
<b>tiempo hasta Dx (meses)</b>	57	11,91	8,95

*El contacto con pesticidas hasta la edad adulta* -al menos con cierta asiduidad- se reconoce en 17 pacientes (29,3% del total): *tabla 10.2*. No había diferencia en la edad al comienzo de los síntomas (Si: 55 / No: 56). No es de extrañar el elevado porcentaje, dado el entorno rural de procedencia de muchos de los pacientes (ver "vida rural"). Los hombres estuvieron significativamente más expuestos a los pesticidas, probablemente al realizar su trabajo habitual en el campo, mientras que la mujer se ocupaba preferentemente de labores domésticas (ver tablas): riesgo estimado para hombre/pesticidas respecto a las mujeres = 2,6 veces: *tabla 10.3*.

<b>Tabla 10.2</b>		Contacto <b>pesticidas</b>		Total
		No	Si	
Sexo	<b>hombre</b>	13	<b>11</b>	24
	<b>mujer</b>	28	6	34
Total		41	<b>17</b>	58

<b>Tabla 10.3</b> <b>Riesgo estimado</b>	Valor	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Sexo ( <b>hombre</b> / mujer)	,253	,077	,835
For cohort Pesticidas = No	,658	,441	,981
For cohort <b>Pesticidas = Si</b>	<b>2,597</b>	1,114	6,055
N of Valid Cases	58		

La mayor parte de los pacientes procedían de un medio rural, y 43 pacientes (74%) viven hasta la edad adulta en el medio rural. La enfermedad se manifiesta a una edad idéntica en los dos grupos. Dieciséis de los 43 pacientes tuvieron contacto continuado con pesticidas (37%): *tabla 10.4*. El antecedente familiar de EP era similar en los pacientes provenientes del medio rural o urbano.

<b>Tabla 10.4</b> <b>Vida rural - Pesticidas</b>		Pesticidas		Total
		No	Si	
<b>Vida rural</b>	No	14	1	15
	<b>Si</b>	27	<b>16</b>	<b>43</b>
Total		41	<b>17</b>	58

El 30% de los pacientes (20/57) tenían algún *familiar con EP*. La edad de debut no difería de forma significativa en ambos grupos (No: 54 / Si: 58).

### **10.1.2.-SITUACIÓN FUNCIONAL (datos clínicos y evolutivos).**

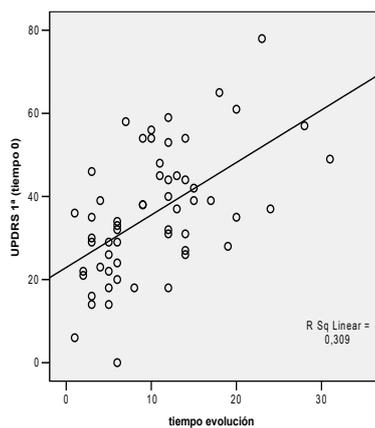
El *estadio de Hoehn y Yahr* en su situación basal ("on") era de 2,86 (M/m: 5/0, SD 1), con una puntuación de *Schwab & England* de 71 (100/20, SD 18,8).

La puntuación en la subescala motora *UPDRS* (sección III) basal media, en off, era de 36 (St D: 15), significativamente más elevada en los pacientes con

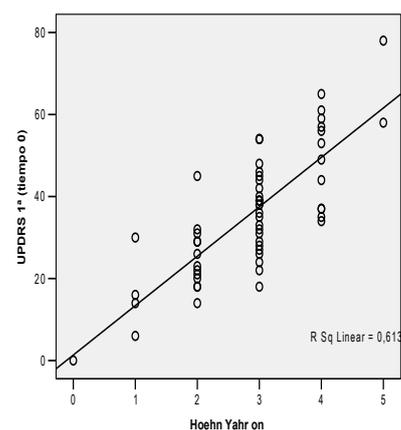
más años de evolución, o un estadio más avanzado (H&Y: ver *figuras 10.1 y 10.2 y tablas 10.5 y 10.6*), como era de esperar. En la sección de la vida diaria, la puntuación media era de 16 (St D: 7,4) y de 3,5 en el apartado mental (St D: 2,30).

<b>Tabla 10.5</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación St</b>
<b>UPDRS vida diaria on</b>	56	15,95	7,43
<b>UPDRS (mental) on</b>	56	3,55	2,30
<b>UPDRS motor off</b>	58	35,83	15,38

<b>Tabla 10.6</b>		<b>UPDRS off</b>	<b>Hoehn &amp; Yahr</b>	<b>Schwab &amp; England</b>
<b>UPDRS off</b>	Pearson Correlation	1	,783(**)	<b>-,754(**)</b>
	Sig. (2-tailed)		,000	,000
	N	58	58	58
<b>Hoehn &amp; Yahr</b>	Pearson Correlation	<b>,783(**)</b>	1	<b>-,842(**)</b>
	Sig. (2-tailed)	,000		,000
	N	58	58	58
<b>Schwab &amp; England</b>	Pearson Correlation	<b>-,754(**)</b>	<b>-,842(**)</b>	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	
	N	58	58	58



**Figura 10.1**



**Figura 10.2**

El temblor fue el síntoma más frecuente al comienzo de la enfermedad (31 pacientes: 53,4%), seguido de bradicinesia (18: 31%) y únicamente 9 presentaron rigidez como síntoma inicial. La edad no difería de forma significativa en los tres grupos (algo más jóvenes los pacientes que presentaban rigidez 52,8 / 56). La respuesta al tratamiento con LD fue similar en los tres grupos de pacientes (tabla 10.7).

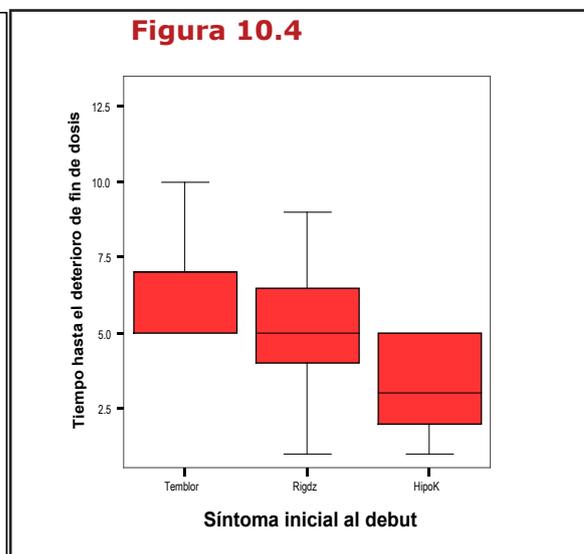
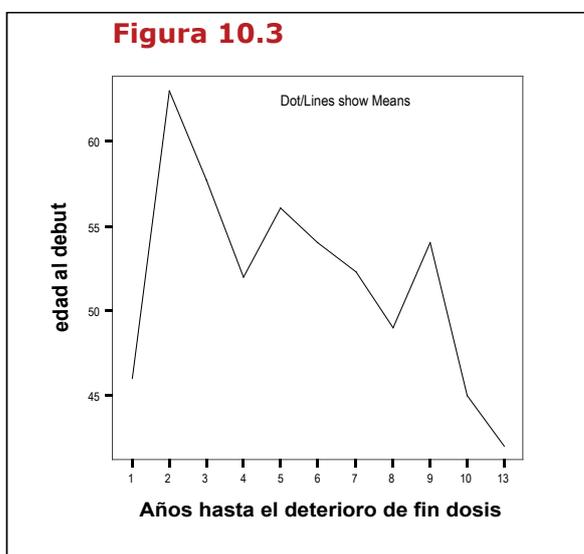
<b>Tabla 10.7</b> Respuesta LD		<b>Síntoma Debut Inicial</b>		
		<b>Temblor</b>	<b>Rigidez</b>	<b>Hipocinesia</b>
	<b>mala</b>	0	0	1
	<b>regular</b>	4	0	0
	<b>buena</b>	19	9	13

<b>Tabla 10.8</b> Sexo – Síntoma al debut		<b>Síntoma Debut Inicial</b>			Total
		Temblor	Rigidez	Hipocinesia	
<b>Sexo</b>	hombre	<b>16</b>	2	6	24
	<b>mujer</b>	15	<b>7</b>	<b>12</b>	34
Total		31	9	18	58

Existía una diferencia no significativa ( $p > 0,05$ ) en el síntoma de debut entre hombres y mujeres (tabla 10.8): en las mujeres predomina el cuadro rígido-hipocinético, mientras que en los hombres es el temblor el síntoma con que debuta la enfermedad con mayor frecuencia.

Transcurre una media de *doce meses hasta el diagnóstico*, (M/m: 36/1; St D: 9). Curiosamente, este lapso es mucho mayor en las mujeres (tabla 10.9: 14,4 / 8,2), con significado estadístico (test para muestras independientes,  $p = 0,008$ ). Dado que no hay diferencia apreciable en otras variables, excepto el síntoma con que debuta la enfermedad, cabe pensar que el temblor lleva antes al paciente al neurólogo (bradicinesia=torpeza, rigidez = artrosis; no acuden al neurólogo, les atiende el medico de cabecera u otros especialistas), o que las mujeres consultan más tarde (acuden más tarde al médico?).

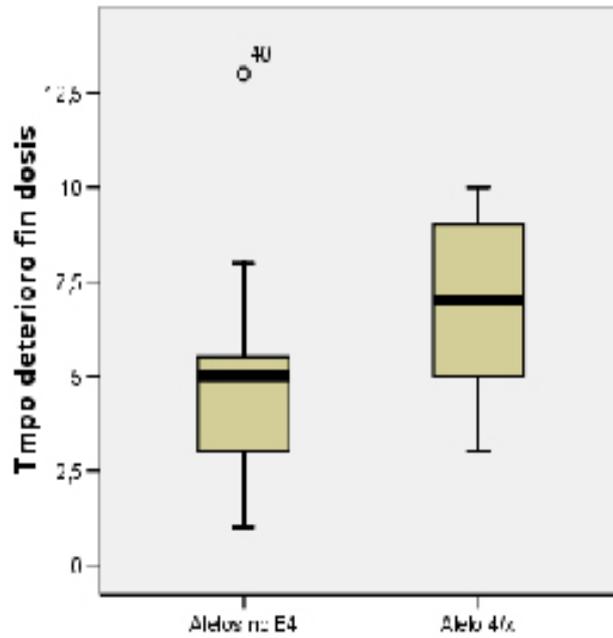
<b>tabla 10.9</b>	<b>Sexo</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>
<b>tiempo hasta Dx (meses)</b>	hombre	23	8,17
	<b>mujer</b>	34	<b>14,44</b>



Relación entre el tiempo que transcurre hasta la aparición del deterioro de fin de dosis y (1) la edad al debut (figura 10.3), (2) el síntoma de debut (figura 10.4 y tabla 10.10): esta última es significativa en el test para medias de muestras independientes, el deterioro de fin de dosis aparece antes en los pacientes que debutan con hipocinesia. La mejor evolución se observa en los pacientes que debutan con temblor.

<b>Tabla 10.10</b> ANOVA Table		Sum of Squares	df	Mean Square	F	<b>Sig.</b>
<b>Tiempo estable * Síntoma Debut</b>	Between Groups	41,541	2	20,770	3,285	<b>,049</b>
	Within Groups	221,327	35	6,324		
	Total	262,868	37			

Otra variable que se ha considerado al analizar la evolución de la enfermedad ha sido el alelo  $\epsilon 4$  de la Apolipoproteína E: como se ve en la tabla 10.11 y figura 10.5, el tiempo hasta la aparición del deterioro de fin de dosis es superior en los portadores de un alelo  $\epsilon 4$  (6,9 años respecto a 4,64 años), con  $p < 0,02$ .



**Figura 10.5**

El tiempo hasta aparición del deterioro de fin de dosis es superior en los portadores de un alelo  $\epsilon 4$ .

**Tabla 10.11**  
*Mann Whitney*

	Alelo ApoE	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	<i>p</i>
<b>Tiempo hasta el deterioro de fin dosis</b>	Alelos no $\epsilon 4$	28	<b>4,64</b>	2,599	,491	
	Alelo $\epsilon 4$	10	<b>6,90</b>	2,183	,690	<b>0,019</b>

## Discinesias

Treinta de los 45 pacientes en tratamiento con LD presentaban *discinesias* (y otro paciente más en tratamiento con pramipexol), con un tiempo medio de evolución hasta la aparición de las discinesias de 7,6 años (en un caso 15 años y en otro 1 año; St D: 3,1). Existía una relación positiva ( $p=0,007$ ) entre el tiempo que transcurre hasta la aparición de las discinesias y el tiempo hasta que aparece el deterioro de fin de dosis (*tabla 10.12*), de forma que ambas variables deben ser expresión de la progresión de la enfermedad: *no había, en cambio, relación significativa entre el tiempo que transcurre hasta el inicio del tratamiento con LD* ( $p=0,9$ ), y el tiempo hasta el desarrollo de las discinesias o aparición del deterioro de fin de dosis. Tampoco tiene relación con el síntoma de debut.

Relación de las discinesias con la situación motora:

- Pico de dosis: 20% de los pacientes
- Durante todo el tiempo On: 56,7%
- En Off: 13,3%
- Sin determinar: 10%.

<b>Tabla 10.12</b> Correlations: Spearman's rho <i>Discinesias, Wearing off, inicio LD</i>		tiempo hasta inicio tto	Tiempo inicio LD	Tiempo deterioro fin de dosis	Discinesias: tiempo (años)
<b>Tiempo hasta el inicio de tratamiento</b>	Correlation Coefficient	1,000	,450(**)	-,305	-,091
	Sig. (2-tailed)	.	,002	,066	,633
	N	57	45	37	30
<b>Tiempo hasta iniciar LD</b>	Correlation Coefficient	,450(**)	1,000	,146	-,007
	Sig. (2-tailed)	,002	.	,389	,969
	N	45	45	37	29
<b>Tiempo hasta aparecer el deterioro de fin de dosis</b>	Correlation Coefficient	-,305	,146	1,000	,489(**)
	Sig. (2-tailed)	,066	,389	.	,007
	N	37	37	38	29
<b>Tiempo hasta la aparición de discinesias</b>	Correlation Coefficient	-,091	-,007	<b>,489(**)</b>	1,000
	Sig. (2-tailed)	,633	,969	<b>,007</b>	.
	N	30	29	29	31

La edad al inicio de la enfermedad era significativamente inferior en los pacientes con discinesias. El tiempo de evolución es mayor, y el estadio evolutivo más avanzado. La dosis de LD es superior, y 21 de los 31 pacientes con discinesias toman entacapona (68%), mientras que solo lo hacen 8 de los 15 que toman LD y no han presentado discinesias (tabla 10.XIII).

**TABLA 10.13.**  
**DISCINESIAS Y SU RELACIÓN CON OTRAS VARIABLES**

<i>Mann Whitney</i>	<b>Discinesias</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Dev</b>	<b>Std. Err Mean</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Edad debut EP</b>	no	27	58,89	9,87	1,90	<b>0,018</b>
	si	31	<b>53,16</b>	7,54	1,35	
<b>tiempo evolución</b>	no	27	6,15	3,90	0,75	<b>0,000</b>
	si	31	<b>13,77</b>	6,77	1,22	
<b>Hoehn &amp; Yahr</b>	no	27	2,37	1,08	0,21	<b>0,000</b>
	si	31	<b>3,29</b>	0,69	0,12	
<b>Schwab &amp; England</b>	no	27	79,63	14,54	2,80	<b>0,001</b>
	si	31	<b>63,55</b>	19,07	3,43	
<b>Dosis LD actual</b>	no	16	298,08	336,60	66,01	<b>0,000</b>
	si	31	<b>735,81</b>	384,06	68,98	
<b>Nº dosis LD/D</b>	no	16	2,88	1,20	0,30	<b>0,006</b>
	si	30	3,97	1,13	0,21	
<b>Entacapona (dosis/D)</b>	no	8	550,00	141,42	50,00	<b>0,005</b>
	si	21	<b>771,43</b>	230,53	50,31	
<b>Tiempo hasta inicio LD</b>	no	16	29,88	28,27	7,07	0,648
	si	29	26,14	21,17	3,93	

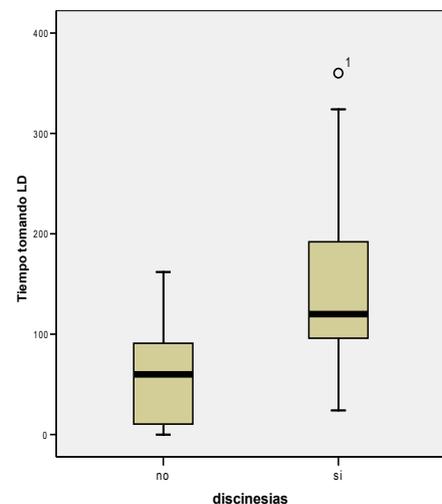
Existía una correlación negativa entre el tiempo que transcurre hasta la aparición de las discinesias y la edad al inicio de la EP (tabla 10.14): contra más tarde debuta la enfermedad, menos tiempo transcurre hasta la aparición de las discinesias, y al revés (correlación negativa, con significado: Pearson  $p=0,027$ ; rho de Separman  $p=0,020$ ), a pesar de llevar menos tiempo en tratamiento con LD (seleccionando los pacientes con discinesias, correlación edad debut/tiempo tratamiento LD: negativo  $-0,470$ ;  $p=0,008$ ).

<b>TABLA 10.14.</b> <b>Edad al debut – Tiempo hasta la aparición de las discinesias</b>		<b>edad debut</b>	<b>Discinesias: tiempo en años</b>
<b>edad debut</b>	Pearson Correlation	1	-,397(*)
	Sig. (2-tailed)		,027
	N	58	31
<b>Discinesias: tiempo en años</b>	Pearson Correlation	<b>-,397(*)</b>	1
	Sig. (2-tailed)	<b>,027</b>	
	N	<b>31</b>	31

La relación (positiva:  $p = 0,01$ ) entre el *tiempo en tratamiento con LD* y la *presencia de discinesias* es bien conocida (figura 10.6; tablas 10.15 y 10.16); todos los pacientes con discinesias seguían tratamiento con LD, excepto un varón de 62 años, que había iniciado la enfermedad 3 años antes con bradicinesia en miembros izquierdos (estadio H&Y actual de 2), antecedente familiar de EP, en tto 2 años con pramipexol y selegilina con buena respuesta y tolerancia; las discinesias eran orales y habían aparecido a los 2 años de iniciar el tratamiento.

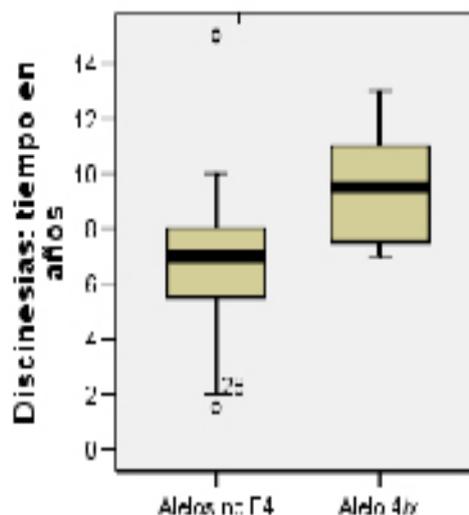
<b>Tabla 10.15</b> <b>LD - discinesias</b>		<b>Discinesias</b>		<b>Total</b>
		no	si	
<b>Toma LD</b>	No	12	1	13
	Si	15	30	45
<b>Total</b>		27	31	58

**Figura 10.6:** En el gráfico se hace evidente la relación entre el tiempo en tratamiento con LD y la aparición de las discinesias.



<b>Tabla 10.16. (Spearman)</b> <b>Discinesias y duración del tto con LD</b>		<b>Discinesias</b>	<b>Tiempo tto LD</b>
<b>discinesias: si - no</b>	Correlation Coeff	1,0	<b>,492</b>
	Sig. (2-tailed)	.	<b>,001</b>
	N	58	45
<b>Tiempo en tto con LD</b>	Correlation Coeff	,492	1,0
	Sig. (2-tailed)	,001	.
	N	45	45

Las discinesias aparecen más tarde en los portadores de un alelo e4 de la ApoE (9,5 años respecto a 6,9 años de media; Mann Whitney  $p= 0,037$ ): Figura 10.7



**Figura 10.7**

Los síntomas aparecieron de forma asimétrica en 50 de los 56 pacientes en que consta este dato (89,3%), y bilateral en 6 casos (10,7%). Entre los de inicio unilateral, en 27 (48,2%) se afectó el lado izquierdo, y en 23 (41,1%) el derecho (en 2 es desconocido): la asimetría de los síntomas motores es lo habitual, incluso es un criterio menor para el diagnóstico. La edad al debut no variaba de forma significativa en los tres grupos (uno u otro lado o bilateral).

En ocho pacientes (13,8%), la enfermedad debutó con distonía en una extremidad, con una edad similar a los que no presentaban distonía: 7 de los 8 pacientes eran mujeres (tabla 10.17), y de los ocho pacientes 5 presentaban rigidez, 2 temblor y 1 hipocinesia (tabla 10.18, figura 10.8). Estos valores, con una diferencia tan llamativa, no alcanzan significado estadístico (tablas de contingencia: *test exacto de Fisher* y  $\chi^2$ ).

<b>Tabla 10.17</b> Relación entre sexo y debut con distonía		debut con distonía		Total	$p > 0,05$	
		No	Si (%)		Fisher	$\chi^2$
Sexo	hombre	23	1 (4%)	24	$p=0,077$	$p=0,074$
	<b>mujer</b>	27	<b>7 (20%)</b>	34		
	Total	50	8	58		

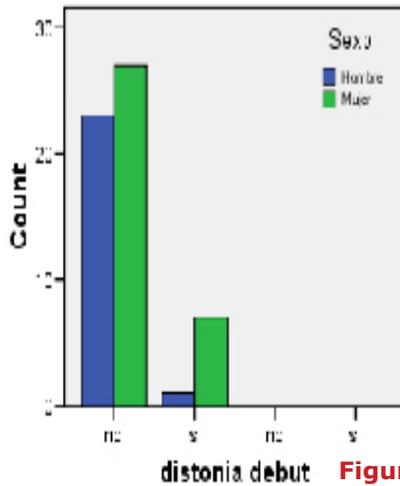


Tabla 10.18		dystonia debut	
		no	si
Síntoma Debut	temblor	29	2
	<b>rigidez</b>	4	<b>5</b>
	hipocinesia	17	1

Únicamente 3 pacientes presentaban *alteración de los reflejos posturales* al inicio de la enfermedad, siendo mayor la edad al debut en estos 3 casos (64 / 55,4), sin alcanzar significado. *Los 3 casos debutaron con hipocinesia* (relación significativa:  $p = 0,014$ ).

### ALTERACIÓN DEL SUEÑO Y SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS

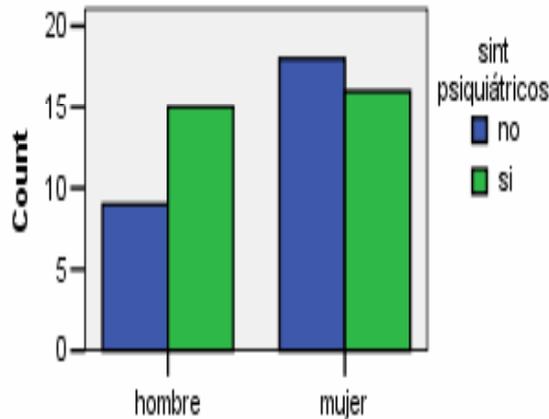
Las alteraciones del sueño fueron comunes, al igual que los síntomas psiquiátricos: Treinta y tres pacientes (56,9%) referían alteración del sueño, y 30 síntomas psiquiátricos (de los 56 en que existe constancia: 53,6%). Existe, además, una relación positiva entre ambas variables: (tabla 10.19;  $p < 0,005$ ).

Tabla 10.19 Síntomas psiquiátricos y alteración del sueño		Alteración del sueño		Total	$\chi^2$ Pearson Fisher
		no	si		
Síntomas psiquiátricos	no	17	9	26	<b>0,002</b>
	si	7	<b>23</b>	30	<b>0,003</b>
Total		24	32	56	

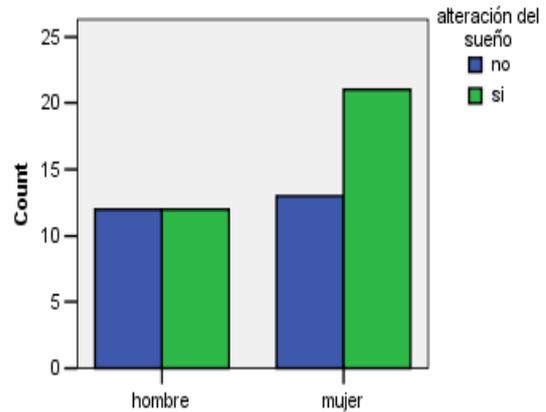
El trastorno del sueño se da más entre las mujeres, sin significado estadístico, mientras que los síntomas psiquiátricos se dan más entre los hombres, sin que tampoco alcance significado (Figuras 10.9 y 10.10).

Existe también una *relación positiva entre la presencia de alteración del sueño y el tratamiento con LD* (riesgo 2,3 para los que toman LD respecto a los no tratados,  $p = 0,005$ ). En cambio, no hay relación significativa entre el tratamiento con LD y la existencia de síntomas psiquiátricos (tablas 10.20-10.22).

**Figura 10.9**



**Figura 10.10**



		alteración del sueño		Total
		no	si	
Toma LD?	no	10	3	13
	si	15	<b>30</b>	<b>45</b>
Total		25	33	58

<b>Riesgo estimado</b>	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
<b>Odds Ratio for Toma LD? (no / si)</b>	6,667	1,593	27,896
<b>For cohort alteración del sueño = no</b>	<b>2,308</b>	1,387	3,840
<b>For cohort alteración del sueño = si</b>	,346	,126	,954

LD – alteración del sueño	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
<b>Pearson Chi-Square</b>	7,814	1	<b>,005</b>		
<b>Likelihood Ratio</b>	7,967	1	,005		
<b>Fisher's Exact Test</b>				<b>,009</b>	<b>,006</b>
<b>N of Valid Cases</b>	58				

No había diferencia significativa (pacientes con / sin alteración del sueño) en el tiempo de evolución de la enfermedad, dosis diaria de LD (en los pacientes que siguen tratamiento con LD), rapidez con que se había iniciado el tratamiento dopaminérgico, o estadios de H&Y y S&E, aunque la puntuación era ligeramente

peor en ambas escalas en los que presentan alteración del sueño (H&Y, S&E), y eran algo más jóvenes al debut, tanto hombres como mujeres (sin significado estadístico).

En cuanto a los pacientes que referían *síntomas psiquiátricos*, la edad a la que debutó la EP, el tiempo de evolución, la edad actual, la puntuación UPDRS en off, y el estadio de H&Y y S&E eran similares en los pacientes que no habían presentado síntomas psiquiátricos, al igual que la dosis diaria de LD. Tampoco alcanzaba significado la diferencia en los niveles de Hc (entre Hc > 14 y ≤ 14, o medias de Hc en ambos grupos, *tabla 10.23*), B12, folato, actividad antioxidante total o ácido úrico, ni en la distribución del alelo ε4 (*tabla 10.24*). La puntuación media en el NPI es mucho más elevada en los pacientes con síntomas psiquiátricos (*tabla 10.25*), pero únicamente alcanza significado la que existe en la escala de depresión de *Beck* (U de Mann Whitney,  $p = 0,037$ ), por la marcada dispersión de los valores en el NPI.

<b>Tabla 10.23</b>	<b>síntomas psiquiátricos</b>	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
<b>Hc</b>	<b>no</b>	26	12,177	4,0141	,7872
	<b>si</b>	30	<b>14,023</b>	5,7087	1,0423

<b>Tabla 10.24</b>		<b>Alelos ApoE</b>		Total
<b>Sint psiquiátricos * Alelos ε4</b>		<b>Alelos no ε4</b>	<b>Alelo ε4/x</b>	
<b>síntomas psiquiátricos</b>	no	19	7	26
	si	22	8	30
Total		41	15	56

<b>Tabla 10.25</b>	<b>Síntomas psiquiátricos</b>	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
<b>MEC</b>	no	23	27,17	3,563	,743
	si	21	25,14	5,082	1,109
<b>NPI</b>	no	23	21,43	16,868	3,517
	si	21	<b>36,48</b>	33,413	7,291
<b>BECK</b>	no	23	15,00	7,255	1,513
	si	20	<b>20,20</b>	7,938	1,775

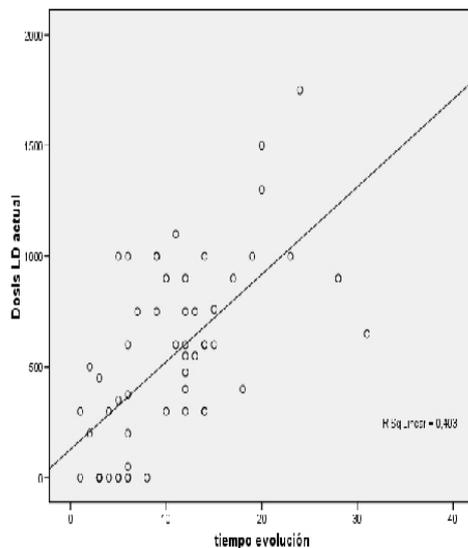
### 10.1.3. TRATAMIENTO: L-DOPA, ENTACAPONA, AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Cuarenta y cinco pacientes (77,6%) seguían tratamiento con levodopa (LD), con una dosis media de 679 mg/d (SD: 356 mg), 29 de los cuales tomaban además Entacapona (64%), siendo la dosis media de 700 mg/d.

El tiempo medio hasta la introducción de LD fue de 27,5 meses (SD: 24 meses: *tabla 10.26*), seis meses después del inicio medio de la terapia dopaminérgica (tendencia a comenzar con un agonista y reservar LD para estadios más avanzados).

**La LD se inicia 6 meses más tarde que la media del primer fármaco dopaminérgico**

<b>Tabla 10.26</b>	<b>N</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Dev</b>
<b>Tiempo hasta inicio LD</b>	45	1	96	<b>27,47</b>	23,685
<b>Tiempo hasta 1er FDP</b>	56	1	72	<b>21,00</b>	15,886



**Figura 10.11:** La dosis de LD se incrementa a medida que progresa la enfermedad, al igual que ocurre con Entacapona, de forma evidente y significativa, como era de esperar, dado el progresivo empeoramiento motor (*dosis de LD según el tiempo de evolución*).

Cuarenta y ocho pacientes (83%) tomaban un agonista dopaminérgico (sobre todo, pramipexol: 44%), seguido de cabergolina (25%) y ropirinol (17%): ver *tabla 10.28* con la descripción general de la muestra en la página siguiente.

A pesar de la recomendación clásica de iniciar el tratamiento farmacológico con agonistas, el 35,7% de los pacientes iniciaron su tratamiento con levodopa (*tabla 10.27*, en página siguiente). De hecho, fue el medicamento preferido para iniciar el tratamiento, seguido por la Selegilina (25%).

<b>Tabla 10.27: Primer fármaco utilizado</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>LD</b>	<b>20</b>	<b>35,7</b>
<b>Pramipexol</b>	10	17,9
<b>Ropirinol</b>	3	5,4
<b>Bromocriptina</b>	6	10,7
<b>Anticolinérgicos</b>	2	3,6
<b>Selegilina</b>	14	<b>25</b>
<b>Sumial</b>	1	1,8

**Tabla 10.28 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA: RESUMEN**

<b>Sexo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	<b>Síntoma Inicial</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Hombre	24	41,38	<b>Temblor</b>	31	53,45
<b>Mujer</b>	34	58,62	Rigidez	9	15,52
Total	58	100	Hipocinesia	18	31,03
<b>Antecedente Familiar</b>	20	34,48	<b>Síntomas psiquiátricos +</b>	30	51,72
Desconocido	1	1,72	Desconocido	2	3,45
<b>Vida rural</b>	43	74,14	<b>alteración del sueño</b>	33	56,90
<b>Pesticidas</b>	17	29,31	<b>Reflejos posturales</b>	3	5,17
<b>Tratamiento</b>			<b>Distonía debut</b>	8	13,79
<b>Total Agonistas</b>	48	82,76		<b>Media</b>	<b>Desv St</b>
Bromocriptina	1	2,08	<b>Tiempo de evolución</b>	10,22	6,76
Pergolida	4	8,33	<b>Hoehn &amp; Yahr</b>	2,86	1,00
Ropirinol	10	20,83	<b>Schwab &amp; England</b>	71,03	18,80
Pramipexol	21	43,75	<b>Dosis media de LD (*)</b>	679,11	356,68
Cabergolina	12	25	<b>Dosis de Entacapona (*)</b>	710,34	230,44
<b>Levodopa</b>	45	77,59	<b>Meses hasta iniciar LD</b>	27,47	23,69
Amantadina	11	18,97			
Selegilina	9	15,52			
Domperidona	11	18,97			
Entacapona	29	50			
<b>Lateralización debut</b>					
<b>Izquierda</b>	27	<b>46,55</b>			
Derecha	23	39,66			
Bilateral	6	10,34			
Desconocido	2	3,45			

La *tabla 10.28* resume los datos descritos y comentados en los puntos anteriores: merece destacar que el Pramipexol era el agonista preferido por los neurólogos, con diferencia respecto a Cabergolina y Ropirinol.

Casi uno 1/5 de los pacientes tomaba domperidona, pobablemente para evitar las náuseas inducidas por la LD.

(\*): Lógicamente, en los pacientes que toman el fármaco (LD o Entacapona).

## 10.2. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

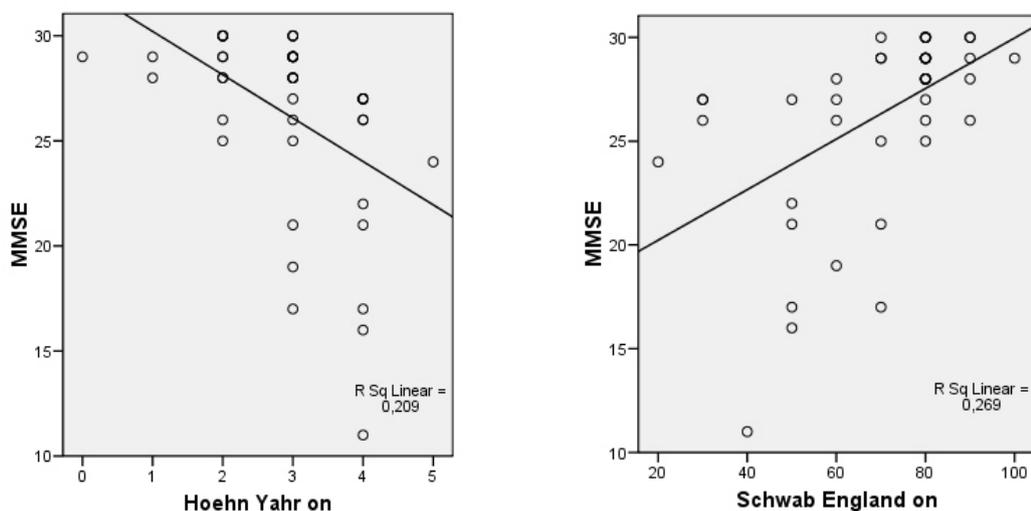
La entrevista para la valoración neuropsicológica pudo realizarse en 45 de los 58 pacientes. En el análisis posterior, se obtuvieron como conclusiones útiles para el estudio, si existía (o no): (1) deterioro cognitivo significativo (Anexo I: MMSE<24), (2) alteraciones de la conducta, y (3) específicamente, rasgos de conductas adictivas: *tabla 10.29*.

<b>Tabla 10.29: AREA COGNITIVA</b>		<b>N (%)</b>
<b>(1) Deterioro cognitivo</b>	No	36
	Si	9 (20%)
<b>(2) Alt. de la conducta</b>	No	35
	Si	10 (22,2%)
<b>(3) Conductas adictivas</b>	No	39
	<b>Si</b>	6 (13,2)

**(1)** En 9 de los pacientes (20% de los encuestados) existía un *deterioro cognitivo significativo* (media MMSE = 20, respecto a 27 en el grupo sin deterioro, y Blessed 7,4/1,8 con una  $p=0,000$  para ambos valores): en la *tabla 10.32* se expone la relación entre la afectación cognitiva y otras variables clínicas y evolutivas: edad, tiempo de evolución, estadio de la EP (H&Y y S&E), tiempo en que la enfermedad permanece estable (hasta la aparición de fluctuaciones), valores totales de la UPDRS completa, y depresión: hay diferencia muy llamativa en la escala de depresión de Beck: 16/22. También el tiempo en tratamiento con LD es más prolongado en los pacientes con deterioro cognitivo, aunque en éste caso ambas variables pueden estar condicionadas por el tiempo de evolución (toman LD los pacientes en estadios más avanzados, con mayor incapacidad y mayor tiempo de evolución, datos claramente relacionados con la afectación de funciones cognitivas). En todas las variables citadas hay una diferencia significativa entre los pacientes sin y con deterioro, excepto la puntuación en la subescala motora UPDRS en off de medicación y el tiempo que transcurre hasta

que aparecen las fluctuaciones (*tabla 10.32 en la siguiente página*); en todas las demás variables,  $p$  siempre  $<0,008$  en Mann Whitney para comparar medias en dos grupos.

En el test de regresión lineal, la puntuación en el *MMSE se relaciona con el estadio H&Y* ( $p=0,001$ ) y *UPDRS (III)* ( $p=0,019$ ). Al revisar las correlaciones parciales, la puntuación UPDRS está condicionada por el tiempo de evolución, y se pierde su relación con el MMSE. Finalmente, al hacer los gráficos de dispersión para las variables descritas, solo se obtiene una recta de regresión evidente entre el MMSE y estadio de H&Y y S&E (figuras, a continuación).



Aunque el deterioro cognitivo se da más entre los pacientes con el alelo  $\epsilon 4$  de la ApoE (*tabla 10.31*: el 33% de los pacientes con alelo  $\epsilon 4$  tienen deterioro cognitivo, respecto al 15% de los que no tienen  $\epsilon 4$ ), no alcanza significado estadístico ( $p>0,2$ ). Si tiene valor, en cambio, para la Hc, *relación significativa* para nivel  $>14$  (test exacto de Fisher, en la *tabla 10.30*,  $p=0,003$ ), con una *odds ratio* de 2,58 (1,02-6,57) para riesgo de deterioro cognitivo con nivel de Hc igual o mayor de 15  $\mu\text{mol/l}$ .

La relación entre Hc y síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos se expone extensamente en el capítulo dedicado a la homocisteína.

En la *tabla 10.32* (página siguiente) se expone un resumen de los datos comentados, relacionando diferentes datos evolutivos con la existencia (o no) de

deterioro cognitivo, y su significado estadístico.

<b>Tabla 10.30</b> Deterioro Cognitivo y Homocisteína		Homocisteína		Total	Fisher
		<=14	>14		
Deterioro cognitivo	No	31	5	36	<b>p=0,003</b>
	Si	3	6	9	
Total		34	11	45	

<b>Tabla 10.31</b> Deterioro Cognitivo y Alelo ε4		Alelo ε4		Total	Fisher
		Alelos no ε4	Alelo ε4		
Deterioro Cognitivo	No	28	8	36	<b>p&gt;0,2</b>
	Si	5	4	9	
Total		33	12	45	

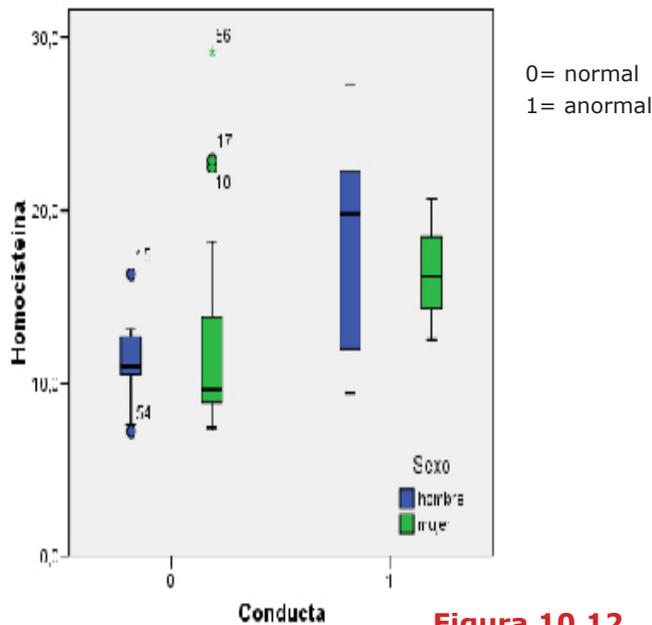
<b>Tabla 10.32</b> Mann-Whitney	Deterioro cognitivo	N	Mean	Std. Dev.	Std. Err Mean	p
Edad actual	no	36	64,58	7,933	1,322	<b>0,004</b>
	si	9	72,22	3,833	1,278	
Tiempo evolución	no	36	9,5	5,634	0,939	<b>0,003</b>
	si	9	18,22	7,678	2,559	
H&Yahr	no	36	2,67	0,894	0,149	<b>0,000</b>
	si	9	3,89	0,601	0,2	
S&England	no	36	76,39	11,748	1,958	<b>0,000</b>
	si	9	42,22	16,415	5,472	
Tiempo estable	no	24	5,38	3,104	0,634	no dif
	si	9	5,44	1,667	0,556	
UPDRS mental	no	35	2,91	1,687	0,285	<b>0,007</b>
	si	9	6	3,162	1,054	
UPDRS vida diaria	no	35	14,6	6,656	1,125	<b>0,000</b>
	si	9	25,67	4,924	1,641	
UPDRS discinesias	no	35	1,34	1,662	0,281	<b>0,008</b>
	si	9	3,78	2,108	0,703	
UPDRS fluctuac.	no	35	1,43	1,596	0,27	<b>0,002</b>
	si	9	3,44	1,333	0,444	
UPDRS motor off	no	36	34,47	15,328	2,555	0,054
	si	9	47,56	14,984	4,995	
MMSE	no	36	27,72	2,41	0,402	<b>0,005</b>
	si	9	20,44	5,747	1,916	
Blessed	no	36	1,85	1,164	0,194	<b>0,000</b>
	si	7	7,43	4,066	1,537	
BECK (Depresión)	no	36	16,36	7,99	1,332	<b>0,028</b>
	si	8	22	5,398	1,909	
Tiempo tto LD	no	27	104,19	66,854	12,866	<b>0,008</b>
	si	8	191,88	108,823	38,475	

(2) En 10 de los 45 pacientes (22%) se encontraron *alteraciones de la conducta* relevantes, alcanzando en el NPI una puntuación media total de 76,7 (muy lejos de los 17 puntos a los que llegan los 35 pacientes sin alteraciones conductuales: *tabla 10.34*). Los 10 pacientes presentaban discinesias (de un total de 26 con discinesias entre los 45 evaluados: *diferencia significativa* ( $\chi^2=9,4$ ; Fisher  $p=0,002$ ). La edad al debut de la enfermedad es similar en los dos grupos, y la diferencia en el tiempo de evolución no alcanza significado ( $p=0,054$ ); en el test de Beck la puntuación es algo más elevada, pero no alcanza significado. Ocho de los 10 pacientes tomaban AD: 5 pramipexol (de 21, pero eran los 5 que tomaban mayor dosis:  $3 \times 0,7$  mg/d), 2 cabergolina, y 1 ropirinol, y 9 LD, con una dosis media más elevada, aunque sin alcanzar significado estadístico por la gran dispersión de los valores. El resto de las variables consideradas (*tablas 10.33, y 10.34 en página siguiente*) son significativamente diferentes: edad superior, peor situación en todos los test cognitivos, estadio más avanzado y mayor incapacidad (Blessed, H&Y, S&E). Destaca la elevada cifra de Hc (nivel plasmático: *figura 10.12 en página 88*) en los pacientes con alteraciones de conducta, significativamente mayor que en el resto de los pacientes ( $p=0,006$ ), confirmado en el test de Fisher:  $p=0,007$  para  $\chi^2=8,8$  (tabla conducta\*Hc>14). Aunque no alcanza significado (Fisher  $p=0,07$ ), debe destacarse la mayor prevalencia de alteraciones de la conducta en los hombres (*figura 10.12*).

Existe una correlación significativa NPI/dosis LD-tiempo evolución-nivel Hc-H&Y (Pearson,  $p<0,013$  en todos los casos, sobre todo Hc y H&Y:  $r=0,44$ ).

<b>Tabla 10.33</b>	<b>Conducta</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Dev</b>	<b>Std. Err Mean</b>	<b>Mann Whitney</b>
<b>Edad debut</b>	Normal	35	54,97	9,196	1,554	-
	Anormal	10	55,00	6,633	2,098	
<b>Homocisteina</b>	Normal	35	12,009	4,7841	,8087	<b><math>p= 0,006</math></b>
	Anormal	10	<b>17,440</b>	5,9206	1,8723	
<b>Folato</b>	Normal	29	14,028	3,2991	,6126	-
	Anormal	10	12,260	4,4724	1,4143	
<b>B12</b>	Normal	34	421,47	155,919	26,740	-
	Anormal	10	364,60	135,427	42,826	
<b>Tiempo evolución</b>	Normal	35	9,83	5,649	,955	0,054
	Anormal	10	<b>16,20</b>	9,004	2,847	

<b>Tabla 10.34</b> <b>Alteración de la conducta</b>		<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>p</b>
<b>edad actual</b>	No	35	64,69	8,047	<b>0,017</b>
	Si	10	71,10	4,932	
<b>T evolución</b>	No	35	9,83	5,649	0,054
	Si	10	16,20	9,004	
<b>H&amp;Y</b>	No	35	2,69	,900	<b>0,002</b>
	Si	10	3,70	,823	
<b>Sch&amp;England</b>	No	35	76,00	11,931	<b>0,000</b>
	Si	10	47,00	21,108	
<b>Dosis LD actual</b>	No	35	466,71	424,591	0,053
	Si	10	750,00	422,953	
<b>UPDRS (mental)</b>	No	34	2,88	1,701	<b>0,006</b>
	Si	10	5,80	3,048	
<b>UPDRS vida diaria</b>	No	34	14,85	6,765	<b>0,001</b>
	Si	10	23,70	7,166	
<b>UPDRS (disk)</b>	No	34	1,32	1,701	<b>0,002</b>
	Si	10	3,60	2,011	
<b>UPDRS (fluct)</b>	No	34	1,38	1,477	<b>0,002</b>
	Si	10	3,40	1,713	
<b>UPDRS motor off</b>	No	35	34,86	15,145	0,191
	Si	10	44,90	17,220	
<b>Blessed</b>	No	35	1,83	1,144	<b>0,000</b>
	Si	8	6,81	4,191	
<b>MMSE</b>	No	35	27,37	3,030	<b>0,004</b>
	Si	10	22,40	6,186	
<b>NPI</b>	No	35	17,06	11,414	<b>0,000</b>
	Si	10	76,70	22,804	
<b>Test del Reloj</b>	No	32	8,23	2,289	<b>0,008</b>
	Si	10	5,20	3,120	
<b>FAS</b>	No	35	15,63	5,616	<b>0,010</b>
	Si	10	10,40	4,427	
<b>TBMiE</b>	No	35	10,57	3,310	<b>0,020</b>
	Si	10	7,10	4,358	
<b>TBMiP</b>	No	35	13,80	3,802	<b>0,012</b>
	Si	10	9,80	4,590	
<b>TBMdE</b>	No	35	9,11	4,114	<b>0,011</b>
	Si	10	5,30	3,622	
<b>TBMdP</b>	No	35	12,43	4,584	<b>0,007</b>
	Si	10	7,30	4,945	



**Figura 10.12**

**(3)** Unicamente 6 de los 45 pacientes (13,3%) a los que se realizó la evaluación neuropsicológica mostraban conductas de adicción, siendo todos hombres (*Fisher*  $p=0,005$ ): de las variables citadas previamente (la mayor parte se expresan en la *tabla 10.35*, en la *página siguiente*) solamente alcanzan significado las escalas de Blessed y S&E (mayor incapacidad funcional en éstos pacientes), la puntuación en el NPI (diferencia muy llamativa: 86/21) y en las subescalas de la UPDRS para discinesias y fluctuaciones. No había diferencia significativa en la dosis LD y entacapona, tiempo estable, edad al debut, escala de depresión de Beck, memoria inmediata o diferida, UPDRS motor en off y resto de los test cognitivos (FAS, MMSE, reloj): las puntuaciones son siempre peores en los pacientes con conductas adictivas, pero el escaso número de casos, y la desviación típica y su error medio restan significado a las diferencias (no alcanzan significado estadístico). Tampoco existe relación entre tomar LD y conductas de adicción (test de Fisher,  $p=0,6$ ), en cambio, los 6 tomaban AD (3 pramipexol, 2 cabergolina y 1 ropirinol): no alcanza significado en el test de Fisher. De los 6 pacientes con conductas de adicción, 4 (66%) tenían un nivel de Hc > 14 (*tabla 10.36*: en el test de Fisher,  $p=0,025$  con  $\chi^2=6,7$  y OR 9,1). No hay diferencia en la distribución de los alelos de la ApoE.

**Tabla 10.35: Variables clínicas relacionadas con conductas de adicción.**

<b>Tabla 10.35</b>	<b>Adicción</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Mann Whitney</b>
<b>edad actual</b>	No	39	65,51	8,117	-
	Si	6	70,00	5,138	
<b>T evolución</b>	No	39	10,51	5,986	-
	Si	6	<b>16,00</b>	11,063	
<b>H &amp; Yahr</b>	No	39	2,82	,970	-
	Si	6	3,50	,837	
<b>Sch &amp; Eng</b>	No	39	72,56	16,013	<b>0,041</b>
	Si	6	<b>50,00</b>	24,495	
<b>UPDRS mental</b>	No	38	3,21	2,082	-
	Si	6	<b>5,67</b>	3,266	
<b>UPDRS vida diaria</b>	No	38	16,13	7,556	-
	Si	6	21,50	7,944	
<b>UPDRS discinesias</b>	No	38	1,55	1,826	<b>0,027</b>
	Si	6	<b>3,67</b>	2,251	
<b>UPDRS fluctuac</b>	No	38	1,58	1,553	<b>0,033</b>
	Si	6	<b>3,50</b>	2,074	
<b>UPDRS off</b>	No	39	36,28	15,955	-
	Si	6	42,33	16,657	
<b>Blessed</b>	No	39	2,35	2,177	<b>0,021</b>
	Si	4	<b>6,75</b>	5,123	
<b>MMSE</b>	No	39	26,38	4,387	-
	Si	6	25,50	4,764	
<b>NPI</b>	No	39	21,67	18,880	<b>0,000</b>
	Si	6	<b>86,50</b>	16,586	
<b>Reloj</b>	No	36	7,71	2,690	-
	Si	6	6,33	3,386	
<b>FAS</b>	No	39	14,90	5,839	-
	Si	6	<b>11,67</b>	4,719	

<b>Tabla 10.36</b> <b>Homocisteina y Adicción</b>		<b>Adicción</b>		<b>Total</b>	<b>Fisher</b>
		<b>No</b>	<b>Si</b>		
<b>Homocisteina</b>	<b>hasta 14</b>	32	2	34	<b>p= 0,025</b>
	<b>&gt;14</b>	7	<b>4</b>	<b>11</b>	
<b>Total</b>		39	6	45	

### Relación entre alteraciones de la conducta, adicción y deterioro cognitivo.

Las conclusiones de la evaluación neuropsicológica respecto a la existencia o no de deterioro cognitivo, alteraciones de la conducta y conductas específicamente adictivas, han permitido relacionar las 3 variables entre sí, obteniendo unos resultados perfectamente congruentes: de los 10 pacientes (22% de los 45 encuestados) que presentaban alteraciones de la conducta, 6 mostraban conductas de adicción (los 6 que la presentaban de los 45 encuestados, es decir todos: *ver estadísticos en tabla 10.37:  $\chi^2=24,2$ ;  $r=0,7$* ).

<b>Tabla 10.37</b> Alt. conducta y Adicción		Adicción		Total	Spearman Pearson Fisher
		No	Si		
Conducta	No	35	0	35	<b><i>p=0,000</i></b>
	Si	4	<b>6</b>	<b>10</b>	
Total		39	6	45	

También existe relación entre el deterioro cognitivo y las conductas de adicción: estaban presentes en 4 de los 9 pacientes con deterioro cognitivo, y únicamente en 2 de los 36 sin deterioro ( $\chi^2=9,4$  y  $r=0,46$ ; *tabla 10.38*).

<b>Tabla 10.38</b> Deterioro cognitivo y Adicción		Adicción		Total	Spearman Pearson Fisher
		No	Si		
Deterioro cognitivo	No	34	2	36	<b><i>p=0,01</i></b>
	Si	5	<b>4</b>	<b>9</b>	
Total		39	6	45	

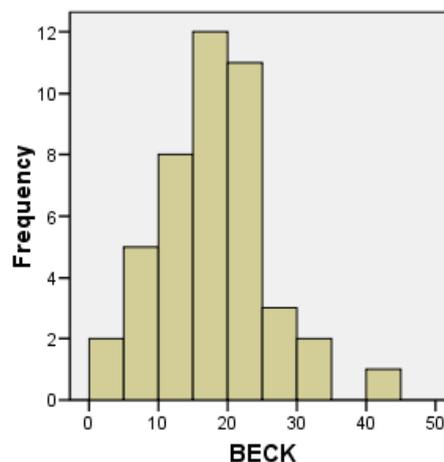
Finalmente, aplicando la misma tabla para explorar la relación entre deterioro cognitivo y alteración de la conducta, volvemos a encontrar una clara dependencia entre ambas: 8 de los 9 pacientes con deterioro cognitivo presentaban alteraciones de la conducta (*tabla 10.39*); el riesgo de presentar alteraciones de conducta es 8 veces mayor en los pacientes con deterioro cognitivo ( $RR= 8,5$ ), con una  $p=0,000$  para los 3 test (*r de Pearson de 0,8* con el mismo valor de correlación de Spearman, y en ambos casos  $p=0,000$ , al igual que el test exacto de Fisher con  $\chi^2$  de 29).

<b>Tabla 10.39 Deterioro cognitivo y alteración de la conducta</b>					
		Alteración de la conducta		Total	Spearman Pearson Fisher
		No	Si		
Deterioro cognitivo	No	34	2	36	<b><math>p=0,000</math></b>
	Si	1	<b>8</b>	<b>9</b>	
Total		35	10	45	

### Depresión

La mitad de los pacientes supera los 18 puntos en la escala de Beck (*figura 10.13a*), significativo para depresión, siendo más elevada en las mujeres (19,5/14,7 con  $p=0,049$ ); 24 de los 44 pacientes que completaron el test tenían además alteración del sueño (*tablas 10.40, y 10.41 en página siguiente*: puntuación más elevada con  $p=0,023$ ).

**Figura 10.13a:** Distribución de la puntuación en la escala de Beck en la muestra. Hay una diferencia significativa entre hombres y mujeres (en los demás test, no): la media en mujeres es 19,4 y en hombres 14,7 ( $p=0,049$ )



<b>Tabla 10.40</b> Pearson Correlations		Tiempo tto LD	BECK	edad actual	tiempo evolución
Tiempo tto LD	Correlation	1,000	,215	,325*	,907**
	Sig.		,162	,013	,000
	N	58	44	58	58
BECK	Correlation	,215	1,000	-,013	,252
	Sig.	,162		,933	,099
	N	44	44	44	44
edad actual	Correlation	,325*	-,013	1,000	,296*
	Sig.	,013	,933		,024
	N	58	44	58	58
tiempo evolución	Correlation	,907**	,252	,296*	1,000
	Sig.	,000	,099	,024	
	N	58	44	58	58

<b>Tabla 10.41</b>	<b>alteración del sueño</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Std. Error Mean</b>
<b>BECK</b>	no	20	14,95	8,401	1,879
	si	24	19,42	6,877	1,404
<b>edad actual</b>	no	25	67,76	7,126	1,425
	si	33	64,55	8,972	1,562
<b>tiempo evolución</b>	no	25	10,32	7,296	1,459
	si	33	10,15	6,447	1,122
<b>Hoehn Yahr on</b>	no	25	2,64	1,075	,215
	si	33	3,03	,918	,160
<b>Schwab England on</b>	no	25	74,00	18,708	3,742
	si	33	68,79	18,834	3,279
<b>Dosis LD actual</b>	no	25	444,40	485,748	97,150
	si	32	607,81	356,022	62,936

**Para resumir los resultados de las pruebas neuropsicológicas,** se expone el resultado global y una tabla al final de la sección con las puntuaciones medias y su desviación típica (*tabla 10.42a, al final del capítulo*):

*-BECK (depresión):* La puntuación media de los 44 pacientes a los que se realiza la evaluación es de **17,4** (2-41; *St 7,8: figura 10.13a*), y el 50% tiene una puntuación superior a 18. Es independiente de la edad, tiempo de evolución, UPDRS (III) en off, estadio H&Y, y test del reloj ( $p>0,05$ ). Sí hay relación con NPI, S&E, MMSE, FAS y Blessed (limitación funcional, incapacidad, manifestaciones neuropsiquiátricas, funciones ejecutivas,  $p<0,05$ ). En la regresión múltiple, la mayor significación se obtiene con el MMSE (*coef -1,101;  $p=0,000$ ;  $R^2=0,321$* ).

-En el *MMSE*, 8 pacientes (18% de los 45) tienen una puntuación igual o inferior a **22**, y el 20%  $<25$ , siendo la media de 26 (11-30, *St 4,4*). Se relaciona con todos los cognitivos; además, con H&Y, S&E y tiempo evolución. No con la edad actual.

*-Reloj (visoespacial y funciones ejecutivas):* Puntuación media 7,51 aunque el 31% tiene una puntuación igual o inferior a 6 (cifra inferior al punto de corte en 13 de 42 pacientes). Relación con todos los test cognitivos (no Beck), edad, Blessed, S&E y tiempo de evolución. *No se relaciona H&Y ni edad al debut.*

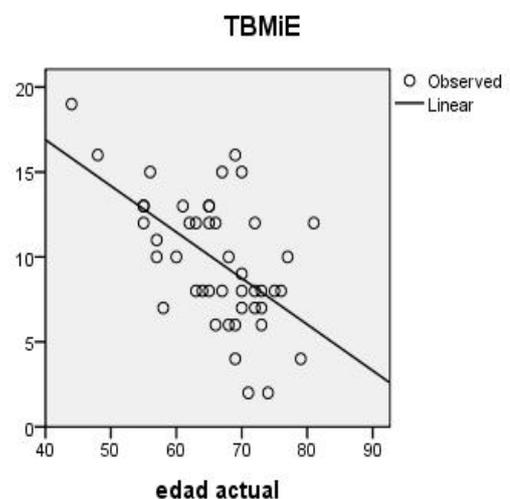
-FAS (*fluencia verbal: lenguaje y funciones ejecutivas*), la puntuación media es de **14** (por debajo del punto de corte: 15), de forma que casi el 60% (26 de 45) tiene una puntuación inferior a 15. Se relaciona con todos los test cognitivos y S&E; además, con la edad actual y tiempo de evolución. *No se relaciona con estadio H&Y.*

-NPI (*manifestaciones neuropsiquiátricas*), puntuación total superior a 24 en el 40% de los 45 pacientes a los que se realiza el test (2-106; *media=30; StD=29*). Relacionado con todos los test cognitivos, tiempo de evolución, S&E. *No con H&Y, ni edad actual.*

-Escala de demencia de Blessed: Media de **2,7** con un 25% que alcanza una puntuación igual o superior a 4 (punto de corte). Relacionado con todos los test cognitivos, edad actual, tiempo de evolución, S&E y H&Y. No con la edad al inicio de la EP.

-La puntuación media en los test de memoria (TBMI) fue similar para la memoria inmediata y diferida (TBMiE 9,8/ TBMdE 8,3) y también tras facilitación. *La puntuación es igual o inferior a 6 en 13 de 42 pacientes (31%).* Existe una correlación significativa con todos los test cognitivos (no con el de Beck), con la edad, Blessed, S&E y tiempo de evolución. En el test de regresión múltiple, la única variable predictora con significado es la *edad actual* ( $p=0,001$ , *tabla 10.42b, figura 10.13b*). *No se relaciona con H&Y, UPDRS (III) en off, ni con la edad al debut.*

**Figura 10.13b:** Modificación de la puntuación en el TBMiE (memoria inmediata), según la edad.



<b>Tabla 10.42a</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Dev</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>TEST</b>					
<b>Blessed</b>	43	2,76	2,800	0	14
<b>MEC</b>	45	26,27	4,392	11	30
<b>NPI (total)</b>	45	30,31	28,911	2	106
<b>Reloj</b>	42	7,51	2,795	2	10
<b>FAS</b>	45	14,47	5,763	4	34
<b>TBMiE</b>	45	9,80	3,805	2	19
<b>TBMiP</b>	45	12,91	4,279	3	22
<b>TBMdE</b>	45	8,27	4,282	0	18
<b>TBMdP</b>	45	11,29	5,088	0	21
<b>BECK</b>	44	17,39	7,845	2	41

<b>Regression: Coefficients(a)</b>					
<b>Tabla 10.42b</b>	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients		
	B	Std. Error	Beta	t	Sig.
(Constant)	25,413	5,596		4,541	<b>,000</b>
<b>edad actual</b>	-,206	,060	-,438	-3,464	,001
tiempo evolución	-,100	,101	-,178	-,984	,331
Schwab & England on	,003	,044	,014	,068	,946
Blessed	-,368	,206	-,278	-1,785	,082
<b>a. Dependent Variable: TBMiE</b>					

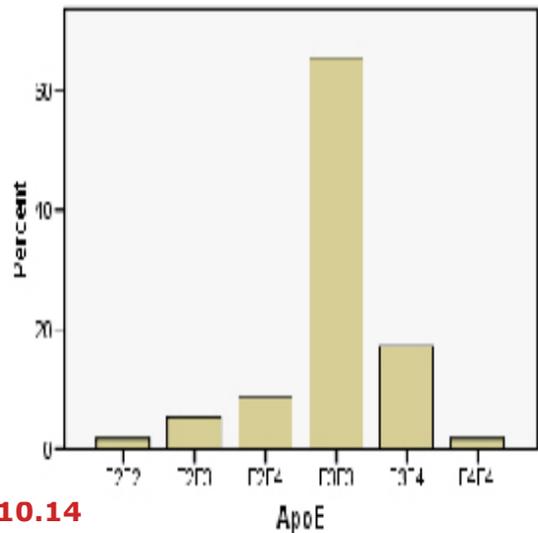
**Resumen:** Las manifestaciones neuropsiquiátricas (Beck y NPI) y disejektivitas (FAS) dominan la clínica cognitiva en los enfermos de Parkinson.

### 10.3. ALELOS DE LA APOLIPOPROTEINA E

La distribución de los distintos alelos entre los pacientes se expresa en el primero de los gráficos (*fig 10.14*), y en la *tabla 10.43*: el alelo  $\epsilon 3$  era el más representado (el 65% son  $\epsilon 3\epsilon 3$  y el 17%  $\epsilon 3\epsilon 4$ ); la edad al comienzo de la enfermedad no se relaciona con los alelos de la APOE.

**Tabla 10.43**

ApoE	Frequency	Percent
$\epsilon 2\epsilon 2$	1	1,7
$\epsilon 2\epsilon 3$	3	5,2
$\epsilon 2\epsilon 4$	5	8,6
$\epsilon 3\epsilon 3$	38	65,5
$\epsilon 3\epsilon 4$	10	17,2
$\epsilon 4\epsilon 4$	1	1,7



**Fig. 10.14**

Nueve de los 45 pacientes a los que se realiza la evaluación neuropsicológica tienen deterioro cognitivo, y cuatro de éstos eran portadores de al menos un alelo  $\epsilon 4$ , al igual que 8 de los 36 que no tenían deterioro (*tabla 10.44*; *sin significado: test exacto de Fisher  $p=0,2$* ).

<b>Tabla 10.44</b> <b>Alelo <math>\epsilon 4</math> * Deterioro Cognitivo</b>		<b>Deterioro Cognitivo</b>	
		<b>no</b>	<b>si</b>
<b>Alelo E4</b>	Alelos no $\epsilon 4$	28	5
	Alelo $\epsilon 4/\epsilon X$	8	4
<b>Total</b>		36	9

No había relación significativa entre la presencia de alelos  $\epsilon 4$  y alteraciones de la conducta o conductas de adicción (test exacto de Fisher, corrección de Yates, en tablas 2\*2 para variables cualitativas ).

Tampoco ser portador de un alelo  $\epsilon 2$  implicaba un riesgo significativamente diferente (ni para el deterioro cognitivo), aunque la puntuación en el NPI era claramente inferior (31,9 / 21,3; StD 29;  $p=0,4$ ): por la gran dispersión de los valores. También el tiempo de evolución era inferior en los pacientes con un alelo  $\epsilon 2$  (7 respecto a 10 años), y la dosis media de LD inferior (230 respecto a 600).

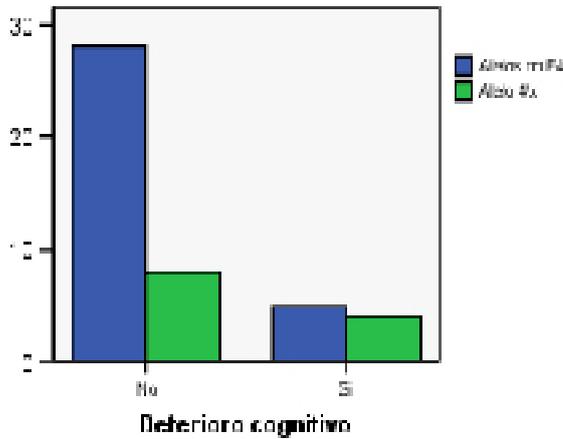
La puntuación media en las pruebas neuropsicológicas no difería al agrupar los alelos en grupos:  $\epsilon 2$  / no  $\epsilon 2$ , y  $\epsilon 4$  / no  $\epsilon 4$ , y compararlos en el test de Mann-Whitney para medias de muestras independientes (Beck, Blessed, NPI, MMSE, TBM, FAS y reloj).

Ya se ha comentado previamente la relación entre el alelo  $\epsilon 4$  y el tiempo hasta la aparición del deterioro de fin de dosis y de las discinesias: en este caso, ser portador de un alelo  $\epsilon 4$  implicaba una mejor evolución motora (respecto a no tener un  $\epsilon 4$ ), al menos en lo referente al tiempo hasta la aparición de las fluctuaciones y complicaciones motoras (ver discinesias, en la descripción). El debut con distonía, o la respuesta a la LD, no difería significativamente entre los portadores de alelos  $\epsilon 2/\epsilon 4$ .

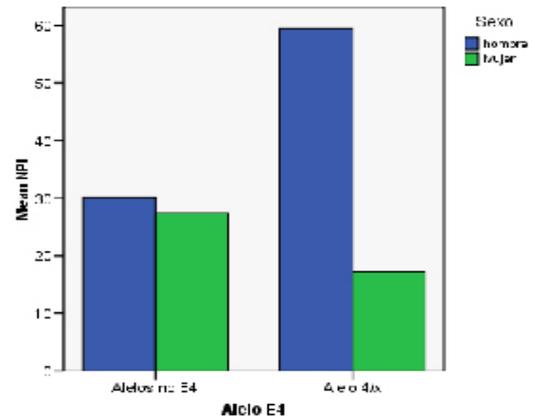
En los gráficos de barras de la página siguiente, se aprecia, a la izquierda (*Fig. 10.15*), la mayor representación de pacientes sin un alelo  $\epsilon 4$  entre los que no tenían deterioro cognitivo, y a la derecha (*Fig. 10.16*) una llamativa diferencia en la puntuación en la escala NPI entre hombres y mujeres portadores de un alelo  $\epsilon 4$  (hombres mayor puntuación, pero la diferencia no es significativa): *tabla 10.45,  $p>0,05$* .

En los pacientes con un alelo  $\epsilon 2$  no se da esta curiosa diferencia entre hombres y mujeres (los hombres rinden mejor en algunas pruebas y las mujeres en otras, sin que en ningún caso la diferencia alcance significado).

**Fig. 10.15: deterioro cognitivo / ε4**



**Fig. 10.16: puntuación NPI / Alelo ε4**



**Tabla 10.45**

**Pacientes con un alelo ε4:** Peor puntuación en los test neuropsicológicos en hombres, sin alcanzar significado (*M-Whitney*  $p > 0,07$ )

	Sexo	N	Mean	Std. Dev	Std. Error Mean
<b>Blessed</b>	hombre	4	<b>7,13</b>	7,146	3,573
	Mujer	7	1,64	1,676	,634
<b>MEC</b>	hombre	5	<b>23,80</b>	6,760	3,023
	Mujer	7	26,71	4,348	1,643
<b>NPI</b>	hombre	5	<b>59,40</b>	<b>45,616</b>	20,400
	Mujer	7	17,29	15,756	5,955
<b>Reloj</b>	hombre	5	<b>4,60</b>	3,130	1,400
	Mujer	7	7,71	3,352	1,267
<b>FAS</b>	hombre	5	<b>9,00</b>	3,464	1,549
	Mujer	7	14,14	4,018	1,519
<b>TBMiE</b>	hombre	5	7,40	5,683	2,542
	Mujer	7	9,86	2,911	1,100
<b>TBMiP</b>	hombre	5	<b>8,20</b>	4,324	1,934
	Mujer	7	13,00	3,651	1,380
<b>TBMdE</b>	hombre	5	6,60	6,693	2,993
	Mujer	7	8,29	3,094	1,169
<b>TBMdP</b>	hombre	5	8,60	7,861	3,516
	Mujer	7	11,29	3,904	1,475
<b>BECK</b>	hombre	4	16,75	6,292	3,146
	Mujer	7	17,14	8,474	3,203
<b>edad actual</b>	hombre	6	67,50	7,176	2,930
	Mujer	10	66,40	6,150	1,945
<b>T evolución</b>	hombre	6	10,83	6,210	2,535
	Mujer	10	10,70	5,376	1,700
<b>H&amp;Y</b>	hombre	6	2,83	1,602	,654
	Mujer	10	3,00	1,054	,333
<b>Sch&amp;E</b>	hombre	6	66,67	27,325	11,155
	Mujer	10	67,00	17,670	5,588

No hay diferencia entre los pacientes  $\epsilon 3\epsilon 3$  (30 de los 45 evaluados) y el resto. Seis de los 16 pacientes con un alelo  $\epsilon 4$  eran hombres, realizándose la evaluación neuropsicológica en 12 de los 16 pacientes (en algún test solo constan 11 pacientes): no había diferencia en variables evolutivas generales (los 4 últimos ítems), sorprendiendo la peor puntuación en prácticamente todos los test entre los hombres (excepto Beck para la depresión), aunque sin alcanzar significado por la pequeña muestra y la dispersión de los valores. En los pacientes con un alelo  $\epsilon 2$  no se da esta curiosa diferencia entre hombres y mujeres (los hombres rinden mejor en algunas pruebas y las mujeres en otras, sin que en ningún caso la diferencia alcance significado).

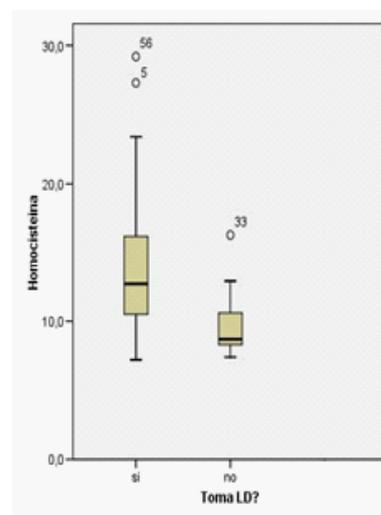
No hay diferencia entre los pacientes  $\epsilon 3\epsilon 3$  (30 de los 45 evaluados) y el resto.

## 10.4. HOMOCISTEINA, B12 Y FOLATO

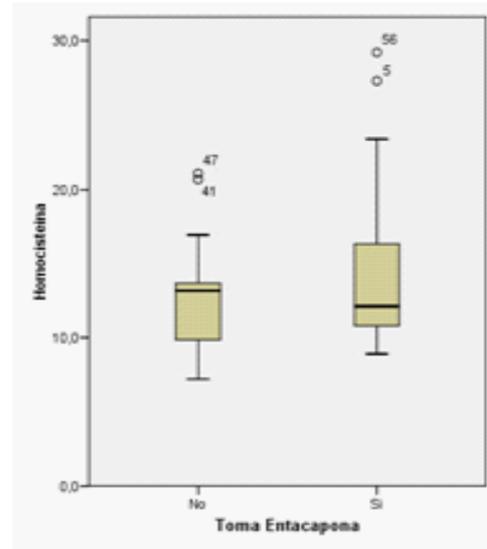
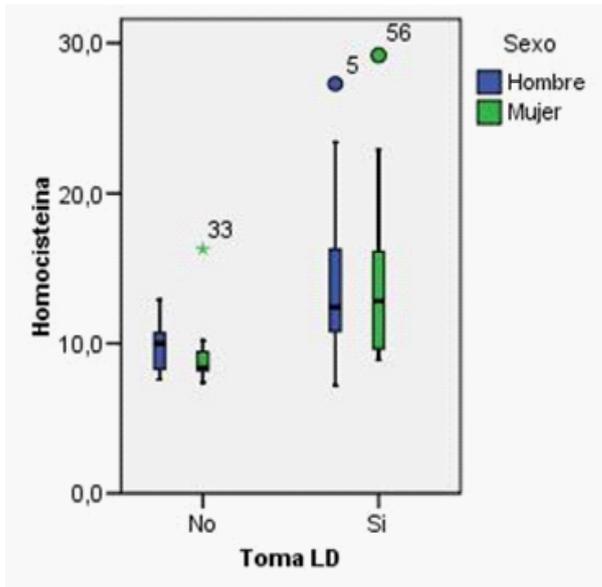
Consideramos que el interés del estudio era no solo confirmar la elevación de los niveles de Hc en los pacientes tratados con LD, y si tal elevación estaba relacionada con los niveles de B12 y folato (y si el tratamiento con entacapona podía revertir estos cambios), sino sobre todo en investigar la influencia que dichas variables bioquímicas podían tener sobre los datos clínicos descritos: evolución de la enfermedad y específicamente de la afectación cognitiva y conductas patológicas, de forma que en el análisis que se expresa a continuación los resultados se exponen progresivamente:

El nivel de Hc (*Tabla 10.46, Fig.10.17*) aparece más elevado en los pacientes tratados con LD (14  $\mu\text{mol/l}$  respecto a 9,7  $\mu\text{mol}$ ;  $p=0,001$ ), junto a unos niveles más bajos de folato y B12 (respectivamente 14/17,9 y 390/416, con  $p=0,011$  para el folato; la diferencia en los valores de B12 no alcanza significación). Esta elevación no se relacionaba, en cambio, con la dosis de LD ni el tiempo en tratamiento con el fármaco. No había una diferencia significativa entre hombres y mujeres (*Figura 10.18*). El tratamiento con entacapona (29 de los 45 pacientes que toman LD) tampoco modificó significativamente ninguna de las variables comentadas (*Figura 10.19*).

<b>TABLA 10.46</b>	<b>Toma LD?</b>			
	<b>No</b>		<b>Si</b>	
	<b>hombre</b>	<b>mujer</b>	<b>hombre</b>	<b>mujer</b>
	Mean	Mean	Mean	Mean
<b>Folato</b>	15,2	15,5	13,5	12,8
<b>B12</b>	429	406	392	388
<b>Hc</b>	9,9	9,6	14,1	13,9



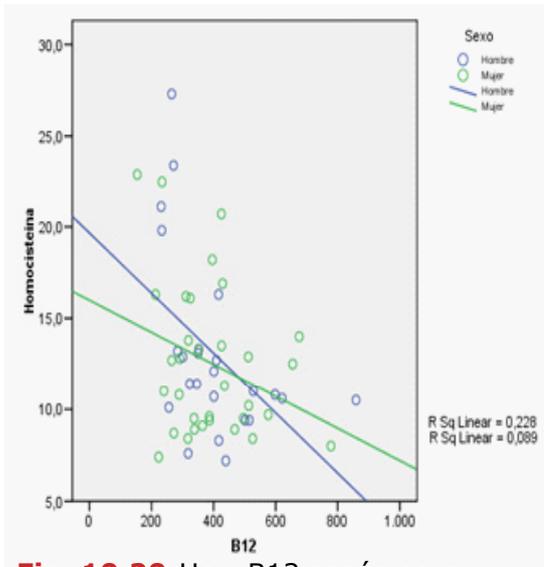
**Fig. 10.17**



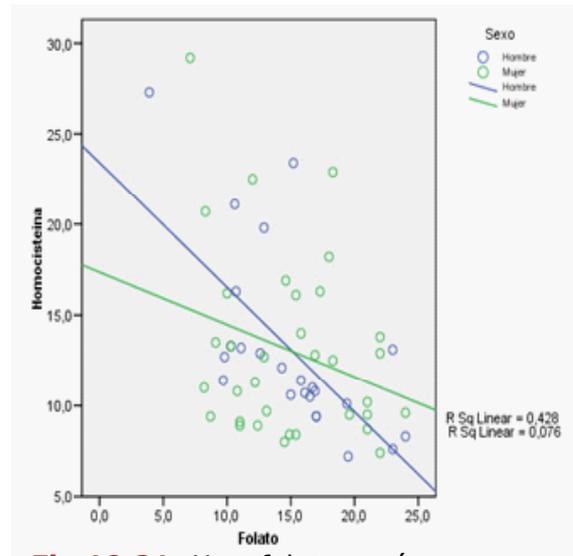
**Fig 10.18** (IZQUIERDA): nivel de Hc según tratamiento con LD y sexo.

**Fig 10.19** (DERECHA): nivel de Hc según tratamiento con entacapona (en los pacientes que toman LD).

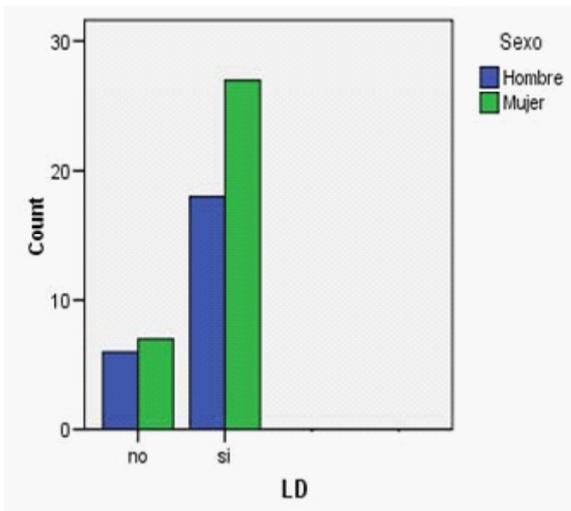
Cuando se analizaron los 58 pacientes, existía una correlación significativa entre los niveles de Hc y los niveles de B12 (*Fig 10.20: corr -0,379 con  $p=0,004$* ) y sobre todo con los de folato (*Fig 10.21: corr -0,432 con  $p=0,001$* ): esta relación es mucho más estrecha en los hombres (*Fig 10.20 y 10.21 : corr -0,654 con  $p=0,001$  para folato y -0,478 con  $p=0,018$  para la B12; si se aplica la rho de Spearman aún es más significativa*), careciendo de significado en las mujeres (*corr en torno a -0,270 para ambas vitaminas y Hc con  $p>0,09$* ). La distribución del tratamiento con LD entre hombres y mujeres no justifica estas diferencias (*Fig 10.22*). La Hc también se correlaciona significativamente con el estadio y gravedad de la enfermedad (H&Yahr: *corr 0,436 con  $p=0,001$* ; S&England: *corr -0,515 con  $p=0,000$* ; UPDRS III: *corr 0,455 con  $p=0,000$* ), al igual que con la puntuación en la subescala del estado mental de la UPDRS (*corr 0,413 con  $p=0,002$* ), y con el tiempo de evolución (*corr 0,353 con  $p=0,007$* ), pero no con la edad.



**Fig. 10.20:** Hc y B12 según sexo



**Fig 10.21:** Hc y folato según sexo



**Fig. 10.22:** Las diferencias entre hombres y mujeres en los niveles Hc, B12, Folato...no se justifican en un régimen de tratamiento con LD significativamente distinto.

Los niveles de folato se relacionaban con la escala de S&E (Pearson corr 0,521) y el estadio de H&Yahr (corr -0,464), en ambos  $p=0,000$ , y también con la escala de Blessed (corr -0,442 para  $p=0,003$ ) y con la puntuación UPDRS III en off (corr -0,462;  $p=0,000$ ) y UPDRS mental (corr -0,405 con  $p=0,002$ ), pero no con la edad ni el tiempo de evolución: los pacientes en peor situación funcional tienen niveles más bajos de folato y más elevados de Hc. Los valores de correlación descritos son inferiores en las mujeres, aunque se mantiene el significado, excepto en la escala de Blessed y en la UPDRS mental, en que se pierde.

No existía correlación entre los niveles de B12 y los de folato, tanto en la muestra total como en los pacientes que toman LD (o seleccionando hombres

y mujeres). En la muestra total -y en las mujeres- la B12 tampoco se relaciona con la edad, tiempo de evolución ni estadio de la enfermedad; en los hombres, sí existe una correlación negativa con el tiempo de evolución ( $-0,498$  con  $p=0,013$ ), y con el tiempo en tratamiento con LD ( $-0,413$  con  $p=0,045$ ).

*Seleccionando únicamente a los pacientes en tratamiento con LD (45 de los 58 pacientes: tabla 10.47), la relación de los niveles de Hc con el tiempo de evolución pierde su significado, y tampoco existe relación con el tiempo en tratamiento con LD ni con la dosis. También en este grupo se reduce la correlación encontrada entre Hc y folato (aunque sigue siendo significativa:  $p=0,017$  con corr  $-0,354$ ), y se mantiene la relación con B12 ( $p=0,005$  con corr  $-0,417$ ).*

En cambio, en los 13 pacientes que no tomaban LD, la relación que existía entre estos tres parámetros (Hc, folato, B12) pierde su significado, al igual que con las demás variables descritas previamente.

**TABLA 10.47: correlaciones en los pacientes tratados con LD**

Pacientes en tratamiento LD		Tiempo evolución	Tiempo tto LD	Dosis LD	B12	Hc	Folato
tiempo evolución	Corr	1	,887	,493	-,141	,240	-,035
	Sig.		,000	,001	,361	,113	,818
	N	45	45	45	44	45	45
Tiempo tto LD	Corr	,887	1	,369	-,093	,214	-,012
	Sig.	,000		,013	,547	,159	,939
Dosis LD actual	Corr	,493	,369	1	,089	-,102	,098
	Sig.	,001	,013		,564	,505	,522
B12	Corr	-,141	-,093	,089	1	-,417	,239
	Sig.	,361	,547	,564		,005	,118
Hc	Corr	,240	,214	-,102	-,417	1	-,354
	Sig.	,113	,159	,505	,005		,017
Folato	Corr	-,035	-,012	,098	,239	-,354	1
	Sig.	,818	,939	,522	,118	,017	

## Homocisteína y cognición

Nueve de los 45 pacientes a los que se realiza la evaluación cognitiva tenían un deterioro significativo (puntuación igual o inferior a 24 en el MMSE: 5 hombres y 4 mujeres; *tabla 10.48*), con una edad superior a la que tenían los 36 pacientes sin deterioro y un tiempo de evolución que casi duplicaba al del grupo con funciones cognitivas preservadas; también estaban más limitados por la enfermedad, y *el nivel de Hc era un 50% más elevado*, sin que existiera correlación con la edad (los 9 seguían tratamiento con LD): en todos los datos la  $p$  es  $<0,02$  (U de Mann Whitney). Las cifras de folato y B12 son inferiores en los pacientes con deterioro, y la puntuación UPDRS (III) es superior, pero con una  $p > 0,05$ . Curiosamente, los hombres con deterioro cognitivo (5 de los 9) tienen niveles de Hc mucho más elevados que las mujeres (21/15, sin alcanzar significado:  $p=0,08$ ; *Fig 10.23, después de la tabla 10.49*), y con valores de folato y B12 inferiores (únicamente B12 tiene significado:  $p=0,05$  con valores de 432/270). Al considerar únicamente a los *hombres* (20 de los 45 pacientes a los que se realiza evaluación cognitiva: *tabla 10.49*), la diferencia en los tres parámetros (Hc, B12, folato) entre los pacientes con y sin deterioro cognitivo sí alcanza significado (en todos los casos  $p < 0,02$ ). Analizando todas las variables (regresión logística: tiempo en tratamiento con LD y la dosis diaria, edad, tiempo de evolución y niveles de folato, B12 y homocisteína), únicamente alcanzan significado para el deterioro cognitivo en los hombres, la Hc ( $p=0,000$ ), seguida del tiempo de evolución ( $p=0,001$ ). En las mujeres, no hay diferencia relevante en los valores de Hc/B12/folato entre los dos grupos, alcanzando significado únicamente la edad en el análisis de regresión logística ( $p=0,028$ ).

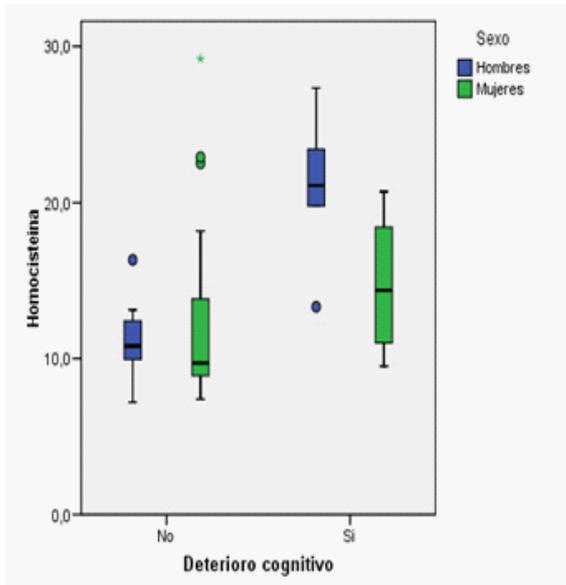
**Tabla 10.48: Deterioro cognitivo en los 45 pacientes a los que se realiza evaluación cognitiva.**

Los 45 pacientes evaluados	Deterioro cognitivo	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p
Folato	No	36	15,303	4,1269	,6878	0,081
	Si	9	12,278	5,2344	1,7448	
Hc	No	36	11,969	4,7218	,7870	0,02
	Si	9	18,200	5,7365	1,9122	
B12	No	35	425,60	153,530	25,951	0,62
	Si	9	342,22	132,814	44,271	
Tiempo evolución	No	36	9,50	5,634	,939	0,002
	Si	9	18,22	7,678	2,559	
Edad actual	No	36	64,58	7,933	1,322	0,003
	Si	9	72,22	3,833	1,278	
Hoehn & Yahr	No	36	2,67	,894	,149	0,000
	Si	9	3,89	,601	,200	
Schwab & England	No	36	76,39	11,748	1,958	0,000
	Si	9	42,22	16,415	5,472	
UPDRS III off	No	36	34,47	15,328	2,555	0,054
	Si	9	47,56	14,984	4,995	

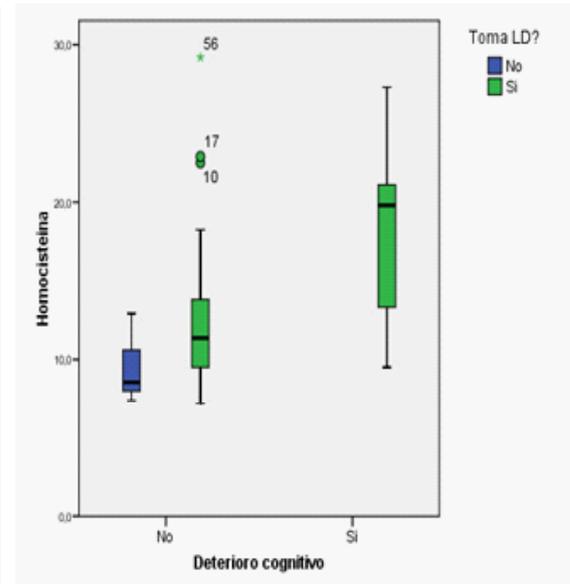
**Tabla 10.49: Niveles de B12, folato y Hc en hombres según exista (o no) deterioro cognitivo**

HOMBRES	Deterioro Cognitivo	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p
B12	no	15	466,93	145,243	37,502	0,002
	si	5	270,40	49,090	21,954	
Hc	no	15	11,047	2,2677	,5855	0,000
	si	5	20,980	5,1524	2,3042	
Folato	no	15	16,260	3,7303	,9632	0,015
	si	5	10,580	4,2258	1,8898	

En el boxplot de la derecha (*figura 10.24, página siguiente*) se destaca que todos los pacientes con deterioro cognitivo tomaban LD, con un nivel de Hc más elevado que el grupo sin deterioro, incluso en los pacientes que también toman LD. Además, en el grupo de pacientes sin deterioro cognitivo, el nivel de Hc también aparecía más elevado en los que tomaban LD. En la *figura 10.23* se muestra la diferencia en el nivel de Hc entre los pacientes con y sin deterioro cognitivo, según sexo (en los hombres hay una clara relación entre el deterioro cognitivo y los niveles de Hc, folato y B12: *tabla 10.49*).



**Figura 10.23:** Hc y deterioro cognitivo según sexo.



**Figura 10.24:** Hc y deterioro cognitivo según tratamiento con LD.

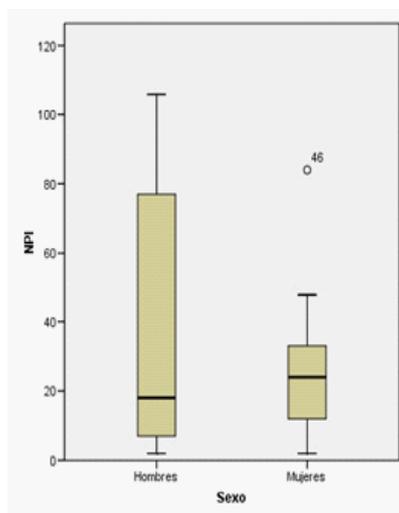
Al seleccionar a los 35 pacientes que tomaban LD (de los 45 a los que se realizó la evaluación neuropsicológica: *tabla 10.50, página siguiente*), se reproducen los datos que se recogían para toda la muestra, y además la diferencia en los valores de B12 entre los pacientes con y sin deterioro cognitivo, aunque discreta, ahora sí que alcanza significado ( $p=0,05$ ). En cambio, la diferencia en la puntuación UPDRS (III) entre los pacientes con / sin deterioro es muy inferior, a pesar de que el tiempo de evolución sigue siendo significativamente diferente. Aunque todos tomaban LD, el nivel de Hc se mantenía significativamente más elevado entre los pacientes con deterioro cognitivo.

**Tabla 10.50: pacientes tratados con LD, con o sin deterioro cognitivo.**

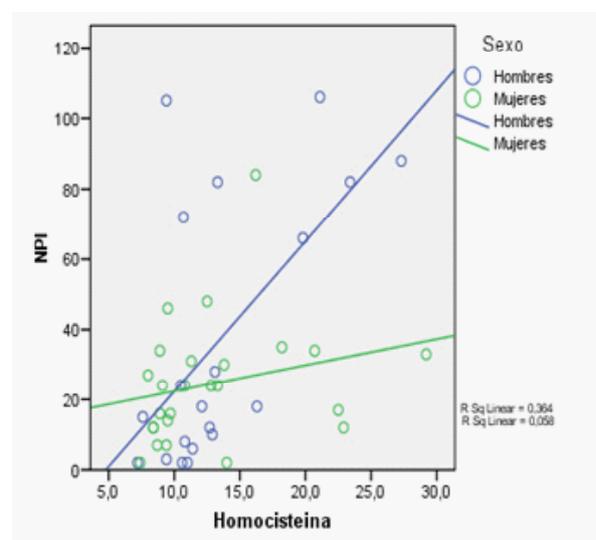
Pacientes tratados con LD	Deterioro cognitivo	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p
edad actual	No	26	65,08	7,408	1,453	0,005
	Si	9	72,22	3,833	1,278	
tiempo evolución	No	26	11,54	5,232	1,026	0,025
	Si	9	18,22	7,678	2,559	
H & Yahr	No	26	2,96	,662	,130	0,003
	Si	9	3,89	,601	,200	
Sch & England	No	26	73,08	11,582	2,272	0,000
	Si	9	42,22	16,415	5,472	
UPDRS off	No	26	40,19	12,684	2,488	0,342
	Si	9	47,56	14,984	4,995	
Folato	No	26	14,592	4,1698	,8178	0,184
	Si	9	12,278	5,2344	1,7448	
Homocisteina	No	26	13,031	5,0919	,9986	0,016
	Si	9	18,200	5,7365	1,9122	
B12	No	25	424,96	146,748	29,350	0,045
	Si	9	342,22	132,814	44,271	

La puntuación alcanzada en el *Inventario Neuropsiquiátrico* se relacionaba significativamente con el nivel de Hc (*tabla 10.51, página siguiente*), sin alcanzar significado su relación con el nivel de folato (*corr -0,432; p=0,051*), ni B12 (*p=0,1*). Cuando se analizaron separadamente hombres y mujeres, *los hombres* mostraban una puntuación más elevada, aunque sin alcanzar significación (*37/24, p=0,17: figura 10.25*), y la relación con el nivel de Hc aún era más evidente (*figura 10.26: corr = 0,603 con p=0,005*), perdiéndose en las mujeres (*p=0,2*). En el análisis de regresión lineal, la puntuación en el NPI no dependía de la dosis de LD, ni del tiempo en tratamiento, ni tampoco con la edad o tiempo de evolución de la enfermedad. Únicamente con el nivel de Hc, y limitado a los hombres en tratamiento con LD (*p=0,016*). De hecho, la puntuación media del NPI era mucho más elevada en los pacientes en tratamiento con LD (*34/16 con Mann Whitney p=0,015*), tanto en hombres como en mujeres, sin que la diferencia sea significativa en los demás test (FAS, Reloj, MMSE).

<b>TABLA 10.51: Para los 45 pacientes evaluados</b>		<b>NPI</b>	<b>Folato</b>	<b>Hc</b>	<b>B12</b>
<b>NPI</b>	Pearson Corr	1	-,293	,430(**)	-,233
	Sig. (2-tailed)		,051	,003	,128
	N	45	45	45	44
<b>Folato</b>	Pearson Corr	-,293	1	-,432(**)	,129
	Sig. (2-tailed)	,051		,001	,340
	N	45	58	58	57
<b>Hc</b>	Pearson Corr	,430(**)	-,432(**)	1	-,379(**)
	Sig. (2-tailed)	,003	,001		,004
	N	45	58	58	57
<b>B12</b>	Pearson Corr	-,233	,129	-,379(**)	1
	Sig. (2-tailed)	,128	,340	,004	
	N	44	57	57	57

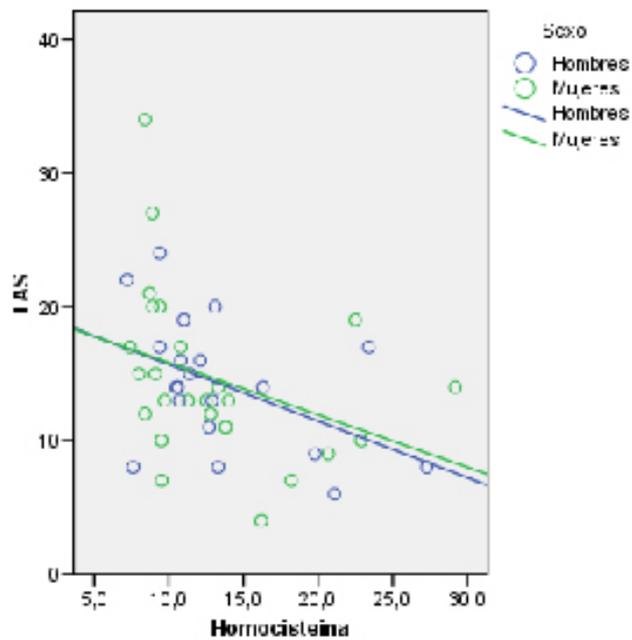


**Figura 10.25:** Puntuación NPI según sexo.



**Figura 10.26:** Puntuación NPI y nivel de Hc, según sexo.

No había correlación significativa entre las puntuaciones alcanzadas en los demás test neuropsicológicos y los niveles de folato y B12. En cambio, con *el nivel de Hc* se relacionan, además del NPI, el test del reloj (*corr -0,394; p=0,010*) y de fluencia verbal (FAS, *corr -0,386 con p=0,009; figura 10.27*), sin diferencia relevante entre hombres y mujeres. Quince de los 45 pacientes a los que se realizó la evaluación cognitiva tenían una puntuación inferior a 8 en el test del reloj, y 26 pacientes no llegaron a los 15 puntos en el FAS test, estando significativamente más elevado el nivel de Hc en ambos, con valores de B12 y folato discretamente más bajos ( $p>0,3$ ). Todos los test neuropsicológicos se relacionaron significativamente con el tiempo de evolución y la *edad actual*.



**Figura 10.27:** Veintiséis de los 45 pacientes tenían una puntuación inferior a 15 en el FAS test, con un nivel de Hc significativamente superior (valor medio de Hc= 14,8/11;  $p=0,017$ ); la edad también es superior (68,8/62,3;  $p=0,008$ ), al igual que la edad al debut (56,5/52,8; pero ésta sin significado:  $p>0,1$ ). Los valores de folato y B12 no son significativamente diferentes.

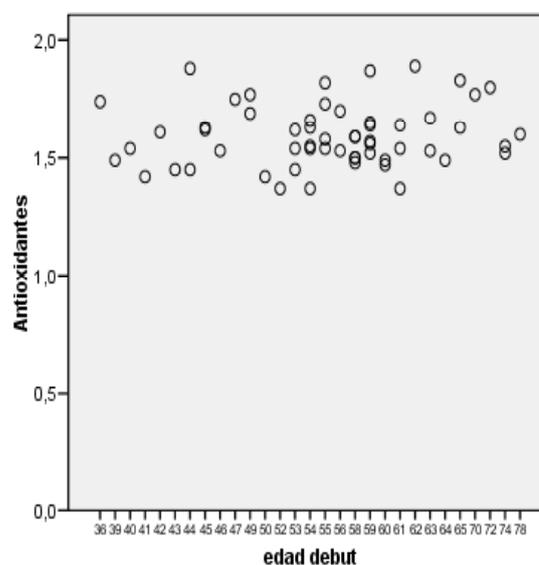
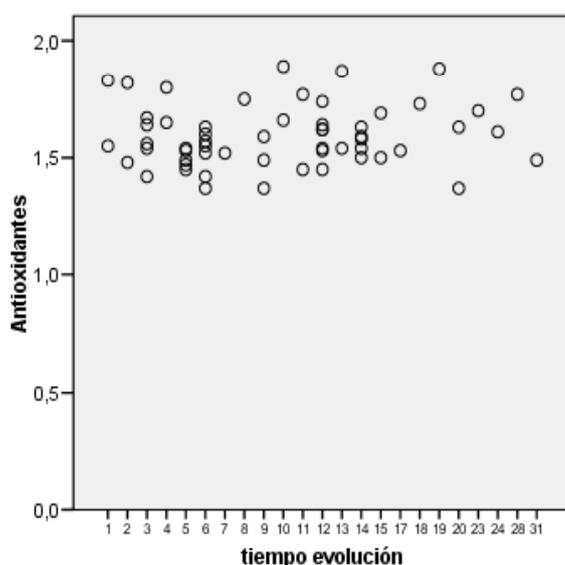
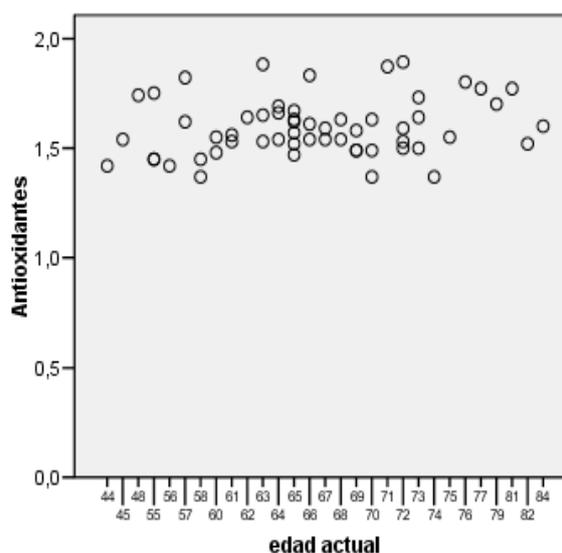
Treinta de los 45 pacientes que tomaban LD presentaban discinesias, con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad (14/7 años;  $p=0,002$ ) y también mayor tiempo en tratamiento con LD (11/5 años;  $p=0,004$ ); *la presencia de discinesias no se relacionaba con el nivel de Hc, folato ni B12.*

## 10.5. ACIDO ÚRICO, COLESTEROL, Y CAPACIDAD ANTIOXIDANTE TOTAL DEL PLASMA (TAS)

Al igual que con las otras variables, se buscó una relación entre el estatus antioxidante total del plasma (TAS), y los datos clínicos y bioquímicos recogidos durante el estudio. No había diferencia en el TAS, colesterol y ácido úrico entre ambos sexos (*tabla 10.52*). El TAS tampoco se relacionaba con la edad actual (*figura 10.28*) o al debut de la EP, ni con el tiempo de evolución (*figuras 10.29 y 10.30*). En la misma forma, no se encontró una correlación significativa con el estadio H&Y, S&E, dosis de LD o entacapona, colesterol o UPDRS (III, en off medicamentoso). Sí existía una correlación muy evidente con las cifras de ácido úrico (Pearson:  $p=0,000$ , coef corr 0,7; *figura 10.31 en página siguiente*).

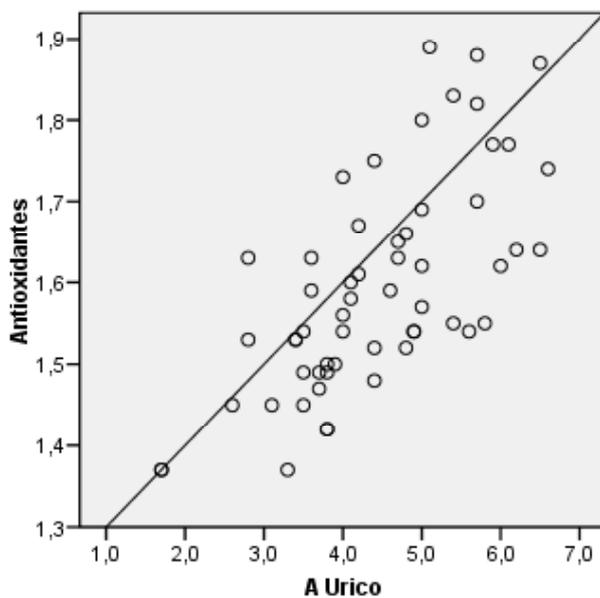
Tabla 10.52 Variable bioquímica	Sexo	
	Hombre	Mujer
A Úrico	4,6	4,2
Colesterol	187	197
TAS	1,6	1,6
Homocisteína	13,1	13

**Figuras 10.28, 10.29 y 10.30:** TAS y edad actual, edad al debut y tiempo de evolución.



Tampoco existía una correlación entre las cifras de ácido úrico y colesterol con las variables clínicas descritas (H&Y, S&E, tiempo de evolución, UPDSR basal, edad al debut, edad actual, tiempo hasta el deterioro de fin de dosis o hasta la aparición de discinesias, existencia o no de deterioro cognitivo, y alteraciones de conducta).

La capacidad antioxidante total tampoco era significativamente diferente entre los pacientes con deterioro cognitivo, alteraciones de la conducta o conductas de adicción. Tener un alelo  $\epsilon 2$  o un alelo  $\epsilon 4$  tampoco se asociaba a una capacidad antioxidante diferente.



**Figura 10.31:** Relación entre la TAS y el nivel de ácido úrico

## 10.6. RESPUESTA MOTORA Y VARIACIÓN EN LAS CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE UNA DOSIS DE LEVODOPA.

### 10.6.1.- LD de liberación rápida: 100, 200, 250 mg.

Como se observa en las tablas de abajo, la *situación funcional de los pacientes* que tomaron 200 y 250 mg era peor que la de los que tomaron 100 mg (H&Y, S&E, UPDRS), y tenían mayor edad en el momento del estudio. De los tres grupos, los que toman 250 mg han seguido una peor evolución: inician la enfermedad más tarde, y alcanzan una mayor incapacidad en menos tiempo, precisando dosis más elevadas de levodopa (750 mg/d). Por dicho motivo, y por el escaso número (2 pacientes), la valoración estadística posterior se ha limitado únicamente a los pacientes que toman 100 y 200 mg. Cuatro de los pacientes del grupo de 200 mg toman entacapona habitualmente, y 1 de los pacientes de 250 mg.

#### DATOS CLÍNICOS DE LOS PACIENTES (Sigue en página siguiente)

LD St hoy	edad actual	edad debut	t evolución	H & Y	S & Eng	Dosis LD	
<b>100</b>	<b>Mean</b>	<b>63,6</b>	<b>58,8</b>	<b>5,0</b>	<b>2,0</b>	<b>84,0</b>	<b>No toman</b>
	N	5	5	5	5	5	
	Std. Dev	7,8	9,0	1,9	0,7	5,5	
<b>200</b>	<b>Mean</b>	<b>66,5</b>	<b>53,5</b>	<b>13,0</b>	<b>3,1</b>	<b>66,3</b>	<b>503,6</b>
	N	8	8	8	8	8	7
	Std. Dev	4,4	8,3	9,2	0,6	22,6	264,0
<b>250</b>	<b>Mean</b>	<b>70,5</b>	<b>66,5</b>	<b>4,0</b>	<b>3,0</b>	<b>70,0</b>	<b>750,0</b>
	N	2	2	2	2	2	2
	Std. Dev	19,1	16,3	2,8	1,4	28,3	353,6
<b>Total</b>	<b>Mean</b>	<b>65,6</b>	<b>56,7</b>	<b>8,9</b>	<b>2,7</b>	<b>73,1</b>	<b>507,5</b>
	N	15	15	15	15	15	10
	Std. Dev	7,7	9,6	7,7	0,9	19,2	310,9

Inicialmente (*tablas 10.53 y 10.54*) se expone la *variación en la puntuación en la subescala motora de la UPDRS a partir de la situación basal*, en off, según el método descrito previamente (*métodos*), y posteriormente los cambios en las catecolaminas plasmáticas derivadas del metabolismo de la LD administrada.

Datos clínicos LD St hoy (cont.)		COMT/D	Dosis máx LD	T estable	Discinesias: años	UPDRS (mental)	UPDRS vida diaria	UPDRS off
<b>100</b>	<b>Mean</b>		No	Estables	<b>No</b>	2,4	9,0	21,2
	N		-	-	-	5	5	5
	Std. Dev					2,1	2,1	5,6
<b>200</b>	<b>Mean</b>	700	658,3	5,9	8,1	3,1	<b>17,1</b>	<b>35,8</b>
	N	4	6	7	7	8	8	8
	Std. Dev	115,5	210,8	2	4,3	3,1	8,2	14
<b>250</b>	<b>Mean</b>	600	<b>750,0</b>	<b>2,0</b>	No	<b>3,5</b>	13,5	28,0
	N	1	2	2		2	2	2
	Std. Dev	.	353,6	1,4		0,7	3,5	8,5
<b>Total</b>	<b>Mean</b>	680	616,7	5	8,1	3,1	13,6	29,8
	N	5	9	9	7	16	16	16
	Std. Dev	109,5	287,2	2,4	4,3	2,6	7,0	12,2

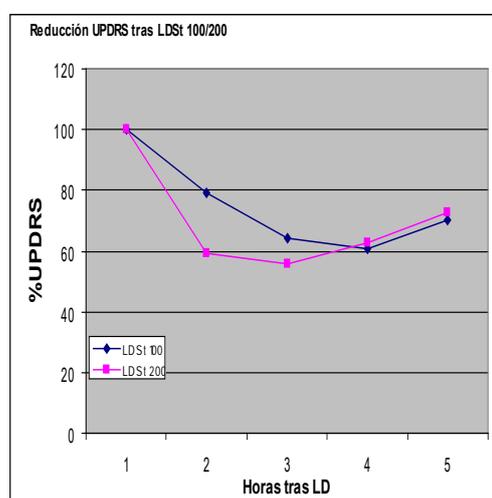
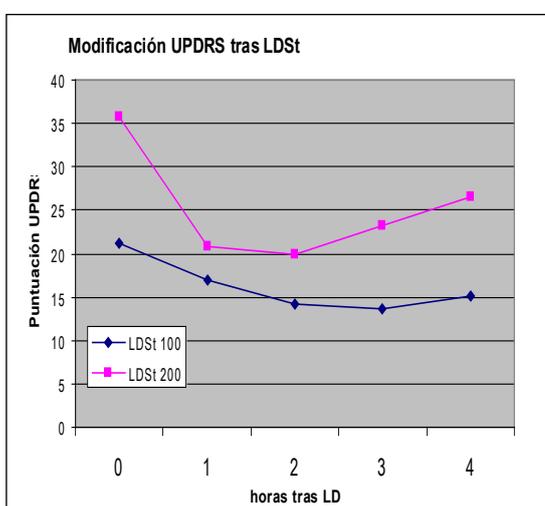
**Tabla 10.53: Reducción en la puntuación UPDRS en los tres grupos (porcentaje hasta el que se reduce en cada hora tras la medicación):**

Dosis de LDSt		UPDRS off	% UPDRS 1	% UPDRS 2	% UPDRS 3	% UPDRS 4
<b>100</b>	<b>Mean</b>	<b>100</b>	<b>79</b>	<b>64</b>	<b>61</b>	<b>70</b>
	N	5	5	5	5	5
	Std. Dev	0	14	18	19	11
<b>200</b>	<b>Mean</b>	<b>100</b>	<b>59</b>	<b>56</b>	<b>63</b>	<b>73</b>
	N	8	8	8	8	8
	Std. Dev	0	13	12	20	20
<b>250</b>	<b>Mean</b>	<b>100</b>	<b>88</b>	<b>78</b>	<b>69</b>	<b>83</b>
	N	2	2	2	2	2
	Std. Dev	0	9	6	6	18

**Tabla 10.54: Únicamente LD St 100 – 200: UPDRS, puntuaciones medias:**

Puntuación media en la escala UPDRS III tras LDSt 100 - 200 mg, obtenida en las 5 evaluaciones. (0: puntuación basal en off). Ver figura 10.32.						
HORAS	Dosis de LDSt	N	Mean	Std Deviation	Std Err Mean	
UPDRS (0)	<b>100</b>	5	21,2	5,63	2,52	
	<b>200</b>	8	<b>35,75</b>	14,04	4,96	
UPDRS (1)	<b>100</b>	5	17	5,43	2,43	
	<b>200</b>	8	20,75	8,66	3,06	
UPDRS (2)	<b>100</b>	5	14,2	6,30	2,82	
	<b>200</b>	8	20	9,09	3,21	
UPDRS (3)	<b>100</b>	5	13,6	6,77	3,03	
	<b>200</b>	8	23,25	13,36	4,72	
UPDRS (4)	<b>100</b>	5	15,2	5,40	2,42	
	<b>200</b>	8	26,5	12,76	4,51	

Los valores absolutos no permiten una comparación adecuada de la respuesta motora, pero sí demuestran una peor situación basal en el grupo al que se administra 200 mg (UPDRS 35,75 respecto a 21,2); por dicho motivo se ha calculado el porcentaje hasta el que se reduce la puntuación UPDRS en los pacientes que toman 100 y 200 mg ( $off=100$ ), permitiendo así buscar significado a las diferencias entre las medias (tabla 10.55: U de Mann Whitney para muestras independientes). En los gráficos posteriores se puede apreciar la diferencia en la respuesta: en valores absolutos en el primero (figura 10.32), y el porcentaje de reducción en la puntuación en el segundo (figura 10.33).



**Figuras 10.32 y 10.33:** mejoraron más en las primeras 2 horas los pacientes que tomaron 200 mg, para igualarse en las dos últimas evaluaciones: es significativo en la 1ª hora tras la dosis ( $p= 0,03$ ).

**Tabla 10.55**, U de Mann-Whitney: % en la reducción en el UPDRS con LDSt 100 - 200: significativo en la 1º hora ( $p=0.03$ ). Ver figura 10.33.

	Dosis de LD St hoy	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
% UPDRS 1 Sig: 0.03	100	5	79,22	14,36	6,42
	200	8	<b>59,31</b>	13,06	4,62
% UPDRS 2 No sig	100	5	64,42	17,78	7,95
	200	8	<b>55,55</b>	12,47	4,41
% UPDRS 3 No sig	100	5	60,75	19,20	8,59
	200	8	62,72	20,48	7,24
% UPDRS 4 NO sig	100	5	70,43	10,70	4,79
	200	8	72,78	19,64	6,94

A continuación se anota la variación en los niveles de catecolaminas plasmáticas tras la administración del fármaco, comenzando con los niveles basales, y calculándose los valores medios durante las 4 horas siguientes, en los tres grupos: también se incluye a los 2 pacientes que tomaron 250 mg, aunque los resultados son poco valorables (ver discusión).

### Niveles de catecolaminas con diferentes dosis de LD estándar (100, 200 Y 250 Mg): Comparación de medias.

La valoración estadística de las medias de los niveles de catecolaminas se ha limitado a los pacientes que toman 100 y 200 mg (U de Mann Whitney para muestras independientes).

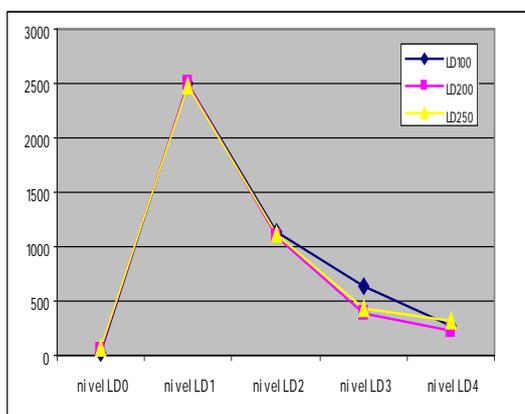


Figura 10.34

Dosis	LD 0	LD 1	LD 2	LD 3	LD 4
100	26,72	2499,00	1134,00	646,40	265,80
200	42,45	2508,88	1093,13	376,75	234,38
250	62,50	2475,00	1125,00	425,00	325,00

**LD** (figura 10.34: ng/L): No hubo diferencia significativa en los niveles de LD entre las tres dosis de LDSt, a pesar de la curiosa elevación en la 3ª hora en el grupo de 100 mg. Tampoco había diferencia entre los pacientes con o sin discinesias.

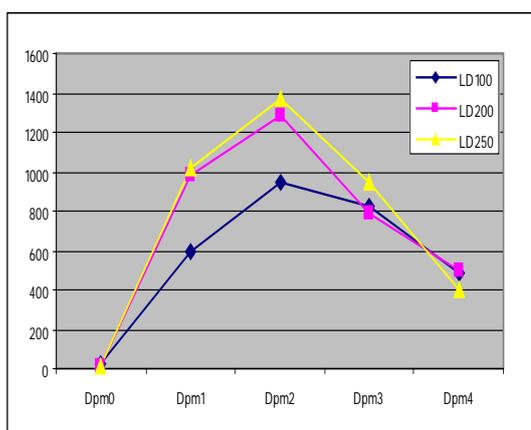
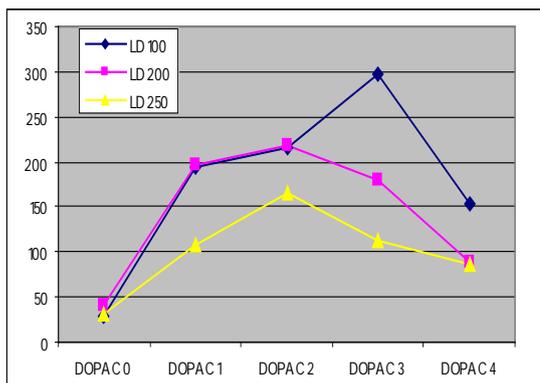


Figura 10.35

Dosis	Dpm 0	Dpm 1	Dpm 2	Dpm 3	Dpm 4
100	25,4	588,4	947,8	825,8	485,2
200	15,9	987,9	1289,6	787,5	500,6
250	14,0	1015,0	1375,0	950,0	400,0

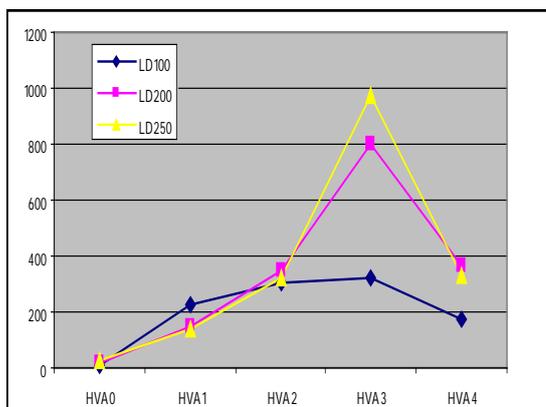
**Dopamina** (figura 10.35): Niveles significativamente más elevados ( $p < 0,02$ ) en las 2 primeras horas tras la toma de LD en los pacientes que toman 200 y 250.



**Figura 10.36**

Dosis	DOPAC0	DOPAC1	DOPAC2	DOPAC3	DOPAC4
100	28,38	194,40	215,60	297,80	153,80
200	39,99	196,75	217,50	180,38	89,38
250	30,00	107,50	165,00	112,50	87,50

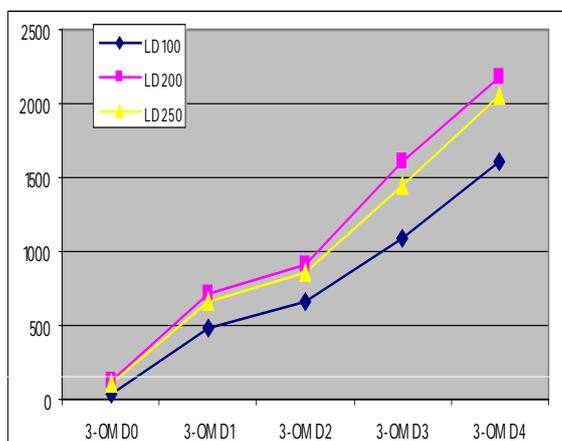
**DOPAC** (figura 10.36): La elevación del nivel de DOPAC en la 3ª hora en los pacientes que tomaron 100 mg no alcanza significado ( $p > 0,05$ ).



**Figura 10.37**

Dosis	HVA0	HVA1	HVA2	HVA3	HVA4
100	11,82	223,80	306,80	325,40	176,00
200	17,34	148,50	347,50	800,75	366,25
250	25,00	135,00	325,00	970,00	332,50

**HVA** (figura 10.37): Valores más elevados, con  $p < 0,02$ , en las 2 últimas horas en los pacientes que tomaron 200 mg (también más elevados en los 2 que han tomado 250 mg).



**Figura 10.38**

Dosis	3-OMD0	3-OMD1	3-OMD2	3-OMD3	3-OMD4
100	27,14	476,60	666,20	1082,60	1608,00
200	119,89	710,00	915,63	1606,38	2173,75
250	100,00	669,50	865,00	1450,00	2045,00

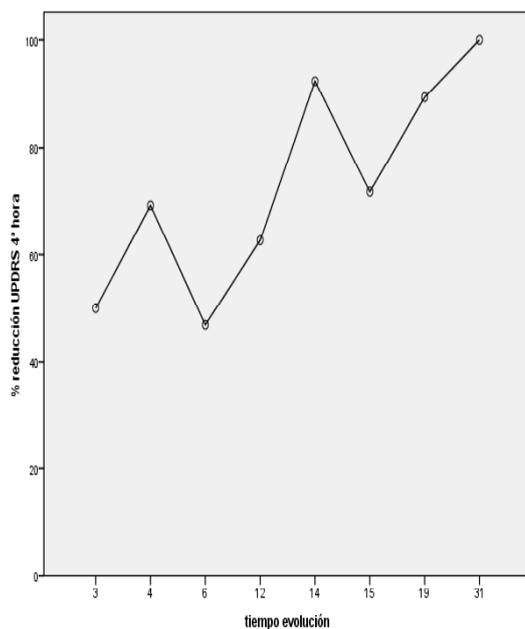
**3OMD** (figura 10.38: mcg/L): Los niveles aparecieron más elevados en todas las determinaciones en los pacientes que tomaron las dosis más altas, con significado en las 2 primeras horas y en la basal ( $p < 0,05$ ).

### Duración de la respuesta motora según el tiempo de evolución

Al comienzo del capítulo actual se expone la peor situación funcional (y evolución más avanzada) de los pacientes a los que se administra 200 mg respecto al grupo de 100 mg, y hemos observado como la duración de la respuesta motora es inferior en los que toman mayor dosis: con el fin de estudiar mejor este

resultado, se ha buscado una relación entre el tiempo de evolución y los cambios en la puntuación UPDRS, confirmándose la menor duración de la respuesta en los pacientes más evolucionados.

En el test de regresión lineal para todos los pacientes a los que se administra LDSt, y considerando como variables independientes (predictoras) la edad actual, estadio evolutivo e incapacidad (H&Y, S&E), y dosis de LDSt administrada, y como variable dependiente la reducción en la puntuación UPDRS en la última (4ª) hora, únicamente alcanza significado el *tiempo de evolución* ( $p= 0,44$ ). En la 3ª hora, ninguna variable alcanza significado.

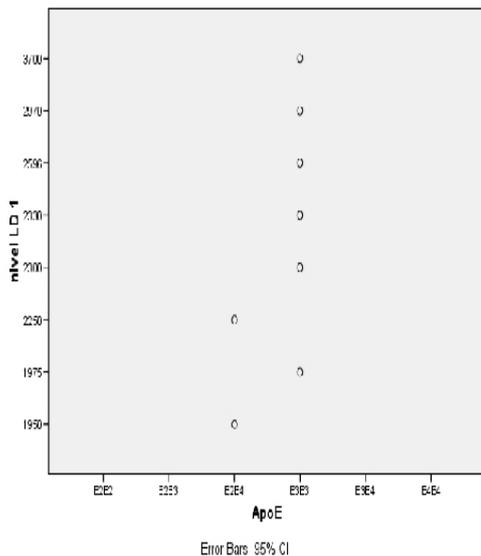


Limitando la valoración estadística a los pacientes que toman 200 mg de LDSt, (gráfico), existe una correlación significativa entre el *tiempo de evolución* y el descenso en la puntuación UPDRS en la 3ª ( $corr\ 0,8$  con  $p=0,02$ ) y 4ª horas ( $corr\ 0,83$  con  $p=0,01$ ).

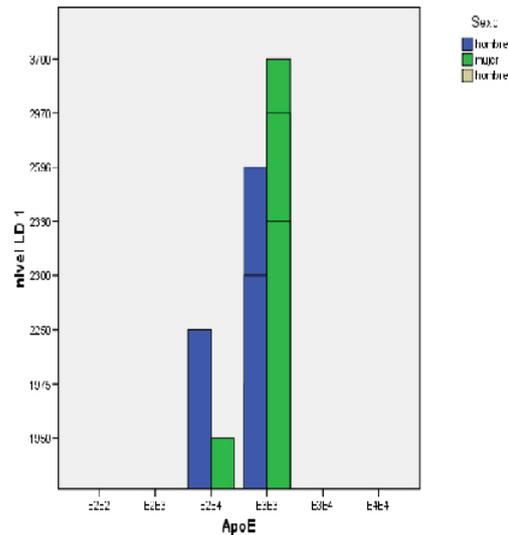
### Respuesta motora y genotipo de la ApoE.

Con el fin de valorar las diferencias en el nivel de LD individualmente (aunque la desviación estandar ya nos aporta información), *se relacionó el nivel de LD en la 1ª hora con los alelos de la ApoE*, confirmando la gran variabilidad interindividual, tanto en la farmacocinética como en los sistemas enzimáticos implicados en el procesamiento de las catecolaminas: para éllo, el análisis se limitó a la dosis de LDSt (en total 8 pacientes, dos de los cuales expresaban  $\epsilon 2\epsilon 4$ , con niveles mucho más bajos, y seis  $\epsilon 3\epsilon 3$ ): el nivel de LD en la 1ª hora

tras administrar 200 mg de LD estándar era superior en los 6 pacientes con el alelo  $\epsilon 3\epsilon 3$ , respecto a los 2 pacientes con el  $\epsilon 2\epsilon 4$  (figuras 10.39 y 10.40): no alcanzó significado en ningún test estadístico. En cambio, la respuesta motora era similar en los 8 pacientes.



**Figura 10.39:** nivel de LD en la 1ª hora tras LDSt 200 mg, según genotipo ApoE.



**Figura 10.40:** nivel de LD en la 1ª hora tras LDSt 200 mg, según genotipo ApoE y sexo.

## Valoración estadística

Para encontrar significado a los niveles de catecolaminas (es decir, para el análisis estadístico), se ha seguido la misma pauta que para comparar la respuesta motora (UPDRS), *limitando el análisis a los grupos de 100 y 200 mg*.

**1.- LD:** No hay diferencia significativa entre los dos grupos, en ninguna de las determinaciones. Tampoco al comparar los pacientes en tratamiento (o no) con entacaona .

**2.- Dopamina:** diferencia significativa en la 1ª y 2ª horas (más elevada en el grupo de los 200 mg, con  $p < 0,02$  en los test de Mann Whitney y Kruskal Wallis). Dado que los niveles de LD eran similares, la LD St extra que administramos se transforma con rapidez a dopamina?.

**3.- DOPAC:** la sorprendente elevación descrita previamente al comentar el gráfico, en las dos últimas horas en el grupo de 100 mg, no alcanza significado estadístico, dado el elevado valor de la desviación estándar (tan elevada como

el valor de la media).

**4.- HVA:** La diferencia en el valor del nivel de HVA en las dos últimas horas, en favor del grupo que toma 200 mg de LD, es estadísticamente significativa ( $p < 0,02$  en el test de Mann Whitney), y esperable, dados los niveles de dopamina más elevados con esta dosis.

**5.- 3OMD:** los niveles más elevados en las 2 primeras horas y en la determinación basal (en off y abstinencia de medicación) en el grupo de 200 mg tienen valor estadístico ( $p < 0,05$ ). No tienen significado las diferencias encontradas en las dos últimas determinaciones (la desviación estándar es muy elevada). No hay diferencia significativa en los niveles entre los pacientes que toman crónicamente entacopona, y los que no siguen dicho tratamiento (aunque tienden a ser discretamente inferiores).

## 10.6.2. Respuesta motora y catecolaminas tras 200 mg de LD estándar y 200 mg de LD de liberación controlada

Según se describe en la metodología del estudio, se administraron 200 mg de LD de liberación controlada (LDCr) a 10 pacientes, comparando este grupo con los 8 pacientes que tomaron 200 mg de LDSt. Los pacientes no se seleccionaron, de forma que el fármaco se administró aleatoriamente, según acudían a realizar el test (al igual que en el resto de los pacientes).

<b>Tabla 10.56</b>	<b>LD hoy</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Std. Err Mean</b>	<b>p (Mann Whitney)</b>
<b>UPDRS off</b>	LDSt	8	<b>35,75</b>	14,04	4,96	
	LDCr	10	29,00	7,72	2,44	
<b>Edad debut</b>	LDSt	8	53,50	8,35	2,95	
	LDCr	10	55,50	7,71	2,44	
<b>Edad actual</b>	LDSt	8	66,50	4,44	1,57	
	LDCr	10	61,90	8,56	2,71	
<b>Años evolución</b>	LDSt	8	<b>13,00</b>	9,23	3,26	
	LDCr	10	6,70	4,16	1,32	
<b>LD mg/d</b>	LDSt	<b>7</b>	503,57	263,96	99,77	
	LDCr	6	525,00	325,19	132,76	
<b>ICOMT mg/D</b>	LDSt	<b>4</b>	700,00	115,47	57,74	
	LDCr	2	700,00	141,42	100,00	
<b>Selegilina</b>	LDSt	1	10,00			
	LDCr	3	8,33	2,89	1,67	
<b>Años hasta wear-off</b>	LDSt	<b>7</b>	5,86	1,95	0,74	
	LDCr	3	6,67	1,53	0,88	
<b>DisK: años</b>	LDSt	<b>7</b>	8,14	4,26	1,61	
	LDCr	3	5,50	3,50	2,02	
<b>Hoehn Yahr</b>	LDSt	8	<b>3,13</b>	0,64	0,23	<b>0,03</b>
	LDCr	10	2,30	0,67	0,21	
<b>Sch England</b>	LDSt	8	<b>66,25</b>	22,64	8,00	<b>0,01</b>
	LDCr	10	85	5,27	1,67	

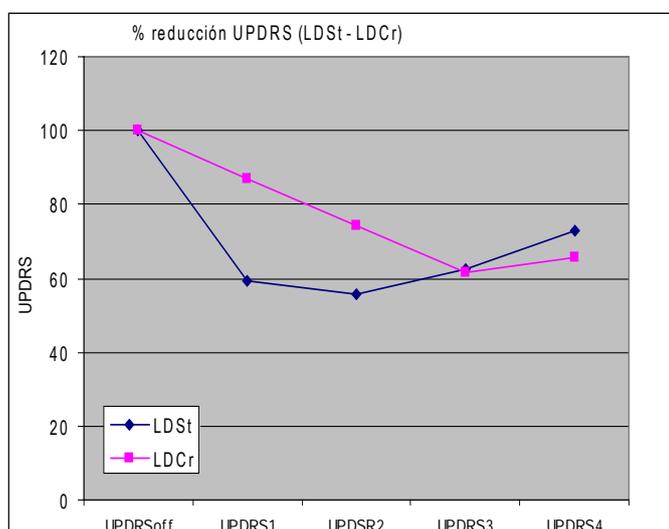
Tabla 10.56: Al comparar los datos clínicos de ambos grupos, existía una diferencia relevante en su estado motor basal (UPDRS motor en off), tiempo de evolución, presencia de discinesias y fluctuaciones, estadio de Hoehn y Yahr, y puntuación en la escala de Schwab & England, aunque *únicamente alcanzan significado estadístico las dos últimas variables (H&Y y S&E):  $p= 0,03$  y  $0,01$  respectivamente: peor situación los pacientes que toman LD St.*

### Respuesta motora (variación en la escala UPDRS):

Los cambios en la puntuación de la UPDRS se expresan en porcentaje, para comparar la mejoría en los dos grupos de pacientes (puntuación más baja, mayor mejoría: *tabla 10.57 y figura 10.41*). No existe correlación entre la duración de la respuesta motora y el tiempo de evolución o la edad actual en los 10 pacientes que toman LDCr.

**Tabla 10.57**  
**% de reducción en la escala UPDRS tras 200 mg de LD St o 200 mg ed LD Cr**

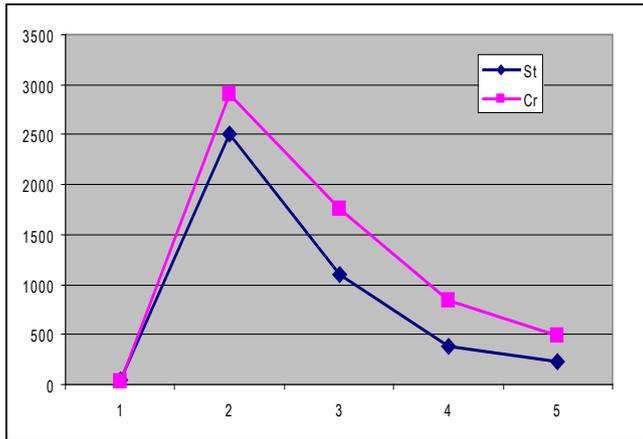
	LD hoy	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Mann-Witney
<b>1ª hora (%)</b>	LDSt	8	<b>59,31</b>	13,06	4,62	
	LDCr	10	87,13	7,04	2,23	<i>0,000</i>
<b>2ª hora (%)</b>	LDSt	8	<b>55,55</b>	12,47	4,41	
	LDCr	9	74,05	16,89	5,63	<i>0,015</i>
3ª hora (%)	LDSt	8	62,72	20,48	7,24	
	LDCr	9	61,63	15,50	5,17	-
4ª hora (%)	LDSt	8	72,78	19,64	6,94	
	LDCr	9	<b>65,64</b>	20,97	6,99	-



**Figura 10.41:** mayor descenso de la puntuación UPDRS para la forma de liberación estándar en las 2 primeras horas, con  $p < 0,02$  en el test de Mann-Whitney.

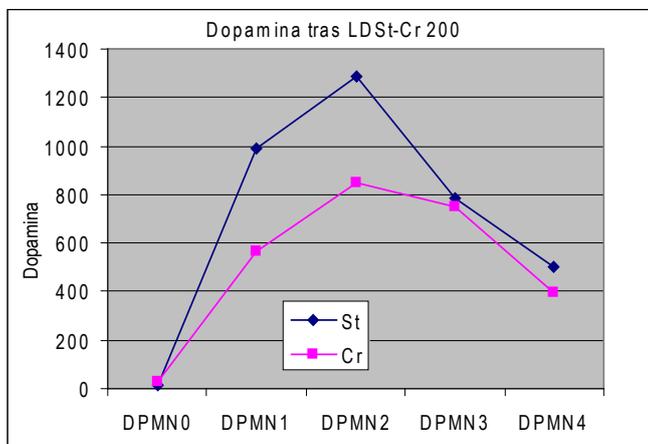
### Variación en las catecolaminas plasmáticas (*página siguiente*):

Se ha utilizado el T-test para evaluar la diferencia entre las medias de las dos muestras, y su significado (o test no paramétricos cuando resultaba obligado por el test de Levine o el tamaño de la muestra: Mann-Withney). Los niveles no eran significativamente diferentes entre los pacientes con y sin discinesias.



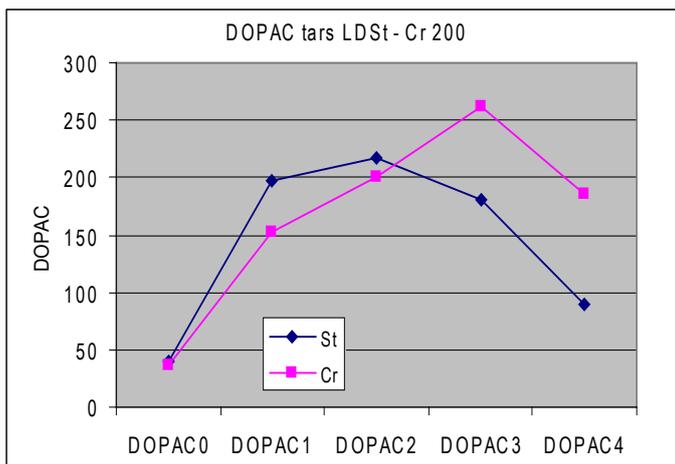
Nivel LD	St	Cr	<i>p</i>
LD0	42,45	37,20	
LD1	2508,88	2903,10	
LD2	1093,13	1762,40	0,01
LD3	376,75	845,30	0,01
LD4	234,38	485,90	0,01

**Figura 10.42:** Niveles de LD significativamente más elevados en las 3 últimas horas con LDCr.



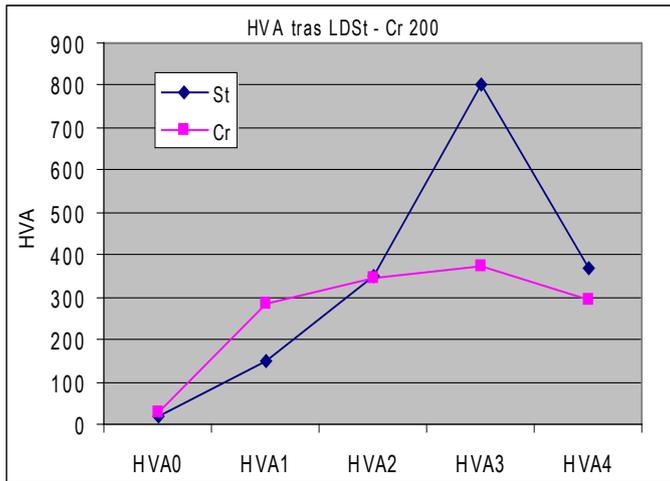
Dopamina	St	Cr	<i>p</i>
Dpm-0	15,88	25,10	
Dpm-1	987,88	562,50	0,016
Dpm-2	1289,63	850,40	0,001
Dpm-3	787,50	747,30	
Dpm-4	500,63	398,80	

**Figura 10.43:** Niveles significativamente más elevados en las 2 primeras horas tras la dosis (LDSt>LDCr).



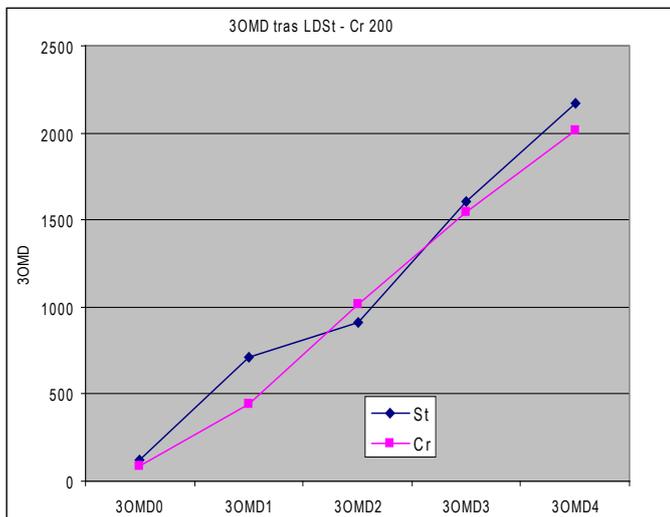
DOPAC	St	Cr
DOPAC0	39,99	36,60
DOPAC1	196,75	152,10
DOPAC2	217,50	199,90
DOPAC3	180,38	262,10
DOPAC4	89,38	185,60

**Figura 10.44:** La diferencia en el comportamiento de ambas curvas, que parece evidente en el gráfico, no alcanza significado ( $p > 0,05$ ).



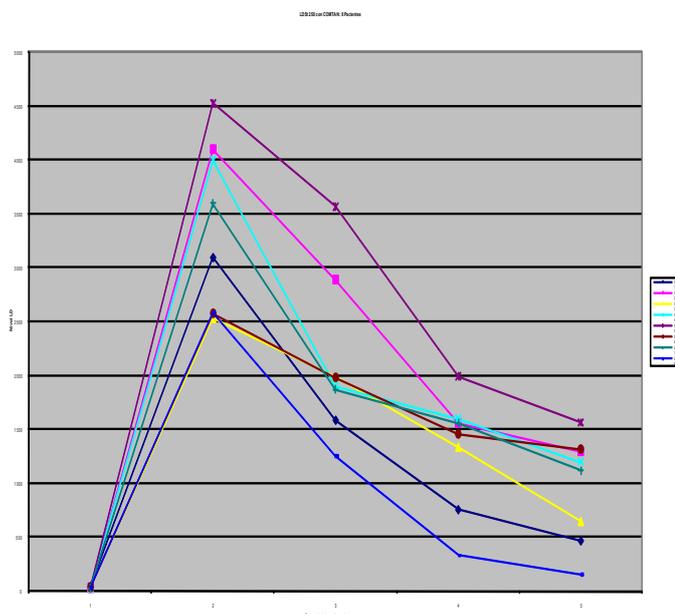
HVA	LDSt	LDCr	p
HVA0	17,34	28,80	0,014
HVA1	148,50	284,10	0,013
HVA2	347,50	343,40	
HVA3	800,75	371,30	0,004
HVA4	366,25	292,00	

**Figura 10.45:** Los niveles de HVA estaban más elevados antes de la toma y en la 1ª hora en el grupo de LDCr; después, la situación se invierte: es significativo en las horas: 0, 1 y 3.



30MD	LDSt	LDCr	p
30MD0	119,89	85,4	
30MD1	710,00	441,8	0,016
30MD2	915,63	1019	
30MD3	1606,38	1541,8	
30MD4	2173,75	2010	

**Figura 10.46:** Niveles de 30MD significativamente más elevados en el grupo de LDSt en la 1ª hora. Valores similares en las otras determinaciones.



**Figura 10.47:** Niveles plasmáticos de LD antes y después de administrar 200 mg de LDCr sin entacapona, en las 4 horas siguientes: cada línea corresponde a un paciente. Se trata de comprobar la enorme variabilidad interindividual.

### 10.6.3. 200 mg de LD estándar con / sin Entacapona

Para evaluar la respuesta motora a 200 mg de LD con Entacapona, se administró 1 cp de Comtan (200 mg de Entacapona) a 7 pacientes, junto a los 200 mg de LDSt, comparando la respuesta motora y la variación en las catecolaminas plasmáticas con los 8 pacientes que habían tomado 200 mg de LDSt sin Entacapona (*los datos clínicos se exponen en la tabla 10.58*).

<b>Tabla 10.58</b>	<b>Entacapona</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Std. Error Mean</b>
Edad actual	no	8	66,50	4,44	1,57
	<b>si</b>	7	66,86	6,67	2,52
Edad debut	no	8	53,50	8,35	2,95
	<b>si</b>	7	52,14	6,89	2,60
Tiempo evolución	no	8	13,00	9,23	3,26
	<b>si</b>	7	14,71	8,73	3,30
Hoehn Yahr	no	8	3,13	0,64	0,23
	<b>si</b>	7	3,43	0,53	0,20
Schwab England	no	8	66,25	22,64	8,00
	<b>si</b>	7	60,00	18,26	6,90
Dosis LD actual	no	7	503,57	263,96	99,77
	<b>si</b>	7	864,29	436,57	165,01
Entacapona (mg/D)	no	4	700,00	115,47	57,74
	<b>si</b>	6	800,00	309,84	126,49
Selegilina	no	1	10,00	.	.
	<b>si</b>	1	10,00	.	.
Tiempo estable	no	7	5,86	1,95	0,74
	<b>si</b>	6	6,50	1,97	0,81
Discinesias (años hasta)	no	7	8,14	4,26	1,61
	<b>si</b>	5	9,60	2,30	1,03
UPDRS off	no	8	35,75	14,04	4,96
	<b>si</b>	7	46,71	10,55	3,99

En primer lugar, se analizan variables obtenidas de la historia clínica y la puntuación UPDRS basal, en off (*tabla 10.58*) -como en los casos anteriores- comparando estos datos en ambos grupos: observamos una situación basal ligeramente peor en el grupo al que se administra entacapona (UPDRS en off, mayor dosis de levodopa, más pacientes con discinesias), aunque no hay dife-

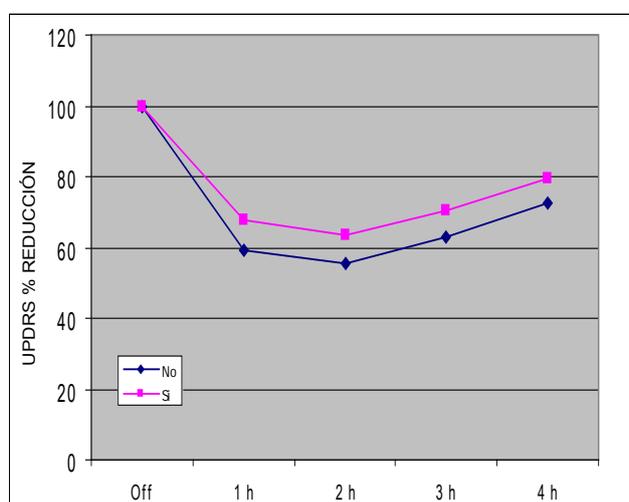
rencia significativa en la edad al debut de la enfermedad, tiempo de evolución o estadio de H&Y (*ningún dato tiene significación estadística:  $p > 0,1$* ). Son, por tanto, grupos relativamente homogéneos y comparables: todos los pacientes con una evolución avanzada (tiempo medio evolución >13 años).

### Respuesta motora:

Al igual que en los grupos anteriores, se expone el porcentaje hasta el que se reduce la puntuación UPDRS, acompañándose de un gráfico demostrativo (tabla 10.59 y figura 10.48).

<b>Tabla 10.59</b>	Entacapona	N	Mean
% UPDRS 0	no	8	100,00
	si	7	100,00
% UPDRS 1	no	8	59,31
	si	7	67,56
% UPDRS 2	no	8	55,55
	si	7	63,43
%UPDRS 3	no	8	62,72
	si	6	70,50
% UPDRS 4	no	8	72,78
	si	7	79,39

**Figura 10.48**



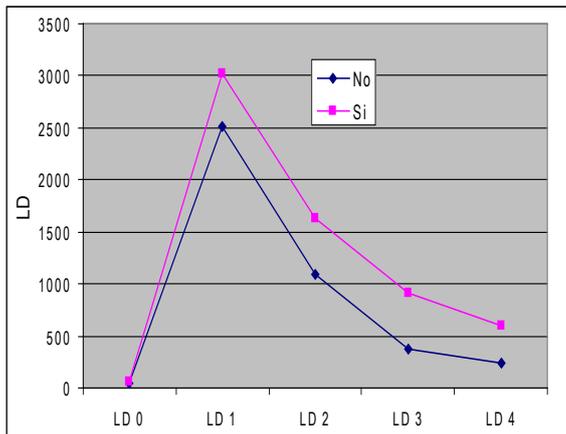
*Mejoraron más los pacientes que no tomaron entacapona*, aunque al realizar la valoración estadística (comparación de medias para muestras independientes T-test y U de Mann Whitney), la diferencia no alcanza significado.

Posteriormente, en la discusión, se analizarán datos clínicos de las dos muestras de pacientes, para observar la situación clínica y evolutiva en ambos, y si había una diferencia significativa.

A continuación se exponen los valores de las catecolaminas, con un comportamiento esperado.

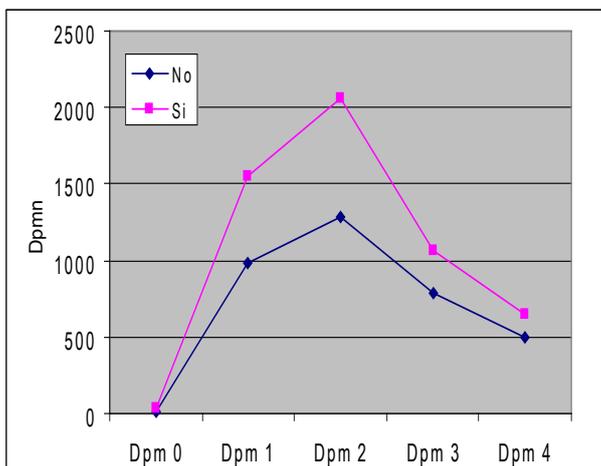
## Catecolaminas plasmáticas:

Entacapona	N	LD 0	LD 1	LD 2	LD 3	LD 4
No	8	42,45	2508,88	1093,13	376,75	234,38
Si	7	57,71	<b>3014,86</b>	<b>1637,00</b>	<b>914,14</b>	<b>596,43</b>



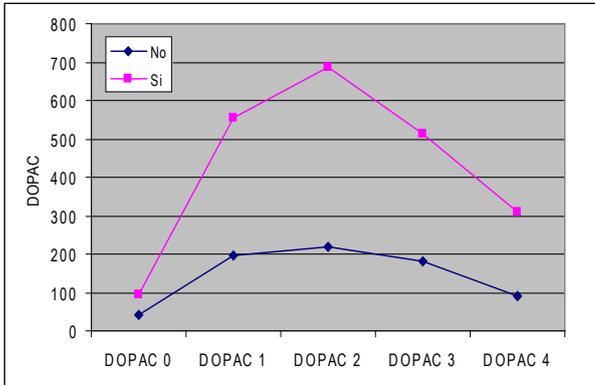
**Figura 10.49:** Los niveles de LD estaban significativamente más elevados entre los pacientes que tomaron entacapona ( $p < 0,02$  en la 2ª, 3ª y 4ª horas).

Entacapona	Dpm 0	Dpm 1	Dpm 2	Dpm 3	Dpm 4
No	15,88	987,88	1289,63	787,50	500,63
Si	<b>33,14</b>	<b>1551,43</b>	<b>2060,14</b>	<b>1069,43</b>	644,29



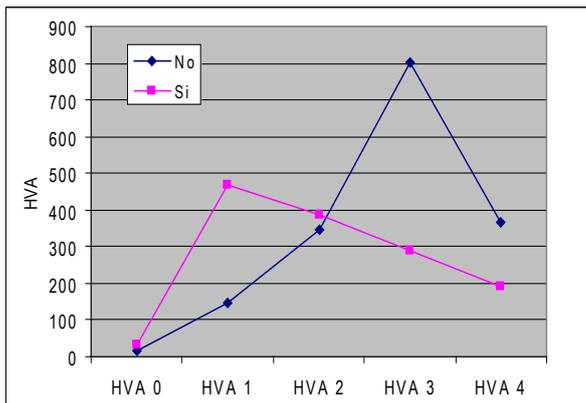
**Figura 10.50:** Los valores horarios de dopamina, ya desde la situación basal, mostraban un comportamiento similar a los de la LD: más elevados en el grupo que había tomado el inhibidor de la COMT. Tiene significado en la determinación basal y en la 2ª hora ( $p < 0,05$ ).

Entacapona	DOPAC 0	DOPAC 1	DOPAC 2	DOPAC 3	DOPAC 4
No	39,99	196,75	217,50	180,38	89,38
Si	95,14	555,43	687,57	513,57	308,71



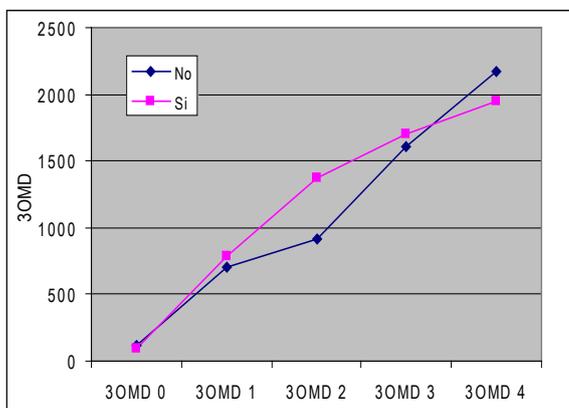
**Figura 10.51:** En todas las determinaciones, incluida la basal, los niveles de *DOPAC* aparecieron mucho más elevados en los pacientes a los que se administró entacapona:  $p$  siempre  $< 0,02$ .

Entacapona	HVA 0	HVA 1	HVA 2	HVA 3	HVA 4
No	17,34	148,50	347,50	800,75	366,25
Si	33,86	468,43	385,71	289,00	192,14



**Figura 10.52:** Sorprende el comportamiento de los niveles de *HVA*, por los valores inicialmente más elevados con entacapona ( $p < 0,05$ ), para aparecer un pico (también significativo) en las dos últimas horas en los pacientes que solo toman LDSt ( $p < 0,03$ ).

Entacapona	3OMD 0	3OMD 1	3OMD 2	3OMD 3	3OMD 4
No	119,89	710,00	915,63	1606,38	2173,75
Si	90,43	785,14	1376,00	1707,57	1952,14



**Figura 10.53:** En el caso de la *3OMD*, había una leve diferencia en la 2ª hora en favor del grupo que tomó entacapona, pero sin alcanzar significado ( $p > 0,1$ ). Sigue un ascenso muy paralelo.

### Relación entre la duración de la respuesta motora y los años de evolución de la enfermedad.

Al igual que se hizo con el grupo al que se administra 200 mg de LDSt (en el capítulo de distintas dosis de LDSt), se investigado la posibilidad de una relación entre la duración de la respuesta motora y los años de evolución de la enfermedad en los 7 pacientes a los que se administra LDSt con entacapona, encontrando una correlación significativa: mayor duración de la enfermedad, menor duración de la respuesta (*corr 0,84 para la 3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> horas, con  $p < 0,03$* ).

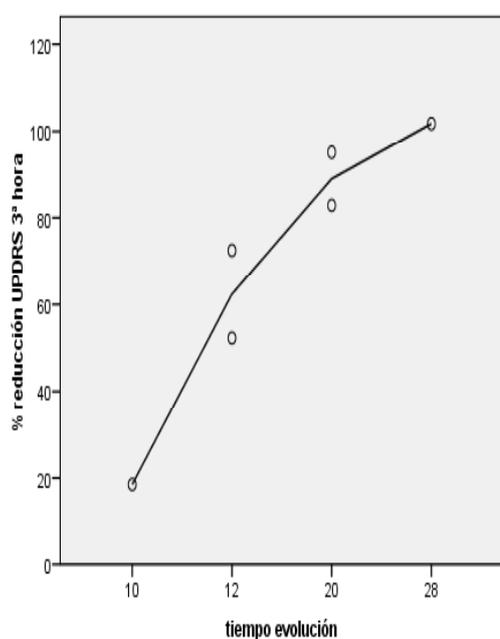


Gráfico que demuestra la reducción en la puntuación UPDRS en la 3ª hora tras 200 mg de LDSt con entacapona, en relación con el tiempo de evolución en años.

## 10.6.4.- 200 mg de LDCr con y sin 200 mg de Entacapona

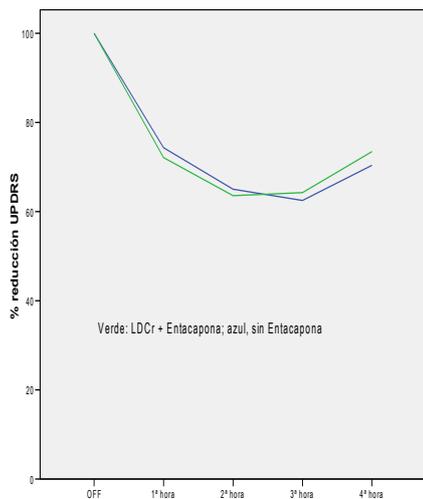
### Introducción

Al igual que en el apartado anterior, también en este caso la situación funcional de los dos grupos de pacientes es diferente (*tabla 10.60*): *peor, y con evolución más prolongada, en los que toman entacapona*; todos toman LD, pero la dosis es superior en los 4 a los que se administra el iCOMT, 3 de los cuales siguen tratamiento regularmente con entacapona (dosis media, 800 mg/d), que además presentan discinesias, mientras que solo 2 de los 10 del otro grupo siguen dicho tratamiento, y únicamente 3 de los 10 presentan discinesias (el tiempo de evolución no llega a 7 años, mientras que en los otros 4 es de 14 años). La variación entre los individuos es muy marcada (la *desviación st* es muy elevada), de forma que *solo alcanza significado en el tiempo de evolución* ( $p=0,03$ ) y en la *escala Schwab & England* ( $p=0,011$ ). En las demás variables la  $p$  es  $>0,1$ . En la tabla siguiente resumen los datos clínicos descritos.

<b>Tabla 10.60</b>	<b>Entacapona</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Deviation</b>	<b>Std. Error Mean</b>
<b>edad actual</b>	no	10	61,90	8,56	2,71
	si	4	62,50	8,58	4,29
<b>edad debut</b>	no	10	55,50	7,71	2,44
	si	4	48,25	7,41	3,71
<b>Años Evolución</b>	no	10	6,70	4,17	1,32
	si	4	14,25	7,50	3,75
<b>Hoehn Jahr</b>	no	10	2,30	0,68	0,21
	si	4	3,00	0,82	0,41
<b>Sch &amp; England</b>	no	10	85,00	5,27	1,67
	si	4	70,00	14,14	7,07
<b>Dosis LD actual</b>	no	10	315,00	363,66	115,00
	si	4	796,25	675,69	337,85
<b>Tiempo estable</b>	no	3	6,67	1,53	0,88
	si	4	4,75	5,68	2,84
<b>Discinesias: tiempo en años</b>	no	3	5,50	3,50	2,02
	si	3	6,00	1,00	0,58
<b>UPDRS off</b>	no	10	29,00	7,72	2,44
	si	4	29,25	12,04	6,02
<b>COMT (dosis/D)</b>	no	2	700,00	141,42	100,00
	si	3	866,67	115,47	66,67

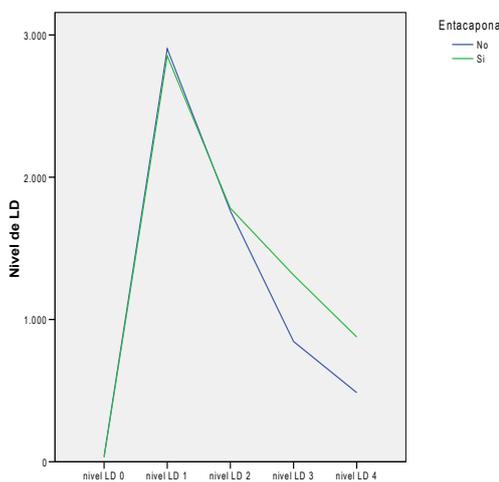
## Respuesta motora y niveles de catecolaminas

En la *figura 10.54* muestra la *reducción en la escala UPDRS* a partir de la situación off inicial y tras la toma del fármaco: la respuesta motora fue superponible en ambos grupos, sin diferencia significativa. En los siguientes gráficos se expone la variación en los niveles de catecolaminas plasmáticas, también partiendo de la situación basal y durante las 4 horas siguientes.



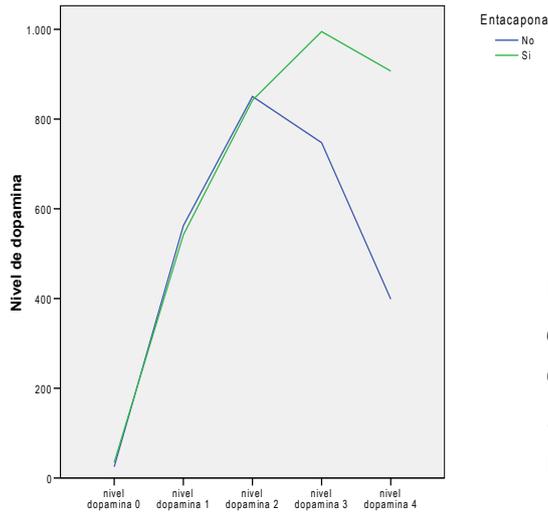
%UPDRS	Entacapona	No
<b>Off</b>	100,00	100,00
<b>1</b>	83,29	87,13
<b>2</b>	79,89	74,05
<b>3</b>	74,64	61,63
<b>4</b>	66,43	65,64

**Figura 10.54:** Reducción en la *puntuación UPDRS* prácticamente idéntica en ambos grupos.



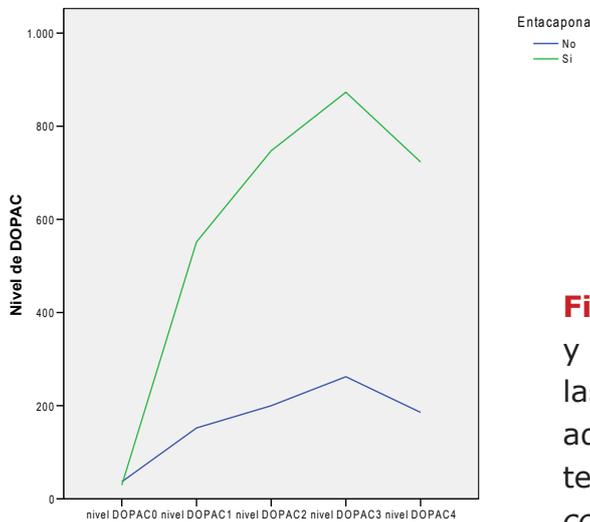
LD	Entacapona	No
<b>Off</b>	31,00	37,20
<b>1</b>	2852,50	2903,10
<b>2</b>	1781,75	1762,40
<b>3</b>	<b>1312,50</b>	845,30
<b>4</b>	<b>877,00</b>	485,90

**Figura 10.55:** El nivel de *LD* era muy similar en los dos grupos hasta las 2 últimas horas, en las que disminuye menos en los pacientes que toman el inhibidor de la COMT: no alcanza significado ( $p > 0,06$ , Mann-Whitney).



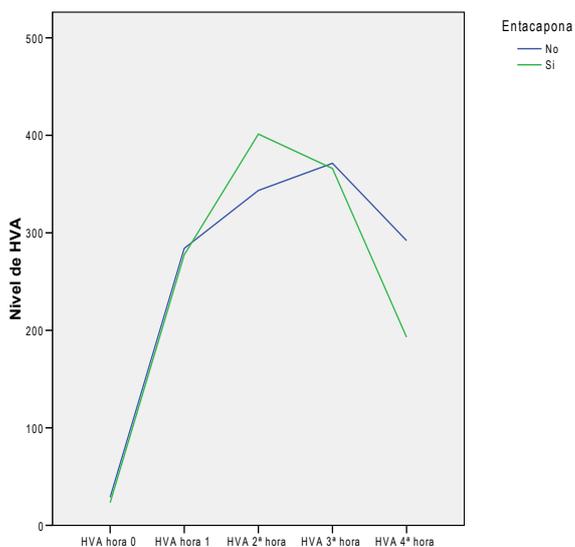
Dopamina	Entacapona	No
<b>Off</b>		34,75
<b>1</b>		562,5
<b>2</b>		850,4
<b>3</b>		<b>995</b>
<b>4</b>		<b>907</b>

**Figura 10.56:** El comportamiento de la *dopamina* reproduce el que hemos visto con la LD: más elevada en las últimas 2 horas entre los que toman el iCOMT, pero con  $p > 0,1$  (sin significado).



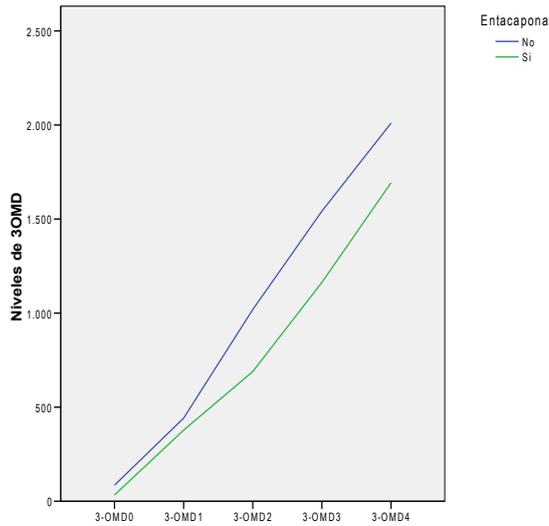
DOPAC	Entacapona	No
<b>Off</b>		29,50
<b>1</b>		<b>551,50</b>
<b>2</b>		<b>747,25</b>
<b>3</b>		<b>873,00</b>
<b>4</b>		<b>723,25</b>

**Figura 10.57:** Niveles de *DOPAC* clara y significativamente más elevados en las 4 determinaciones realizadas tras administrar los fármacos en los pacientes que tomaron entacapona, *siempre* con  $p < 0,03$ .



HVA	Entacapona	No
<b>Off</b>		23,25
<b>1</b>		277,50
<b>2</b>		401,25
<b>3</b>		366,00
<b>4</b>		193,00

**Figura 10.58:** No había diferencia significativa en los valores de *HVA* entre los dos grupos de pacientes, aunque en la 2ª hora tras la toma del fármaco se mostró algo más elevado con entacapona, al contrario que en la última determinación (inferior:  $p > 0,1$ ).

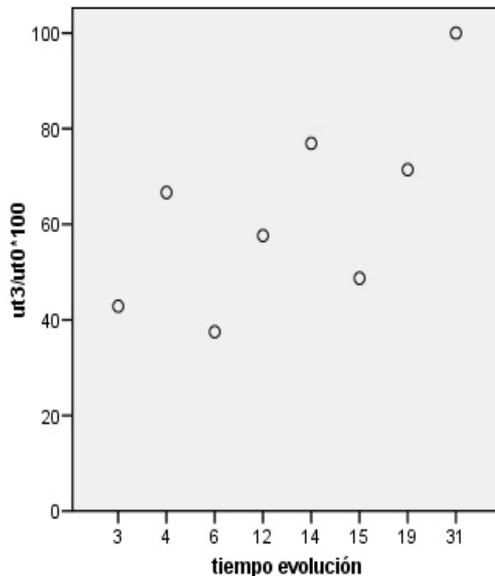


3OMD	Entacapona	No
<b>Off</b>	33,25	<b>85,40</b>
<b>1</b>	378,00	441,80
<b>2</b>	689,50	<b>1019,00</b>
<b>3</b>	1163,00	<b>1541,80</b>
<b>4</b>	1693,25	<b>2010,00</b>

**Figura 10.59:** En el caso de la 3OMD, en todas las determinaciones aparece algo más elevada en el grupo que no toma entacapona, alcanzando significado únicamente en la determinación basal ( $p=0,032$ )

**Relación entre el descenso en la puntuación UPDRS tras distintas formulaciones de LD St y LDCr con variables evolutivas (tiempo de evolución de la enfermedad, edad, UPDRS en off y estadio de Hoehn y Yahr).**

En el test (correlación) de Spearman para 250 mg de LDSt con entacapona (9 pacientes), únicamente se alcanza una correlación significativa para el estadio de Hoehn y Yahr con el descenso en la puntuación en la primera hora (*corr 0,837 con  $p=0,005$* ) y en la tercera (*corr 0,677 con  $p=0,045$* ), de forma que los pacientes en estadio más avanzado tenían una respuesta significativamente más pobre tanto en la 1ª como en la 3ª horas tras la dosis. El tiempo de evolución, la edad y UPDRS en off no alcanzan significado.



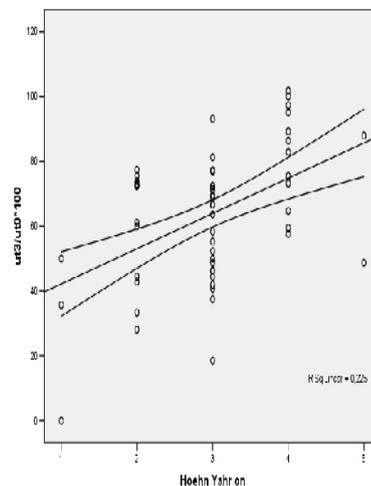
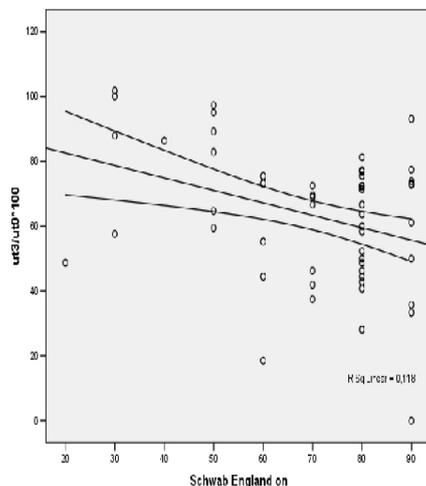
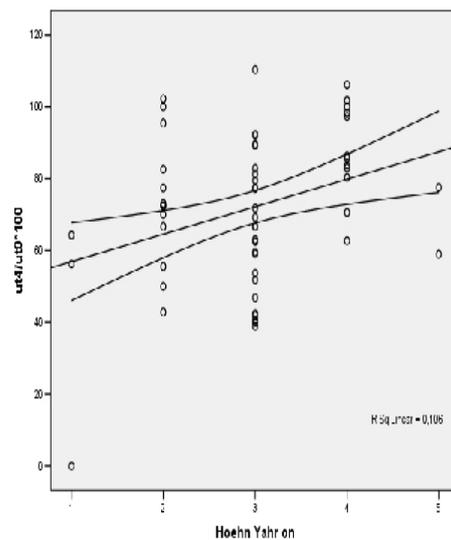
**Figura 10.60:** Analizando los mismos datos tras 200 mg de LDSt sin entacapona (8 pacientes), únicamente alcanzó significado la relación entre el descenso en la puntuación UPDRS en la 4ª hora y el tiempo de evolución (figura: *corr 0,810 con  $p=0,015$* ): un mayor tiempo de evolución implica una menor duración en la respuesta a la LDSt. En este caso, no había una correlación significativa con la edad, UPDRS basal, y estadio de Hoehn y Yahr.

Finalmente, en los 10 pacientes que recibieron 200 mg de LDCr sin entacapona, se demostró una correlación significativa entre la puntuación UPDRS basal y el descenso obtenido en la 1ª hora (*corr 0,867 con  $p=0,007$* ) y en la 2ª hora (*corr 0,686 con  $p=0,041$* ): mejoraron menos en las dos primeras horas los pacientes con puntuaciones basales más elevadas. No se encontró una correlación significativa con los demás parámetros evolutivos descritos.

## Duración de la respuesta motora en la totalidad de la muestra.

Finalmente, para terminar los resultados de la comparación entre catecolaminas, dosis de LD y respuesta motora, se ha obtenido la media de la reducción en la puntuación UPDRS en las 4 evaluaciones, en la totalidad de la muestra (los 58 pacientes, sin considerar los fármacos administrados ni su dosis), y se ha buscado una relación entre ésta y variables clínicas y evolutivas, apareciendo una *relación significativa entre la duración de la respuesta motora (la duración de la mejoría) y el estadio evolutivo de la enfermedad*: la respuesta es significativamente más breve en los pacientes con una puntuación UPDRS (III) más elevada en off, y un estadio más avanzado en las escalas de Hoehn y Yahr, y de Schwab & England (*gráficos y tabla*).

*Relación entre estadio de la enfermedad, incapacidad, y % de reducción en la puntuación UPDRS tras cualquier dosis y formulación de LD, con o sin ICOMT: hay una relación significativa ( $p < 0,02$ ) entre la duración de la respuesta y el estadio H&Y y S&E: **enfermedad más avanzada, menor duración de la respuesta motora** (puntuaciones UPDRS en las últimas horas más elevadas).*



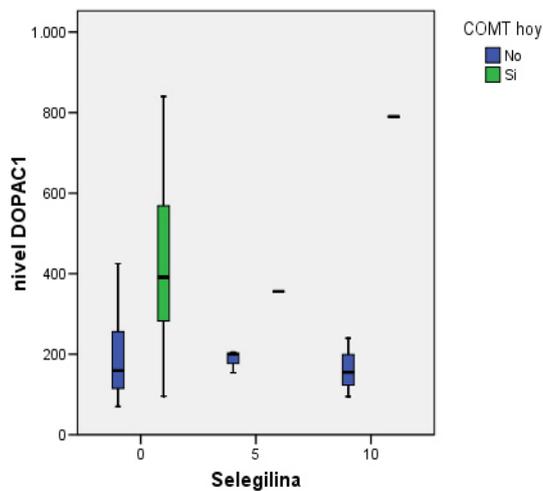
% reducción UPDRS en las 4 horas s/estadio-gravedad EP		H & Y	UPDRS off	% UPDRS (1)	% UPDRS (2)	% UPDRS (3)	% UPDRS (4)	S & Engl
<b>H &amp; Yahr</b>	Pearson Corr	1	<b>0,783</b>	-0,181	0,246	<b>0,475</b>	<b>0,326</b>	-0,842
	Sig. (2-tailed)		<b>0,000</b>	0,177	0,068	<b>0,000</b>	<b>0,014</b>	0,000
	N	58	58	57	56	55	56	58
<b>UPDRS off</b>	Pearson Corr	0,783	1,000	-0,325	0,015	<b>0,315</b>	<b>0,327</b>	-0,754
	Sig. (2-tailed)	0,000		0,014	0,912	<b>0,019</b>	<b>0,014</b>	0,000
	N	58	58	57	56	55	56	58
<b>% UPDRS 1</b>	Pearson Corr	-0,181	-0,325	1,000	0,608	0,129	-0,194	0,184
	Sig. (2-tailed)	0,177	0,014		0,000	0,349	0,153	0,170
	N	57	57	57	56	55	56	57
<b>% UPDRS 2</b>	Pearson Cor	0,246	0,015	0,608	1,000	0,710	0,344	-0,043
	Sig. (2-tailed)	0,068	0,912	0,000		0,000	0,009	0,755
	N	56	56	56	56	55	56	56
<b>% UPDRS 3</b>	Pearson Corr	0,475	0,315	0,129	0,710	1,000	0,712	-0,343
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,019	0,349	0,000		0,000	0,010
	N	55	55	55	55	55	55	55
<b>% UPDRS 4</b>	Pearson Corr	0,326	0,327	-0,194	0,344	0,712	1,000	-0,261
	Sig. (2-tailed)	0,014	0,014	0,153	0,009	0,000		0,052
	N	56	56	56	56	55	56	56
<b>Sch &amp; Engl</b>	Pearson Corr	-0,842	<b>-0,754</b>	0,184	-0,043	<b>-0,343</b>	<b>-0,261</b>	1
	Sig. (2-tailed)	0,000	<b>0,000</b>	0,170	0,755	<b>0,010</b>	0,052	
	N	58	58	57	56	55	56	58

**% UPDRS (horas tras dosis de LD)** = % de reducción en la puntuación UPDRS cada hora (1,2,3,4), tras la toma de LD (cifra más baja, mayor mejoría), en relación con estadio de Hoehn y Yahr y Schab & England: significativo en las dos últimas horas.

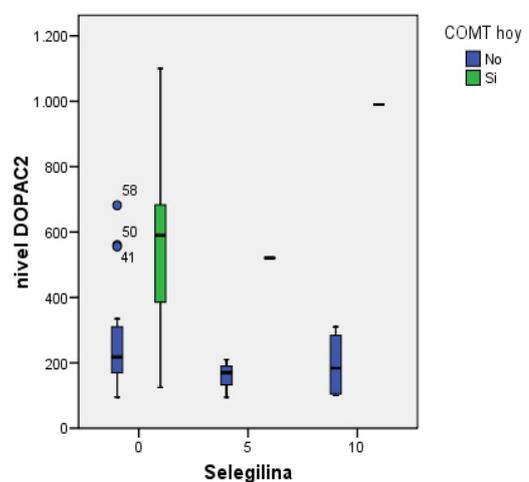
## Modificación de las catecolaminas plasmáticas por el tratamiento crónico con selegilina:

Nueve de los 58 pacientes tomaban selegilina crónicamente (6 pacientes 10 mg/d, y 3 pacientes 5 mg/d); en todos los casos habían transcurrido unas 24 horas desde la última dosis hasta la primera determinación de catecolaminas: ninguno de los pacientes en tratamiento con selegilina recibió entacapona en el test; en cualquier caso, los niveles de DOPAC aparecen más bajos en los pacientes que siguen tratamiento con selegilina (*figura 10.61 y tabla 10.61*), aunque la diferencia solo alcanza significado en las dos últimas horas (tras la administración de cualquier dosis y preparado de LD; no hay que olvidar que a los pacientes en tratamiento con selegilina no se les administra entacapona). Al seleccionar a los pacientes que no siguen tratamiento con entacapona, ni se les administra en el test, los niveles de DOPAC son siempre algo inferiores en los que toman selegilina, pero  $p > 0,14$ .

En los que reciben entacapona, el nivel de DOPAC se eleva marcadamente en las 4 determinaciones ( $p < 0,000$  en las 4 determinaciones: *ver figura 10.62 y tabla 10.62*).



**Figura 10.61**



**Figura 10.62**

<b>Tabla 10.61: DOPAC según tratamiento con Selegilina</b>						<b><i>p</i></b>
	<b>Selegilina</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Dev</b>	<b>Std. Err Mean</b>	
<b>DOPAC0</b>	Si	9	31,20	28,529	9,510	-
	No	49	44,67	29,828	4,261	
<b>DOPAC1</b>	Si	9	261,11	211,441	70,480	-
	No	49	320,88	199,572	28,510	
<b>DOPAC2</b>	Si	9	307,11	289,282	96,427	-
	No	49	428,29	266,847	38,121	
<b>DOPAC3</b>	Si	9	276,44	265,670	88,557	<b><i>0,049</i></b>
	<b>No</b>	49	<b>494,10</b>	330,726	47,247	
<b>DOPAC4</b>	Si	9	146,00	140,801	46,934	<b><i>0,004</i></b>
	<b>No</b>	48	<b>344,69</b>	285,604	41,223	

<b>Tabla 10.62: Nivel de DOPAC, según entacaona (cualquier preparado LD)</b>						<b><i>p</i></b>
	<b>Entacaona</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>Std. Dev</b>	<b>Std. Err Mean</b>	
<b>DOPAC0</b>	No	29	35,51	17,459	3,242	-
	Si	29	49,66	37,399	6,945	
<b>DOPAC1</b>	No	29	187,59	86,488	16,060	<b><i>0,000</i></b>
	Si	29	435,62	206,598	38,364	
<b>DOPAC2</b>	No	29	242,93	145,510	27,021	<b><i>0,000</i></b>
	Si	29	576,03	267,083	49,596	
<b>DOPAC3</b>	No	29	280,69	276,091	51,269	<b><i>0,000</i></b>
	Si	29	639,97	278,331	51,685	
<b>DOPAC4</b>	No	28	167,75	187,114	35,361	<b><i>0,000</i></b>
	Si	29	453,86	279,035	51,815	

## **DISCUSIÓN**

---

-INTRODUCCIÓN.

-DISCUSIÓN DE LOS DATOS CLÍNICOS.

-EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA.

-APOLIPOPROTEINA E.

-HOMOCISTEINA, B12 Y FOLATO.

-COLESTEROL, ACIDO ÚRICO Y CAPACIDAD  
ANTIOXIDANTE DEL PLASMA.

-CATECOLAMINAS Y LA RESPUESTA MOTORA.

---

## 11. DISCUSIÓN

### 11.1. INTRODUCCIÓN: DISCUSIÓN DE LOS MÉTODOS

*-Pacientes:* el número de pacientes fue finalmente inferior al que se había proyectado (58 pacientes en lugar de los 100 propuestos), por dificultades del personal de enfermería, dado que se precisaba una mañana para cada paciente, interrumpiendo la rutina de la planta el día del test, cerrándose el estudio unos 16 meses después del inicio (se citaba 1 enfermo cada semana, 4 semanas al mes, unas 40 semanas al año). No obstante, dicho número era similar al de otros estudios, tanto en farmacocinética de LD (Luquin et al, 1989; LeWitt et al, 1989; Hammerstad et al, 1994), como en homocisteína (Valkovic et al, 2005; Zoccolella et al, 2006; Ozer et al, 2006) y suficiente para completar el proyecto. Se incluyeron todos los pacientes que mostraron su conformidad en la consulta, sin selección, firmando su consentimiento, previamente aprobado en los comités de ética y ensayos clínicos del hospital (HUV Arrixaca). Las dosis también se administraron de forma aleatoria: en esta forma, el investigador evitaba los riesgos de desviación.

*-Farmacocinética:* El metabolismo periférico de la LD se realiza preferentemente por la Dopa-descarboxilasa (DDC), y de forma alternativa -o en menor cuantía- por la catecol-orto-metiltransferasa (COMT), y escasamente por la monoamino oxidasa B (MAO-B). La vía de la COMT se potencia al inhibir la DDC: de esta forma, y administrando la misma dosis de LD, el nivel de 3-orto-metildopa (3OMD) será más elevado cuanto más eficaz sea la inhibición de la DDC, paralelamente al ascenso del nivel de LD, e inversamente a los niveles de dihidroxifenilacético (DOPAC), que se reducen al evitar el paso de LD a dopamina (proviene fundamentalmente de la oxidación de la dopamina: Dingemanse, 1997).

*-Métodos:* Para poder evaluar la reducción en la puntuación en la escala UPDRS, se ha calculado el % en el descenso en la puntuación (100 en el estado basal en off, de forma que una cifra inferior -porcentaje- implica una mejoría más importante: mejor respuesta a la LD). Este método de análisis de la res-

puesta motora se ha aplicado a todos los grupos.

Las técnicas utilizadas para las determinaciones bioquímicas (descritas en el anexo II), están validadas por la larga experiencia de los laboratorios de bioquímica y catecolaminas del HUV Arrixaca.

*-Otras determinaciones:* Las variables que en el proyecto inicial ocupaban una posición secundaria (evaluación cognitiva, Hc, B12, folato, alelos de la ApoE, antioxidantes) al procesar los datos alcanzaron por sí mismas un valor tan importante, o incluso más relevante, que el estudio de la relación entre catecolaminas, LD y cambios motores, de forma que su análisis y exposición ha terminado por ocupar gran parte del documento final.

A lo largo de la descripción de los resultados ya se ha adelantado un breve comentario de los datos que se describen; no obstante, a continuación se discutirán de forma más extensa.

### **11.2.1. DISCUSIÓN DE LOS DATOS CLINICOS**

#### *Epidemiología*

En la muestra hay un predominio de mujeres, con una edad al debut similar a la de los hombres: estos datos no tienen valor por el escaso volumen de pacientes, y porque carece de metodología para un estudio epidemiológico: es bien conocido el predominio de hombres respecto a mujeres en la EP (Tanner et al, 1996; Larumbre et al, 1999; Baldereschi, 2000; Baba et al, 2006).

Diecisiete pacientes habían tenido contacto con *pesticidas* (la tercera parte de los que habían vivido en medio rural hasta la edad adulta), esperable, dado el entorno geoeconómico de procedencia. No había diferencia significativa en la edad al debut, ni en el tiempo hasta la aparición del deterioro de fin de dosis o discinesias entre los que tuvieron contacto (o no) con pesticidas. La posible relación entre EP y contacto con pesticidas se ha comunicado repetidamente (Ascherio et al, 2006; más recientemente, Brighina et al, 2008, encuentran que el riesgo de EP únicamente se veía incrementado en los pacientes más jóvenes expuestos a pesticidas).

### Situación funcional

La *situación funcional* de los pacientes y el estadio evolutivo (H&Yahr, S&England, UPDRS basal) están claramente relacionados entre sí, y a su vez con el tiempo de evolución, como era de esperar, dada la progresión temporal de la enfermedad. La mayor parte de los hombres consideran que su *primer síntoma* fue el temblor, síntoma de debut habitual (*The Patient Education Institute, 2005*) seguido de la bradicinesia. En las mujeres, sorprendentemente, predomina el síndrome rígido-bradicinético al debut, al contrario que la experiencia de Baba et al (2005), en 1200 pacientes. En general, todos los pacientes notaron una mejoría relevante al iniciar el *tratamiento con LD*, siendo la respuesta algo menos llamativa en el caso del temblor (4 de los 23 pacientes que debutan con temblor tienen una respuesta regular; para el resto la eficacia es buena).

### Tiempo hasta el diagnóstico

*Sorprende el tiempo que transcurre desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico (1 año de media)*, ya sea por la poca experiencia de atención primaria en esta patología, o por la lista de espera para su neurólogo, destacando la diferencia entre hombres y mujeres: en éstas el tiempo es de 14 meses, mientras que en los hombres es de 8: tal y como se expresa en los resultados, quizás el temblor lleva antes a la consulta, o es un síntoma más fácil de reconocer (el síndrome rígido-bradicinético, en muchas ocasiones acompañado de malestar o dolor local puede llevar a pensar en patología reumática o inflamatoria). Otra opción podría ser que las mujeres tarden más tiempo en consultar.

### Fluctuaciones. Deterioro de fin dosis

Sabemos que, aunque discutido, en general se considera que la evolución es menos benigna en los pacientes que debutan sin temblor, y peor en los que presentan más acinesia al comienzo de la enfermedad (Jankovic et al, 2001; Marras et al, 2002; Post et al, 2007), de acuerdo con los datos del estudio: las fluctuaciones aparecen antes en los pacientes que inician su enfermedad con hipocinesia, confirmando nuestra experiencia clínica.

Las dos terceras partes de los pacientes presentaban *deterioro de fin de dosis*, que se justifica por el tiempo medio de evolución de la enfermedad (la duración media en el momento del test era de 10 años). Aparecía unos 5 años después del diagnóstico, algo más tarde en los pacientes con menor edad al debut (pero sin significado). *Este tiempo sí era significativamente inferior en los pacientes que presentaban hipocinesia como síntoma dominante al comienzo ( $p=0,049$ )*, sobre todo respecto al temblor (confirmando el peor pronóstico de los pacientes que debutan con hipocinesia respecto al temblor).

#### *Evolución y alelos de la Apolipoproteína E*

Se discute más extensamente en el capítulo dedicado al genotipo de la ApoE (*página 150*): Al relacionar los *alelos de la ApoE* con la evolución de la enfermedad, sorprende encontrar que los pacientes portadores de un alelo  $\epsilon 4$  tardaron más tiempo en presentar el deterioro de fin de dosis, de forma significativa (6,9 años respecto a 4,6 años en los que no tienen el alelo,  $p<0,02$ ). Huang, en su metanálisis (Huang et al, 2002), describe una mayor prevalencia del alelo  $\epsilon 2$  en los pacientes con EP respecto a la población sin la enfermedad, de forma que puede ser un factor de riesgo para la EP. En cuanto al alelo  $\epsilon 4$ , es bien conocida su relación con la presencia de deterioro cognitivo, tanto en la enfermedad de Alzheimer (Schmechel et al, 1993; Mayeux et al, 1998), como en la EP (Parsian et al, 2002; Huang et al, 2006), o incluso en pacientes sin demencia (Caselli et al, 2007) , pero su relación con la *evolución* de la EP no se ha descrito. Incluso en la EP, algunos autores han encontrado un debut más temprano en los portadores de dicho alelo (Li et al, 2004; Tröster et al, 2006), pero no hay datos en la literatura respecto a la posibilidad de una relación entre la evolución de los síntomas motores y los alelos de la ApoE.

#### *Discinesias*

Otro dato inesperado, y congruente con el anterior, es el que las discinesias aparecieron más tarde en los portadores del alelo  $\epsilon 4$  de la ApoE (9,5 años respecto a 6,9 años de media; *Mann Whitney  $p= 0,037$* ): parece que, al menos

para la evolución de las manifestaciones motoras, ser portador de un alelo  $\epsilon 4$  tendría un efecto más benigno (al contrario que para las manifestaciones cognitivas). Este dato tampoco está recogido en la literatura.

Más de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio presentaban ya *discinesias* (30 de los 46 seguían tratamiento con LD, y uno exclusivamente con pramipexol). Factores implicados clásicamente en la aparición de discinesias son la edad temprana al debut, el tiempo de evolución de la enfermedad (Jankovic, 2005; Papapetropoulos y Mash, 2006), y el tiempo en tratamiento y dosis total de LD (Jankovic, 2005). Los datos del estudio confirman los descritos en la literatura: eran significativas ( $p < 0,05$ ) las diferencias encontradas entre los pacientes con y sin discinesias en: mayor dosis de LD y de entacapona y tiempo en tratamiento con el fármaco, edad al debut de la enfermedad, estadio H&Y, S&England, y con el tiempo de evolución de la enfermedad. La diferencia en la puntuación basal de la UPDRS motora (42/36), no alcanza significado ( $p > 0,1$ ). No hay diferencia en el tiempo que transcurre hasta la aparición de discinesias (poco más de 7 años) en hombres y mujeres, ni tampoco en la prevalencia de discinesias en ambos grupos, o la edad al debut en hombres y mujeres.

Como ya se adelanta en el capítulo de resultados, existe una correlación negativa entre el tiempo que transcurre hasta la aparición de las discinesias y la edad al inicio de la EP: *contra más tarde debuta la enfermedad, menos tiempo transcurre hasta la aparición de las discinesias*, y al revés (*Spearman corr = -0,42, con  $p = 0,020$* ): tener una edad más avanzada al debut de la EP es un factor de riesgo bien conocido para sufrir un deterioro más rápido (Jankovic et al, 2001; Marras et al, 2002; Diederich et al, 2003; Alves et al, 2005; Post et al, 2007): ¿es más acelerado el deterioro de la vía dopaminérgica nigroestriada en los pacientes de mayor edad (Ghebremedhin et al, 2006: menor reserva funcional), o son más sensibles a la estimulación pulsátil de la dopamina?

En cuanto a la relación entre niveles de Hc y discinesias, se han comunicado niveles más elevados en los pacientes con esta complicación motora

(Zocolella et al, 2006), encontrando una relación lineal con las cifras de Hc: esta relación no se reproduce en el estudio, ni tampoco con el tiempo que transcurre hasta la aparición de las discinesias; en cambio, sí existe una correlación positiva con el tiempo hasta el inicio de LD (coeficiente de corr 0,5;  $p < 0,05$ ): *contra más se tarda en iniciar LD, más tarde aparecen*: esta situación sí era esperable (Rascol et al, 2000; Holloway et al, 2004).

#### Síntomas al debut

Cinco de los 8 pacientes que presentaban *distonia al debut* de la enfermedad tenían rigidez como hallazgo dominante en la exploración, lo que no es de extrañar teniendo en cuenta que 7 de los 8 eran mujeres, y la mayoría de éstas (en la muestra) debutaba con un síndrome rígido-bradicinético (al contrario que los hallazgos de Baba et al, 2005, en su serie de más de 1000 pacientes: la rigidez era más manifiesta en los hombres). Esta cifra implica, por tanto, que un 20% de las mujeres refería distonía al comienzo de la enfermedad (7 de 34 mujeres: el 20%; OR 5,9, pero con  $p > 0,05$ ), y solo un 4% de los hombres: la mayor prevalencia de distonia en la mujeres, respecto a los hombres, en la EP, ya se ha comunicado previamente (Jankovic y Tintner, 2001). La edad media era similar: 55 años con/sin distonía, de acuerdo con Poewe et al (1988), aunque otros encuentran una edad inferior (Jankovic y Tintner, 2001).

Los 3 pacientes que presentan *alteración de los reflejos posturales* al inicio de la enfermedad, habían debutado con hipocinesia como síntoma principal (relación significativa,  $p = 0,014$ ), y tenían mayor edad (64 / 55,4 años; sin significado  $p > 0,05$ ); dos de los tres pacientes seguían tratamiento con LD, con buena respuesta, y presentaban deterioro de fin de dosis unos 4 años después del inicio de la enfermedad (algo superior a la media, de 5 años, con  $p > 0,05$ ). En general, y con el escaso número de pacientes, no puede considerarse como un grupo evolutivamente diferente.

#### Síntomas psiquiátricos

Más de la mitad de los pacientes habían presentado *síntomas psiquiátricos*,

y referían *alteración del sueño* (ambas variables aparecen relacionadas, con  $p < 0,005$ ). La relación entre alteración del sueño y tratamiento con LD (significativa,  $RR = 2,3$ ) es bien conocida, como lo es la elevada prevalencia de trastornos del sueño (Arnulf, 2006; Kume, 2006; Dzirasa et al, 2006) y síntomas psiquiátricos (Cummings 1992; Thanvi et al, 2005) en la EP. En los pacientes que presentaban síntomas psiquiátricos, la puntuación media en el NPI era mucho más elevada que en los que no los presentaban, aunque sin alcanzar significado por la marcada dispersión de los valores; en cambio, sí alcanza significado la diferencia que existe en la escala de depresión de Beck (Mann Whitney,  $p = 0,037$ ). A continuación, en la discusión de la evaluación neuropsicológica, se revisan estas manifestaciones con más detalle.

### **11.2.2. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA**

La evaluación neuropsicológica solo pudo realizarse en 45 de los 58 pacientes, investigándose especialmente el rendimiento cognitivo y las alteraciones en la conducta.

#### *Deterioro cognitivo*

El resultado de la evaluación demostró deterioro cognitivo en 9 pacientes (MMSE inferior a 24: el 20%), próximo a la cifra citada en 2005 por Aarsland et al (25-30%). Cuatro de los 9 pacientes eran portadores de un *alelo*  $\epsilon 4$ , contra 8 de los 36 sin deterioro: este dato es conforme a estudios previos (Caselli et al, 2004 y 2007, encuentran mayor prevalencia del alelo en pacientes con deterioro cognitivo); en la EP, también se ha descrito una relación entre el alelo  $\epsilon 4$  y deterioro cognitivo (Parsian et al 2002; Tröster et al, 2006; Papapetropoulos et al, 2007), aunque en nuestro estudio no alcanza significado por el número de pacientes: se describe de forma más extensa en el apartado *Alelos de la ApoE*. Sí alcanza significado, en cambio, su relación con los *niveles de Hc*, aunque también hay una correlación significativa entre los niveles de Hc y el tiempo de evolución, estadio y limitación funcional, de forma que en principio el nivel de Hc no puede interpretarse como directamente relacionado con la función cognitiva,

dado que el tiempo de evolución de la enfermedad puede tener un peso relevante en el desarrollo del deterioro (Braak et al 2005: el riesgo de desarrollar demencia aumenta con la progresión de la enfermedad). Sin embargo, también hay autores que encuentran una relación entre los niveles de Hc y el deterioro cognitivo (O'Suilleabhain et al, 2004; Zoccolella et al, 2005; Ozer et al, 2006; ), de acuerdo con los resultados del estudio: discusión más extensa en el apartado para la Homocisteína (*página 152*).

*La edad en el momento del examen, tiempo de evolución, estadio evolutivo y funcional, (H&Y, S&E), UPDRS mental y de la vida diaria, UPDRS para discinesias y fluctuaciones, y tiempo en tratamiento con LD sí son significativamente diferentes* entre los pacientes con y sin deterioro cognitivo: todos son datos esperables, dado que *el deterioro cognitivo se manifiesta con la progresión de la enfermedad* (Aarsland, 2002 y de nuevo Braak et al, 2005). En cuanto al tiempo en tratamiento con LD, es también función del tiempo de evolución y de la situación funcional, de forma que probablemente no contribuye a la aparición del deterioro. La puntuación en la escala para la *depresión* (Beck) es significativamente más elevada en los pacientes con deterioro: los síntomas depresivos son comunes en la EP, y lógicamente más prevalentes cuando progresa la enfermedad (Starkstein et al, 1999); además, pueden ser motivo de un peor rendimiento en los test cognitivos (Norman et al, 2002). No hay una correlación con el UPDRS III en off, ni con la edad al debut, tanto en la puntuación en el MMSE como al considerar globalmente el deterioro cognitivo (al contrario que en el estudio de Akenyemi et al, 2008, donde la edad al debut de la EP y la puntuación en UPDRS III eran las variables que mejor predecían la aparición de deterioro cognitivo). En la regresión lineal múltiple, *las variables que mejor predicen la puntuación en el MMSE son el estadio H&Y y la limitación funcional (S&E)*.

Al separar las funciones cognitivas, el test de fluencia verbal es el más patológico (anormal en casi el 60%), congruente con el clásico perfil de afectación cognitiva (frontal: Kovari et al, 2003; Poewe et al, 2005) en la EP. La memoria

y funciones visuespaciales también aparecían significativamente afectadas (reloj y TBM: anormales en el 31%). En la comunicación de Emre et al (2004) se considera que los principales factores de riesgo para la aparición de demencia en la EP son una edad avanzada (*no en el estudio*), y la severidad del deterioro motor (*Si: H&Y y S&E*). En ésta, según Emre, se afectan típicamente la atención, funciones visuespaciales y ejecutivas, así como la memoria, con relativa preservación de las funciones del lenguaje, predominando un perfil disejecutivo, de acuerdo con la mayor parte de los autores, y conforme a los resultados del estudio: el test del reloj aparece muy alterado en los pacientes con EP y demencia, como se confirma en los resultados de nuestro estudio: la tercera parte de los pacientes alcanzaban una puntuación baja en el test del reloj, y más de la mitad en el FAS test, mientras que solo el 20% tienen una puntuación baja en MMSE (inferior a 25). La edad, tiempo de evolución y concentración plasmática de Hc son significativamente superiores en los pacientes con menor puntuación en los test descritos (correlación significativa), al igual que el estadio de la enfermedad (Schwab & England y Hoehn & Yahr).

*De esta forma, el deterioro cognitivo surge con la progresión de la enfermedad, y las variables capaces de predecir mejor su aparición son las que cuantifican el estadio e incapacidad: H&Y, S&E, Blessed.*

### Conducta

Existen múltiples comunicaciones en la literatura especializada respecto a los trastornos de conducta en pacientes en tratamiento con LD o agonistas (Lauterbach et al, 2004; Papapetropoulos et al, 2005; Chaudhuri et al, 2006; Corominas et al, 2007). En el estudio, 10 pacientes (7 hombres y 3 mujeres: 22% de los evaluados) tienen *alteraciones manifiestas de la conducta*, alcanzando una puntuación media en el NPI muy elevada (76 puntos). Los 10 presentaban discinesias (asociación significativa, que ya se había comunicado previamente en 2006: Silveira-Moriyama et al), aunque no hay que olvidar el tiempo de evolución (media > 15 años). No hay diferencia (y si la hay, no alcanza significado) en

los niveles de folato, B12 y UPDRS III, cuando se comparan los pacientes con y sin alteraciones de la conducta; en cambio, el nivel de Hc aparece significativamente más elevado (17,4/12;  $p=0,006$ ): se discute en el apartado para Homocisteína. El estadio y limitación funcional son significativamente diferentes (H&Y, S&E, Blessed), y la edad. Aunque el tiempo de evolución de la enfermedad es mayor en los pacientes con alteraciones de la conducta (16/10 años), no alcanza significación ( $p=0,054$  para ambos sexos; en las mujeres  $p=0,051$ ), al igual que la dosis de LD, mayor en los pacientes con alteraciones de la conducta (de hecho, 9 de los 10 tomaban LD, pero también 26 de los 35 con conducta normal, con una media de 750 / 466 mg, que tampoco alcanza significado:  $p=0,053$ ), ni lo alcanza la diferencia en el tiempo en tratamiento con LD (12,8/6,6 años;  $p=0,09$ ), aunque sí hay una correlación significativa entre la puntuación en el NPI y la dosis y tiempo en tratamiento con LD, además del nivel de Hc, estadio H&Y y tiempo de evolución: es bien conocida la relación entre la terapia dopaminérgica y los trastornos de conducta en la EP (Friedman, 1998; Molina et al, 2000). En relación con la Hc (aunque se describe específicamente en la página 152), en la regresión logística es la variable que mejor predice la alteración de la conducta en los hombres ( $p=0,007$ ; score 7,35); en las mujeres no existe una relación significativa.

En cuanto a los AD (aún más relacionados con las alteraciones de conducta que la levodopa: Klos et al, 2005; Dodd et al, 2005; Voon et al, 2006), ocho de los 10 pacientes de nuestro estudio los tomaban (los 5 pacientes con la dosis más elevada de pramipexol, 2 cabergolina, y 1 ropirinol), pero la diferencia con los que no tienen alteraciones de la conducta no alcanza significado.

Las alteraciones de conducta sí están significativamente relacionadas con todas las pruebas cognitivas, con la edad, estadio evolutivo y situación funcional, de forma que conducta y cognición aparecen fuertemente asociadas, y ambas con el tiempo de evolución de la enfermedad: de forma que *podríamos considerar que es la evolución de la EP y la farmacoterapia dopaminérgica la*

*responsable de las conductas patológicas, junto a la concentración plasmática de Hc. De hecho, todos los pacientes con alteración de la conducta (incluidos los 6 con conductas de adicción) tenían discinesias.*

Finalmente, destaca la puntuación que obtienen los *hombres en el NPI*, superior a la de las mujeres (37,4/24,6;  $p > 0,5$ : *sin significado*), que no se explica por la edad de los pacientes ni por el tiempo de evolución, similar en los hombres y mujeres a los que se realiza la evaluación. No existía una diferencia significativa en el tiempo de evolución, edad, tiempo en tratamiento con LD, estadio evolutivo o UPDRS motor.

Dada la prevalencia de las conductas adictivas en los pacientes con EP y tratamiento con fármacos dopaminérgicos (ver sección de conducta y cognición en la *introducción*: Molina et al en 2000, y los autores descritos en *alteraciones de la conducta*) al realizar la evaluación neuropsicológica se ha considerado específicamente la existencia de conductas de adicción, que presentaban 6 de los 45 pacientes evaluados (13,3%): 5 de los 6 pacientes tomaban LD, y también 30 de los 39 que no tenían conductas de adicción, aunque el tiempo en tratamiento con LD era muy superior: 14 / 7 años, con una gran dispersión de los valores, por lo que  $p > 0,1$ . De hecho, tampoco había relación entre tomar LD y tener conductas de adicción en el test exacto de Fisher.

Todos tomaban agonistas (3 pramipexol: los que tomaban la dosis más elevada, 2 cabergolina, y 1 ropirinol), pero también los tomaban 32 de los 39 que no tenían conductas adictivas: esta relación entre AD y conductas de adicción no alcanza significado estadístico.

Estos pacientes *tenían una peor situación funcional (S&E y Blessed significativamente más bajo)*, y *una puntuación mucho más elevada en el NPI (86/21;  $p = 0,000$ )*; no existe, en cambio, una diferencia relevante en la puntuación en el MMSE y test del reloj con los que no presentan conductas adictivas: las conductas consideradas específicamente como de adicción parecen por tanto menos relacionadas con las variables cognitivas que las alteraciones de conducta no

limitadas a la adicción, aunque la prueba exacta de Fisher sí relaciona significativamente deterioro cognitivo con conductas de adicción ( $p=0,002$ ).

*Las conductas de adicción se dan únicamente entre los hombres* (dato ya descrito por Giovannoni et al en 2000), a pesar de no existir una diferencia significativa en el tiempo de evolución, edad, tiempo en tratamiento con LD, estadio evolutivo o UPDRS motor.

Finalmente, existe una relación significativa entre los aspectos cognitivos expresados: deterioro cognitivo, alteración de la conducta y conductas de adicción, siendo para todos un denominador común la limitación funcional (la progresión de la EP: Arslan et al, 2002).

### Depresión

El 50% de los pacientes alcanzan una puntuación igual o superior a 18 en la escala de Beck, significativo para depresión, cifra superior a la que se cita en algunas comunicaciones previas (Cummings, 1992; Giladi et al, 2000; Ehrt et al 2007), aunque no siempre (58% en Aarsland et al, 2006); la puntuación aparecía significativamente más elevada entre las mujeres, dato ya conocido (Cummings en 1992; Baba et al, 2005; Ehrt et al, 2007), y entre los pacientes con alteración del sueño, congruente con la experiencia psicopatológica. También se relacionaba con el estadio de la enfermedad (más avanzado, mayor puntuación, como ya se cita en Papapetropoulos et al, 2006), siendo la variable predictora más significativa la puntuación en el MMSE (regresión múltiple).

### 11.2.3. ALELOS DE LA APOLIPOPROTEINA E

El predominio del alelo  $\epsilon 3$  en la muestra es el hallazgo normal en la población (Boltes et al, 2001; Huang et al, 2004), y ninguna combinación de alelos parece tener influencia en la edad de debut de la enfermedad, conforme a la conclusión de Parsian et al (2002), aunque otros investigadores (Li et al, 2004; Pankratz et al, 2006; Troster et al, 2006), si han encontrado una relación entre el alelo  $\epsilon 4$  y un inicio más temprano de los síntomas en la EP.

Caselli et al (2004 y 2007) encuentran relación entre ser portador de un alelo  $\epsilon 4$  y demostrar un menor rendimiento cognitivo en pacientes sin demencia. Otros autores (Parsian et al, 2002; Huang et al en su metanálisis del 2006; Tröster et al, 2006; Pankratz et al, 2006; Papapetropoulos et al, 2007) relacionan dicho alelo con un mayor riesgo de demencia en la EP (no todos: para DeLau et al, 2005, es el alelo  $\epsilon 2$ , mientras que Jasinska-Myga et al, en 2007, no encuentran relación entre genotipo ApoE y demencia en EP). Aunque en nuestro estudio la relación entre el alelo  $\epsilon 4$  y la presencia de deterioro cognitivo no alcanza significado, al menos sí llama la atención que 4 de los nueve pacientes con deterioro eran portadores de al menos un alelo  $\epsilon 4$ . Tampoco hay diferencia en el rendimiento en las pruebas cognitivas entre los portadores de los distintos alelos.

Aunque se ha comunicado una aparición más temprana de las manifestaciones psicóticas en los pacientes con EP que son portadores de un alelo  $\epsilon 4$  (Feldman et al, 2006), y una mayor prevalencia de estos cuadros en los portadores de dicho alelo que padecen EA (Zdanys et al, 2007), es difícil encontrar comunicaciones que relacionen las alteraciones de la conducta o manifestaciones psiquiátricas en la EP o EA y los alelos de la ApoE; en nuestro estudio, no hay una relación significativa entre la presencia de alelos  $\epsilon 4$  y alteraciones de la conducta o específicamente conductas de adicción.

Curiosamente, los portadores de un alelo  $\epsilon 2$  alcanzaban una puntuación llamativamente inferior en el NPI respecto a los otros alelos, aunque sin alcanzar

significado por la dispersión de los valores. Esta diferencia en la puntuación NPI podría justificarse por el menor tiempo de evolución de estos pacientes, y la dosis de LD, más baja (la terapia dopaminérgica facilita las conductas anormales en la EP: Friedman, 1998; Molina et al, 2000).

Aún resulta más sorprendente, y en éste caso con significación, la mejor evolución motora de los portadores de un alelo  $\epsilon 4$ , al menos en lo referente al tiempo hasta la aparición de las fluctuaciones y complicaciones motoras (ver discinesias, en resultados y discusión). El debut con distonía, o la respuesta a la LD, no difiere entre los portadores de alelos  $\epsilon 2/\epsilon 4$ .

Al seleccionar los pacientes con un alelo  $\epsilon 4$ , sorprende la peor puntuación que obtienen los hombres respecto a las mujeres en prácticamente todos los test: no alcanza significado por la escasez de la muestra y la dispersión de los valores, pero merece la pena considerar la *posibilidad de que ser hombre y portador de un alelo  $\epsilon 4$  constituya un factor de riesgo para la aparición de deterioro cognitivo*. En los pacientes con un alelo  $\epsilon 2$  no se da esta curiosa diferencia entre hombres y mujeres. Estos hallazgos exigen un estudio con una muestra más extensa, que permita confirmar o descartar la influencia del genotipo de la ApoE en el deterioro cognitivo en hombres.

No hay diferencia entre los pacientes  $\epsilon 3\epsilon 3$  (30 de los 45 evaluados) y el resto.

#### 11.2.4. HOMOCISTEINA

Nuestro estudio confirma la elevación de los niveles de Hc en pacientes tratados con LD, sin que se relacione con el tiempo en tratamiento ni con la dosis, de acuerdo con Religaa et al (2006), y al contrario que Ozer et al (2006), que sí encuentra una diferencia significativa a partir de dosis de 300 mg/d: solo 3 de nuestros 45 pacientes en tratamiento con LD tomaban menos de 300 mg/d, con un nivel de Hc inferior al de los que tomaban dosis superiores (14,2/11,8;  $p>0,2$ ), pero el tiempo de evolución era muy inferior (4/12 años). La relación (positiva) de los niveles de Hc con el tiempo de evolución de la enfermedad también se ha descrito previamente (Religaa et al, 2006; HassinBaer et al, 2006); no obstante, en nuestro análisis se desprende que la relación del nivel de Hc con el tiempo de evolución y con las otras variables evolutivas descritas en resultados (Sch&E, H&Y, UPDRS III) deben ser función del tratamiento con LD, dado que el tiempo de evolución en los pacientes en tratamiento con LD es muy superior (12 años/4,2 años): de hecho, cuando se selecciona a los pacientes en tratamiento con LD, el tiempo de evolución deja de tener significado, al igual que la dosis de LD y el tiempo en tratamiento. No encontramos relación entre los niveles de Hc, B12 y folato con la edad de los pacientes, tanto en toda la muestra, como seleccionando hombres y mujeres.

Encontramos unas cifras de folato inferiores en los pacientes en tratamiento con LD, existiendo una correlación negativa con los niveles de Hc, conforme a otros estudios de Hc en EP, que generalmente describen una asociación negativa entre niveles plasmáticos de Hc y de folato (Lamberti et al, 2005; Zesiewicz et al, 2006), y en ocasiones con B12 (Valkovic et al, 2005), o con ambas (Miller et al, 2003; Ozer et al, 2006), o incluso con ninguna de las dos (Rogers et al, 2003). El nivel de B12 de nuestros pacientes no era significativamente inferior en los que seguían tratamiento con LD. En cambio, sí existía una correlación muy significativa entre los valores de ambas vitaminas con los niveles de Hc (sobre todo folato), pero limitada a los hombres. En las mujeres no existe co-

rrelación de Hc con folato ni B12. Las diferencias entre hombres y mujeres no se justifican en diferentes regímenes de tratamiento con LD. Por otra parte, en los 13 pacientes que no toman LD tampoco hay correlación entre niveles de Hc y folato/B12: *todo hace pensar que los pacientes con niveles más bajos de vitaminas son más susceptibles al efecto de la LD sobre los niveles de Hc, de forma mucho más relevante en los hombres* (referencias previas).

Algunos autores han encontrado que los niveles de Hc se reducen al añadir suplementos de folato y B12 (Lamberti et al, 2005; Postuma & Lang, 2006; Clarke, 1998). Como consecuencia de estos hallazgos, se ha comenzado a recomendar añadir suplementos de B12/folato en pacientes con EP tratados con LD (Miller et al, 2003; Ozer et al 2006; Postuma et al, 2006; Triantafyllou et al, 2007). De hecho, en 1998 Refsum ya citaba la utilidad de los suplementos de B12/folato para reducir los niveles de Hc, y Herrmann -en su revisión del 2007- encuentra que añadir suplementos de folato/B12 se acompaña de una reducción del 21% en el riesgo de ictus (re-análisis del estudio VISP), y del 8-16% en mortalidad por ictus al enriquecer la dieta con folato. Otra comunicación de 2007 (Wang et al) también encuentra una reducción del riesgo de ictus en los pacientes que reciben suplementos de folato. En cambio, en el estudio HOPE 2 (The Heart Outcomes Prevention 2006) los suplementos de folato, B12 y B6, no modificaron el riesgo de enfermedad vascular. En cualquier caso, los resultados de nuestro estudio también fundamentan la conveniencia de añadir folato/B12 al tratamiento con LD.

En cuanto a la repercusión de la inhibición de la COMT en los niveles de Hc, los resultados comunicados en la literatura son dispares: Zesiewicz et al (2006) encuentra una reducción en los niveles de Hc cuando añade entacapona, sobre todo a los pacientes con niveles más bajos de folato; también Lamberti et al (2005), Nissinen et al (2005) y Valkovic et al (2005) encuentran una reducción en los niveles de Hc al añadir entacapona, mientras que Postuma et al (2006) y Ostrem et al (2005) no encuentran diferencias, conforme a las conclusiones del

metanálisis de Zesiewicz et al (2006), según el cual la reducción en los niveles de Hc podría atribuirse a un diferente status de las vitaminas implicadas. Incluso en alguna ocasión se ha relacionado la inhibición de la COMT con niveles más bajos de B12-folato (Triantafyllou et al 2007), encontrando aun más necesaria la adición de estos cofactores a la dieta de los pacientes que siguen tratamiento con LD y entacapona. Los resultados de nuestro estudio están de acuerdo con los de Postuma et al (2006): tomar entacapona junto a LD no solo no se acompaña de unos niveles de Hc más bajos, sino incluso levemente más elevados (14,5/13,1: sin significación).

La relación entre Hc y función cognitiva también se ha investigado en los pacientes con EP, encontrando niveles más elevados en los pacientes con disfunción cognitiva (Zoccolella et al, 2005 y 2006; Ozer et al, 2006), incluso pudiendo constituir un factor de riesgo para el desarrollo de demencia (Seshadri et al, 2002). En nuestro estudio, el nivel de Hc está significativamente más elevado en los pacientes con MMSE<24, al igual que en los que tienen puntuaciones bajas en el FAS (<15) o test del reloj (<8), mientras que la diferencia en los valores de B12 y folato no alcanza significado. En la misma forma, existe una correlación significativa entre los test descritos y los niveles de Hc, pero no con los valores de folato ni B12, aunque en los 45 pacientes a los que se realiza la evaluación cognitiva sí existe una correlación significativa (negativa) entre Hc, B12 y folato. De nuevo sorprende encontrar una diferencia llamativa entre hombres y mujeres al investigar las variables que se relacionan con deterioro cognitivo: en éstos, la Hc y el tiempo de evolución aparecen claramente relacionados, mientras que en las mujeres solo alcanza significado la edad. De hecho, los hombres con deterioro cognitivo tienen niveles de Hc mucho más elevados que las mujeres, aunque sin alcanzar significado estadístico). En los hombres (con/sin deterioro) la diferencia en los valores de folato y B12 también alcanza significado (no en las mujeres). De esta forma, la Hc surge como una variable independiente capaz de afectar las funciones cognitivas, sobre todo en hom-

bres, reforzándose la necesidad de añadir suplementos de B12-folato.

En relación con el apartado anterior, los niveles bajos de folato se han considerado un factor de riesgo independiente para el deterioro cognitivo (Ramos et al, 2005) y para la enfermedad de Alzheimer (Ravaglia et al, 2005), y también la B12 (Tucker et al, 2005). En una comunicación reciente, Luchsinger et al (2007) encuentra una menor incidencia de enfermedad de Alzheimer (EA) en las personas de más de 65 años que siguen una dieta más rica en folato, lo que se corresponde con los hallazgos de Durga et al (2007), demostrando que tomar suplementos de folato (800  $\mu$ g/d) durante 3 años mejoraba significativamente el rendimiento cognitivo, junto a una reducción en los niveles de Hc, y un incremento en los valores de folato. En el estudio de Bailey (2005), los aportes de folato superiores 0,5 mg/d no inducen descensos de Hc significativamente más importantes que con dicha cantidad diaria.

Las alteraciones de la conducta son comunes en los pacientes con EP que han iniciado tratamiento con fármacos dopaminérgicos (Lauterbach, 2004; Papapetropoulos & Mash, 2005; Chaudhuri et al, 2006; Corominas et al, 2007). El NPI cuantifica la sintomatología neuropsiquiátrica en distintas áreas, incluyendo depresión y conducta. Como se desprende del resultado de nuestro estudio, el NPI no se relaciona con la edad, tiempo de evolución, dosis de LD ni tiempo en tratamiento, duplicándose la puntuación en los pacientes que seguían tratamiento con LD, tanto en hombres como en mujeres, aunque solo en los hombres aparece una correlación significativamente positiva con el nivel de Hc (que no se justificaba en un régimen de tratamiento diferente con LD). En cualquier caso, lo cierto es que la puntuación del NPI en toda la muestra es llamativamente superior en los hombres, aunque con un extenso rango: Los hombres manifiestan una mayor tendencia a manifestaciones neuropsiquiátricas, y estas se relacionan con el tratamiento con LD y el nivel de Hc.

En 2006, Zoccollella et al comunican niveles más elevados de Hc en pacientes con discinesias, dato que nuestro estudio no puede confirmar: en los 30

pacientes con discinesias (de los 45 que toman LD), los niveles de Hc, B12 y folato no son diferentes de los que no tenían discinesias.

### **11.2.5. ACIDO ÚRICO, COLESTEROL, Y CAPACIDAD ANTIOXIDANTE TOTAL DEL PLASMA (TAS)**

En la exposición de los resultados se han relacionado los valores de estas variables bioquímicas con otras clínicas y evolutivas, y entre las propias variables bioquímicas en cuestión. Por otra parte, en la introducción (página 22), se resumen los conocimientos actuales en la implicación del estrés oxidativo, ácido úrico y colesterol en la EP, de forma que solo se comentarán los datos más relevantes de los resultados:

No se encontró diferencia entre ambos sexos, tanto en el TAS como ácido úrico y colesterol.

En el estudio de Younes-Mhenni et al (2007), se encontró una deficiencia en el sistema antioxidante endógeno en pacientes con EP, sobre todo en estadios más avanzados de la enfermedad; en nuestro estudio, *la capacidad antioxidante total en plasma* no se relacionaba con la edad en el momento de la extracción o la edad al debut de la enfermedad, ni dependía del tiempo de evolución, estadio evolutivo (H&Y, S&E), UPDRS motor basal, dosis de LD o entacapona, ni era significativamente diferente entre los pacientes con deterioro cognitivo, alteraciones de la conducta o conductas de adicción. Tener un alelo  $\epsilon 2$  o un alelo  $\epsilon 4$  tampoco se asociaba a una capacidad antioxidante diferente. Sin embargo, sí existía una correlación positiva muy evidente con las cifras de ácido úrico, como era de esperar, dado que el ácido úrico, además de ser un potente antioxidante natural, es un constituyente mayor del TAS, junto al ácido ascórbico y el tocoferol (Davis et al, 1996; Kampa et al, 2002; Sies, 2007).

Aunque existen comunicaciones respecto al posible papel neuroprotector del ácido úrico en la EP (Ames et al, 1981; Tohgi et al, 1993; Church y Ward, 1994; Davis et al, 1996; Anderson y Harris, 2003; de Lau et al, 2005), al menos en nuestro estudio no parece influir en la evolución de la enfermedad, al igual que el TAS. No se ha podido comparar con personas sin EP al no haberse realizado determinaciones en un grupo control sin esta patología.

Las variables clínicas descritas para el TAS tampoco se relacionaban con los niveles de ácido úrico y colesterol, incluyendo en éstas el tiempo hasta el deterioro de fin de dosis o hasta la aparición de discinesias, o la existencia o no de deterioro cognitivo y alteraciones de conducta, de acuerdo con los hallazgos de JasinskaMyga et al (2007), que tampoco encuentran relación entre cifras de colesterol y deterioro cognitivo en los pacientes con EP, aunque en otro estudio del mismo año (Wolozin et al, 2007), se describe una reducción significativa en la incidencia de demencia en pacientes con EP que siguen tratamiento con simvastatina, pero no se analizaron los niveles de colesterol.

## 11.2.6. CATECOLAMINAS Y LA RESPUESTA MOTORA

### Introducción

En la discusión de los resultados de los niveles de catecolaminas, se exponen sucesivamente los distintos grupos de pacientes, según las dosis y formulaciones de LD administradas, con o sin entacapona.

### Dosis diferentes de LD de liberación rápida.

Como se expone en los *resultados*, la *situación funcional de los pacientes* que tomaron 200 y 250 mg era peor que la de los que tomaron 100 mg, y tenían mayor edad en el momento del estudio. Los pacientes que toman 250 mg han seguido una peor evolución, iniciando la enfermedad más tarde, alcanzando una mayor incapacidad en menos tiempo, y precisaban dosis más elevadas de levodopa.

### Modificación en la puntuación UPDRS:

Sorprende encontrar la escasa mejoría en la 1ª hora (y en la 2ª) de los 2 pacientes que tomaron 250 mg, que como veíamos previamente en los resultados, muestran unas características clínicas atípicas: mayor edad al debut, peor evolución (alcanzan un H&Y similar a los de 200 mg en solo 4 años, respecto a los 13 años de éstos), dosis más elevadas de LD tras solo 4 años de evolución (uno de ellos tomaba entacapona), aparición temprana de fluctuaciones, afectación cognitiva, peor respuesta a la LD en el test: estos datos hablan de nuevo en favor de subgrupos de pacientes dentro de la EP (Harder y Baas, 1998; Marras et al, 2002; Alves et al, 2005; Post et al, 2007), con peor evolución y pobre respuesta a LD. El estudio neuropatológico de Ghebremedhin et al (2006) concluye que el mayor determinante para la tasa de progresión en la EP es la edad de debut. Por otra parte, la gran variabilidad interindividual en la farmacocinética de la LD y en la respuesta motora se conoce desde hace más de 20 años (Hardie et al, 1986; Nyholm et al, 2002), al igual que la relación inversa de la

respuesta clínica con la edad (Durso et al, 1993), y con la severidad y duración de la enfermedad (Triggs et al, 1996). El escaso número de pacientes en este subgrupo del estudio hace imposible encontrar significado en otros datos.

Limitando la valoración a los pacientes de 100 y 200 mg, y a pesar de la peor situación funcional del segundo grupo, éstos *obtienen una mejoría más acentuada en las primeras 2 horas*, para igualarse en las dos últimas evaluaciones. Confirma comunicaciones previas: la respuesta a la LD se mantiene, aunque disminuye su duración, con la evolución de la enfermedad: de ahí que se iguale con la de 100 mg en la 3ª y 4ª hora tras la dosis (Fabrini et al 1988; Contin et al, 1990). Esta afirmación queda, además, confirmada, al encontrar una correlación significativa entre el tiempo de evolución y la puntuación UPDRS en las dos últimas horas, e incluso en el test de regresión lineal únicamente el tiempo de evolución predice de forma significativa la duración de la respuesta a la LD (cuarta hora).

### **Niveles de catecolaminas:**

#### **Introducción a la farmacocinética**

El metabolismo periférico de la LD se realiza preferentemente por la Dopa-decarboxilasa, y de forma alternativa -o en menor cuantía- por la Catecol-Orto-metiltransferasa (y escasamente por la Monoamino-oxidasa B). La vía de la COMT se potencia al inhibir la DDc: de esta forma, y administrando la misma dosis de LD, el nivel de 3OMD será más elevado cuanto más eficaz sea la inhibición de la DDc, paralelamente al ascenso del nivel de LD, e inversamente a los niveles de DOPAC, que se reducen al evitar el paso de LD a dopamina (proviene fundamentalmente de la oxidación de la dopamina: Dingemans 1997).

#### **Catecolaminas plasmáticas: comentario de los resultados**

**LD:** Los niveles de LD son prácticamente superponibles con las 3 dosis: incluso en la 3ª hora, la dosis de 100 mg se corresponde sorprendentemente con el nivel más elevado (pero sin significado estadístico): ¿Es la diferente dosis del

inhibidor de la dopa-descarboxilasa (IDD) presente en el preparado comercial, o de la relación entre la LD y el IDD? Esta posibilidad no es congruente con datos previos (el estudio de Contin et al, 1989). Por otra parte, los niveles eran similares en los pacientes que tomaban (o no) entacapona crónicamente (pacientes del grupo de 200 mg). No obstante, es bien conocida la gran variabilidad en la farmacocinética de la LD inter e intraindividual (Hardie et al, 1986; Nyholm et al, 2002; Chaná et al, 2004).

**Dopamina:** Los niveles de dopamina, por el contrario, siguen el curso esperado: significativamente más bajos en la 1ª y 2ª horas en los pacientes que toman la dosis más baja (un motivo más para pensar en la eficacia del IDD).

**DOPAC:** También sorprenden los niveles de DOPAC, siendo más bajos en los pacientes que toman 250 mg, con un pico en la 3ª (y 4ª) horas en el grupo de 100 mg (2 de los pacientes tomaban 5 mg/d de selegilina).

**HVA:** Hasta la 4ª determinación (3ª hora tras la toma de LD) no hay diferencia significativa en los niveles de HVA; en las dos últimas horas sí se produce una elevación manifiesta (y esperable, dados los valores de dopamina) en los pacientes que toman 200 y 250 mg.

**3OMD:** La evolución de los niveles de 3OMD sigue el curso esperado: elevación lentamente progresiva, reproduciendo exactamente la actividad de la COMT, siendo inferiores los del grupo que toma la dosis más baja, a pesar de que 4 de los pacientes que toman 200 mg llevaban tratamiento crónico con entacapona. Los niveles más elevados en las 2 primeras horas en el grupo de 200 mg se justifican por el mayor sustrato que ofrecemos a la COMT (mayor dosis de LD).

### **En definitiva, y como resumen de las dosis de 100 y 200 mg:**

1.-Una dosis de LD más elevada se corresponde con una mejor respuesta motora, independientemente del estadio de la enfermedad.

2.-Esta respuesta es independiente de los niveles plasmáticos de LD en las primeras 4 horas (¿rápido paso de la barrera hematoencefálica, mecanismos

farmacodinámicos?). En definitiva, los cambios motores dependen de la acción de la dopamina sobre sus receptores en el estriado, y de las modificaciones postsinápticas.

3.-El tiempo de evolución es un factor fundamental en la duración de la respuesta motora a la LD.

4.-Los niveles de catecolaminas plasmáticas resultantes del metabolismo de la LD administrada, en general se elevan más cuando mayor es la dosis de LD administrada: en el caso de la dopamina, implica una menor eficacia del IDDC con dosis de 200 mg que 100 mg; la 3OMD viene a confirmar que también se incrementa la actividad de la COMT ante un mayor aporte de sustrato. De esta forma, el nivel de LD no se incrementa respecto a los pacientes que toman 100 mg (pero sí mejoran más).

5.-El tratamiento crónico con entacapona no modifica de forma relevante los niveles de catecolaminas, (prescindiendo del fármaco el día del test).

## **Comparación entre dos formulaciones de LD: de liberación rápida y controlada (200 mg):**

### **Introducción.**

*Las formulaciones de LD de liberación controlada han demostrado resultados contradictorios: mientras algunos estudios muestran beneficios clínicos respecto a la estándar (LeWitt et al, 1989), incluso unos niveles plasmáticos más estables (Yeh et al, 1989; LeWitt et al, 1989; Hammerstad et al, 1994), en otros se informa de una pobre respuesta por absorción inadecuada con el resultado de una farmacocinética impredecible (Miyasaki et al, 2002; Stocchi, 2006). En una revisión posterior (Miyasaki et al, 2006) no se encuentran evidencias para recomendar la forma de LD de liberación controlada, respecto a la estándar.*

### **Modificación en la puntuación UPDRS:**

A pesar de la peor situación funcional de los pacientes que toman la formulación estándar -liberación inmediata- de LD, la mejoría motora en las primeras 2 horas es mucho más evidente en éstos pacientes que en los que toman la formulación de liberación controlada (*p igual o inferior a 0,02 en el test de Mann-Whitney*), para igualarse en la 3ª, y ser superada en la 4ª hora, siguiendo la conducta esperada, bien conocida por la experiencia clínica (LeWitt et al, 1989; Deleu et al, 1989; Cedarbaum, Kutt and McDowell, 1989). Resulta sorprendente la ausencia de correlación con el nivel de LD en plasma (más elevado a partir de la 1ª hora en el grupo de LDCr: ver niveles de catecolaminas), aunque esta posibilidad también se ha hecho constar previamente (Furlanut, Furlanut jr and Benetello, 2001), y el estudio actual viene a confirmar que la concentración plasmática de LD no puede utilizarse para predecir la respuesta clínica (como se cita en Hardie et al, 1986).

Ya habíamos visto antes que en los pacientes que tomaron 200 mg de LDSt la duración de la respuesta motora estaba significativamente relacionada con el tiempo de evolución; en cambio, esta relación no se cumple en los que toman

LDCr: este hallazgo justifica la mejor puntuación en la última hora en este grupo (se cumple lo esperado, dada la formulación empleada).

### **Niveles de catecolaminas:**

-**LD:** La variación en el nivel plasmático de levodopa sigue un comportamiento inesperado y sin congruencia con la respuesta motora: el nivel es mayor en todas las determinaciones en el grupo de LDCr, alcanzando significado estadístico en las últimas 3 horas ( $p < 0,02$ ): *desde la 1ª hora, los niveles de LD aparecen más elevados entre los pacientes que toman LDCr*, al contrario de lo esperado (LeWitt et al, 1989; Yeh et al, 1989; Deleu et al, 1989) y sin correspondencia con la respuesta clínica. Estudios previos no han encontrado una peor absorción de LD en pacientes en estadios más avanzados (Luquin et al, 1989), caso del grupo de LDSt. Tampoco una posible diferencia en la concentración de carbidopa en el preparado lo justificaría (Contin et al, 1989). De hecho, es bien conocida la peor biodisponibilidad de LD en la forma CR (Yeh et al, 1989), aunque sí podrían esperarse unos niveles más mantenidos en las últimas determinaciones (Yeh et al, 1986; LeWitt et al, 1989). El tratamiento crónico con entacapona (4 del grupo LDSt y 2 del grupo LCR) tampoco justifica esta diferencia. Aunque en otros estudios de farmacocinética de LD, el tiempo que transcurre desde la administración hasta que se alcanza el nivel máximo (pico) oscila en torno a 1 hora con el preparado de liberación inmediata (generalmente menos: Yeh et al, 1989; LeWitt et al, 1989), existe la posibilidad de una absorción muy rápida de la LDSt, de forma que el pico se alcanzaría antes de la primera hora, justificando la rápida mejoría y la igualmente rápida metabolización a dopamina en la perifería (los pacientes estaban en ayunas o habían tomado zumo). De hecho, después de los 65 años la absorción es con frecuencia más rápida (Contin et al, 1991), y los pacientes que toman la LDSt tenían una edad media >65 años. También el tratamiento crónico con LD facilita su absorción (Murata y Kanazaba, 1997): más pacientes del grupo de LDSt siguen levodopaterapia crónica.

-**Dopamina:** Los niveles de dopamina sí siguen la evolución esperada, más elevados en las 2 primeras determinaciones en el grupo que toma LD de liberación rápida ( $p < 0,02$ ), lo que obliga a pensar que una parte importante de la levodopa administrada (en la formulación estándar) se ha metabolizado con rapidez a dopamina.

-**DOPAC:** Los niveles más elevados de DOPAC en la 3ª y 4ª horas en el grupo de LDCr tienen difícil justificación, dado que los valores de dopamina, su sustrato, eran inferiores en éste grupo. Tiene que proceder del procesamiento de la LD, que sí aparece más elevada. En cualquier caso, no alcanza significación ( $p > 0,05$ ).

-**HVA:** En el caso del HVA, aparece un pico en la 3ª hora entre los pacientes que toman la forma de liberación rápida. También aparecen significativamente más elevados los niveles en la situación basal y en la 1ª hora: ¿es menos eficaz el IDD en la forma estandar que en la crono? ( $p < 0,02$  en horas 0, 1 y 3).

-**3OMD:** La 3-O-metildopa resulta de la ortometilación de la LD por la COMT, con una acción lenta sobre su sustrato, y una vida media prolongada (unas 15 horas) motivo de observar un ascenso lineal de los niveles de 3OMD, perfectamente geométrico, similar en ambos grupos, excepto en la 1ª hora, con un valor significativamente más elevado ( $p = 0,016$ ) en los pacientes que toman la formulación estandar (además, 4 de los 8 toman crónicamente entacapona), pero que sí es esperable por la forma farmacéutica utilizada (liberación rápida, mejor biodisponibilidad: Yeh et al, 1989; Cedarbaum, Kutt and McDowell, 1989).

### **Como resumen de la comparación de LDCr con LDSt:**

1.-La rapidez en la mejoría motora con la formulación estándar era predecible y cumple el paradigma clásico.

2.-Como en el apartado anterior (diferentes dosis de LDSt), la respuesta clínica no se corresponde con los niveles de LD: estos resultados obligan a pensar en una rápida absorción de la forma no retardada, alcanzando su pico

antes de la primera hora (primera determinación tras la administración), paso inmediato de la BHE, y transformación en dopamina en las neuronas que poseen el enzima tiroxina-hidroxilasa, induciendo una mejoría más temprana en esta forma farmacéutica. Junto a mecanismos farmacodinámicos centrales (el tratamiento crónico con LD y la gravedad de la enfermedad modifican la respuesta a la LD en las regiones cerebrales implicadas en la función motora: Hershey et al, 2003).

3.-Todo sugiere que la LD, en su formulación estándar, se metaboliza con mayor rapidez: dopamina, 3OMD, HVA, aparecen más elevados con LDSt, al revés que los niveles de LD. Aunque este dato bioquímico no tiene relevancia clínica (en la respuesta motora, en el estudio). En cualquier caso, el tiempo no ha podido demostrar superioridad de la forma CR respecto de la estándar (revisión de Miyasaki et al en 2006).

4.-Existe una gran variabilidad interindividual en los niveles de LD (hasta el triple entre los valores mínimo y máximo: *figura 10.47*). Tampoco es extraño este dato en la literatura (Nyholm et al, 2002; Stocchi et al, 2005).

## **LD estándar (200 mg) con / sin Entacapona.**

### **Introducción.**

La entacapona es un inhibidor selectivo y reversible de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), segunda vía de metabolización de la LD que, cuando se administra junto a LD, permite conseguir unos niveles más estables (Nutt et al, 1994; Ruottinen y Rinne, 1996; Heikkinen et al, 2002; Müller et al, 2006), considerándose la mejor alternativa a la infusión intratecal continua (Stocchi et al, 2003; Stocchi, 2006; Olanow et al, 2006). Existen múltiples comunicaciones respecto a la eficacia clínica de esta asociación (Ruottinen & Rinne, 1996; Poewe et al, 2002; Müller et al, 2006).

### **Modificación en la puntuación UPDRS:**

En teoría, lo esperado era una mayor reducción en la puntuación UPDRS en los pacientes que toman entacapona (Ruottinen y Rinne, 1996; Heikkinen et al, 2002; Poewe et al, 2002, Gordin et al, 2004). En nuestro estudio, *la respuesta motora fue muy similar en ambos grupos*, incluso más acentuada en los que no toman el inhibidor de la COMT, pero sin alcanzar significado en ninguna de las evaluaciones. No obstante, no hay que olvidar que la situación basal, en off, es peor en éste grupo de pacientes, de forma que quizás en este grupo el umbral para obtener la mejoría podría sea más elevado (Triggs et al, 1996; Harder y Baas, 1998).

En el estudio de Müller et al (2006), la puntuación UPDRS solo aparece más baja después de la tercera hora tras la administración de los fármacos, y la diferencia únicamente alcanza significado estadístico 90' después de la segunda dosis. Este tardío beneficio ya es congruente con nuestros datos. Blandini et al (2003), no encontraron reducción en la puntuación UPDRS tras dos semanas, y después de tres meses de añadir entacapona al tratamiento con LD.

Tampoco el efecto de la entacapona sobre la puntuación UPDRS (III) en los pacientes en situación motora estable alcanza siempre una diferencia sig-

nificativa (Hubble et al, 2003). Incluso, en el trabajo de Brusa et al (2004), se describe un grupo de pacientes que no mejora al añadir entacapona a la LDSt, y sí lo hace con una segunda dosis, posterior y añadida a la que se administra junto a LDSt.

Finalmente, y al igual que ocurría con los pacientes que tomaron 200 mg de LDSt, en los 7 pacientes a los que se añade entacapona también hay una correlación significativa entre la duración de la respuesta motora y el tiempo de evolución (las 2 últimas horas): el tiempo de evolución parece el factor más importante (o más limitante) en la prolongación de la respuesta motora a la LD.

### **Cambios en las catecolaminas plasmáticas:**

**LDOPA:** Los cambios bioquímicos en ambos grupos no difieren de estudios anteriores (Kaakola et al, 1994; Ruottinen y Rinne, 1996; Stocchi et al, 2003; Gordin et al, 2004; Müller et al, 2006), con unos niveles de LD claramente más elevados en el grupo que toma el iCOMT (*significativo* en la 2ª, 3ª y 4ª horas), sobre todo en las 2 últimas horas, *superando en un 240% y 250%* los niveles de los pacientes que toman 200 mg de LDSt sin entacapona.

**-Dopamina:** La evolución de los niveles de dopamina en las determinaciones que siguen a la toma del fármaco, muestran el *comportamiento esperado*: niveles más elevados en los pacientes que toman entacapona (200% en el nivel basal, y hasta un 160% en la 1ª y 2ª horas tras el fármaco. La existencia de un mayor sustrato (valores de LD más elevados por la inhibición de la COMT) lo justifica, y demuestra una menor eficacia de la inhibición de *la DOPA-descarboxilasa* (Blandini et al, 2003). En relación a la cifra basal, no olvidemos que 7 de los 8 pacientes toman entacapona de forma crónica.

**-DOPAC:** Era de esperar la elevación de los niveles de DOPAC, dado que se inhibe el paso a HVA (Heikkinen et al, 2002), y también puede producirse una desviación del metabolismo de la LD hacia la vía oxidativa de la MAO-B (Merello et al, 1994; Oechsner et al, 2001). En nuestro estudio, el nivel plasmático de

DOPAC apareció significativamente más elevado en todas las determinaciones, hasta más del 400% (congruente con los resultados de Piccini et al, 2000), incluso en la muestra basal (antes de la toma del fármaco: 6 de los 7 pacientes toman entacapona crónicamente, versus 4 de los 8 a los que no se administra el iCOMT): en cualquier caso siempre  $p < 0,03$ . Los elevados valores de dopamina (sustrato para la MAO-B), han podido también contribuir a la elevación del DOPAC.

**-HVA:** En principio, sorprende el pico que aparece en la 1ª hora en el grupo de entacapona, para igualarse en la 2ª, e invertirse en las 2 últimas: más elevado en el grupo sin iCOMT, como es de esperar, por la inhibición del paso de DOPAC a HVA en los pacientes que toman entacapona (Merello et al, 1994; Heikkinen et al, 2002).

**-3OMD:** El nivel de 3OMD aumenta progresivamente y de forma lineal a lo largo de las 4 horas siguientes a la toma de la dosis, siendo superponible en ambos grupos, sin que exista diferencia significativa. Sorprenden estos datos, teniendo en cuenta que en el grupo que toma entacapona serían esperables unos niveles más bajos, al bloquearse la metabolización de la LD a 3OMD por la COMT (como se describe en Heikkinen et al, 2002). En cambio, en el estudio de Müller et al (2006), el nivel de 3OMD aparece más elevado en el grupo que toma entacapona, hasta cerca de dos horas después de la 2ª dosis, momento en que esta situación se invierte.

### **En resumen:**

El comportamiento de las catecolaminas es, en general, el esperado, relacionado con los fármacos administrados, aunque con sorpresas menores. Sí es inesperado que la puntuación UPDRS no se reduzca más (no mejoren más, aunque no es la primera vez que se describe este comportamiento: ver la discusión anterior), y que además ésta mejoría no se prolongue algo más en los que toman entacapona (de nuevo, y como ya se ha discutido, el tiempo de evolución de la enfermedad termina por ser el factor más limitante en la dura-

ción de la respuesta motora. Y, como en 2 (LD estándar y Cr) , sigue llamando la atención la ausencia de correspondencia entre niveles de LD plasmáticos y respuesta clínica.

## **Levodopa de liberación controlada (200 mg) con y sin Entacapona.**

El estado clínico de los pacientes, y el significado de las diferencias, se ha expuesto en los resultados, junto a la tabla con el resumen de las variables clínicas, como en los estudios anteriores. A 4 pacientes se les administra entacapona con 200 mg de LDCr, y a otros 10 únicamente 200 mg de LDCr.

Antes de la discusión, es necesario recordar que la evolución era más prolongada en los pacientes a los que administra entacapona (14/7 años de media), con peor situación funcional. Aunque los 14 pacientes siguen tratamiento con LD, la dosis es superior en el grupo al que se administra entacapona, 3 de los cuales siguen tratamiento regularmente con entacapona, y además presentaban discinesias, mientras que solo 2 de los 10 del otro grupo seguían dicho tratamiento, y únicamente 3 de los 10 presentaban discinesias.

### **Modificación en la puntuación UPDRS**

La reducción en la puntuación motora es muy similar en ambos grupos, recordando lo que sucedía al comparar LDSt con y sin entacapona: tampoco aquí se podía adivinar qué grupo tomaba entacapona, observando el gráfico con la reducción porcentual en la escala UPDRS. De igual forma, en ninguna de las dos pruebas (LDSt o LDCr con/sin entacapona) la inhibición de la COMT periférica se muestra capaz de prolongar el efecto motor (al contrario de lo expresado en comunicaciones previas: Piccini et al, 2000; Stocchi et al, 2004). En favor del grupo que toma entacapona hay que recordar su peor situación clínica, que se acompaña -según sabemos por comunicaciones anteriores- de una menor duración de la respuesta motora a la LD (Triggs et al, 1996), junto a la evidencia de diferencias farmacodinámicas centrales (Hershey et al, 2003).

## Cambios en las catecolaminas plasmáticas

**LD:** Niveles similares hasta las 2 últimas horas, en que aparecen más elevados en los pacientes que toman el iCOMT, en un 150% y 180% respectivamente, aunque sin alcanzar significado en el test de Mann-Whitney. Esta elevación es similar a la comunicada por Stocchi et al en 2004; también la elevación de LD se hace más evidente en la 3ª y 4ª horas en el estudio de Brusa et al (2004), y a partir de la 2ª hora en el de Piccini et al, (2000). El incremento en los niveles de LD no es tan llamativo como se vió al comparar LDSt +/- entacapona, lo que demostraría una menor biodisponibilidad en la forma crono (Yeh et al, 1989).

**Dopamina:** aunque también se muestra más elevada en las dos últimas horas con entacapona, sigue sin alcanzar significado (a pesar de superar en la 4ª hora en un 220% a los que no lo toman, mientras que en la 3ª hora se queda en un 130%). Este retraso es esperable por la formulación de liberación lenta empleada, y siendo los niveles de LD menos elevados que con la LD de liberación rápida (estándar).

**DOPAC:** perfectamente superponible al comportamiento observado con LDSt en el capítulo anterior, con unos niveles mucho más elevados en los pacientes que toman entacapona, ya desde la 1ª hora (en las 4 horas tras la dosis, respectivamente: 360%, 370%, 330%, 390%). En el trabajo de Piccini et al (2000), en el que se incluye un grupo de pacientes al que se administra LDCr con entacapona -entre otros-, los niveles de DOPAC alcanzan una *c<sub>max</sub>* de más del 200% respecto a los que no toman entacapona. También aparece elevado en una comunicación anterior de Ahtila et al (1995).

**3OMD:** niveles más bajos en los pacientes que toman entacapona, hasta un 66% de las cifras del otro grupo, como era de esperar por la inhibición enzimática, y ya desde la determinación basal (3 de los 4 toman el fármaco crónicamente), con un valor de  $p < 0,04$ . En el estudio citado (Piccini et al, 2000) el nivel de 3OMD también se reduce al tomar el iCOMT pero sin alcanzar significado. Esta reducción ya se conoce desde los primeros estudios farmacocinéticos con LDCr

y entacapona (Ahtila et al, 1995), y más recientes (Paija et al, 2005).

**HVA:** deberían esperarse unos niveles más bajos al tomar entacapona, por el bloqueo de la COMT en el metabolismo de las catecolaminas: de hecho, en el trabajo de Heikkinen (2002), que compara distintas dosis de LDSt con y sin entacapona, el nivel de HVA aparece un 30% más bajo en los pacientes que toman el iCOMT, similar al obtenido en la 4ª hora en nuestro estudio. En cualquier caso, los valores no alcanzan significado por el escaso nº de pacientes, y la dispersión de los valores.

**Resumiendo**, como en test anteriores: lo más destacable en esta última comparativa es la disociación entre los valores de catecolaminas plasmáticas y respuesta motora (que ya habíamos visto antes: los cambios inducidos en éstas tras la administración de los fármacos son, en general, esperables, pero no se corresponden con la respuesta motora). De nuevo, y como hemos visto a lo largo de los resultados y discusión de los test con LD, el tiempo de evolución surge como un factor fundamental para condicionar la duración de la respuesta a LD.

## CONCLUSIONES

1.-Existe una *gran variabilidad entre los pacientes*, tanto en la forma de presentación de la enfermedad, como en la evolución y respuesta clínica a la levodopa.

2.-Esta diversidad se corresponde con las *variaciones en la farmacocinética de la levodopa*: tanto la respuesta motora a la levodopa como el cambio en los niveles plasmáticos tras su administración muestran una gran diferencia interindividual, sorprendiendo la disociación entre la respuesta motora y los niveles de levodopa, que se repite a lo largo del estudio y con las diferentes dosis y formulaciones de levodopa utilizadas.

3.-Añadir *entacapona* a la dosis de levodopa, se corresponde con una elevación del nivel de ésta en plasma, pero no con una mejoría significativa en la puntuación UPDRS III en las primeras 4 horas.

4.-*La duración de la respuesta motora (la duración de la mejoría) se correlaciona negativamente con el estadio evolutivo de la enfermedad*: significativamente más breve en los pacientes con mayor tiempo de evolución, con una puntuación más elevada en off, y un estadio más avanzado de la enfermedad.

5.-Se aprecia una *peor evolución en los pacientes que debutan con hipocinesia*, sobre todo respecto al temblor.

6.-*Las mujeres debutan con más frecuencia con distonía en una extremidad*.

7.-*El deterioro de fin de dosis aparece antes cuando es mayor la edad al debut*, al igual que las discinesias, a pesar de llevar menos tiempo en tratamiento con levodopa.

8.-Existe una *elevada prevalencia de las alteraciones de la conducta*, (específicamente las conductas de adicción), en los pacientes con peor situación funcional, y únicamente entre los pacientes con discinesias. Las conductas de adicción únicamente aparecen entre varones, a pesar de no existir diferencia significativa en la edad, tiempo de evolución, estadio evolutivo, UPDRS motor o tiempo en tratamiento con levodopa.

9.-*Los hombres manifiestan una mayor tendencia a presentar alteraciones de la conducta, y estas se relacionan significativamente con el tratamiento con levodopa y el nivel de homocisteína plasmática.*

10.-*Los portadores de un alelo ε4 tienen una evolución más benigna en la sintomatología motora*, tanto para la aparición del deterioro de fin de dosis como para el tiempo en que aparecen las discinesias, aunque podría implicar un mayor riesgo de deterioro cognitivo, sobre todo en hombres.

11.-El *estatus antioxidante total* del plasma no se relaciona con cambios en la evolución clínica de la enfermedad, ni tampoco las cifras de colesterol.

12.-*El tratamiento con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson se acompaña de una elevación significativa de los niveles de homocisteína plasmática*, independiente de la dosis del fármaco.

13.-*Tomar entacapona junto a levodopa no evita la elevación de los niveles de homocisteína.*

14.-En los pacientes con discinesias, el nivel de homocisteína no es significativamente diferente de los pacientes sin discinesias (que también llevan tratamiento con levodopa).

15.-*Los pacientes con niveles más bajos de B12, y sobre todo folato, son significativamente más susceptibles al efecto de la levodopa sobre la*

*concentración de homocisteína plasmática, de forma mucho más relevante en los hombres.*

16.-*En el estudio, la concentración plasmática de homocisteína es una variable independiente capaz de afectar las funciones cognitivas, sobre todo en los hombres.*

17.-*Los resultados expresados en este estudio fundamentan la conveniencia de añadir folato/B12 al tratamiento con levodopa.*

## BIBLIOGRAFIA

- Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL, Laake K. Prevalence and Clinical Correlates of Psychotic Symptoms in Parkinson Disease. *Arch Neurol.* 1999;56:595-601.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A. Prevalence and Characteristics of Dementia in Parkinson Disease. An 8-Year Prospective Study. *Arch Neurol.* 2003; 60:387-392.
- Aarsland D, Ballard CG, and Halliday G. Are Parkinson's Disease With Dementia and Dementia With Lewy Bodies the Same Entity? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17:137-145.
- Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20: 1255-1263.
- Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:36-42.
- Agnati LF, Ferre S, Genedani S, Leo G, Guidolin D, Filaferro M, Carriba P, Casado V, Lluís C, Franco R, Woods AS, Fuxe K. Allosteric modulation of dopamine D-2 receptors by homocysteine. *Journal of Proteome Research.* 2006 Nov 3; Vol 5. N: 11. 3077 - 3083.
- Ahtila S, Kaakkola S, Gordin A, Korpela K, Heinävaara S, Karlsson M, Wikberg T, Tuomainen P, Männistö PT. Effect of entacapone, a COMT inhibitor, on the pharmacokinetics and metabolism of levodopa after administration of controlled-release levodopa-carbidopa in volunteers. *Clin Neuropharmacol.* 1995 Feb;18(1):46-57.
- Akinyemi RO, Okubadejo NN, Akinyemi JO, Owolabi MO, Owolabi LF, Ogunniyi A. Cognitive dysfunction in Nigerians with Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2008. Volume 23 Issue 10, Pages 1378 - 1383.
- Allain H, Schuck S, Mauduit N. Depression in Parkinson's disease. *BMJ* 2000;320:1287-1288.
- Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, and Larsen JP. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease. A population-based study. *Neurology.* 2005; 65:1436-1441.
- Ames BN, Cathcart R, Schwiers E. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical caused aging and cancer a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981; 78:6858-62.

Anderson RF, Harris TA. Dopamine and uric acid act as antioxidants in the repair of DNA radicals: implications in Parkinson's disease. *Free Radic Res.* 2003 Oct; 37(10):1131-6.

Arnulf I. Sleep and wakefulness disturbances in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 2006;(70):357-60.

Artázcoz Sanz MT y Viñes Rueda JJ. Estimación de la prevalencia de la Enfermedad de Parkinson en Navarra. Estudio fármaco-epidemiológico del consumo de antiparkinsonianos. *Rev Esp Salud Pública.* 1995; 69: 379.485.

Ascherio A, Chen H, Weisskopf MG, O'Reilly E, McCullough ML, Calle EE, Schwarzschild, MA, Thun MJ. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006. Aug;60(2):197-203

Baas H, Zehrden F, Selzer R, Kohnen R, Loetsch J, Harder S. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of levodopa with and without tolcapone in patients with Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40(5):383-93.

Baba Y, Putzke JD, Whaley NR, Wszolek ZK, Uitti RJ. Gender and the Parkinson's disease phenotype. *J Neurol.* 2005 Oct;252(10):1201-5.

Baldereschi M, Di Carlo A, Rocca WA, Vanni P, Maggi S, Perissinotto E, Grigoletto F, Amaducci L, Inzitari D. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology.* 2000 Nov 14;55(9):1358-63.

Barone P, Amboni M, Vitale C, Bonavita V. Treatment of nocturnal disturbances and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology.* 2004 Oct 26;63(8 Suppl 3):S35-8.

BarOn P, Rockenstein E, Adame A, Ho G, Hashimoto M, Masliah E. Effects of the cholesterol-lowering compound methyl-beta-cyclodextrin in models of alpha-synucleinopathy. *Journal of Neurochemistry.* 2006 Aug; Vol 98, N:4; Pg: 1032 - 1045.

Bartsch D., Ghirardi M., Casadio A., Giustetto M., Karl K.A., Zhu H. and Kandel E.R. Enhancement of memory-related long-term facilitation by ApAF, a novel transcription factor that acts downstream from both CREB1 and CREB2. *Cell.* 2000. 103: 595-608.

Bailey LB. Do low doses of folic acid result in maximum lowering of homocysteine? *Am J Clin Nutr* 2005;82:717-8.

Batterby WS, Bender MB, Pollack M, Kanh RL. Unilateral "spatial agnosia" ("inattention") in patients with cerebral lesions" *Brain* 1956: 79, 68-93.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaug J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961; 4: 561-71.

Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Mov Disord*. 2001 Sep; 16(5):830-7.

Benito-Cuadrado MM, Esteban-Castillo S, Bömh P, Cejudo-Bolivar J, Peña-Casanova J. Semantic verbal fluency of animals: a normative and predictive study in a spanish population. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 24: 1117-22.

Bermejo F, Gómez Isla T, Morales JM. El Mini-Mental State Examination en la evaluación del deterioro cognitivo y la demencia. En: Del Ser T, Peña Casanova J. *Evaluación neuropsicológica y funcional en la demencia*. Barcelona: JR Prous. 1994; p. 93-107.

Bermejo F, Alom J, Peña-Casanova J y cols. Registro multicéntrico de casos incidentes de demencia. Un estudio de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología* 1994; 9: 401-406.

Biglan KM, Ravina B. Neuroprotection in Parkinson's disease: an elusive goal. *Semin Neurol*. 2007 Apr; 27(2):106-12.

Birkmayer W, Hornykiewicz O. Der L-Dioxyphenylalamin (=Dopa)-Effekt bei der Parkinson-akinase. *Wien Klin Wschr*. 1961;73:787-8.

Blakely RD. Dopamine's reversal of fortune. *Science*. 2001 Sep 28; 293, 5539; pg. 2407.

Blandini F, Nappi G, Fancellu R, Mangiagalli A, Samuele A, Riboldazzi, Calandrella D, Pacchetti C, Bono G, Martignoni E. Modifications of plasma and platelet levels of L-DOPA and its direct metabolites during treatment with tolcapone or entacapone in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* (2003) 110: 911-922.

Blázquez L, Otaegui D, Sáenz A, Paisán-Ruiz C, Emparanza JI, Ruiz-Martinez J, Moreno F, Martí-Massó JF, López de Munain A. Apolipoprotein E epsilon4 allele in familial and sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2006 Oct 9; 406(3):235-9.

Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertran Serra I, Hernández G et al. Clinical validity of the "mini-mental state" for spanish speaking communities. *Neuropsychologia*. 2001; 39: 1150-7.

Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968; 114: 797-811.

Block G, Liss Ch, Reines S, Irr J, Nibbelink D. Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. *European Neurology*. 1997 Jan; 37, 1; pg. 23.

Boltes A, García-Sánchez A, Gironell A, Baiget M, Otermin P, Pascual Sedano B, Estévez-González A, Kulisevsky J. El genotipo ApoE y los trastornos de la memoria. 2001. LIII Reunión Anual de la SEN.

Borah A, Mohanakumar KP. Long-term L-DOPA treatment causes indiscriminate increase in dopamine levels at the cost of serotonin synthesis in discrete brain regions of rats. *Cell Mol Neurobiol*. 2007 Dec;27(8):985-96.

Borek LL, Kohn R, Friedman JH. Mood and sleep in Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry*. 2006 Jun; 67(6):958-63.

Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MWP, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depresión. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 228-232.

Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, and Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and Tissue Research*. 2004 October, Volume 318, Number 1, 121-134.

Braak H, Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003; 24: 197-211.

Braak H, Braak E, Yilmazer D, Schultz C, de Vos RA, and Jansen EN. Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*, 1995; 46: 15-31.

Braak H, Rüb U, Jansen Steur ENH, Del Tredici K, and de Vos RAI. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology*. 2005; 64:1404-1410.

Breen HB, Espat NJ. The Ubiquitin-Proteasome Proteolysis Pathway: Potential Target for Disease Intervention. *JPEN, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2004 Jul/Aug; 28, 4; pg. 272.

Breen HB. The Ubiquitin-Proteasome Proteolysis Pathway: Potential Target for Disease Intervention. *JPEN, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2004 Jul/Aug; 28, 4; pg. 272.

Brighina L, Frigerio R, Schneider NK, Lesnick TG, de Andrade M, Cunningham JM, Farrer MJ, Lincoln SJ, Checkoway H, Rocca WA, Maraganore DM.  $\alpha$ -Synuclein, pesticides, and Parkinson disease. *NEUROLOGY* 2008;70:1461-1469.

Brusa L, Bassi A, Lunardi G, Fedele E, Peppe A, Stefani A, Pasqualetti P, Stanzione P, Pierantozzi M. Delayed administration may improve entacapone effects in parkinsonian patients non-responding to the drug. *Eur J Neurol*. 2004 Sep;11(9):593-606.

Brusa L, Pierantozzi M, Bassi A, Fedele E, Lunardi G, Giacomini P, Stanzione P. Temporal administration of entacapone with slow release L-dopa: pharmacokinetic profile and clinical outcome. *Neurol Sci* (2004) 25:53–56.

Cacho-Gutierrez LJ, Garcia-García R, Arcaya-Navarro J, Vicente-Villardón JI, Lantada-Puebla N. Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 1999; 28 (7): 648-655.

Carnero-Pardo, Leníndez González A. Utilidad del test de fluencia verbal semántica en el diagnóstico de la demencia. *Rev Neurol* 1999; 29: 709-14.

Casadio A, Martin KC, Giustetto M, Zhu H, Chen M, Bartch D, Bailey CH, and Kandel ER. A transient neuron-wide form of CREB-mediated long-term facilitation can be stabilized at specific synapses by local protein synthesis. *Cell*. 1999; 99: 221-237.

Caselli RJ, Reiman EM, Osborne D, Hentz JG, Baxter LC, Hernandez JL, Alexander GG. Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele. *Neurology*. 2004 Jun 8;62(11):1990-5.

Caselli RJ, Reiman EM, Locke DE, Hutton ML, Hentz JG, Hoffman-Snyder C, Woodruff BK, Alexander GE, Osborne D. Cognitive Domain Decline in Healthy Apolipoprotein E {varepsilon}4 Homozygotes Before the Diagnosis of Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*. 2007 Sep;64(9):1306-11.

Cejudo JC, Boada M, Tárraga L, López O, Kaufer D. Neuropsychiatric inventory questionnaire (NPI-Q): Spanish validation of an abridged form of the neuropsychiatric inventory (NPI). *Neurología* 2002, 17: 317-23.

Cedarbaum JM, Kutt H, McDowell FH. A pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of Sinemet CR (50/200) and standard Sinemet (25/100). *Neurology* 39 (Suppl 2) November 1989.

Chaná P, Kuntsmann C, Reyes-Parada M, Sáez-Briones P. Delayed early morning turn "ON" in response to a single dose of levodopa in advanced Parkinson's disease: pharmacokinetics should be considered. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1782–1790.

Chana-Cuevas P, Juri-Claverias C, Albuquerque D, Soto-Olmedo MJ, Benavides-Canales O. Risk factors associated to the presentation of episodes of major depression in a population of outpatients with Parkinson's disease. *Rev Neurol*. 2006; 42(9): 521-4.

Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006 Mar; 5(3):235-45.

Chen KJ, Pan WH, Yang FL, Wei IL, Shaw NS, Lin BF. Association of B vitamins status and homocysteine levels in elderly Taiwanese. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2005;14(3):250-5.

Chong DJ, Suchowersky O, Szumlanski C, Weinshilboum RM, Brant R, Campbell NR. The relationship between COMT genotype and the clinical effectiveness of tolcapone, a COMT inhibitor, in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 2000 May-Jun; 23(3):143-8.

Chong BS, Mersfelder TL. Entacapone. *Ann Pharmacother*. 2000 Sep;34(9):1056-65.

Chou KL, Messing S, Oakes D, Feldman PD, Breier A, Friedman JH. Drug-induced psychosis in Parkinson disease: phenomenology and correlations among psychosis rating instruments. *Clin Neuropharmacol*. 2005 Sep-Oct; 28(5):215-9.

Church WH, Ward VL. Uric acid is reduced in the substantia nigra in Parkinson's disease: effect on dopamine oxidation. *Brain Res Bull*. 1994; 33:419-25.

Clarke R (Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration). Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 894-89.

Clarke R, Birks J, Nexo E, Ueland PM, Schneede J, Scott J, Molloy A and Evans JG. Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 86, No. 5, 1384-1391, November 2007.

Comella CL. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2003 Mar; 3(2):173-80.

Comella CL. Sleep disturbances and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an overview. *J Neural Transm Suppl*. 2006; (70):349-55.

Contin M, Riva R, Martinelli P, Procaccianti G, Baruzzi A. Increased dosage of carbidopa in parkinsonian patients on low carbidopa-levodopa regimen. Effect on levodopa bioavailability. *Clin Neuropharmacol*. 1989 Feb;12(1):75-81.

Contin M, Riva R, Martinelli P, Procaccianti G, Cortelli P, Avoni P, Baruzzi A. Response to a standard oral levodopa test in parkinsonian patients with and without motor fluctuations. *Clin-Neuropharmacol*. 1990 Feb; 13(1): 19-28.

Contin M, Riva R, Martinelli P, et al. Effect of age on the pharmacokinetics of oral levodopa in patients with Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 463-6.

Contin M, Martinelli P, Mochi M, Riva R, Albani F, Baruzzi A. Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase and levodopa pharmacokinetic-pharmacodynamic pattern in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Jun; 20(6):734-9.

Corominas M, Roncero C, Bruguera E, Casas M. Sistema dopaminérgico y adicciones. *Rev neurol* 2007; 44:23-31.

Cotzias GC. L-Dopa for parkinsonism. *N Engl J Med*. 1968; 278:630.

Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *The American Journal of Psychiatry*. 1992; 149, 443-454.

Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gombin J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-14.

Cummings JL. En: *La neuropsiquiatría de la Enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas Evaluación neuropsiquiátrica de los pacientes con demencia*. Ed. Atlas Medical Publishing: 2003; p. 23-56.

Davis KL, Kahn RS, Ko G and Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991; 148:1474-1486.

Davis JW, Grandinetti A, Waslien CI, Ross GW, White LR and Morens DM. Observations on Serum Uric Acid Levels and the Risk of Idiopathic Parkinson's Disease. *Am J Epidemiol*. 1996 Sep 1;144(5):480-4.

De Lau LM, Schipper CMA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Prognosis of Parkinson disease - Risk of dementia and mortality: The Rotterdam Study. *Archives of Neurology*. 2005. Vol: 62 (8). 1265 - 1269.

De Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2005 Nov; 58(5):797-800.

De Lau LM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Serum cholesterol levels and the risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*. 2006 Nov 15; 164(10):998-1002.

De Lau LM, Refsum H, Smith AD, Johnston C and Breteler MMB. Plasma folate concentration and cognitive performance: Rotterdam Scan Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 86, No. 3, 728-734, September 2007.

Del Ser-Quijano T, Muñoz García D. Test de cribaje de los siete minutos. Madrid. Janssen-Cilag, 2003.

Deleu D, Jacques M, Michotte Y, Ebinger G. Controlled-release carbidopa/levodopa (CR) in parkinsonian patients with response fluctuations on standard levodopa treatment: clinical and pharmacokinetic observations. *Neurology*. 1989 Nov;39 (11 Suppl 2):88-92.

Deleu D, Northway MG and Hanssens Y. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Used in the Treatment of Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41 (4): 261-309.

Denys D, Van Nieuwerburgh F, Deforce D, Westenberg H. Association between the dopamine D2 receptor TaqI A2 allele and low activity COMT allele with obsessive-compulsive disorder in males. *European Neuropsychopharmacology*. 2006 16, 446 - 450.

Di Chiara G and Imperato A. Drugs Abused by Humans Preferentially Increase Synaptic Dopamine Concentrations in the Mesolimbic System of Freely Moving Rats. PNAS. 1988 July 15, vol. 85, no. 14, 5274-5278.

Dickson DW. Neuropatología de los Trastornos Parkinsonianos. Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento, 5ª Ed. (Jankovic J, Tolosa E). 2007. Pag 271-283.

Diederich NJ, Moore CG, Leurgans SE, Chmura TA, Goetz CG. Parkinson disease with old-age onset: a comparative study with subjects with middle-age onset. Arch Neurol. 2003 Apr;60(4):529-33.

Dingemans J, Kleinbloesem CH, Zürcher G, Wood ND, Crevoisier Ch. Pharmacodynamics of benserazide assessed by its effects on endogenous and exogenous levodopa pharmacokinetics. British Journal of Clinical Pharmacology. 1997 July. Volume 44, Number 1, pp. 41-48(8).

Dodd ML, Klos KJ, Bower JH, Geda YE, Josephs KA, Ahlskog JE. Pathological gambling caused by drugs used to treat Parkinson disease. Arch Neurol. 2005 Sep;62(9):1377-81.

Duan W, Ladenheim B, Cutler RG, Kruman II, Cadet JL, Mattson MP. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. J Neurochem. 2002 Jan;80(1):101-10.

Durga J, van Boxtel MPJ, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, Verhoef P. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. Lancet. 2007; 369: 208–16.

Durso R, Isaac K, Perry L, et al. Age influences magnitude but not duration of response to levodopa. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 65-8.

Dzirasa K, Ribeiro S, Costa R, Santos LM, Lin SC, Grosmark A, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Caron G, Nicolelis MA. Dopaminergic control of sleep-wake states. J Neurosci. 2006 Oct 11; 26(41):10577-89.

Ehringer V, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. Klin Wochenschr. 1960; 38: 1236-9.

Ehrt U, Brønneck K, De Deyn PP, Emre M, Tekin S, Lane R, Aarsland D. Sub-threshold depression in patients with Parkinson's disease and dementia: clinical and demographic correlates. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2007. Volume 22 Issue 10, Pages 980 – 985.

Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med 2004;351: 2509-2518.

Eriksen JL, Wszolek Z, Petrucelli L. Molecular Pathogenesis of Parkinson Disease. *Archives of Neurology*. 2005 Mar; 62, 3; pg. 353.

Esteban-Castillo S. Evocación categorial: una prueba de screening para demencias tipo Alzheimer. Tesina Master Bellaterra. Universidad Autónoma de Barcelona, 1998.

Evans AH; Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*. 2004, 17(4):393-398.

Fabbrini G, Mouradian MM, Juncos JL, Schlegel J, Mohr E, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, part I. *Ann Neurol* 1988; 24: 366-71.

Fearnley JM, Lees AJ. Aging and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. *Brain*. 1991; 114: 2283-2301.

Feldman B, Chapman J, Korczyn AD. Apolipoprotein epsilon4 advances appearance of psychosis in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2006 Jan; 113(1):14-7.

Fénelon G, Mahieux F, Huon R and Ziégler M. Hallucinations in Parkinson's disease Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*, Vol. 123, No. 4, 733-745, April 2000.

Fénelon G, Goetz CG, Karenberg A. Hallucinations in Parkinson disease in the prelevodopa era. *Neurology*. 2006 Jan 10; 66(1):93-8.

Feriha O; Hasan M; Lutfu H; Tuba A; Meral Y; Sibel C; Oya O; Hatice S; Macit K. Plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: motor and cognitive associations. *Neurological Research*, Volume 28, Number 8, December 2006, pp. 853-858 (6).

Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugo PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12: 189-98.

Folstein M, Liu T, Peter I, Buel J, Arsenault L, Scott T, and Qiu WW. The Homocysteine Hypothesis of Depression. *Am J Psychiatry* 164:861-867, June 2007.

Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Galluci-Neto J, Barbosa ER et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(8): 1171-4.

Frei B, Stocker R, Ames BN. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988, 85:9748-52.

Friedman JH. Behavioral dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosci*. 1998;5(2):87-93.

Fuentealba JA, Gysling K, Andres, ME. Increased locomotor response to amphetamine induced by the repeated administration of the selective kappa-opioid receptor agonist U-69593. *Synapse*. 2007. Vol: 61 Nro: 9 Págs: 771 - 777.

Furlanut M, Furlanut M jr and Benetello P. Monitoring of L-dopa concentrations in parkinson's disease. *Pharmacological Research*. Volume 43, Issue 5, May 2001, Pages 423-427.

Gallardo G, Schlüter OM & Südhof TC. A molecular pathway of neurodegeneration linking  $\alpha$ -synuclein to ApoE and A peptides. *Nature Neuroscience* 11, 301 - 308 (2008).

Galvin JE. Interaction of alpha-synuclein and dopamine metabolites in the pathogenesis of Parkinson's disease: a case for the selective vulnerability of the substantia nigra. *Acta Neuropathol*. 2006 112:115-126.

García-Pinilla JM, Espinosa-Caliani S, Gómez-Doblas JJ, Jiménez-Navarro M, Gaitán MJ, Muñoz-Morán E, Cabrera-Bueno F, Hernández-García JM, Ortega-Jiménez MV, Ruiz-Galdón M, Reyes-Engel A and Teresa-Galván E. Influence of high homocysteine and low folate plasmatic levels in medium-term prognosis after acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology*. 2007, 31 May. Volume 118, Issue 2, Pages 220-226.

Gasser UE, Jorga K, Crevoisier C, Hovens SEL, van Giersbergen PLM. COMT Inhibition by Tolcapone Further Improves Levodopa Pharmacokinetics when Combined with a Dual-Release Formulation of Levodopa/Benserazide. *Eur Neurol*. 1999; 41:206-211.

Ghebremedhin E, Del Tredici K, Vuksic M, Rüb U, Thal DR, Burbach GJ, Rosenberger A, Bickeböller H, Deller T, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak H. Relationship of apolipoprotein E and age at onset to Parkinson disease neuropathology. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006 Feb;65(2):116-23.

Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*. 2000, 29:1106-14.

Gill M, Daly G, Heron S, Hawi Z and Fitzgerald M. Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Molecular Psychiatry*. 1997 July, Volume 2, Number 4, Pages 311-313.

Giovannini P, Piccolo I, Genitrini S, Soliveri P, Girotti F, Geminiani G, Scigliano G, Caraceni T. Early-onset Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2004 Volume 6, Issue 1, Pages 36 - 42.

Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Apr;68(4):423-8.

Glatt CE, Wahner AD, White DJ, Ruiz-Linares A, and Ritz B. Gain-of-function haplotypes in the vesicular monoamine transporter promoter are protective for Parkinson disease in women. *Human Molecular Genetics*. 2006, Vol. 15, No. 2.

Giladi N, Treves TA, Paleacu D, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, Simon ES, Korczyn AD. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2000;107(1):59-71.

Gordin A, Kaakkola S, and Teräväinen H. Clinical advantages of COMT inhibition with entacapone – a review. *J Neural Transm* (2004) 111: 1343–1363.

Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, and Richardson RJ. The risk of Parkinson's disease with exposure to pesticides, farming, well water, and rural living. *Neurology*. 1998. Vol 50, Issue 5 1346-1350.

Gorell JM, Peterson EL, Rybicki BA, Johnson CC. Multiple risk factors for Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2004 Feb 15; 217(2):169-74.

Grace AA and Bunney BS. The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: burst firing. *Journal of Neuroscience*, 1984. Vol 4, 2877-2890.

Grau Veciana JM, Kulisevsky J. Enfermedad de Parkinson: clínica. *Página Web de la Sociedad Catalana de Neurología*. 2008.

Greenspan HC, Aruoma OI. Oxidative stress and apoptosis in HIV infection: a role for plant-derived metabolites with synergistic antioxidant activity. *Immunol Today* 1994, 15:209-13.

Guggenheim M. Dioxyphenylalanin, eine neue aminosäure aus *Vicia faba*. *Z Physiol Chem*. 1913;88:276-84.

Gutteridge JM. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Interact*. 1994, 91:133-40.

Haan MN, Miller JW, Aiello AE, Whitmer RA, Jagust WJ, Mungas DM, Allen LH and Green R. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 85, No. 2, 511-517, February 2007.

Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*. 1990, 280:1-8.

Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutr Rev*. 1994, 52:253-65.

Halliwell B, Gutteridge JM. The definition and measurement of antioxidants in biological systems. *Free Radic Biol Med*. 1995, 18:125-6.

Halliwell B. Antioxidants and human disease: a general introduction. *Nutr Rev*. 1997, 55:S44-9.

Hammerstad JP, Woodward WR, Nutt JG, Gancher ST, Block GA, Cyhan G. Controlled release levodopa/carbidopa 25/100 (Sinemet CR 25/100): pharmacokinetics and clinical efficacy in untreated parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol.* 1994 Oct;17(5):429-34.

Happe S, Lüdermann P, Berger K on behalf of the FAQT Study Investigators . The Association between Disease Severity and Sleep-Related Problems in Patients with Parkinson's Disease. *Neuropsychobiology* 2002;46:90-96.

Harder S, Baas H. Concentration-response relationship of levodopa in patients at different stages of Parkinson's disease. *Clin Pharmacol Ther.* 1998 Aug; 64(2):183-91.

Hardie RJ, Malcolm SL, Lees AJ, Stern GM, Allen JD. The pharmacokinetics of intravenous and oral levodopa in patients with Parkinson's disease who exhibit on-off fluctuations. *Br. J. Clin. Pharmac.* 1986, 22, 429-436.

Harding AJ, Stimson E, Henderson JM, and Halliday GM. Clinical correlates of selective pathology in the amygdala of patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002, 125, 2431-2445.

HassinBaer S; Cohen O; Vakil E; Sela BA; Nitsan Z; Schwartz R; Chapman J; Tanne, D. Plasma homocysteine levels and Parkinson disease: Disease progression, carotid intima-media thickness and neuropsychiatric complications. *Clinical Neuropharmacology.* Vol: 29. Nro: 6. Págs: 305 - 311. 2006.

Heikkinen H, Varhe A, Laine T, Puttonen J, Kela M, Kaakkola S & Reinikainen K. Entacapone improves the availability of L-dopa in plasma by decreasing its peripheral metabolism independent of L-dopa/carbidopa dose. *Br J Clin Pharmacol* 2002, 54, 363-371.

Heinz A. The dopamine hypothesis of schizophrenia. New findings for an old theory. *Nervenarzt.* 2000 Jan; 71(1):54-7.

Herrmann W, Herrmann M, Obeid R. Hyperhomocysteinaemia: a critical review of old and new aspects. *Curr Drug Metab.* 2007 Jan;8(1):17-31.

Hershey T, Black KJ, Carl JL, McGee-Minnich L, Snyder AZ, Perlmutter JS. Long term treatment and disease severity change brain responses to levodopa in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry;* Jul 2003; 74, 844-851.

Hoehn, MM, Yahr, MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967; 17:427.

Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, Kieburtz K, Lang A, Marek K, McDermott M, Seibyl J, Weiner W, Musch B, Kamp C, Welsh M, Shinaman A, Pahwa R, Barclay L, Hubble J, LeWitt P, Miyasaki J, Suchowersky O, Stacy M, Russell DS, Ford B, Hammerstad J, Riley D, Standaert D, Wooten F, Factor S, Jankovic J et al. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol*. 2004 Jul;61(7):1044-53.

Horstink A, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O and Sampaio C. 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. *European Journal of Neurology* 2006, 13: 1186-1202.

Huang XM, Chen PC, Poole C. APOE-epsilon 2 allele associated with higher prevalence of sporadic Parkinson disease. *Neurology*. 2004; Vol: 62; Nro: 12; Pg: 2198 - 2202.

Huang XM, MD; Chen P ; Kaufer DI; Troster AI; Poole Ch. Apolipoprotein E and Dementia in Parkinson Disease. A Meta-analysis. *Arch Neurol*. 2006;63:189-193.

Huang, XM; Chen, HL; Miller WC; Mailman RB; Woodard JL; Chen PC; Xiang D; Murrow RW; Wang YZ; Poole C. Lower low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2007 Feb; Vol: 22 (3) Pg: 377 - 381.

Hubble JP, Guarnieri M, Olanow CW. Effects of entacapone in Parkinson's disease patients without end of dose wearing off. 2003. *Neurology* 60 [Suppl 1]: A289-A290.

Información Sanitaria de la Comisión Europea. [http://ec.europa.eu/health/ph\\_information/dissemination/diseases/neuro\\_es.htm](http://ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/diseases/neuro_es.htm)). 2008.

Irizarry MC, Growdon W, Gomez-Isla T, et al. Nigral and cortical Lewy bodies and dystrophic nigral neurites in Parkinson's disease & cortical Lewy body disease contain  $\alpha$ -synuclein immunoreactivity. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998; 57:33-337.

Irizarry MC, Gurol ME, Raju S, Diaz-Arrastia R, Locascio JJ, Tennis M, Hyman BT, Growdon JH, Greenberg SM, and Bottiglieri T. Association of homocysteine with plasma amyloid  $\beta$  protein in aging and neurodegenerative disease. *Neurology* 2005;65:1402-1408.

Jacques P, Boston A, Wilson P, Rich S, Rosenberg I, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 613-21.

Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2001 Oct;58(10):1611-5.

Jankovic J, Tintner R. Dystonia and parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001 Oct;8(2):109-21.

Jankovic J. Motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease: clinical manifestations. *Mov Disord* 2005; (20) Suppl 11: S11-S16.

JasinskaMyga B, Opala G, Goetz CG, Tustanowski J, Ochudlo S, Gorzkowska A, Tyrpa J. Apolipoprotein E gene polymorphism, total plasma cholesterol level, and Parkinson disease dementia. *Archives of Neurology*. 2007; Vol: 64 Nro: 2 Págs: 261 - 265.

Jellinger KA. Morphological substrates of mental dysfunction in Lewy body disease: an update. *Neural Transm Suppl*. 2000;59:185-212.

Jenner P. Avoidance of dyskinesia: preclinical evidence for continuous dopaminergic stimulation. *Neurology*. 2004 Jan 13; 62(1 Suppl 1):S47-55.

Kaakkola S, Teravainen H, Ahtila S, Rita H, Gordin A. Effect of entacapone, a COMT inhibitor, on clinical disability and levodopa metabolism in parkinsonian patients. *Neurology*. 1994 Jan;44(1):77-80.

Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, Troen A, Rowe JW, Selhub J, Seeman TE. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med*. 2005 Feb;118(2):161-7.

Kaikkonen J, Nyssonen K, Tuomainen TP, et al. Determinants of plasma coenzyme Q10 in humans. *FEBS Lett*. 1999; 443:163-6.

Kampa M, Nistikak A, Tsaousis V, Maliaraki N, Notas G and Castanas E. A new automated method for the determination of the Total Antioxidant Capacity (TAC) of human plasma, based on the crocin bleaching assay. *BMC Clin Pathol*. 2002 Aug 28;2(1):3.

Kempster PA, Frankel JP, Bovingdon M, Webster R, Lees AJ, Stern GM. Levodopa peripheral pharmacokinetics and duration of motor response in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989 Jun; 52(6):718-23.

Kempster PA, Williams DR, Selikhova M, Holton J, Revesz T and Lees AJ. Patterns of levodopa response in Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2007 130(8):2123-2128.

Kim J, Park MH, Kim E, Han C, Jo SA and Jo I. Plasma Homocysteine Is Associated with the Risk of Mild Cognitive Impairment in an Elderly Korean Population. *J. Nutr*. 137:2093-2097, September 2007.

Klos K, Bower J, Josephs K, Matsumoto J, Ahlskog J. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2005, Volume 11, Issue 6, Pages 381-386.

Kosten TR and Kosten TA. New Medication Strategies for Comorbid Substance Use and Bipolar Affective Disorders. *Focus*. 2007 April 1, 5(2): 262 – 269.

Koutsilieri E, Scheller C, Grünblatt E, Nara K, Li J, Riederer P. Free radicals in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2002 Sep; 249 Suppl 2:III1-5.

Kovari E, Gold G, Herrmann FR, et al. Lewy body densities in the entorhinal and anterior cingulate cortex predict cognitive deficits in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2003; 106(1):83-8.

Krishnan et al. Molecular Mechanisms Underlying Susceptibility and Resistance to Social Defeat in Brain Reward Regions. *Cell*. 2007 Oct 19; 131; 391–404.

Krumdieck CL and Prince ChW. Mechanisms of Homocysteine Toxicity on Connective Tissues: Implications for the Morbidity of Aging. *Journal of Nutrition*. 2000;130:365S-368S.

Kulisevsky J, Roldan E. Hallucinations and sleep disturbances in Parkinson's disease. *Neurology*. 2004 Oct 26; 63(8 Suppl 3):S28-30.

Kume K. Molecular biology of biological clock-genetic regulation of circadian rhythm and sleep. *No To Hattatsu*. 2006 Jul; 38(4):247-52.

Lamberti P, Zoccolella S, Iliceto G, Armenise E, Fraddosio A, de Mari M, Livrea P. Effects of levodopa and COMT inhibitors on plasma homocysteine in Parkinson's disease patients. *Mov Disord*. 2005 Jan;20(1):69-72.

Lamberti P, Zoccolella S, Armenise E, Lamberti SV, Fraddosio A, de Mari M, Iliceto G, Livrea P. Hyperhomocysteinemia in L-dopa treated Parkinson's disease patients: effect of cobalamin and folate administration. *Eur J Neurol*. 2005 May; 12(5):365-8.

Lang AE. The progression of Parkinson disease. A hypothesis. *NEUROLOGY* 2007;68:948–952.

Larsen JP, Tandberg E. Sleep disorders in patients with Parkinson's disease: epidemiology and management. *CNS Drugs*. 2001; 15(4):267-75.

Larumbe R, Viñes JJ, Gaminde I. Determinación de la Incidencia de la Enfermedad de Parkinson en Navarra (1994-1995). *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*.

Larumbe R, Gaminde I, Viñes JJ. Aspectos clínicos y demográficos de la enfermedad de Parkinson. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 1999 mayo-agosto, Vol 22, nº2.

Lauterbach EC. The neuropsychiatry of Parkinson's disease and related disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2004 Dec; 27(4):801-25.

Lee MS, Kim HS, Cho EK, Lim JH, Rinne JO. COMT genotype and effectiveness of entacapone in patients with fluctuating Parkinson's disease. *Neurology.* 2002 Feb 26; 58(4):564-7.

Leentjens AF, Verhey FR, Luijckx GJ, Troost J. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000; 15 (6): 1221-4.

Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1988 Dec;11(6):512-9.

Leiva-Santana C, Álvarez-Saúco M. Levodopa y alteraciones cognitivas en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol.* 2006; 43 (2): 95-100.

Lerner V, Miodownik C, Kapsan A, Vishne T, Sela BA, Levine J. High serum homocysteine levels in young male schizophrenic and schizoaffective patients with tardive parkinsonism and/or tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry.* 2005 Dec; 66(12):1558-63.

Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ. Parkinson's disease and depression: psychometric properties of the Beck Depression Inventory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988; 51 (11): 1401-4.

LeWitt PA, Nelson MV, Berchou RC, Galloway MP, Kesaree N, Kreti D, Schlick P. Controlled-release carbidopa/levodopa (Sinemet 50/200 CR4): clinical and pharmacokinetic studies. *Neurology.* 1989 Nov;39(11 Suppl 2):45-53.

Li YJ, Hauser MA, Scott WK, Martin ER, Booze MW, Qin XJ, Walter JW, Nance MA, Hubble JP, Koller WC, Pahwa R, Stern MB, Hiner BC, Jankovic J, Goetz CG, Small GW, Mastaglia F, Haines JL, Pericak-Vance MA, Vance JM. Apolipoprotein E controls the risk and age at onset of Parkinson disease. *Neurology.* 2004 Jun 8;62(11):2005-9.

Lipton SA, Kim WK, Choi YB, Kumar S, D'Emilia DM, Rayudu PV, Arnelle DR, Stamler JS. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 May 27; 94 (11):5923-8.

Litvan I, Chesselet MF, Gasser T, Di Monte DA, Parker D Jr, Hagg T, Hardy J, Jenner P, Myers RH, Price D, Hallett M, Langston WJ, Lang AE, Halliday G, Rocca W, Duyckaerts C, Dickson DW, Ben-Shlomo Y, Goetz CG, Melamed E. The etiopathogenesis of Parkinson disease and suggestions for future research. Part II. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007 May; 66(5):329-36.

Lobo A, Ezquerro J, Gómez FB, Sala JM, Seva A. El mini-examen cognoscitivo. Un test sencillo y práctico para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos. *Actas luso-españolas de neurología, psiquiatría y ciencias afines.* 1979; 7: 189-202.

Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, De la Cámara C, Ventura T. Revalidation and Standardization of the mini-mental (first Spanish version of the mini-mental state examination) in the general geriatric population. *Med Clin (Barcelona)*. 1999; 112: 767-74.

López M, Guerrero J, Yescas P, Boll MC, Familiar I, Ochoa A, Rasmussen A, Alonso ME. Apolipoprotein E epsilon4 allele is associated with Parkinson disease risk in a Mexican Mestizo population. *Mov Disord*. 2007 Feb 15;22(3):417-20.

Luchsinger JA, Tang MX, Miller J, Green R, Mayeux R. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch Neurol*. 2007 Jan; 64(1): 86-92.

Luquin MR, Vaamonde J, Obeso JA. Levodopa and 3-O-methyldopa plasma levels in parkinsonian patients with stable and fluctuating motor response. *Clin Neuropharmacol*. 1989 Feb;12(1):46-54.

Luria, AR. *Fundamentos de neuroling stica*. Torai-Masson. Barcelona 1980.

Ma SY, Rinne JO, Collan Y, Roytta M, Rinne UK. A quantitative morphometrical study of neuron degeneration in the substantia nigra in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 1996 Sep 1; 140(1-2):40-5.

McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*. 1969;56:111-128.

McCully KS. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007 Nov, Vol. 86, No. 5, 1563S-1568S.

Mackenzie IR. The pathology of Parkinson's disease. *BC Medical Journal*. 2001 April, Volume 43, Number 3, 142-147.

Marder K, Maestre G, Cote L, et al. The apolipoprotein epsilon 4 allele in Parkinson's disease with and without dementia. *Neurology*. 1994;44:1330-1331.

Marín C, Aguilar E, Bonastre M, Tolosa E, Obeso, JA. La administración temprana de Entacapona previene las fluctuaciones motoras inducidas por la levodopa en las ratas hemiparkinsonianas. *Experimental Neurology*. 2005: 192; 184-193.

Marras C, Rochon P, Lang AE. Predicting motor decline and disability in Parkinson disease: a systematic review. *Arch Neurol*. 2002 Nov;59(11):1724-8.

Martinelli P, Contin M, Scaglione C, Riva R, Albani F, and Baruzzi A. Levodopa pharmacokinetics and dyskinesias: are there sex-related differences? *Neurological Sciences*. 2004, Thursday, February 19.

Mayeux R, Stern Y, Rosen J, Leventhal J. Depression, intellectual impairment, and Parkinson's disease. *Neurology*. 1981; 31(6): 654-50.

Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, Marder K, Tang MX, LJ Cote and Stern Y. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender. Archives of Neurology. 1992 May; No. 5, Vol. 49.

Mayeux R, Marder K, Cote LJ, Denaro J, Hemenegildo N, Mejia H, Tang M-X, Lantigua R, Wilder D, Gurland B and Hauser A. The Frequency of Idiopathic Parkinson's Disease by Age, Ethnic Group, and Sex in Northern Manhattan, 1988-1993. American Journal of Epidemiology. 1995 Vol. 142, No. 8: 820-827.

Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease: Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. N Engl J Med. 1998;338: 506-511.

Mayo Clinic Health Letter (<http://www.mayoclinic.com/health/health-foods/NU00632>)- 2008 Feb.

McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol. 1969;56:111-128.

McCully KS. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention. American Journal of Clinical Nutrition. 2007 Nov, Vol. 86, No. 5, 1563S-1568S.

McLemore JL, Beeley P, Thorton K, Morrisroe K, Blackwell W, Dasgupta A. Rapid automated determination of lipid hydroperoxide concentrations and total antioxidant status of serum samples from patients infected with HIV: elevated lipid hydroperoxide concentrations and depleted total antioxidant capacity of serum samples. Am J Clin Pathol. 1998, 109:268-73.

Merello M, Lees AJ, Webster R, Bovingdon M, Gordin A. Effect of entacapone, a peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor, on the motor response to acute treatment with levodopa in patients with Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1994;57:186-189.

Miles MV, Horn PS, Morrison JA, et al. Plasma coenzyme Q10 reference intervals, but not redox status, are affected by gender and race in self-reported healthy adults. Clin Chim Acta. 2003;332:123-32.

Miller JW, Selhub J, Nadeau MR, Thomas CA, Feldman RG, Wolf PA. Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients: relationship to B-vitamin status. Neurology. 2003 Apr 8; 60(7):1125-9.

Miller JW, Green R, Ramos MI, Allen LH, Mungas DM, Jagust WJ, Haan MN. Homocysteine and cognitive function in the Sacramento Area Latino Study on Aging. Am J Clin Nutr. 2003 Sep; 78(3):441-7.

Mitchell SL, Kiely DK, Kiel DP, Lipsitz LA. The epidemiology, clinical characteristics, and natural history of older nursing home residents with a diagnosis of Parkinson's disease. J Am Geriatr Soc. 1996; 44:394-9.

Mishina M, Ishiwata, K.; Kimura, Y.; Naganawa, M.; Oda, K.; Kobayashi, S.; Katayama, Y.; Ishii, K. Evaluation of distribution of adenosine A(2A) receptors in normal human brain measured with [C-11]TMSX PET. *Synapse*. 2007. Vol: 61 Nro: 9 Págs: 778 - 784.

Miyasaki JM; Martin W; Suchowersky O; Weiner WJ and Lang AE. Practice parameter: Initiation of treatment for Parkinson's disease: An evidence-based review. *Neurology* 2002;58;11-17.

Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, Shulman LM, Gronseth G, Weiner WJ. 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 Apr 11; 66(7):996-1002.

Molina JA, Sáinz-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Ortí-Pareja M, Bermejo F. Pathologic gambling in Parkinson's disease: A behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord*. 2000. Volume 15, Issue 5 , Pages 869 - 872.

Montastruc JL, Sommet A, Olivier P, Bagheri H, Gony M, Lapeyre-Mestre M, Brefel-Courbon C, Ferreira J, Schmitt L, Senard JM, Rascol O. Drugs, Parkinson's disease and parkinsonian syndromes: recent advances in pharmacovigilance. *Therapie*. 2006 Jan-Feb;61(1):29-38.

Morale MC, Serra PA, L'episcopo F, Tirolo C, Caniglia S, Testa N, Gennuso F, Giaquinta G, Rocchitta G, Desole MS, Miele E, Marchetti B. Estrogen, neuroinflammation and neuroprotection in Parkinson's disease: glia dictates resistance versus vulnerability to neurodegeneration. *Neuroscience*. 2006; 138(3):869-78.

Müller Th, Woitalla D, Fowler B, and Kuhn W. 3-OMD and homocysteine plasma levels in parkinsonian patients. *J Neural Transm*. 2002; 109: 175-179.

Müller Th, Erdmann C, Muhlack S, Bremen D, Przuntek H, Goetze O, and Woitalla D. Pharmacokinetic behaviour of levodopa and 3-O-methyldopa after repeat administration of levodopa/carbidopa with and without entacapone in patients with Parkinson's disease .*J Neural Transm* (2006) 113: 1441-1448.

Müller Th. Role of homocysteine in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*. June 2008, Vol. 8, No. 6, Pages 957-967.

Murata M, Kanazawa I. Effects of chronic levodopa therapy on dopa pharmacokinetics. *European Neurology*; Oct 1997; 38, 2, 50-55.

Newman GC, Bang H, Hussain SI, Toole JF. Association of diabetes, homocysteine, and HDL with cognition and disability after stroke. *Neurology* 2007;69:2054-2062.

Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Plasma Homocysteine Is Elevated in Elderly Patients with Memory Complaints and Vascular Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23 (5):321-6.

Nissinen E, Nissinen H, Larjonmaa H, Väänänen A, Helkamaa T, Reenilä I, Rauhala P. The COMT inhibitor, entacapone, reduces levodopa-induced elevations in plasma homocysteine in healthy adult rats. *J Neural Transm*. 2005 Sep;112(9):1213-21.

Norman S, Tröster AI, Fields JA, Brooks R. Effects of Depression and Parkinson's disease on Cognitive Functioning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14:1, Winter 2002.

Nutt JG, Woodward WR, Beckner RM, et al. Effect of peripheral catechol-O-methyltransferase inhibition on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa in parkinsonian patients. *Neurology*. 1994;44:913-919.

Nyholm D, Lennernaes H, Gomes-Trolin C, Aquilonius SM. Levodopa pharmacokinetics and motor performance during activities of daily living in patients with Parkinson's disease on individual drug combinations. 2002. *Clin Neuropharmacol* 25: 89-96.

Nyholm D. Pharmacotherapy for Parkinson's disease: Observations and Innovations. *Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations*. 2003.

Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, De Long MR, Olanow CW. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model. *Ann Neurol*. 2000 Apr; 47(4 Suppl 1):S22-32.

Oechsner M, Buhmann C, Strauss J, Stuerenburg HJ. COMT-inhibition increases serum levels of dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* (2002) 109: 69-75.

Olanow CW, Kieburtz K, Stern M, Watts R, Langston JW, Guarnieri M, Hubble J; US01 Study Team. Double-blind, placebo-controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2004 Oct; 61(10):1563-8.

Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2006 Aug; 5(8):677-87.

Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Drug insight: Continuous dopaminergic stimulation in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006 Jul; 2(7):382-92.

O'Suilleabhain PE, Sung V, Hernandez C, Lacritz L, Dewey RB, Bottiglieri T, Diaz-Arrastia R. Elevated Plasma Homocysteine Level in Patients With Parkinson Disease. Motor, Affective, and Cognitive Associations. *Arch Neurol*. 2004;61:865-868.

Ostrem JL, Kang GA, Subramanian I, Guarnieri M, Hubble J, Rabinowicz AL, Bronstein J. The effect of entacapone on homocysteine levels in Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Apr 26;64(8):1482.

Ozekmekci S, Apaydin H, Kilic E. Clinical features of 35 patients with Parkinson's disease displaying REM behavior disorder. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005 Jun; 107(4):306-9.

Ozer, F; Meral H; Hanoglu L; Aydemir T; Yilsen M; Cetin S; Ozturk O; Seval H; Koldas M. Plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: motor and cognitive associations *Neurological Research* Vol: 28 Nro: 8 Págs: 853 - 858 Fecha: 01/12/2006.

Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Mancini F, Marchioni E, Tassorelli C, Terzaghi M, Ossola M, Martignoni E, Moglia A, Nappi G. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Nov; 20(11):1439-48.

Pal PK, Thennarasu K, Fleming J, Schulzer M, Brown T, Calne SM. Nocturnal sleep disturbances and daytime dysfunction in patients with Parkinson's disease and in their caregivers. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2004 Mar; 10(3):157-68.

Pankratz N, Byder L, Halter C, Rudolph A, Shults CW, Conneally PM, Foroud T, Nichols WC. Presence of an APOE4 allele results in significantly earlier onset of Parkinson's disease and a higher risk with dementia. *Movement Disorders*. 2006 Ene; Vol: 21; Págs: 45 - 49.

Pankratz ND, Wojcieszek J, Foroud T. Parkinson Disease Overview. *Gene Reviews (NIH)*. 2007, 5 February.

Papakostas GI. Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression. *European Neuropsychopharmacology*. 2006 16, 391–402.

Papapetropoulos S, Mash DC. Psychotic symptoms in Parkinson's disease. From description to etiology. *J Neurol*. 2005 Jul; 252(7):753-64.

Papapetropoulos S, McCorquodale DS, Gonzalez J, Jean-Gilles L, Mash DC. Cortical and amygdalar Lewy body burden in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2006; 12 253–256.

Papapetropoulos S, Ellul J, Argyriou AA, Chroni E, Lekka NP. The effect of depression on motor function and disease severity of Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006 Jul;108(5):465-9.

Papapetropoulos S, Mash DC. Motor fluctuations and dyskinesias in advanced/end stage Parkinson's disease: a study from a population of brain donors. *J Neural Transm (2007)* 114: 341–345.

Papapetropoulos S, Farrer MJ, Stone JT, Milkovic NM, Ross OA, Calvo L, McQuorquodale D, Mash DC. Phenotypic associations of tau and ApoE in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2007 Mar 6;414(2):141-4. Epub 2007 Jan 3.

Parkinson, James. *Essay on the shaking palsy*. 1817.

Parsian A, Racette B, Goldsmith LJ, Perlmutter JS. Parkinson's disease and apolipoprotein E: possible association with dementia but not age at onset. *Genomics*. 2002;79:458-461.

Peña-Casanova J. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Test Barcelona (Manual). Barcelona: Masson, 1990.

Peña Casanova, J. Programa integrado de exploración neuropsicológica. Test Barcelona. Ed. Masson. Barcelona 1991

Peña-Casanova J, Aguilar M, Serra-Bertran I, Santacruz P, Hernández G, Insa R, Pujol A, Sol JM, Blesa R y Grupo NORMACODEM. Normalización de instrumentos cognitivos y funcionales para la evaluación de la demencia: objetivos, contenidos y población. *Neurología*. 1997; 11: 61-67.

Peña Casanova J et al. Mini-Mental State En: Test Neuropsicológicos. Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en las evidencias. Barcelona: Ed. Masson. 2004; p. 31-35.

Peña Casanova J et al. Escala de Demencia de Blessed En: Test Neuropsicológicos. Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en las evidencias. Barcelona: Ed. Masson, 2004; p. 51-53.

Peña Casanova J et al. Inventario Neuropsiquiátrico En: Test Neuropsicológicos. Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en las evidencias. Barcelona: Ed. Masson, 2004; p. 82-84.

Peña Casanova J et al. Evocación categorial semántica de animales En: Test Neuropsicológicos. Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en las evidencias. Barcelona: Ed. Masson, 2004; p. 281-84.

Perry EK, Curtis M, Dick DJ, et al. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: Comparison with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1985; 48:413-421.

Piccini P, Brooks DJ, Korpela K, Pavese N, Karlsson M, Gordin A. The catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitor entacapone enhances the pharmacokinetic and clinical response to Sinemet CR in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 May; 68(5):589-94.

Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Dystonia in Parkinson's disease: clinical and pharmacological features. *Ann Neurol*. 1988 Jan;23(1):73-8.

Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M, and the Celomen Study Group. *Acta Neurol Scand*. 2002. 105: 245-255.

Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M, and the Celomen Study Group. Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal Levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Australia (Celomen study). *Acta Neurologica Scandinava*. 2002. pg 245-255.

Poewe W. Treatment of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord*. 2005 Aug; 20 Suppl 12:S77-82.

Pollak P, Tranchant C. Other symptoms of advanced stage Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2000 Jun; 156 Suppl 2Bis:165-173.

Post B, Merkus MP, de Haan RJ, Speelman JD, CARPA Study Group. Prognostic factors for the progression of Parkinson's disease: A systematic review. *Movement Disorders*. 2007. Volume 22 Issue 13, Pages 1839 – 1851.

Postuma RB, and Lang AE. Homocysteine and levodopa. Should Parkinson disease patients receive preventative therapy? *Neurology* 2004; 63:886-891.

Postuma RB, Espay AJ, Zadikoff C, Suchowersky O, Martin WR, Lafontaine AL, Ranawaya R, Camicioli R, Lang AE. Vitamins and entacapone in levodopa-induced hyperhomocysteinemia: a randomized controlled study. *Neurology*. 2006 Jun 27; 66(12):1941-3.

Pridgeon J, Olzmann JA, Chin LS, Li L. PINK1 Protects against Oxidative Stress by Phosphorylating Mitochondrial Chaperone TRAP1. *PLoS Biol*. 2007 July, Volume 5, Issue 7, e172.

Prior RL, Cao G. In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. *Free Radic Biol Med*. 1999, 27:1173-81.

Ragonese P, D'Amelio M, Savettieri G. Implications for estrogens in Parkinson's disease: an epidemiological approach. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov; 1089:373-82.

Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. Epidemiology of parkinsonism: incidence, classification, and mortality. *Ann Neurol*. 1984 Sep;16(3):278-82.

Ramos MI, Allen LH, Mungas DM, Jagust WJ, Haan MN, Green R, Miller JW. Low folate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr*. 2005 Dec; 82(6):1346-52.

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 May 18;342(20):1484-91.

Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, Porcellini E, Licastro F. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr.* 2005 Sep;82(3):636-43.

Refsum H and Ueland P M. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annual Review of Medicine.* 1998 February; Vol. 49: 31-62.

Reisberg B, Ferris FH, De Leon MD, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136-9.

Religaa, D.; Czyzewski, K.; Styczynska, M.; Peplonska, B.; Lokk, J.; ChodakowskaZebrowska, M.; Stepien, K.; Winblad, B.; Barcikowska, M. Hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters.* Vol: 404 Nro: 1-2 Págs: 56 - 60 Fecha: 14/08/2006.

Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* (2005), 128, 1314–1322.

Ribacoba R, Menéndez M, Virgili JR, Jiménez G, Buerta C, Alvarez MV, de la Vega V. Hiperhomocisteinemia y polimorfismo C677T del gen MTHFR como factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. *Revista Española de Trastornos del Movimiento.* Nº 6. Junio 2007.

Richardson RJ, Caudle M, Wang M, Dean ED, Pennel KD and Millar GW. Developmental exposure to the pesticide dieldrin alters the dopamine system and increases neurotoxicity in an animal model of Parkinson's disease. *The FASEB Journal.* 2006; 20:1695-1697.

Rickards H. Depression in neurological disorders: Parkinson's disease, multiple sclerosis, and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76 (Suppl I): 48-52.

Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen. Nomecomt Study Group. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. *J. Neurology.* 1998 Nov; 51(5):1309-14.

Rogers JD, Sanchez-Saffon A, Frol AB, Diaz-Arrastia R. Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: association with vascular disease. *Arch Neurol.* 2003 Jan; 60(1):59-64.

Ruottinen HM, Rinne UK. A double-blind pharmacokinetic and clinical dose-response study of entacapone as an adjunct to levodopa therapy in advanced Parkinson's disease. 1996. *Clin Neuropharmacol* 19: 283–296.

Ruggiero C, Cherubini A, Guralnik J, Semba RD, Maggio M, Ling SM, Lauretani F, Bandinelli S, Senin U, Ferrucci L. The Interplay Between Uric Acid and Antioxidants in Relation to Physical Function in Older Persons. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Aug; 55(8):1206-1215.

Ruottinen HM, Rinne UK. A double-blind pharmacokinetic and clinical dose-response study of entacapone as an adjuvant to levodopa therapy in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 1996;19:283-296.

Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *The Lancet.* 2004 May 29; 363, 9423; pg. 1783.

Savitt JM, Dawson VL, Dawson TM. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. *The Journal of Clinical Investigation.* 2006 Jul; Vol 116 (7).

Schafer D, Greulich W. Effects of parkinsonian medication on sleep. *J Neurol.* 2000 Sep; 247 Suppl 4: IV/24-7.

Schafer JH, Glass TA, Bolla KI, Mintz M, Jedlicka AE, Schwartz BS. Homocysteine and Cognitive Function in a Population-based Study of Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53(3):381-388.

Schenck CH, Bundlie SR and Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *NEUROLOGY* 1996;46:388-393.

Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Increased amyloid betapeptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90: 9649-9653.

Schneider BL, Seehus CR, Capowski EE, Aebischer P, Zhang SC, Svendsen CN. Over-expression of alpha-synuclein in human neural progenitors leads to specific changes in fate and differentiation. *Hum Mol Genet.* 2007 Mar 15; 16(6):651-66.

Schultz W. Behavior-related activity of primate dopamine neurons. *Rev Neurol (Paris).* 1994 Aug-Sep; 150(8-9):634-9.

Schwab RS, England AC Jr. Projection techniques for evaluating surgery in Parkinson's Disease. Gillingham FJ, Donaldson ML (Eds). *Third Symposium on Parkinson's Disease.* Edinburgh: Livingstone. 1969:152-157.

Selkoe J. Cell biology of protein misfolding: The examples of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Nature Cell Biology.* 2004 Nov. Vol 6, N 11.

Semchuk K, Love E, Lee R. Parkinson's disease and exposure to agricultural work and pesticide chemicals. *Neurology.* 1992; 42: 1328-1335.

Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002 Feb 14; 346(7):476-83.

Sethi KD. Clinical aspects of Parkinson disease. 2002. *Curr Opin Neurol*. 15:461-466.

Sevillano MD, Cuadrado JI, Cuesta JP. Departamento de Epidemiología Aplicada, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. Enfermedad de Parkinson en España. Evidencias de infradiagnóstico y puntos de partida para su reducción. Primer Congreso Iberoamericano Virtual de Neurología.

Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2001 May; 16(3): 507-510.

Shulman LM. Gender differences in Parkinson's disease. *Gend Med*. 2007 Mar; 4(1):8-18.

Sies H. Total antioxidant capacity: appraisal of a concept. *J Nutr*. 2007 Jun;137(6):1493-5.

Silberman CD, Laks J, Captao CF et al. Recognizing depression in patients with Parkinson's disease: accuracy and specificity of two depression rating scale. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64(2B): 407-11.

Silveira-Moriyama L, Evans AH, Katzenschlager R, Lees AJ. Punding and dyskinesias. *Mov Disord*. 2006 Dec;21(12):2214-7.

Sinforiani E, Zangaglia R, Manni R, Cristina S, Marchioni E, Nappi G, Mancini F, Pacchetti C. REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Apr; 21(4):462-6.

Sofic E, Sapcanin A, Tahirovic I, Gavrankapetanovic I, Jellinger K, Reynolds GP, Tatschner T, Riederer P. Antioxidant capacity in postmortem brain tissues of Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Neural Transm Suppl*. 2006;(71):39-43.

Soltani A, Lee D, Wang X-J. Neurobiology of decision making. *Neural Networks*. 2006; Volume 19, Issue 8; 1075 - 1090.

Soumaré A, Elbaz, A, Ducros V, Tavernier B, Alperovitch A, and Tzourio C. Cross-sectional association between homocysteine and motor function in the elderly. *Neurology* 2006;67:985-990.

Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997; 388: 839-840.

Spence J. Homocysteine-lowering therapy: a role in stroke prevention?. *The Lancet Neurology* , Volume 6, Issue 9, September 2007, Pages 830-838.

Starkstein SE, Bolduc PL, Mayberg HS, Preziosi TJ, and Robinson RG. Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: a follow up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1990, Vol 53, 597-602.

Stocchi F, Vacca L, Grassini P, Battaglia G, Onofri M, Valente M, Ruggieri S. Optimizing levodopa pharmacokinetics in Parkinson's disease: the role of COMT inhibitor. *Neurol Sci*. 2003, 24:217-218.

Stocchi F, Barbato L, Nordera G, Bolner A, Caraceni T. Entacapone improves the pharmacokinetic and therapeutic response of controlled release levodopa/carbidopa in Parkinson's patients. *J Neural Transm*. 2004 Feb;111(2):173-80.

Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow CW. Intermittent vs Continuous Levodopa Administration in Patients With Advanced Parkinson Disease. A Clinical and Pharmacokinetic Study. *Arch Neurol*. Vol 62, 905-910. June 2005.

Stochi F. The levodopa wearing-off phenomenon in Parkinson's disease: pharmacokinetic considerations. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 Jul;7(10):1399-407.

Strub RL, Black FW. *The mental Status Examination in neurology*. FA Davis Company, Philadelphia 1977 (2<sup>a</sup> ed. 1985).

Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, Reich S, Zesiewicz T, and 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;66:976-982.

Sulzer D. Multiple hit hypotheses for dopamine neuron loss in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 2007 May; 30(5):244-50.

Sun Y, Lu CJ, Chien KL, Chen ST, Chen RC. Efficacy of multivitamin supplementation containing vitamins B6 and B12 and folic acid as adjunctive treatment with a cholinesterase inhibitor in Alzheimer's disease: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study in Taiwanese patients. *Clin Ther*. 2007 Oct; 29(10):2204-14.

Sunderland T, Hill JL, Mellow AM et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 1989; 37: 725-729.

Tamminga CA. Partial dopamine agonists in the treatment of psychosis. *J Neural Transm*. 2002 Mar; 109(3):411-20.

Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurol Clin*. 1996 May;14(2):317-35.

Tessitore A, Hariri AR, Fera F, Smith WG, Chase TN, Hyde TM, Weinberger DR, and Mattay VS. Dopamine Modulates the Response of the Human Amygdala: A Study in Parkinson's disease. *The Journal of Neuroscience*. 2002, October 15, 22(20):9099–9103.

Thanvi BR, Lo TC, Harsh DP. Psychosis in Parkinson's disease. *Postgrad Med J*. 2005 Oct; 81(960):644-6.

The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2006 March 12, 354.

Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, et al. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology*. 2000; 54: 407-411.

Tohgi H, Abe T, Takahashi S, et al. The urate and xanthine concentrations in the cerebrospinal fluid in patients with vascular dementia of the Binswanger type, Alzheimer type dementia, and Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1993; 6:119-26.

Tolmunen T, Hintikka J, Voutilainen S, Ruusunen A, Alfthan G, Nyssönen K, Viinamäki H, Kaplan GA and Salonen JT. Association between depressive symptoms and serum concentrations of homocysteine in men: a population study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2004. Dec. Vol. 80, No. 6, 1574-1578.

Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-Mental State Examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1992; 40: 922-35.

Triantafyllou NI, Kararizou E, Angelopoulos E, Tsounis S, Boufidou F, Evangelopoulos ME, Nikolaou C, Vassilopoulos D. The influence of levodopa and the COMT inhibitor on serum vitamin B12 and folate levels in Parkinson's disease patients. *Eur Neurol*. 2007; 58(2): 96-9.

Triggs EJ, Charles BG, Contin M, Martinelli P, Cortelli P, Riva R, Albani F, Baruzzi A. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral levodopa in parkinsonian patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996; 51(1):59-67.

Tripanichkul W, Sripanichkulchai K, Finkelstein DI. Estrogen down-regulates glial activation in male mice following 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine intoxication. *Brain Res*. 2006 Apr 21; 1084(1):28-37.

Tröster AI, Stalp LD, Paolo AM, Fields JA, Koller WC. Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression. *Arch Neurol*. 1995; 52(12): 1164-9.

Troster AI, Fields JA, Paolo AM, Koller WC. Absence of the apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with working memory impairment in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2006 Feb; Vol: 248; Págs: 62 - 67.

Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A 3rd. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr.* 2005 Sep;82(3):627-35.

Valkovic P, Benetin J, Blazicek P, Valkovicova L, Gmitterova K, Kukumberg P. Reduced plasma homocysteine levels in levodopa/entacapone treated Parkinson patients. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005 Jun; 11(4):253-6.

Van Den Eeden K, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol.* 2003 Jun 1; 157(11):1015-22.

Verdejo-García A, Pérez-García M, Sánchez-Barrera M, Rodríguez-Fernández A, Gómez-Río M. Neuroimagen y drogodependencias: correlatos neuroanatómicos del consumo de cocaína, opiáceos, cannabis y éxtasis. *Rev Neurol.* 2007; 44 (7): 432-439.

Verhoef P; Kok FJ; Dick K; Schouten EG; Witteman J; Grobbee DE; Ueland PM; Refsum H. Plasma Total Homocysteine, B Vitamins, and Risk of Coronary Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1997; 17:989-995.

Vilalta-Franch J, Lozano-Gallego M, Hernández Ferrándiz M, Llinás-Reglá J, López-Pousa S, López LO. The Neuropsychiatric Inventory. Psychometric properties of the adaptation into-spanish. *Rev Neurol* 1999; 29: 15-9.

Visanji NP, Gomez-Ramirez J, Johnston TH, Pires D, Voon V, Brotchie JM, Fox SH. Pharmacological characterization of psychosis-like behavior in the MPTP-lesioned nonhuman primate model of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006 Sep 7.

Visser M, Leentjens AF, Marinus J, Stiggebolut AM, Van Hilten JJ. Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(5): 668-72.

Voon V, Hassan K, Zurowski M, de Souza M, Thomsen T, Fox S, Lang AE, and Miyasaki J. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology.* 2006; 67:1254-1257.

Wang X, Qin X, Demirtas H et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet.* 2007; 369:1876-82.

Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB: Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *Journal of the American Geriatrics Society.* 52: 784-788, 2004.

Weintraub D, Stern MB. Psychiatric complications in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005 Oct; 13(10):844-51.

White AR, Huang X, Jobling MF, Barrow CJ, Beyreuther K, Masters CL, Bush AI, Cappai R. Homocysteine potentiates copper- and amyloid beta peptide-mediated toxicity in primary neuronal cultures: possible risk factors in the Alzheimer's-type neurodegenerative pathways. *J Neurochem.* 2001 Mar ;76 (5):1509-20.

Williams-Gray CH, Foltynie T, Lewis SJ, Barker RA. Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: a review of pathophysiology and therapeutic options. *CNS Drugs.* 2006; 20(6):477-505.

Wint DP, Okun MS, and Fernandez HH. Psychosis in Parkinson's Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17:127-136.

Woitalla D, Goetze O, Kim JI, Nikodem AB. Levodopa availability improves with progression of Parkinson's disease. *Journal of Neurology.* Sep 2006. Vol.253, Iss. 9; pg. 1221.

Wolozin B, Wang SW, Li NC, Lee A, Lee TA, Kazis LE. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease. *BMC Med.* 2007 Jul 19;5(1):20.

Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK and Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry.* 2004; 75:637-639.

Yamamoto M, Yokochi M, Kuno S, Hattori Y, Tsukamoto Y, Narabayashi H, Tohgi H, Mizuno Y, Kowa H, Yanagisawa N, Kanazawa I. Effects of tolcapone, a catechol-O-methyltransferase inhibitor, on motor symptoms and pharmacokinetics of levodopa in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 1997; 104(2-3):229-36.

Yanagisawa N. Natural history of Parkinson's disease: From dopamine to multiple system involvement. *Parkinsonism & Related Disorders.* Volume 12, Supplement 2, Pages S40-S46 (October 2006).

Yeh KC, August TF, Bush DF, Lassetter KC, Musson DG, Schwartz S, Smith ME, Titus DC. Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: a summary of human studies. *Neurology.* 1989 Nov;39(11 Suppl 2):25-38

Younes-Mhenni S, Frih-Ayed M, Kerkeni A, Bost M, Chazot G. Peripheral Blood Markers of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *European Neurology.* 2007 Aug. Vol. 58, Iss. 2; pg. 78.

Zdanys KF, Kleiman TG, MacAvoy MG, Black BT, Rightmer TE, Grey M, Garman KS, Tampi RR, Gelernter J, van Dyck CH. Apolipoprotein E epsilon4 allele increases risk for psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology.* 2007 Jan;32(1):171-9.

Zesiewicz TA, Wecker L, Sullivan KL, Merlin LR, Hauser RA. The controversy concerning plasma homocysteine in Parkinson disease patients treated with levodopa alone or with entacapone: effects of vitamin status. *Clin Neuropharmacol*. 2006 May-Jun; 29(3):106-11.

Zhou W, Chai H, Courson A, Lin PH, Lumsden AB, Yao Q, Chen C. Ginkgolide A attenuates homocysteine-induced endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *J Vasc Surg*. 2006 Oct;44(4):853-62.

Zoccolella S, Lamberti P, Armenise E, de Mari M, Lamberti SV, Mastronardi R, Fraddosio A, Iliceto G, Livrea P. Plasma homocysteine levels in Parkinson's disease: role of antiparkinsonian medications. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Mar; 11(2):131-3.

Zoccolella S, Lamberti P, Iliceto G, Diroma C, Armenise E, Defazio G, Lamberti SV, Fraddosio A, de Mari M, Livrea P. Plasma homocysteine levels in L-dopa-treated Parkinson's disease patients with cognitive dysfunctions. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(10):1107-10.

Zoccolella S, Lamberti P, Iliceto G, Dell'Aquila C, Diroma C, Fraddosio A, Lamberti SV, Armenise E, Defazio G, Mari M, Livrea P. Elevated plasma homocysteine levels in L-dopa-treated Parkinson's disease patients with dyskinesias. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 44 (7). July 2006. 863-866.

Zoccolella S, Martino D, Defazio G, Lamberti P, Livrea P. Hyperhomocysteinemia in movement disorders: Current evidence and hypotheses. *Curr Vasc Pharmacol*. 2006 Jul; 4(3):237-43.

# ANEXOS

---

**-ANEXO I:**

TEST Y ESCALAS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO.

**-ANEXO II:**

INSTALACIONES, INSTRUMENTACIÓN Y TÉCNICAS  
INDISPENSABLES PARA LA REALIZACIÓN DEL  
PROYECTO.

**-ANEXO III:**

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO.

## ANEXO I

### TEST Y ESCALAS UTILIZADOS PARA LA EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES:

- Actividades (capacidad) de la vida diaria* de Schwab & England (Id, 1969).
- Beck Depression Inventory*, (Beck, 1961).
- Escala de Hoehn & Yahr* (Hoehn & Yahr, 1967).
- Escala de demencia de Blessed* (Blessed, 1968).
- FAS* (Evocación categorial semántica: versión del test Barcelona, Peña-Casanova 1990).
- Mini-Mental State Examination* (Folstein, 1975).
- NPI (Neuropsychiatric Inventory)*: Cummings, 1994).
- Test de Barcelona* (Peña-Casanova, 1991).
- Test del reloj* (Clock drawing Test: Batterby, 1956, Sunderland, 1989).
- UPDRS* (Unified Parkinson's Disease Rating Scale: Fahn et al, 1987).

Las escalas más utilizadas y que más se citan durante el estudio son la Escala de Evaluación Unificada para la Enfermedad de Parkinson (UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale) y las escalas de Hoehn y Yahr y Schwab & England. La primera (UPDRS), incluye 42 apartados en 4 subescalas: (I) estado mental, conducta y humor; (II) actividades de la vida diaria; (III) examen motor; (IV) complicaciones de la terapia.

Las escalas de Hoehn y Yahr, y de Schwab y England, se utilizan con el fin de determinar el estadio evolutivo de la enfermedad. La primera incluye 6 estadios (0 - 5), aunque no provee información específica respecto a la existencia de temblor, rigidez, bradicinesia o complicaciones del tratamiento. La escala de Schwab y England es útil para valorar el deterioro del paciente, constando de 11 estadios definidos porcentualmente (0 - 100%), aunque también carece de valor para la cuantificación de los distintos aspectos de la enfermedad.

Los restantes test y escalas se utilizan en la evaluación neuropsicológica.

# ESCALAS UTILIZADAS EN EL ESTUDIO

## ESCALA UNIFICADA PARA LA EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (UPDRS):

### I. Estado mental, comportamiento

#### 1. Afectación intelectual:

0 = Nula

1 = Leve. Olvidos evidentes, con recuerdo parcial de los acontecimientos, sin otras dificultades.

2 = Moderada afectación de la memoria, con desorientación y moderada dificultad para la resolución de problemas complejos; afectación leve pero cierta de sus funciones en el hogar.

3 = Pérdida de memoria severa con desorientación en el tiempo y a menudo lugar; dificultad severa para resolver problemas.

4 = Pérdida de memoria grave, conservando únicamente la orientación personal; incapaz de elaborar juicios o resolver problemas; precisa mucha ayuda para sus cuidados personales; no puede quedarse solo.

#### 2. Trastornos del pensamiento

0 = No.

1 = Ensueños vívidos.

2 = alucinaciones menores, conservando la capacidad de discernir.

3 = Alucinaciones más frecuentes y delirios; sin capacidad para discernir, llegando a interferir con sus actividades diarias..

4 = Delirios y alucinaciones persistentes, incluso psicosis florida; incapaz de cuidar de sí mismo.

#### 3. Depresión:

0 = Ausente.

1 = Períodos de tristeza o sentimiento de culpa, nunca más de unos días o semanas..

2 = Depresión persistente, más de una semana.

3 = Depresión mantenida con síntomas vegetativos (insomnio, anorexia, pérdida de peso, pérdida de interés).

4 = Depresión mantenida, con síntomas vegetativos y pensamientos o intentos de suicidio.

#### 4. Motivación/iniciativa:

0 = Normal

1 = Más pasivo de lo habitual.

2 = Pérdida de la iniciativa o desinterés en actividades no rutinarias.

3 = Pérdida de la iniciativa o desinterés en actividades de la vida diaria, habituales.

4 = Ausente, pérdida de toda motivación.

### II. Actividades de la vida diaria (determinar si "on"/"off")

#### 5. Lenguaje:

0 = Normal

1 = Levemente afectado, se comprende bien.

2 = Moderadamente afectado, algunas veces debe repetir sus palabras.

3 = Afectación severa, con frecuencia debe repetir sus palabras.

4 = La mayor parte del tiempo ininteligible.

6. Salivación:

0 = Normal

1 = Leve, aunque excesiva salivación.

2 = Exceso moderado de saliva; puede haber un discreto babeo.

3 = Exceso marcado de saliva, con babeo más evidente.

4 = Babeo marcado, precisa un pañuelo continuamente.

7. Deglución:

0 = Normal

1 = Rara vez se atraganta.

2 = Atragantamientos ocasionales.

3 = Precisa una dieta blanda

4 = Requiere alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía.

8. Escritura:

0 = Normal

1 = Algo lenta o pequeña.

2 = Moderadamente lenta o pequeña, todas las palabras se leen.

3 = Severamente afectada, no todas las palabras son legibles.

4 = La mayoría de las palabras son ilegibles..

9. Cortar alimentos y manipular cubiertos:

0 = Normal

1 = Discreta lentitud y torpeza, pero no necesita ayuda..

2 = Puede cortar la mayor parte de los alimentos, aunque torpemente y necesitando alguna ayuda.

3 = Puede alimentarse con lentitud, pero los alimentos deben ser cortados por otra persona.

4 = Necesita ser alimentado.

10. Vestido:

0 = Normal

1 = Algo lento, pero sin ayuda.

2 = Asistencia ocasional con los botones, e introducir los brazos por las mangas.

3 = Necesita bastante ayuda, aunque algunas cosas las hace solo.

4 = Incapacitado.

11. Higiene:

0 = Normal

1 = Algo lento, sin precisar ayuda.

2 = Ayuda para ducharse o bañarse, o muy lento en sus cuidados higiénicos.

3 = Asistencia para lavarse, cepillarse los dientes, peinarse, e ir al baño.

4 = Sonda vesical u otras ayudas mecánicas.

12. Darse la vuelta en la cama y ajustar la ropa de la cama:

0 = Normal

1 = Algo lento y torpe, sin precisar ayuda.

2 = Gran dificultad para darse la vuelta o ajustar las sábanas, pero lo hace solo.

3 = No puede volverse ni ajustar las sábanas solo, aunque inicia la acción.

4 = Incapacitado.

13. Caídas:

- 0 = No
- 1 = Raramente se cae
- 2 = Caídas ocasionales, menos de una por día.
- 3 = Cae una media de una vez por día.
- 4 = Se cae más de una vez al día.

14. Congelaciones al caminar:

- 0 = No
- 1 = Raramente cuando camina, puede titubear al iniciar la marcha.
- 2 = Congelación ocasional cuando camina.
- 3 = Frecuentes, ocasionalmente con caída.
- 4 = Caídas frecuentes por congelaciones.

15. Caminar:

- 0 = Normal
- 1 = Leve dificultad, puede no bracear o mostrar tendencia a arrastrar los pies.
- 2 = Moderada dificultad, aunque requiere poca o ninguna asistencia
- 3 = Trastorno severo de la marcha, requiriendo asistencia.
- 4 = No puede caminar, incluso con asistencia.

16. Temblor:

- 0 = Ausente
- 1 = Leve, infrecuente.
- 2 = Moderado, molesto para el paciente.
- 3 = Severo, interfiere con muchas actividades.
- 4 = Marcado, interfiere con la mayor parte de las actividades.

17. Molestias sensitivas en relación con la enfermedad de Parkinson :

- 0 = Ninguna.
- 1 = Ocasionalmente, hormigueo, entumecimiento o dolor leve.
- 2 = Frecuentemente tiene entumecimiento, hormigueo, o dolor, poco molesto.
- 3 = Sensaciones dolorosas frecuentes.
- 4 = Dolor muy intenso.

**III. Examen motor (determinar si "on"/"off")**

18. Lenguaje:

- 0 = Normal
- 1 = Leve pérdida de la expresión, dicción o volumen de la voz.
- 2 = Moderadamente afectado: monótono, arrastrado pero comprensible.
- 3 = Alteración marcada, difícil de comprender.
- 4 = Ininteligible.

19. Expresión Facial:

- 0 = Normal
- 1 = Mínima hipomimia, podría ser normal, "cara de póker"
- 2 = Leve disminución de la expresión facial, pero evidente.
- 3 = Moderada hipomimia; labios separados en algunas ocasiones.
- 4 = Facies fija o "en máscara", con pérdida grave o total de la expresividad facial.

Labios separados más de 0,6 cm.

20. Temblor de reposo:

0 = Ausente.

1 = Leve, infrecuente.

2 = Leve en amplitud y persistente, o de amplitud moderada y no persistente (intermitente).

3 = De amplitud moderada, presente la mayor parte del tiempo.

4 = De gran amplitud, presente la mayor parte del tiempo.

21. Temblor postural o de acción de las manos

0 = Ausente

1 = Leve, presente en los movimientos (acción).

2 = De amplitud moderada, presente con la acción.

3 = De amplitud moderada, tanto al mantener posturas como de acción.

4 = De gran amplitud, interfiere con la alimentación.

22. Rigidez (valorada con los movimientos pasivos de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado, no considerar el signo de la rueda dentada):

0 = Ausente.

1 = Leve o solo se detecta cuando se activa con movimientos en espejo o de otro tipo.

2 = Leve a moderada.

3 = Marcada, aunque se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.

4 = Severa, la amplitud completa del movimiento se consigue con dificultad.

23. Golpeteo de los dedos (golpea el pulgar con el índice en rápida sucesión y con la mayor amplitud posible; cada mano por separado):

0 = Normal (más de 15 en 5 segundos).

1 = Algo lento y/o reducción de la amplitud. (11 a 14 en 5 segundos).

2 = Moderadamente afectado; fatiga evidente precoz; puede haber detenciones ocasionales (7 a 10 en 5 segundos).

3 = Afectación severa; titubeos frecuentes al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos (3 a 6 en 5 segundos).

4 = Los realiza con mucha dificultad (0 a 2 en 5 segundos).

24. Movimientos de las manos (el paciente abre y cierra las manos en rápida sucesión con la mayor amplitud posible; realizar con cada mano por separado):

0 = Normal.

1 = Levemente lento y/o reducción de la amplitud.

2 = Moderadamente afectado; fatiga evidente precoz; puede haber detenciones ocasionales.

3 = Afectación severa; titubeos frecuentes al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.

4 = Los realiza con mucha dificultad.

25. Movimientos rápidos alternantes de las manos ((pronación-supinación de las manos, en sentido vertical u horizontal, con mayor amplitud posible y simultáneamente con ambas manos):

0 = Normal.

1 = Levemente lento y/o reducción de la amplitud.

2 = Moderadamente afectado; fatiga evidente precoz; puede haber detenciones ocasionales.

3 = Afectación severa; titubeos frecuentes al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.

4 = Los realiza con mucha dificultad.

26. Agilidad con los pies (golpea repetida y rápidamente con el talón, levantando el pie entero del suelo; la amplitud del movimiento debe ser de 7-8 cm):

- 0 = Normal.
- 1 = Leve enlentecimiento y/o reducción de la amplitud.
- 2 = Moderadamente afectado; fatiga evidente precoz; puede haber detenciones ocasionales.
- 3 = Afectación severa; titubeos frecuentes al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realizan los movimientos.
- 4 = Los realiza con mucha dificultad.

27. Levantarse de la silla (el paciente intenta levantarse de una silla de metal o madera con respaldo recto, con los brazos cruzados ante el pecho):

- 0 = Normal.
- 1 = Lento, o puede necesitar más de un intento.
- 2 = Tiene que impulsarse apoyando los brazos en la silla.
- 3 = Tiende a caer hacia atrás y puede tener que realizar varios intentos, pero lo consigue sin ayuda.
- 4 = Incapaz de levantarse sin ayuda.

28. Postura:

- 0 = Normal erecta.
- 1 = No muy erecto, levemente encorvado; puede ser normal para una persona mayor.
- 2 = Moderadamente encorvado, claramente anormal. Puede inclinarse discretamente a un lado.
- 3 = Posición severamente encorvada, con cifosis. Puede inclinarse moderadamente a un lado.
- 4 = Marcada flexión, con alteración postural extrema.

29. Marcha:

- 0 = Normal.
- 1 = Camina lentamente, pudiendo arrastrar los pies con pasos cortos, pero sin festinación ni propulsión.
- 2 = Camina con dificultad, aunque requiriendo poca o ninguna ayuda. Puede aparecer festinación o propulsión.
- 3 = Trastorno severo de la marcha, precisando ayuda.
- 4 = No puede caminar, incluso con ayuda..

30. Estabilidad postural (respuesta al desplazamiento súbito posterior producido por un tirón de los hombros con el paciente en bipedestación, con los ojos abiertos y los pies discretamente separados: el paciente está avisado):

- 0 = Normal.
- 1 = Retropulsión, pero se recupera sin ayuda.
- 2 = Ausencia de respuesta postural: se cae si no es sujetado por el examinador.
- 3 = Muy inestable, tiende a perder el equilibrio espontáneamente.
- 4 = Incapaz de mantenerse de pie sin ayuda.

31. Bradicinesia e hipocinesia (combinando lentitud, titubeo, disminución del braceo, pequeña amplitud y pobreza del movimiento en general):

- 0 = Normal.
- 1 = Mínima lentitud, dando al movimiento un carácter deliberado: podría ser normal en algunas personas.
- 2 = Discreto grado de lentitud y pobreza de los movimientos, claramente anormal; como alternativa, cierto grado de reducción en la amplitud.
- 3 = Moderada lentitud, pobreza, o pequeña amplitud de los movimientos.
- 4 = Marcada lentitud, pobreza, o pequeña amplitud de los movimientos.

## **IV. Complicaciones del tratamiento (en la última semana)**

### **A. DISCINESIAS**

32. Duración (¿en qué proporción de las horas diurnas, de vigilia, están presentes las discinesias?: la información se obtiene por anamnesis):

- 0 = No hay.
- 1 = 1% al 25% del día.
- 2 = 26% al 50% del día.
- 3 = 51% al 75% del día.
- 4 = 76% al 100% del día.

33. Incapacidad (¿qué grado de incapacidad producen las discinesias?: información por anamnesis, pero puede modificarse por la exploración):

- 0 = No incapacitantes.
- 1 = Discretamente incapacitantes.
- 2 = Moderadamente incapacitantes.
- 3 = Producen una incapacidad severa.
- 4 = Totalmente invalidantes.

34. Discinesias dolorosas: ¿cuánto dolor producen?

- 0 = No dolorosas.
- 1 = Leve.
- 2 = Moderado.
- 3 = Intenso.
- 4 = Muy intenso.

35. Distonía matutina temprana (anamnesis):

- 0 = No
- 1 = Si

### **B. FLUCTUACIONES CLÍNICAS**

36. ¿Hay algunos períodos off predecibles que aparecen en un momento determinado tras una dosis de medicación?

- 0 = No
- 1 = Si

37. ¿Hay algún momento off impredecible en relación con alguna de las dosis?

- 0 = No
- 1 = Si

38. ¿Hay momentos off que aparecen de forma brusca?

- 0 = No
- 1 = Si

39. Porcentaje de las horas diurnas en off

- 0 = Ninguna
- 1 = 1% al 25% del día
- 2 = 26% al 50% del día
- 3 = 51% al 75% del día
- 4 = 76% al 100% del día

**C. OTRAS COMPLICACIONES**

40. Anorexia, náuseas o vómitos?

0 = No

1 = Si

41. Trastornos del sueño (ej, insomnio o hipersomnia)

0 = No

1 = Si

42. Síntomas ortostáticos

0 = No

1 = Si

(Fahn et al 1987)

## Escala de demencia de Blessed (BDRS) (Blessed 1968)

Evalúa las capacidades funcionales y trastornos del comportamiento en pacientes con sospecha de demencia.

Es una de las escalas multidimensionales más antiguas utilizadas en el estudio de las demencias. Originalmente se desarrolló para cuantificar las alteraciones funcionales y del comportamiento asociadas a los cuadros demenciales y compararlas con cambios neuropatológicos (Peña Casanoca 2004).

Consta de 22 ítems repartidos en tres subescalas: la primera hace referencia a aspectos cognitivos en el marco de las actividades de la vida diaria, la segunda sobre el autocuidado y la tercera sobre aspectos de la personalidad y el comportamiento:

<b>A) Cambios en la ejecución de las actividades diarias</b>	<b>Valoración</b>		
1- Incapacidad para realizar tareas domésticas	1	0,5	0
2- Incapacidad uso pequeñas cantidades dinero	1	0,5	0
3- Incapacidad recuerdo listas cortas elementos	1	0,5	0
4- Incapacidad para orientarse en casa	1	0,5	0
5- Incapacidad para orientarse en calles familiares	1	0,5	0
6- Incapacidad para valorar el entorno	1	0,5	0
7- Incapacidad para recordar hechos recientes	1	0,5	0
8- Tendencia a rememorar el pasado	1	0,5	0

<b>B) Cambios en los hábitos</b>	<b>Valoración</b>
Hábitos alimentarios	
1- Limpiamente, cubiertos adecuados	0
2- Desaliñadamente, solo cuchara	1
3- Sólidos simples	2
4- Ha de ser alimentado	3
Cambios en el vestir	
1- Se viste sin ayuda	0
2- Fallos ocasionales	1
3- Errores y olvidos frecuentes	2
4- Incapaz de vestirse	3
Control de esfínteres	
1- Normal	0
2- Incontinencia urinaria ocasional	1
3- Incontinencia urinaria frecuente	2
4- Doble incontinencia	3

<b>C- Cambios de personalidad y conducta</b>	<b>Valoración</b>	
1.- Retraimiento creciente		
2- Egocentrismo aumentado		
3- Pérdida de interés por los sentimientos de los otros		
4- Afectividad embotada		
5- Perturbación del comportamiento emocional		
6- Hilaridad inapropiada		
7- Respuesta emocional disminuida		
8- Indiscreciones sexuales de aparición reciente		
9- Falta de interés por las aficiones habituales		
10- Disminución de la iniciativa / apatía progresiva		
11- Hiperactividad no justificada		

La puntuación máxima es 22 (a mayor puntuación mayor deterioro)

En el presente estudio se ha trabajado con la versión promovida por el Grupo de Demencias de la Sociedad Española de Neurología (Bermejo 1994), situándose el punto de corte en 4.

## **Evocación categorial semántica (FAS test)**

Se pueden citar múltiples referencias sobre esta prueba [.....] considerada como un test de función ejecutiva.

Valora la capacidad del individuo de acceder y evocar elementos del almacén léxico y semántico. En el presente estudio se ha utilizado la versión del test Barcelona (Peña Casanova 1990).

La prueba consiste en pedir al sujeto que evoque nombres de animales durante un minuto. No hay puntuación máxima, otorgándose un punto por cada respuesta correcta evocada (según ciertas limitaciones como no formar plurales, diminutivos, etc)

Existen diferentes estudios normativos en nuestro idioma (Benito-Cuadrado 2003, Carnero-Pardo 1999, Del Ser-Quijano 2003). En el presente estudio se han adoptado los datos aportados por el grupo de Benito-Cuadrado et al (2003) sobre una muestra de 445 sujetos control, teniendo en cuenta las variables de edad y escolaridad.

El punto de corte se establece en 15 elementos evocados correctamente, obteniéndose una sensibilidad de 0,8092 y una especificidad de 0,87 (Esteban-Castillo 1998).

La prueba se correlaciona significativa y positivamente con otros test (MMSE: 0,778, Test Barcelona: 0,597) y negativamente con pruebas funcionales (Escala Demencia Blessed: - 0,640). Se observa una correlación negativa entre capacidad de evocación categorial y grado de deterioro medido con la Escala de Deterioro Global de Reisberg (Reisberg 1982) (-0,776), es decir a mayor grado de deterioro, peor rendimiento en fluidez verbal (Peña Casanova 2004).

## Test del reloj

El test del reloj fue utilizado originalmente para explorar la inatención visuoespacial unilateral (Batterby 1956), aunque posteriormente su uso se ha extendido, considerándose una prueba indicativa de deterioro global y de screening en demencias (Sunderland 1989).

Los criterios de aplicación de la prueba son muy sencillos y la carga cultural y/o académica es mínima. Se pide al paciente que dibuje un reloj (esfera y números) y que sitúe las agujas para que marque las once y diez.

En el presente estudio se han utilizado los criterios de aplicación y corrección aportados por Cacho et al (Cacho-Gutierrez 1999).

Los criterios de puntuación son:

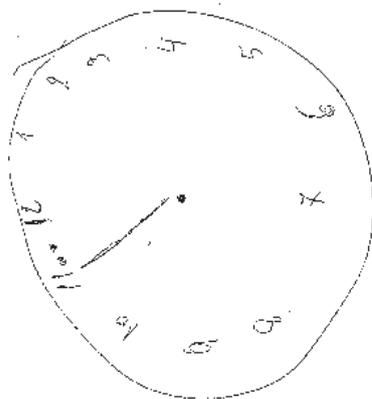
<b>Esfera del reloj (máximo 2 puntos)</b>	
<b>Puntos</b>	<b>Resultados</b>
2	Dibujo normal. Esfera circular u ovalada con pequeñas distorsiones por temblor
1	Incompleto o con alguna distorsión significativa. Esfera muy asimétrica
0	Ausencia o dibujo totalmente distorsionado

<b>Presencia y localización de las manecillas (máximo 4 puntos)</b>	
<b>Puntos</b>	<b>Resultados</b>
4	Las manecillas están en posición correcta y con las proporciones adecuadas.
3,5	Las manecillas en posición correcta pero ambas de igual tamaño.
3	Pequeños errores en la localización de las manecillas (situar una de las agujas en el espacio destinado al número anterior o posterior).
3	Aguja de los minutos más corta que la de la hora, con pauta horaria incorrecta.
2	Gran distorsión en la localización de las manecillas (incluso si marcan las once y diez, cuando los números presentan errores significativos en la localización espacial).
2	Cuando las manecillas no se juntan en el punto central y marcan la hora correcta.
1	Cuando las manecillas no se juntan en el punto central y marcan una hora incorrecta.
1	Presencia de una sola manecilla o un esbozo de las dos
0	Ausencia de manecillas o perseveración en el dibujo de las mismas.
0	Efecto en forma "rueda de carro"

Presencia y secuencia de los números (máximo 4 puntos)	
Puntos	Resultados
4	Todos los números presentes y en el orden correcto. Sólo "pequeños errores" en la localización espacial en menos de 4 números
3,5	Cuando los "pequeños errores" en la localización espacial se dan en 4 o más números
3	Todos presentes con error significativo en la localización espacial.
3	Números con algún desorden de secuencia (menos de cuatro números)
2	Omisión o adición de algún número, pero sin grandes distorsiones en los restantes.
2	Números con algún desorden de secuencia (4 o más números).
2	Los doce números colocados en sentido antihorario (rotación inversa).
2	Todos los números presentes, pero con gran distorsión espacial (número fuera del reloj o dibujados en media esfera).
2	Presencia de los doce números en una línea vertical, horizontal u oblicua (alineación numérica).
1	Ausencia o exceso de números con gran distorsión espacial.
1	Alineación numérica con falta o exceso de números.
1	Rotación inversa con falta o exceso de números
0	Ausencia o escasa representación de números (menos de seis números)

Al igual que con el resto de pruebas que exigen o demandan ejecución motora (pe. ítems MMSE) se han considerado los aspectos cualitativos de la ejecución (intencionalidad, ordenación del movimiento, etc) al margen de la "calidad" final de la ejecución que, en muchos casos, se ve afectada por síntomas propios y característicos de la enfermedad (temblor, rigidez, etc).

EP - demencia



EP sin demencia



## Inventario neuropsiquiátrico (NPI: Cummings 1994)

El NPI es una entrevista paradigmática y bien establecida para cuidadores y proporciona valoraciones sobre doce comportamientos asociados a los síndromes con demencia (Cummings 2003). Estos son:

- Delirios
- Alucinaciones
- Agitación / agresión
- Depresión / disforia
- Ansiedad
- Euforia
- Apatía / indiferencia
- Desinhibición
- Irritabilidad / labilidad
- Actividad motora aberrante
- Sueño / conductas nocturnas
- Apetitos y hábitos alimenticios

Inicialmente se pregunta sobre la existencia del síntoma y, si la respuesta es positiva, se evalúa la frecuencia y gravedad del mismo:

Frecuencia síntoma	Gravedad
0 = No presente	1 = Leve, poca molestia al paciente
1 = Ocasional, menos de una vez / semana	2 = Moderado = más molesto para el paciente, pero puede ser redirigido por cuidador
2 = A menudo, alrededor de una vez / semana	3 = Grave, muy molesto y difícil redirigir por cuidador
3 = Frecuente, varias por semana, pero no diario	
4 = Muy frecuente, a diario / continuamente	

También se pregunta sobre la molestia (distress) que provoca dicho síntoma en el cuidador:

Molestias (distress) en el cuidador
0 = No provoca
1 = Mínimo
2 = Leve
3 = Moderado
4 = Moderado-grave
5 = Muy grave o extremo

La versión usada en España ha sido realizada por Vilalta-Franch (1999),

Casanova (2004).

Los datos normativos y psicométricos sobre validez concurrente y de contenido resultaron satisfactorios en el estudio inicial, obteniéndose una consistencia interna  $\alpha$  de Cronbach: 0,88 y una fiabilidad interevaluadores test-retest en tres semanas altamente significativa en más de 90 evaluaciones, existiendo una versión abreviada y adaptada por Cejudo et al (2002) y Peña:

<b>NPI (Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings)</b>				
<b>Trastornos neuropsiquiátricos: multiplicar frecuencia por gravedad</b>				
<b>Trastorno</b>	<b>No Valorable (Marcar)</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Gravedad</b>	<b>Total (Frecuencia x Gravedad)</b>
Delirios		0 1 2 3 4	1 2 3	
Alucinaciones		0 1 2 3 4	1 2 3	
Agitación		0 1 2 3 4	1 2 3	
Depresión/ disforia		0 1 2 3 4	1 2 3	
Ansiedad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Euforia/júbilo		0 1 2 3 4	1 2 3	
Apatía/ indiferencia		0 1 2 3 4	1 2 3	
Desinhibición		0 1 2 3 4	1 2 3	
Irritabilidad/ labilidad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Conducta motora sin finalidad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Puntuación total				
<b>Valoración:</b>				
<b>Significado de los valores</b>				
<b>Frecuencia</b>			<b>Gravedad</b>	
0 = Ausente			1 = Leve (provoca poca molestia al paciente)	
1 = Ocasionalmente (menos de una vez por semana)			2 = Moderada (más molesto para el paciente, pero puede ser redirigido por el cuidador)	
2 = A menudo (alrededor de una vez por semana)			3 = Grave (muy molesto para el paciente, y difícil de redirigir)	
3 = Frecuentemente (varias veces por semana, pero no a diario)				
4 = Muy frecuentemente (a diario o continuamente)				

**Ideas Delirantes**

¿Tiene el paciente ideas que usted sabe que no son reales? Por ejemplo, insiste en que la gente intenta hacerle daño o robarle algo? ¿Ha dicho que los miembros de la familia no son quien dicen ser? No estoy preguntando sobre meras sospechas; me interesa saber si el paciente está convencido de que le están pasando estas cosas? 0 1 8 9

1 ¿Cree el paciente que está en peligro, que los demás tienen la intención de hacerle daño? 0 1 8 9

2 ¿Cree que los demás le roban? 0 1 8 9

3 ¿Cree que su cónyuge tiene una aventura amorosa? 0 1 8 9

4 ¿Cree que hay invitados inoportunos en su casa? 0 1 8 9

5 ¿Cree que su cónyuge u otros no son quien afirman ser? 0 1 8 9

6 ¿Cree que su casa no es su casa? 0 1 8 9

7 ¿Cree que los miembros de su familia tienen la intención de abandonarle? 0 1 8 9

8 ¿Cree que hay realmente en su casa figuras de la televisión o de una revista? [Intenta hablar o mantener relación con ellos]? 0 1 8 9

9 ¿Cree cualquier otra cosa rara por la que no le he preguntado? 0 1 8 9

Frecuencia: 1 2 3 4 8 9

Gravedad: 1 2 3 8 9

Distress: 0 1 2 3 4 5 8 9

**Criterios de frecuencia:**

- 1 De vez en cuando: menos de una vez a la semana.
- 2 A menudo: alrededor de una vez a la semana.
- 3 Con frecuencia: varias veces a la semana pero no diariamente.
- 4 Con mucha frecuencia: una o más veces al día.

**Criterios de gravedad:**

- 1 Leve: presencia de ideas delirantes que parecen inofensivas y no producen demasiada angustia al paciente.
- 2 Moderada: las ideas delirantes son angustiosas y perjudiciales.
- 3 Grave: las ideas delirantes son muy perjudiciales y constituyen una fuente importante de trastorno de la conducta (si se prescriben medicamentos PRN [no pautados], su utilización indica que los delirios son de una gravedad acusada).

**Criterios de distress: ¿En qué medida encuentra usted angustiante este comportamiento?**

- 0 Nada en absoluto
- 1 Mínimamente
- 2 Levemente
- 3 Moderadamente
- 4 Severamente
- 5 Muy severamente o extremadamente

## Depresión / Disforia

¿El paciente parece triste o deprimido?	0 1 8 9
1 ¿Tiene episodios de llanto o de sollozos que parecen indicar tristeza?	0 1 8 9
2 ¿Dice cosas o actúa como si estuviera triste o desanimado?	0 1 8 9
3 ¿Se desprecia o dice que es un fracaso?	0 1 8 9
4 ¿Dice que es una mala persona que merece ser castigado?	0 1 8 9
5 ¿Parece muy desmoralizado o dice que no tiene futuro?	0 1 8 9
6 ¿Dice ser una carga para la familia o que la familia estaría mejor sin él/ella?	0 1 8 9
7 ¿Expresa deseos de morirse o habla de suicidarse?	0 1 8 9
8 ¿Muestra otros síntomas de depresión o tristeza?	0 1 8 9

Frecuencia:	1 2 3 4 8 9
Gravedad:	1 2 3 8 9
Distress:	0 1 2 3 4 5 8 9

### *Criterios de frecuencia:*

- 1 De vez en cuando: menos de una vez a la semana.
- 2 A menudo: alrededor de una vez a la semana.
- 3 Con frecuencia: varias veces a la semana pero no cada día.
- 4 Con mucha frecuencia: una o más veces al día.

### *Criterios de gravedad:*

- 1 Leve: la depresión es angustiosa, pero por lo general responde al tratamiento redireccional o tranquilizante.
- 2 Moderada: la depresión es angustiosa, el paciente expresa espontáneamente los síntomas depresivos, que resultan difíciles de aliviar.
- 3 Grave: la depresión es muy angustiosa y constituye una fuente de sufrimiento importante para el paciente.

### *Criterios de distress: ¿En qué medida encuentra usted angustiante este comportamiento?*

- 0 Nada en absoluto
- 1 Mínimamente
- 2 Levemente
- 3 Moderadamente
- 4 Severamente
- 5 Muy severamente o extremadamente

### Júbilo / Euforia

¿El paciente parece demasiado contento o feliz sin motivo aparente?

No me refiero a la alegría normal que se deriva de ver a los amigos, recibir regalos o pasar un rato con los miembros de la familia. Lo que pregunto es si el paciente está de buen humor constantemente y de manera anormal o encuentra divertido lo que no lo es.

0 1 8 9

1 ¿Parece sentirse demasiado bien o demasiado feliz, diferente de lo que es su personalidad habitual?

0 1 8 9

2 ¿Le parecen divertidas o se ríe de cosas que otros no consideran graciosas?

0 1 8 9

3 ¿Parece tener un sentido del humor infantil con tendencia a las risitas tontas o a reírse cuando no es oportuno? [por ejemplo, cuando a alguien le sucede una desgracia]

0 1 8 9

4 ¿Cuenta chistes o hace observaciones que tienen poca gracia para los demás pero que a él o ella le parecen divertidos?

0 1 8 9

5 ¿Gasta bromas infantiles como pellizcar o juega a "no te acerques" para reírse?

0 1 8 9

6 ¿Fanfarronea o afirma poseer más aptitudes o riqueza de lo que es cierto?

0 1 8 9

7 ¿Muestra algún otro signo de sentirse demasiado bien o demasiado contento?

0 1 8 9

Frecuencia:	1 2 3 4 8 9
Gravedad:	1 2 3 8 9
Distress:	0 1 2 3 4 5 8 9

*Criterios de frecuencia:*

- 1 De vez en cuando: menos de una vez a la semana.
- 2 A menudo: alrededor de una vez a la semana.
- 3 Con frecuencia: varias veces a la semana pero no cada día.
- 1 Con mucha frecuencia: una o más veces al día.

*Criterios de gravedad:*

- 1 Leve: la euforia es notable para los amigos y la familia pero no es disruptiva.
- 2 Moderada: la euforia es notablemente anormal.
- 3 Grave: la euforia es muy pronunciada; el paciente está eufórico y encuentra casi todo divertido.

*Criterios de distress: ¿En qué medida encuentra usted angustiante este comportamiento?*

- 0 Nada en absoluto
- 1 Mínimamente
- 2 Levemente
- 3 Moderadamente
- 4 Severamente
- 5 Muy severamente o extremadamente

## Escala de depresión de Beck

Es una de las escalas más ampliamente usadas en psiquiatría para el diagnóstico y cuantificación de los síntomas depresivos. También se ha usado con frecuencia en la enfermedad de Parkinson (Chana-Cuevas 2006, Mayeux 1981, Tröster 1995, Fregni 2004).

### Descripción de la escala:

-Escala autoaplicada de 21 ítems de elección múltiple

-Rango de puntuación 0-63. (10-18: leve, 19 - 29: moderada, 30 - 63: severa)

-Tiempo de administración 10-15 minutos

### Comentario:

Se ha considerado una medida fiable y válida de la depresión en la enfermedad de Parkinson (Levin 1988, Leentjens 2000, Visser 2006), aunque se ha criticado su empleo en esta patología por la presencia de síntomas vegetativos que podrían enmascarar o simular síntomas depresivos reduciendo su validez (Fregni 2004, Rickards 2005), así como síntomas propios o habituales del curso de la enfermedad (vg. Sueño, apetito, cansancio, actividad sexual).

En el presente estudio se ha tratado de minimizar las posibles respuestas falsas positivas manteniendo entrevistas independientes con los familiares / cuidadores, a la vez que se han correlacionado clínicamente con otras variables (vg. toma / abstinencia de medicación) para dilucidar la correcta atribución de síntomas a estados depresivos

El punto de corte de esta escala con la mayor sensibilidad (67%) y especificidad (88%) fue estimado en 13 (Leentjens 2000). Posteriormente, este punto de corte se estimó en 14-15 (sensibilidad 71%, especificidad 90%) con una fiabilidad test-retest del 98% (Visser 2006).

En el presente estudio, como se mencionó anteriormente, y en base a tratar de minimizar falsos positivos, se ha escogido el punto de corte más alto reportado en la literatura revisada, determinándose en 18 (especificidad 92,9%: Silberman

2006).

<b>Escala de depresión de Beck</b>	
<b>Item</b>	<b>0 - 4</b>
1. Tristeza	
2. Pesimismo	
3. Fracaso	
4. insatisfacción	
5. Culpa	
6. Castigo	
7. Aversión hacia sí mismo	
8. Auto-acusaciones	
9. Ideación suicida	
10. Llanto	
11. Irritabilidad	
12. Fobia social	
13. Indecisión	
14. Distorción de la imagen corporal	
15. Lentitud en el trabajo	
16. Insomnio	
17. Cansancio	
18. Anorexia	
19. Pérdida de peso	
20. Preocupaciones somáticas	
21 Pérdida de la libido	

## Mini-Mental State Examination

El Mini-Mental es una prueba breve de cribado de capacidades cognitivas ampliamente utilizado en el ámbito de la neurología.

Evalúa de forma rápida las capacidades cognitivas planteando preguntas sobre (Peña-Casanova 2004):

- *Orientación espacial y temporal*
- *Registro mnésico*
- *Atención y cálculo*
- *Recuerdo*
- *Lenguaje y praxis constructiva*

*Puntuación: 0-30*

Existen múltiples versiones dependiendo del país, e incluso dentro del mismo país (Bermejo 1994, Lobo 1979, 1999), así como numerosos estudios sobre las características psicométricas y normativas de dicha prueba (Bermejo 1994, Tombaugh 1992). Todas ellas tienen en común la limitación e influencia de factores académicos o educativos (ítems relacionados con lectura, escritura, praxias constructivas)

En el presente estudio se ha utilizado la versión normalizada por Blesa y colaboradores (Blesa 2001) dentro del proyecto NORMACODEM (Normalización de instrumentos cognitivos y funcionales para la evaluación de las demencias) (Peña-Casanova 1997) ya que el rendimiento de los sujetos durante la evaluación están influenciados por el nivel académico / cultural y, consecuentemente se requiere adaptar los puntos de corte a las características del individuo (edad y nivel educativo)

El punto de corte, de acuerdo las baremaciones y correcciones dependientes de la edad y nivel educativo aportadas en el citado estudio (Blesa 2001) se sitúa en 24

Otro aspecto que se ha valorado es la puntuación del ítem referente a las capacidades prácticas visuconstructivas (copia de pentágonos), al estar condi-

cionada por síntomas cardinales propios de la EP (temblor, rigidez, dificultades para iniciar movimientos voluntarios, etc).

En este caso, el clínico que ha realizado la exploración neuropsicológica, ha mantenido especial vigilancia para atribuir "intencionalidad" al movimiento al margen del logro cualitativo en la copia de pentágonos (calidad del dibujo condicionada por el temblor, lentitud, etc), más aún teniendo presente que las alteraciones visuo-espaciales pueden ser relativamente comunes en la EP, dando lugar a distorsiones perceptivas no atribuibles a defectos práxicos (fenómeno de diásquisis).

Otras pruebas administradas en este estudio (test del reloj) también aportan solidez a la exploración de las capacidades práxicas del paciente.

*MMSE TEST en página siguiente*

<b>MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)</b>		
Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)		
Nombre:	Varón [ ]	Mujer [ ]
Fecha:	F. nacimiento:	Edad:
Estudios/Profesión:	N. Hª:	
Observaciones:		
<b>ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)</b>		
¿En qué año estamos?	0-1	
¿En qué estación?	0-1	
¿En qué día (fecha)?	0-1	
¿En qué mes?	0-1	
¿En qué día de la semana?	0-1	
<b>ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)</b>		
¿En qué hospital (o lugar) estamos?	0-1	
¿En qué piso (o planta, sala, servicio)?	0-1	
¿En qué pueblo (ciudad)?	0-1	
¿En qué provincia estamos?	0-1	
¿En qué país (o nación, autonomía)?	0-1	
<b>FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)</b>		
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. 1 punto por cada acierto. <i>Nº de repeticiones necesarias.</i>		
<b>ATENCIÓN CÁLCULO (Máx.5)</b>		
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés (0-5).		
<b>RECUERDO diferido (Máx.3):</b> Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		
<b>DENOMINACIÓN:</b> <i>Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?.</i> Hacer lo mismo con un reloj de pulsera: Lápiz 0-1 Reloj 0-1		
<b>REPETICIÓN.</b> Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un tragal había 5 perros") 0-1.		
<b>ÓRDENES.</b> Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo": Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1.		
<b>LECTURA.</b> Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase (0-1).		
<b>ESCRITURA.</b> Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1		
<b>COPIA.</b> Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1		
<b>LENGUAJE (Máx.9)</b>		
<b>Puntuaciones de referencia:</b> 27 ó más: normal. 24 ó menos: sospecha patológica. 12-24: deterioro. 9-12 : demencia		
<b>Puntuación Total (Máx.: 30 puntos)</b>		

**Programa integrado de exploración neuropsicológica.  
Test Barcelona  
Subtests de memoria de textos (Peña-Casanova 1991)**

En esta prueba (Peña-Casanova 1991), la memoria se explora mediante la repetición inmediata y diferida de dos textos: el primero (texto A, nueve elementos), modificado de Luria (1980) y el segundo (texto B, catorce elementos) adaptado y modificado de Strub y Black (1977).

El estudio diferido se efectúa transcurridos cinco minutos del estudio inmediato. Durante los cinco minutos de latencia se administraron otras pruebas que no exigían memorización de ningún tipo a fin de evitar posibles interferencias (test de reloj, FAS).

Ambos textos se presentan en la hoja de notación con barras que los fragmentan en unidades de información que constituyen la base de la puntuación.

El test establece un listado de preguntas que corresponden a cada uno de los fragmentos en que están dividido los textos.

Estas preguntas se usan para la exploración de las diferencias entre la evocación libre y la evocación mediante preguntas determinadas. En los fragmentos que el paciente evoque correctamente de manera espontánea (sin preguntas determinadas), en la forma de evocación libre, no se realizan las preguntas, puntuándose directamente como correctas en el apartado de preguntas.

### **Administración**

Leer pausadamente el texto A, una vez terminado, demandar que repita exactamente lo que recuerde. Los fragmentos no recordados por el paciente serán preguntados por el examinador siguiendo el orden de aparición en el texto.

Se anotan o graban las respuestas dadas por el paciente y se puntúan los rendimientos.

A continuación se sigue la misma normativa con el texto B.

A partir de entonces comienzan a contar los cinco minutos de latencia para

pasar al estudio de la memoria diferida (D), transcurridos los cuales se solicita la reproducción diferida de los textos, primero el A y después el B, siguiendo la misma metodología que en el recuerdo inmediato (primero evocación libre y después con preguntas determinadas).

### **Puntuación**

La metodología de puntuación es la misma para ambos textos y condiciones (espontánea y con preguntas):

- 1 punto por cada fragmento de texto recordado (se otorga directamente 1 punto a la pregunta correspondiente a ese fragmento)
- 0,5 puntos si el fragmento es recordado incompletamente o bien si el paciente evoca dicho fragmento con sinónimos, una idea general o síntesis correcta de información.
- Los medios puntos se redondean por defecto

Puntuaciones directas máximas:

- Textos inmediato (A+B) = 23 puntos
- Textos inmediato con preguntas (preguntas texto A + preguntas texto B) = 23 ptos.
- Textos diferidos (A + B) = 23 puntos
- Textos diferidos con preguntas (preguntas texto A + preguntas texto B) = 23 ptos.

### **Memoria verbal**

#### **Texto A**

Una mujer / anciana / tenía una gallina / que ponía huevos de oro /

Como la mujer quiso tener pronto mucho oro / mató a la gallina / la abrió / para ver que tenía dentro / y vio que era una gallina como las demás.

Evocación inmediata	Preguntas	Respuestas
1.- 0 0.5 1	¿Qué persona sale en la historia?	1.- 0 0.5 1
2.- 0 0.5 1	¿Qué edad tenía aproximadamente?	2.- 0 0.5 1
3.- 0 0.5 1	¿Qué animal sale en la historia?	3.- 0 0.5 1
4.- 0 0.5 1	¿Cómo eran los huevos que ponía?	4.- 0 0.5 1
5.- 0 0.5 1	¿Quería tener mucho oro la mujer?	5.- 0 0.5 1
6.- 0 0.5 1	¿Qué hizo con la gallina?	6.- 0 0.5 1
7.- 0 0.5 1	¿Qué hizo después de matarla?	7.- 0 0.5 1
8.- 0 0.5 1	¿Por qué la abrió, qué quería saber?	8.- 0 0.5 1
9.- 0 0.5 1	¿Cómo era por dentro la gallina?	9.- 0 0.5 1

### **Texto B**

Juan García / de 63 años de edad / alcalde de Berga / provincia de Barcelona / Cuando planificaba su campaña electoral / empezó a notar dolores en la espalda/ Estuvo ingresado tres días / en el Hospital Clínico / para que le hicieran exploraciones médicas / Se le diagnosticó una enfermedad vírica inofensiva / Luego con su mujer / Carmen / y sus dos hijos / Antonio y Tomás / continuaron la campaña.

Evocación inmediata	Preguntas	Respuestas
1.- 0 0,5 1	¿Cómo se llamaba el personaje de la historia?	1.- 0 0,5 1
2.- 0 0,5 1	¿Qué edad tenía?	2.- 0 0,5 1
3.- 0 0,5 1	¿Cuál era su cargo? ¿Dónde?	3.- 0 0,5 1
4.- 0 0,5 1	¿En qué comarca (provincia) vivía?	4.- 0 0,5 1
5.- 0 0,5 1	¿Qué estaba haciendo o preparando?	5.- 0 0,5 1
6.- 0 0,5 1	¿Se encontraba bien de salud?	6.- 0 0,5 1
7.- 0 0,5 1	¿Lo llevaron a un hospital? ¿A cuál?	7.- 0 0,5 1
8.- 0 0,5 1	¿Cuántos días estuvo ingresado?	8.- 0 0,5 1
9.- 0 0,5 1	¿Para hacerle qué, le llevaron al hospital?	9.- 0 0,5 1
10.- 0 0,5 1	¿Qué le diagnosticaron?	10.- 0 0,5 1
11.- 0 0,5 1	¿Qué otros familiares salen en la historia?	11.- 0 0,5 1
12.- 0 0,5 1	¿Cómo se llamaba la mujer?	12.- 0 0,5 1
13.- 0 0,5 1	¿Cómo se llamaban los hijos?	13.- 0 0,5 1
14.- 0 0,5 1	¿Qué hicieron después de salir del Hospital?	14.- 0 0,5 1

## ANEXO II

### INSTALACIONES, INSTRUMENTACIÓN Y TÉCNICAS QUE SE HAN UTILIZADO PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO

La infraestructura del laboratorio de hormonas, catecolaminas y biología molecular del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca cuenta con un equipamiento completo que incluye como **grandes infraestructuras:**

- Tres equipos de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) equipados con detectores electroquímicos, ultravioleta-visible y de fluorescencia; y sistema computerizado de adquisición de datos.
- Equipo de automatizado de extracción en fase sólida (ASPEC) acoplado a auto-inyector de HPLC.
  - Cromatógrafo de gases-masas.
  - Dos equipos de espectroscopia de absorción atómica.
  - Dos ultracentrífugas.
  - Cámaras de flujo laminar.
  - Termociclador a tiempo real (PCR cuantitativa).
  - Sistema automatizado de HPLC desnaturalizante.
  - Secuenciador.

Global de **técnicas** que son necesarias para la realización del proyecto y que están disponibles en el laboratorio:

- Cromatografía líquida de alta resolución con detección electroquímica, de fluorescencia y UV-visible.
- Cromatografía de gases con detector de cuádruplo e ionización a la llama.
- Espectroscopia de absorción atómica.

## **Método de genotipado de la Apolipoproteína E**

El ADN es aislado y purificado de 200 µL de sangre total (anticoagulante EDTA-K3), las células son lisadas mediante incubación con buffer que contiene sales coatrópicas y proteinasa k. Las sustancias no unidas son removidas mediante varios pasos de lavado, y finalmente el ADN purificado es eluído, siguiendo las instrucciones del kit comercial High Pure Template Preparation (Roche Diagnostics GMBH, Mannheim, Alemania).

Posteriormente, se amplifica el molde de ADN localizado donde se encuentra las mutaciones, y a continuación se hibridan las hebras de ADN con sondas específicas marcadas con fluorescencia y se determina su temperatura de fusión indicando la heterogeneidad de las hebras. La detección de ambas mutaciones se realiza mediante el uso de sondas de hibridación en un termociclador Light Cycler siguiendo las recomendaciones de la firma comercial (Roche Diagnostics GMBH, Mannheim, Alemania).

### Interpretación de los resultados:

Se realiza mediante el programa de análisis de curvas de fusión. Los picos resultantes correspondientes a distintas temperaturas de fusión ( $t_m$ ), permiten la discriminación entre el genotipo homocigoto (wildtype o mutante) y el heterocigoto para cada polimorfismo.

### **Determinaciones bioquímicas:**

1.-Para la Hc, técnicas de inmunoensayo competitivo utilizando una tecnología de quimioluminiscencia directa en un equipo ADVIA Centaur de Siemens.

2.-Para B12 y folato: técnicas de inmunoensayo mediante electroquimioluminiscencia en analizador automático Modular Analytics E170 de Roche.

### **Antioxidantes totales**

**Reactivo:** TAS RANDOX

El reactivo ABTS (2,2'-Azino-di-[3-etilbenzotiazolín sulfonato] se incuba con metamioglobina y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para formar el radical catión. Este radical presenta una

coloración verde-azulada relativamente estable, que se mide en 60 nm. La presencia de antioxidantes en la muestra produce una supresión de la coloración, siendo esta proporcional a la concentración de antioxidantes.

## **Catecolaminas**

### **Reactivos**

Los reactivos L-3,4-dihidroxifenilamina (L-DOPA), 3-metoxi-L-tirosina (3-OMD), 3,4-dihidroxibenzilamina (DHBA), ácido dihidroxifenilacético (DOPAC), ácido 4-hidroxi-3-metoxifenilacético (HVA), dopamina (DO) y alúmina activada ácida tipo WA-4 acid, han sido obtenidos de Sigma (St. Louis, MO, USA). Fosfato dihidrógeno sódico, base Tris, EDTA disódico, metabisulfito de sodio, bicarbonato de sodio, ácido fosfórico, ácido 1-octanosulfónico sódico, ácido acético e hidróxido sódico son de grado analítico (E. Merck, Darmstadt, Alemania). Los solventes metanol, ácido clorhídrico, y acetonitrilo grado HPLC (Panreac, Barcelona, España). Toda el agua utilizada ha sido desionizada y además purificada por un sistema Milli-Q Ultrapure (Millipore, Milford, MA, USA).

### **Soluciones**

1. *Tampón de extracción*, Tris buffer (1 mol/L, pH 8,6) que contiene EDTA (53,7 mmol/L). Pesar 121 g de base Tris y 20 mg de EDTA Na<sub>2</sub> y se disuelve en aproximadamente 800 mL de agua, ajustar a pH 8,6 con HCl y diluir a 1000 mL. Estable durante 2 meses a 4 °C.

2. *Tampón de lavado*, bicarbonato de sodio (200 mmol/L) que contiene EDTA (26,8 mmol/L) y metabisulfito de sodio (26,3 mmol/L). Se pesan 1,6 g de bicarbonato de sodio, 10 mg de EDTA Na<sub>2</sub>, y 5 mg de metabisulfito de sodio, y se disuelven en aproximadamente 80 mL de agua, diluyendo a 100 mL. Se prepara todos los días.

3. *Fase móvil*, fosfato monobásico (100 mmol/L, pH 3,4) que contiene EDTA (134,3 mmol/L), ácido 1-octanosulfónico sódico (184,9 mmol) y metanol (8%). Poner 13,8 g de fosfato de sodio monobásico, 50 mg de EDTA Na<sub>2</sub> y 40 mg de 1-octanosulfónico de sodio y se disuelve en aproximadamente 900 mL de agua.

Ajustar el pH a 3,4 y diluir a 1000 mL. Se añaden 80 mL de metanol al buffer y mezclar. La fase móvil se filtra mediante una membrana de nylon de 0,45  $\mu\text{m}$  de poro y 47 mm de diámetro (Micron Separations, Westboro, MA, USA) y desgasificada bajo presión.

4. *Solución de elución (ES)*, ácido fosfórico (40 mmol/L) y ácido acético (200 mmol/L) (1:4, v/v). Ácido fosfórico (40 mmol/L), preparar una solución stock intermedia de 100 mmol/L de ácido fosfórico mediante la dilución de 3,4 mL de ácido fosfórico (85%) a 500 mL de agua. Preparar 40 mmol/L de ácido fosfórico mediante la dilución de 4 mL de 100 mmol/L de ácido fosfórico a 100 mL con agua. Ácido acético (200 mmol/L), preparar una solución stock intermedio de 1 M de ácido acético mediante la dilución de 5,75 mL de ácido acético glacial (99,5%) a 500 mL con agua. Preparar 200 mmol/L de ácido acético mediante la dilución de 20 mL de 1 M de ácido acético a 100 mL con agua. Para preparar el disolvente de elución añadir 40 mL de 40 mmol/L de ácido fosfórico a 160 mL de 200 mmol/L de ácido acético.

5. *Patrones stock:*

a) Levo-3,4-Dihidroxifenilalanina (L-DOPA) (1 mg/mL). Se disuelven 10 mg 3,4- dihidroxifenilalanina base libre en 10 mL de solución de elución.

b) 3-Metoxi-L-tirosina (3-OMD) (1 mg/mL). Se disuelven 10 mg de 3-metoxi-L-tirosina por 10 mL de solución de elución.

c) Dopamina (DA) (1 mg/mL). Se disuelven 12,4 mg de clorhidrato de dopamina por cada 10 mL de solución de elución.

d) Ácido 4-hidroxi-3-metoxifenilacético (HVA) (1 mg/mL). Se disuelven 10 mg ácido 4-hidroxi-3-metoxifenilacético en 10 mL de solución de elución.

e) Ácido dihidroxifenilacético, (DOPAC) (1 mg/mL). Disolver 10 mg de ácido dihidroxifenilacético libre en 10 mL de solución de elución.

f) Dihidroxibenzilamina (DHBA) (1 mg/mL), estándar interno. Disolver 14,1 mg dihidroxibenzilamina hidrobromuro por 10 mL de solución de elución.

g) Patrones de trabajo (100 ng/mL). Se diluyeron por separado, 0,1 mL de

cada una de los patrones stock con una solución de 10 mL de solución de elución. A continuación, cada solución diluida 1:100 con ES. Alícuotar 1 mL de estas soluciones (100 ng/mL) en tubos de polipropileno, y se almacenan a -70 °C.

h) Patrón estándar. Se añadieron 100 mL de cada patrón de trabajo, 200 mL de patrón interno, y 300 mL de solución de elución.

6. *Preparación del tubo de flebotomía:* Tubo de 10 mL con anticoagulante de heparina de litio al que se le adiciona 0,2 mL de glutatión reducido 5 mmol/L (preparación: GSH reducido 5 mmol/L, Sigma G-4251, y llevar a pH 6,5 con NaOH, estable 2 meses a 4 °C en oscuridad).

## **Equipamiento**

1. *Columna estacionaria:* C-18 de octadecilsilano (Inersil RP-18, Tecknochroma, Barcelona, España) de 5- $\mu$ m de diámetro de partícula y 15 cm x 0,46 cm (i.d.), precedida de una precolumna de 2 cm (Supelguard LC-18, Supelco, Bellafonte, PA, USA).

2. *Bomba isocrática:* Modelo G1310A (Agilent, Palo Alto, CA, USA).

3. *Inyector:* autoinyector provisto de viales protegidos de la luz (modelo G1313A, Agilent, Palo Alto, CA, USA), equipado con un "loop" de inyección de 100  $\mu$ L.

4. *Centrífuga:* Eppendorf Model 5415C microcentrífuga (Brinkman Instruments, Westbury, NY) con rotor de ángulo fijo para aceptar 1,5 mL tubos de centrífuga.

5. *Detector:* Se utilizó un detector ESA Coulochen II Electrode Array System modelo 5100A (ESA Inc., Bedford, MA, USA), con triple sistema de electrodos (Modelos 5021 y 5011, ESA, Inc Chelmsford, MA).

6. *Sistema de adquisición de datos:* Software CDM (Biorad, CA, USA).

## **Métodos**

Las muestras sanguíneas se obtuvieron mediante una cánula intravenosa, insertada en la vena cubital diez minutos antes de la primera toma en un tubo

de flebotomía frío (Vacutainer, Becton Dickinson, Meyland, Francia) de 10 mL conteniendo anticoagulante heparina de litio al que le habíamos adicionado 0,2 mL glutatión reducido (GSH, 5 mmol/L), en baño de hielo, agitándose enérgicamente. Durante el transporte al laboratorio, la muestra de sangre se mantiene a 4 °C. Las muestras se centrifugaron inmediatamente a 3000 g durante 10 minutos a 4 °C, tras la eliminación de la materia celular, el plasma es analizado de inmediato o almacenados por congelación a -70 °C hasta su cuantificación.

La extracción de la levodopa y sus metabolitos a partir de las muestras plasmáticas se realizó mediante columnas individuales de 10 mg de alúmina activada, partiendo de 1 mL de plasma al que adicionamos 50 µL de DHBA (10 pg/L) usado como estándar interno y 1 mL de tampón de extracción Tris-EDTA (0,5 mol/L, a pH 8,6). La muestra se agita en vortex durante 30 segundos vigorosamente y 15 minutos en rotación mediante un agitador orbital, reteniéndose los catecoles en la alúmina. La centrifugación se realiza en una microcentrífuga durante 1 minuto a 7000 x g a 4 °C, y posteriormente se lava tres veces consecutivas con 2 mL tampón de lavado, descartando cada vez el eluyente.

Posteriormente, se añade la solución de elución (100 µL) al pellet de alúmina, y se agita durante 2 minutos en vortex, centrifugando 1 minuto a 6000 x g a 4 °C. Se transfiere el eluyente al tubo de centrífuga con un filtro de 20 µm (Micro-Spin filter, Tecnoquin, Murcia, España), y se repite el lavado de alúmina con 50 µL de solución de elución volviendo a centrifugar, combinando los sobrenadantes. Finalmente, se centrifuga este eluido a 12000 x g durante 1 minuto, desechando el filtro. La muestra queda así lista para ser inyectada (10 mL) en un sistema de HPLC Series HP 1100 (Agilent, Palo Alto, CA, USA).

Se analizaron los extractos por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección electroquímica. El sistema cromatográfico consta de una bomba isocrática (modelo G1310A, Agilent, Palo Alto, CA, USA), un autoinyector provisto de viales protegidos de la luz (modelo G1313A, Agilent, Palo Alto, CA, USA), equipado con un "loop" de inyección de 100 µL, un detector ESA Coulochen II

Electrode Array System modelo 5100A (ESA Inc., Bedford, MA, USA) y un sistema de adquisición de datos con integrador (Software CDM, Biorad, CA, USA).

La fase móvil isocrática consiste en un tampón de fosfato dihidrógeno sódico (100 nmol/L), conteniendo 1-octanosulfónico sódico (2 mmol/L), EDTA disódico (50 nmol/L) y un 8% (v/v) de metanol grado-HPLC, ajustada a pH 3,4 con ácido fosfórico, desgasificada y filtrada con una membrana de nylon de 0,45 mm de poro y 47 mm de diámetro (modelo HVLPO470, Millipore, Milford, MA, USA). El flujo fue de 1,5 mL/min.

Como fase reversa estacionaria se utilizó una columna de octadecilsilano (Inersil RP-18, Tecknochroma, Barcelona, España) de 5- $\mu$ m de diámetro de partícula y 15 cm x 0,46 cm (i.d.), precedida de una precolumna de 2 cm (Supelguard LC-18, Supelco, Bellafonte, PA, EEUU). La temperatura de la fase estacionaria (25 °C) fue controlada mediante un horno térmico (modelo G1316A, Agilent, Palo Alto, CA, USA).

Las condiciones del detector electroquímico (coulombiométrico), fueron oxidación de los analitos a +300mV en Guard Cell (ESA, modelo 5021) seguida sucesivamente de +100mV, 100 $\mu$ A en la Cell 1; y un potencial de reducción de -200mV, 1 $\mu$ A en la Cell 2; con 10 nA de sensibilidad. El área de cada pico se determinó con un integrador (Software CDM, Biorad, CA, USA), cuantificando el cociente de área de los picos.

### **Control de calidad**

Utilizamos como control de calidad externo en las magnitudes sanguíneas, Chromosystems® (Chromosystems, München, Alemania). Los coeficientes de variación interserial están entre el 2,5% para L-DOPA (7,7 nmol/L) y el 10,6% para el DOPAC (24 nmol/L).

## **Referencias bibliográficas para la metodología de la determinación de catecolaminas:**

1. Premel-Cabic A and Allain GA. Simultaneous liquid chromatographic determination of norepinephrine, 3,4-dihydroxyphenylethyleneglycol, 3-droxyphenylalanine and 3,4- dihydroxyphenylacetic acid. *J Chrom B* 1988; 434: 187-190.

2. Holmes C, Eisenhofer G, Goldstein D. Improved assay for plasma dihydroxyphenylacetic acid and other catechols using high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr B* 1994; 653: 131-8.

3. Cañizares F, Sánchez M, Alvarez A, Díaz J, Pascual R, Pérez M, et al. A five-year report on experience in the detection of pheochromocytoma. *Clin Biochem* 2000; 33: 649-55.

4. Saxer C, Niina M, Nakashima A, Nagae Y, Masuda N. Simultaneous determination of levodopa and 3-O-methyldopa in human plasma by liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr B* 2004; 802(2):299-305.

## ANEXO III

### ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

- AADc: Aminoácido-descarboxilasa.
- A1, A2: Receptores para la adenosina.
- AD: Agonistas dopaminérgicos.
- ApoE: Apolipoproteína E.
- AU: Ácido úrico.
- BHE: Barrera hemato-encefálica.
- CL: Cuerpos de Lewy.
- CLD: Cuerpos de Lewy Difusos.
- CoQ10: Coenzima Q10.
- COMT: Catecol-orto-metiltransferasa.
- 3OMD: 3-orto-metildopa.
- D1, D2,...: Receptores dopaminérgicos.
- DEP: Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson.
- Disk: Discinesias.
- Dpm: Dopamina.
- DOPA: Dihidroxifenilalanina.
- DOPAC: Dihidroxifenilacético.
- DβH: Dopamina-β-Hidroxilasa.
- DHPAD: Dihidroxi-fenilacetaldehido.
- EP: Enfermedad de Parkinson.
- GABA: Ácido  $\gamma$ -aminobutírico.
- HAV (HVA): Ácido homovanílico.
- Hc: Homocisteína.
- H&Y: Escala de Hoehn y Yahr.
- iCOMT: Inhibidor de la COMT.
- IDD: Inhibidor de la Dopa-descarboxilasa.

IMAO: Inhibidor de la MAO.

IV: Intravenoso.

LD: Levodopa.

LDCr: Levodopa de liberación controlada.

LDSt: Levodopa estándar (de liberación rápida).

mGluR: Receptores metabotrópicos para el glutamato.

MAO: Monoamino oxidasa.

S&E: Schwab & England.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SN: Sustancia Negra.

SNpc: *Pars compacta* de la Sustancia Negra.

Sueño REM: Fase del sueño con movimientos oculares rápidos.

St D: Desviación estándar.

Tir-B-Hidroxilasa: Tiroxina- $\beta$ -Hidroxilasa.

UPDRS: Escala unificada para la evaluación de la Enfermedad de Parkinson.

%UPDRS: Porcentaje al que se reduce la puntuación en la escala UPDRS después de administrar una dosis de un agonista dopaminérgico (una cifra inferior significa una mejor respuesta).

$ut/ut*100 = \%UPDRS.$