

neuromodulación



neuromodulación



Gurutz Linazasoro Cristóbal

M^a Dolores Morón Nozaleda



Coordinación Editorial:



C/ Anabel Segura, nº 11. Ed. A. 1ª Planta
Teléf. 91 490 48 73 – Fax: 91 662 59 27
28108 Madrid

ISBN: 978- 84- 692- 8017-1
Depósito Legal: M-51746-2009
Impreso en España

neuromodulación



ÍNDICE: DIRECCIÓN CIENTÍFICA Y AUTORES

Director Científico

JESÚS PORTA- ETESSAM

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Coordinadores Científicos:

GURUTZ LINAZASORO CRISTÓBAL

Policlínica Guipúzcoa, San Sebastián

M^a. DOLORES MORÓN NOZALEDA

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

neuromodulación



ÍNDICE: DIRECCIÓN CIENTÍFICA Y AUTORES

Autores:

RAFAEL FERNÁNDEZ GARCÍA-ANDRADE

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

JULIA GARCÍA-ALBEA MARTÍN

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

PATRICIA GÓMEZ MERINO

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

GURUTZ LINAZASORO CRITÓBAL

Policlínica Guipúzcoa, San Sebastián

MARÍA MACHÍN VAZQUEZ-ILLÁ

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

ROSA MOLINA RUIZ

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

ANA MONTES MONTERO

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

M^a DOLORES MORÓN NOZALEDA

Centro de Investigación Biomédica en Red
de Salud Mental (CIBERSAM)

Hospital Clínico San Carlos Madrid

M^a GORETTI MORÓN NOZALEDA

Hospital Príncipe de Asturias.

Alcalá de Henares. (Madrid)

KAZUHIRO TAJIMA POZO

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

NÀDEGE VAN BLERCOM

Policlínica Guipúzcoa, San Sebastián

VIRGINIA VIDAL MARTÍNEZ

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

neuromodulación



neuromodulación



ÍNDICE

CAPÍTULO I: NEUROMODULACIÓN Y TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO	11
<i>Gurutz Linazasoro Cristóbal, Nadège Van Blercom</i>	
Fisiopatología de los ganglios basales y los trastornos del movimiento	13
Ganglios basales y control motor: Importancia de la dopamina	15
Fisiopatología de los trastornos del movimiento	16
El caso particular de la distonía	20
Oscilaciones y sincronización	22
Alteraciones de la plasticidad neuronal en los trastornos del movimiento	23
Estrategias neuromoduladoras como terapia en la enfermedad de Parkinson	30
Terapias neuromoduladoras en la enfermedad de Parkinson con complicaciones inducidas por el tratamiento crónico con levodopa	37
Neuromodulación y temblor	42
Fisiopatología del temblor	44
Terapia del temblor	44
Bibliografía	49

ÍNDICE

CAPÍTULO II: NEUROMODULADORES Y PSIQUIATRÍA	67
Prólogo	73
<i>M^a Dolores Morón Nozaleda</i>	
Antiepilépticos en el trastorno bipolar	75
<i>Rafael Fernández García-Andrade, M^a Dolores Morón Nozaleda</i>	
Antiepilépticos en la esquizofrenia	79
<i>M^a Goretti Morón Nozaleda, M^a Dolores Morón Nozaleda</i>	
Antiepilépticos en los trastornos de ansiedad	83
<i>Ana Montes Montero, M^a Dolores Morón Nozaleda</i>	
Antiepilépticos en el trastorno límite de la personalidad	87
<i>Virginia Vidal Martínez, M^a Dolores Morón Nozaleda</i>	
Antiepilépticos y trastorno por uso de sustancias	92
<i>M^a Dolores Morón Nozaleda, Julia García-Albea Martín</i>	
Antiepilépticos en los trastornos del control de los impulsos.....	96
<i>Patricia Gómez Merino, Kazuhiro Tajima Pozo</i>	
Antiepilépticos en los trastornos del comportamiento alimentario.....	100
<i>Julia García-Albea Martín, M^a Dolores Morón Nozaleda</i>	
Terapia electroconvulsiva como tratamiento neuromodulador	102
<i>María Machín Vazquez-Illá, M^a Dolores Morón Nozaleda</i>	
Estimulación magnética transcraneal	106
<i>Rosa Molina Ruiz, M^a Dolores Morón Nozaleda</i>	
Bibliografía	111

neuromodulación

Capítulo I

NEUROMODULACIÓN Y TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

1. NEUROMODULACIÓN Y TRANSTORNOS DEL MOVIMIENTO

Gurutz Linazasoro Cristóbal

Servicio de Neurología. Policlínica Guipúzcoa, San Sebastián

Nadège Van Blercom

Servicio de Neurología. Policlínica Guipúzcoa, San Sebastián

1. NEUROMODULACIÓN Y TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Gurutz Linazasoro Cristóbal y Nadège Van Blercom

1. FISIOPATOLOGÍA DE LOS GANGLIOS BASALES Y LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Los ganglios basales son un grupo de núcleos situados en el diencefalo y el mesencefalo, anatómicamente independientes pero fisiológicamente relacionados. Las estructuras anatómicas que constituyen los ganglios basales son el estriado (caudado, putamen, accumbens y tubérculo olfatorio), el globo pálido (con su porción interna [GPi] y externa [GPe]), el núcleo subtalámico (NST) y la sustancia negra (pars compacta [SNc] y pars reticulata [SNr]) (Figura 1). Es importante saber que la SNr y el GPi son morfológicamente y químicamente similares y por ello van invariablemente unidos.

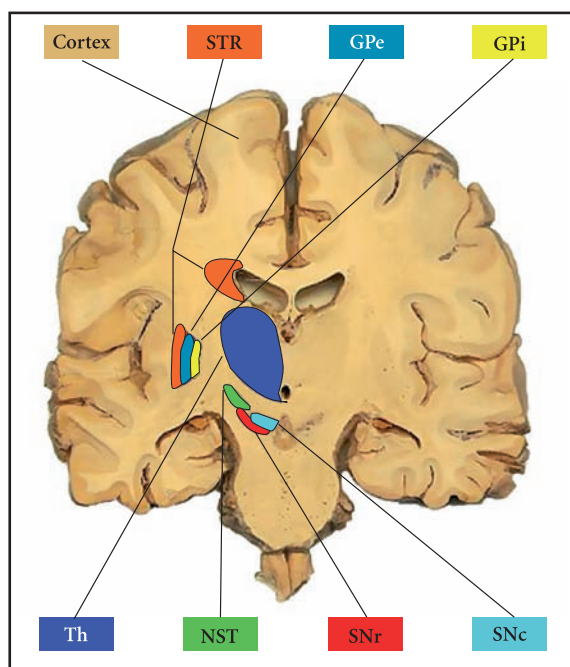


Figura 1. Ganglios basales

Los ganglios basales parecen funcionar como componentes de una familia de circuitos anatómicamente segregados, que tienen su origen en áreas corticales específicas (Alexander y cols, 1986; Albin y cols, 1989) (Figura 2). En el mono, mediante técnicas anatómicas y electrofisiológicas, se ha identificado la existencia de al menos cinco circuitos córtico-estriado-pálido-tálamo-corticales organizados en paralelo a lo largo

de todos los ganglios de la base y que están funcionalmente segregados. Las áreas corticales de salida y retorno de estos circuitos, así como las áreas de los diferentes núcleos de los ganglios basales y el tálamo por las que discurren, son distintas. Así, se han descrito un circuito motor, límbico, oculomotor, órbito-frontal o prefrontal y cingular anterior. Por ello los ganglios basales intervienen no sólo en el control motor sino también en la modulación de otras funciones corticales (emocionales, cognitivas). Esta organización anatomofuncional explicaría por qué en muchas de las enfermedades que afectan a los ganglios basales, como la enfermedad de Parkinson (EP), los tics o la enfermedad de Huntington (EH), existen trastornos del movimiento asociados con alteraciones cognitivas, oculomotoras o afectivas.

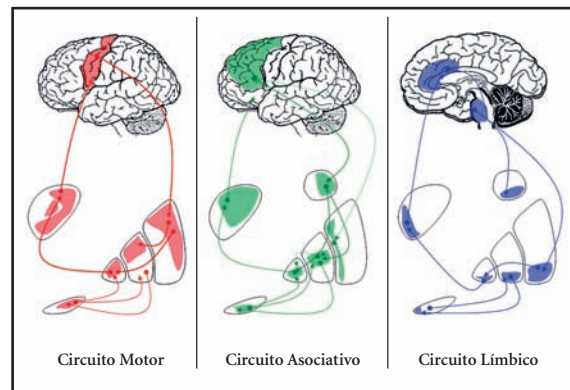


Figura 2. Circuitos neuronales en que participan los ganglios basales

De entre todos los circuitos, el circuito motor es el mejor estudiado y el más importante en la patogenia de los trastornos del movimiento (Figura 3). Este circuito parte del área motora suplementaria, la corteza motora y premotora, las áreas prefrontales y ciertas áreas corticales somatosensitivas y pasa a través de las regiones motoras de los diferentes núcleos de los ganglios basales y del complejo ventrolateral del tálamo. Específicamente, las proyecciones desde las áreas de la corteza cerebral que originan el circuito motor se dirigen al putamen, que es la parte del estriado implicada en el control motor. El resto de los circuitos parten de otras áreas y se proyectan sobre diferentes partes del estriado (caudado, accumbens...). Esta vía córtico-estriada utiliza el ácido glutámico como neu-

rotransmisor y es excitatoria. Desde el putamen parten referencias que terminan en ambos segmentos del globo pálido y en SNr y que utilizan el GABA como neurotransmisor inhibitorio. La distribución desigual de los péptidos en estas vías eferentes ha permitido definir la existencia de dos vías estriado-palidales diferentes. Una de ellas se proyecta en el GPe, contiene GABA como neurotransmisor y encefalina como neuromodulador y es conocida como vía indirecta. La otra, una vía monosináptica llamada vía directa, se proyecta en el GPi y en SNr y utiliza el GABA como neurotransmisor y la sustancia P y la dinorfina como neuromoduladores. Esta dualidad en las vías de salida del estriado es fundamental a la hora de entender la fisiopatología de algunos trastornos del movimiento. Ambas vías confluyen finalmente y regulan la actividad del complejo GPi/SNr que constituye la principal salida del complejo estriado-palidal. La vía directa ejerce una acción inhibitoria sobre el complejo GPi/SNr utilizando el GABA como neurotransmisor. La vía indirecta está compuesta por tres “segmentos” diferenciados: la vía estriado-palidal (GPe) gabaérgica e inhibitoria, la vía pálido (GPe)-subtalámica, también gabaérgica e inhibitoria, y la vía subtalamo-palidal (GPi) glutamatérgica y excitatoria. Por ello, su acción final sobre el complejo GPi/SNr es excitatoria o, más concretamente, desinhibitoria. Del equilibrio de la influencia ejercida por estas vías sobre el complejo GPi/SNr depende en gran medida la normalidad del control motor (Marsden y Obeso, 1994).

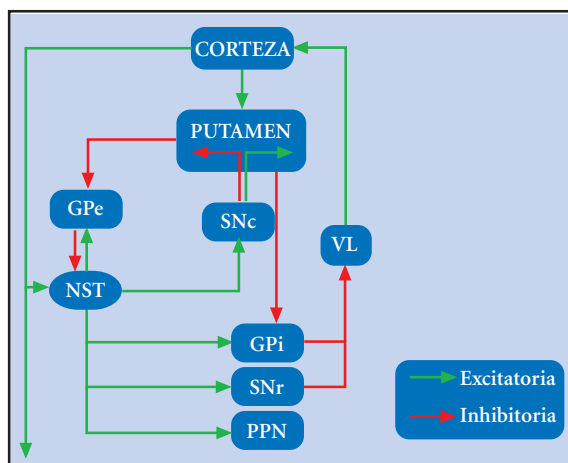


Figura 3. Circuito motor

Del GPi/SNr parten proyecciones inhibitorias hacia el grupo nuclear ventrolateral del tálamo, para de este modo modular la actividad del último eslabón del circuito motor que son las proyecciones glutama-

térgicas talamocorticales. La conexión entre el GPi/SNr y la corteza cerebral, vía tálamo, constituye el mecanismo más importante por el que los ganglios basales pueden influir en la actividad cortical. Asimismo, completa el circuito de retroalimentación córtico-estriado-pálido-tálamo-cortical. Teniendo en mente este circuito es comprensible que la función básica de los ganglios basales sea modular la actividad cortical.

Además de esta conexión entre el GPi/SNr y la corteza que cierra el circuito de retroalimentación, existen otras vías que parten de GPi/SNr. Las más importantes desde el punto de vista del control motor son las que lo conectan con el colículo superior y el núcleo pedunculopontino, implicados respectivamente en el control de la motilidad ocular y de la actividad neuronal medular. De este modo los ganglios basales también pueden modular la actividad de estructuras importantes para el control de ciertas actividades motoras (movimientos oculares, postura y marcha, etc.).

El modelo de funcionamiento de los ganglios basales debe tener en cuenta otros hallazgos recientes como la existencia de subcircuitos internos (GPe)-GPi-NST o tálamo-estriado-NST-GPi-tálamo, alguno de ellos con capacidad de marcapasos (Plenz y Kitai, 1999), y la prominencia de colaterales sobre todo en el circuito indirecto. Estas evidencias sugieren que los ganglios basales funcionan como redes neuronales más que como núcleos en serie, por lo que las interacciones son mucho más complejas y las consecuencias de lesiones a distintos niveles o de la administración de fármacos poco selectivos más imprevisibles por depender de múltiples factores.

Además de esta organización en circuitos segregados y paralelos, hay dos aspectos que conviene resaltar por su importancia a la hora de comprender mejor el control motor normal y patológico. Uno de ellos es que las proyecciones córtico-estriadas están organizadas somatotópicamente y que esta somatotopía se mantiene a lo largo de todas las vías que discurren por los ganglios basales (Figura 4). Este hecho ha sido demostrado de manera uniforme con técnicas anatómicas y electrofisiológicas (Alexander y cols, 1986; Albin y cols, 1989). El otro aspecto organizativo importante es que el circuito motor está dividido en varios subcircuitos segregados, cada uno de ellos centrado en un área motora diferente (área motora primaria, área motora suplementaria, área arcuata premotora). Cada subcircuito parece contribuir a la función de un área diferente. Mediante el

empleo de virus transportados en forma retrógrada como marcadores, se han identificado poblaciones neuronales separadas a nivel del GPI y NST específicas de cada subcircuito (Hoover y Strick, 1993; Nambu y cols, 1996). Como consecuencia de esta evidencia es razonable pensar que cada uno de estos subcircuitos desempeña un papel específico en diferentes aspectos del movimiento y que la alteración de su funcionamiento normal, como ocurre en la EP, es responsable de diferentes síntomas y signos.

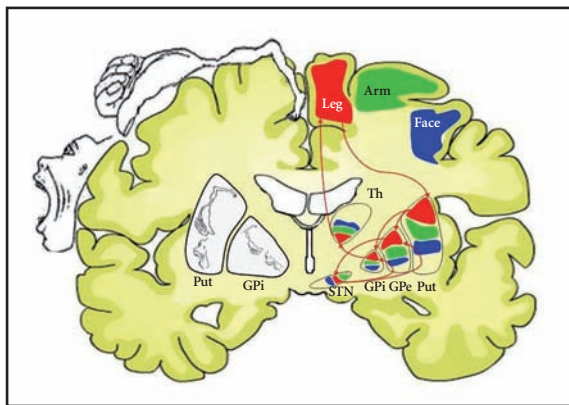


Figura 4. Organización somatotópica de las proyecciones córtico-estriadas

2. GANGLIOS BASALES Y CONTROL MOTOR: IMPORTANCIA DE LA DOPAMINA

El papel de los ganglios basales en el control motor normal no está del todo claro; es probable que se sepa más sobre su importancia en situaciones patológicas. La organización anatómica de los ganglios basales, tal y como acaba de describirse, sugiere que el control motor normal puede considerarse como la consecuencia del equilibrio entre la actividad de las vías directa e indirecta sobre el complejo GPi/SNr. Teniendo en cuenta la polaridad de las conexiones, la activación de estas dos vías una vez que las neuronas de las áreas motoras y premotoras de la corteza cerebral se activan para que se realice un movimiento determinado origina efectos antagónicos sobre las neuronas del GPi/SNr. Así, la activación de la vía directa provoca una reducción de la actividad neuronal a nivel del GPi/SNr, lo que desinhibe la proyección talamocortical y facilita la realización del movimiento iniciado en la corteza cerebral. Por el contrario, la activación de la vía indirecta conlleva un incremento de la actividad de las neuronas del GPi/SNr, lo que suprime el movimiento. Es importante reconocer que el tono del GPi/SNr en condiciones basales es siempre elevado. Esto

podría indicar que el papel primordial de los ganglios basales en el control motor normal es un papel inhibitorio, probablemente de esquemas motores no deseados que podrían interferir en la normal realización de un movimiento (DeLong y Georgopoulos, 1980).

La dopamina desempeña un papel muy importante en el control motor normal y patológico, como puede inferirse del hecho bien conocido de que las alteraciones en la neurotransmisión dopaminérgica van indefectiblemente unidas a trastornos del movimiento (Figura 3). De hecho, la dopamina está en una posición clave para la modulación de la actividad de ambas vías. Diversos estudios experimentales sugieren que la dopamina liberada en el terminal nigroestriado ejerce una acción opuesta sobre las vías directa e indirecta, según el receptor dopaminérgico sobre el que actúe (de acuerdo con estos datos los receptores dopaminérgicos están situados en poblaciones neuronales del estriado diferentes (Gerfen y cols, 1990). Así, estimula a los receptores D1 e inhibe a los receptores D2. Los receptores D1 están localizados en las neuronas del estriado que contienen GABA, sustancia P y dinorfina y que son el origen de la vía directa estriado-palidal (GPi/SNr). La dopamina ejerce una acción excitatoria sobre estos receptores y sobre estas neuronas de la vía directa. Por otro lado, los receptores D2 están localizados en las neuronas del estriado que contienen GABA y encefalina, origen de la vía indirecta estriado-palidal (estriado-GPe-NST-GPi/SNr). La dopamina ejerce una acción inhibitoria sobre estas neuronas de la vía indirecta. En síntesis, podría concluirse que la influencia global de la dopamina en el estriado puede ser el reforzamiento de cualquier actividad motora iniciada en la corteza cerebral, facilitando su conducción a través de la vía directa y suprimiendo la conducción de esquemas motores innecesarios a través de la vía indirecta. Estudios recientes sugieren que es probable que la dopamina pueda influir en el control motor mediante su acción a nivel de receptores dopaminérgicos extraestriados situados en núcleos tan importantes como el NST, el GPi y la SNr.

La participación de los ganglios basales en las diferentes fases de un acto motor no se conoce bien. A pesar de que los datos anatómicos indican que las proyecciones estriado-palidales y subtalampalidales están organizadas topográficamente, gracias a los estudios neurofisiológicos se sabe que la mayoría de los incrementos en las descargas neuronales que tienen lugar en el NST y el GPi durante la realización de un movimiento voluntario ocurren demasiado tarde

como para tener influencia en las fases precoces del movimiento o en la estabilización postural de las partes corporales implicadas en él. Además, las lesiones de diversos componentes del circuito motor en primates y en seres humanos originan pocas alteraciones en el control normal (Bathia y Marsden, 1994). Esta observación, unida al hecho de que el estudio de la actividad funcional de estos núcleos durante la realización de movimientos mediante tomografía por emisión de positrones (PET) es difícil por la escasa resolución anatómica de los aparatos actuales, dificulta notablemente el esclarecimiento de la función normal de los ganglios basales.

3. FISIOPATOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

El concepto acerca de la dualidad de la acción de la dopamina sobre las neuronas del estriado se ha desarrollado paralelamente al de la dualidad de las vías de salida estriado-palidales y es fundamental para comprender la base neural y neuroquímica de las entidades clínicas que cursan con parkinsonismo o con corea. El desarrollo de modelos animales de parkinsonismo (primate parkinsonizado con metil-fenil-tetrahidropiridina MPTP y corea-balismo destrucción del NST, inyección de excitotoxinas en el estriado e inducción de corea por levodopa en monos MPTP han contribuido enormemente al mejor entendimiento de estos trastornos del movimiento (DeLong, 1990; Crossman y cols, 1994). Los estudios realizados en modelos animales de parkinsonismo y corea con la técnica de Sokoloff (método autorradiográfico con 2-desoxiglucosa), la electrofisiología (también en seres humanos con EP sometidos a cirugía estereotáxica) y ciertos datos de la PET muestran que el NST desempeña un papel crucial en la génesis de ambos trastornos (Figura 5). De un modo sencillo podría decirse que en el parkinsonismo hay una hiperactividad de este núcleo y en consecuencia del GPi/SNr y que en el corea-balismo hay una hipoactividad del NST y del GPi/SNr.

La secuencia de acontecimientos que conducen a estas alteraciones en la actividad neuronal a nivel del NST puede resumirse como sigue: en los síndromes parkinsonianos la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la SNc condiciona un déficit de dopamina en el estriado (sobre todo el putamen). Esto origina una excesiva inhibición de las neuronas del GPe y en consecuencia una desinhibición del NST.

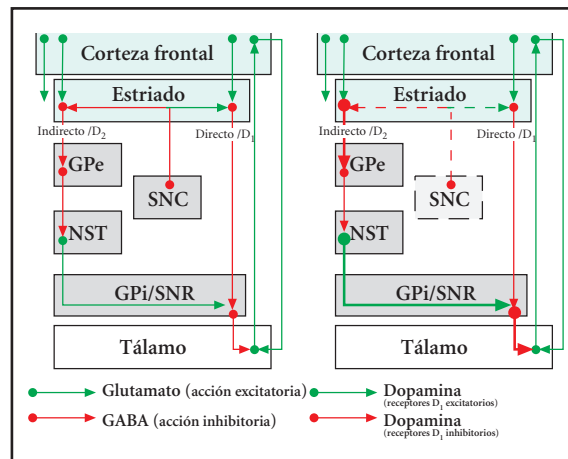


Figura 5. Organización anatomofuncional de los ganglios basales: vías directa e indirecta en situación normal (izquierda) y parkinsonismo (derecha). Destaca la hiperactividad de la vía NST-GPm/SNr. Véase la acción dual de la dopamina sobre los receptores dopaminérgicos D1 y D2. No se representan los cambios en los patrones de descarga ni otras vías muy importantes que han provocado la revisión del modelo(ver texto)

La hiperactividad de las neuronas del NST produce una hiperfunción del GPe. Por otra parte, la vía directa (estriado-GPi) está hipoactiva y al ser una vía gabaérgica, se refuerza la hiperfunción del GPi/SNr. Este desequilibrio entre las vías directa e indirecta se traduce en una excesiva inhibición de las neuronas talámicas y de la influencia reforzadora de los ganglios basales sobre los movimientos iniciados por las neuronas corticales. Esta secuencia de hechos puede considerarse una buena explicación del mecanismo de la acinesia/bradicinesia.

La hiperactividad neuronal a nivel del NST y del GPi es considerada como el marcador neurofisiológico fundamental del parkinsonismo. Numerosos trabajos en animal experimental y en pacientes con EP sometidos a cirugía lo han corroborado en los últimos 20 años (Bergman y cols, 1990; Limousin y cols, 1995). Tanto en ratas como en monos parkinsonizados se ha observado que la frecuencia de descarga de las neuronas del NST se incrementa desde las fases iniciales de la EP (Vila y cols, 2000; Ni y cols, 2001). No obstante, además de este aumento en la frecuencia de descarga neuronal, también se producen una serie de alteraciones en el patrón de descarga de estas neuronas. Así, se ha observado un aumento del porcentaje de neuronas disparando en salvas, un aumento de porcentaje de neuronas disparando con patrón irregular, un aumento de neuronas oscilatorias y un aumento del grado de sincronización en frecuencias no gamma (ver más abajo).

Estos cambios, en particular el incremento en la frecuencia de descarga neuronal, son normalizados tras la administración de levodopa o apomorfina (Kreiss y cols, 1997; Hassani y cols, 1999; Ruiz Ortega y cols, 2003). Puede presumirse que cualquier estrategia, farmacológica o quirúrgica, con un efecto antiparkinsoniano debe producir una reducción de la frecuencia de descarga en el NST y/o el GPi. Sin embargo, la reducción en la frecuencia de descarga no es el único efecto de los fármacos dopaminérgicos ya que también originan cambios en los patrones de descarga (Kreiss y cols, 1997; Hassani y cols, 1999; Ruiz Ortega y cols, 2003). En nuestro laboratorio hemos estudiado los efectos de la levodopa administrada por vía sistémica, intraperitoneal, y de la apomorfina aplicada directamente en el NST en ratas con parkinsonismo por 6-hidroxidopamina (6-OHDA) (Ruiz Ortega y cols, 2003). En ratas intactas, ambos fármacos provocan un incremento en la frecuencia de descarga neuronal mientras que en ratas lesionadas ocurre justo lo contrario: la frecuencia de descarga se reduce drásticamente (Figura 6). Los patrones de descarga también tienden a normalizarse: En el NST en la situación de parkinsonismo hay un incremento del porcentaje de neuronas que descargan en salvas (bursts) y con ritmicidad (en pacientes se ve que esta actividad rítmica y oscilatoria puede ser sincrona con el temblor) y este patrón tiende a parecerse más a lo que se observa en situaciones normales tras la administración de levodopa. Sin embargo, debe destacarse que el grupo de Burdeos no ha encontrado una normalización en los patrones de descarga tras levodopa en las neuronas del GPi (Boraud y cols, 1998). Estos hallazgos hacen pensar que el mecanismo de acción de los fármacos dopaminérgicos y de la cirugía funcional puede ser más complejo que el simplemente mediado por la reducción de la frecuencia de descarga o la normalización de los patrones de descarga. De hecho, tal y como se menciona más arriba, debe tener en cuenta la existencia de subcircuitos internos (GPe-GPi-NST o tálamo-estriado-NST-GPi-tálamo) (Plenz y Kitai, 1999) y la prominencia de colaterales sobre todo en el circuito indirecto que complican mucho las relaciones internucleares.

¿Cómo se explican los otros síntomas y signos característicos de la EP? La rigidez se caracteriza fisiopatológicamente por un aumento en la sensibilidad del reflejo de estiramiento y un aumento del tono muscular en reposo. Existen dos tipos de reflejo de estiramiento (fásico y tónico), según el estímulo aplicado. Ambos han sido estudiados en la EP y se ha hallado

que están aumentados. Los circuitos y mecanismos neuronales por los que se produce la desinhibición de los reflejos de estiramiento no se conocen.

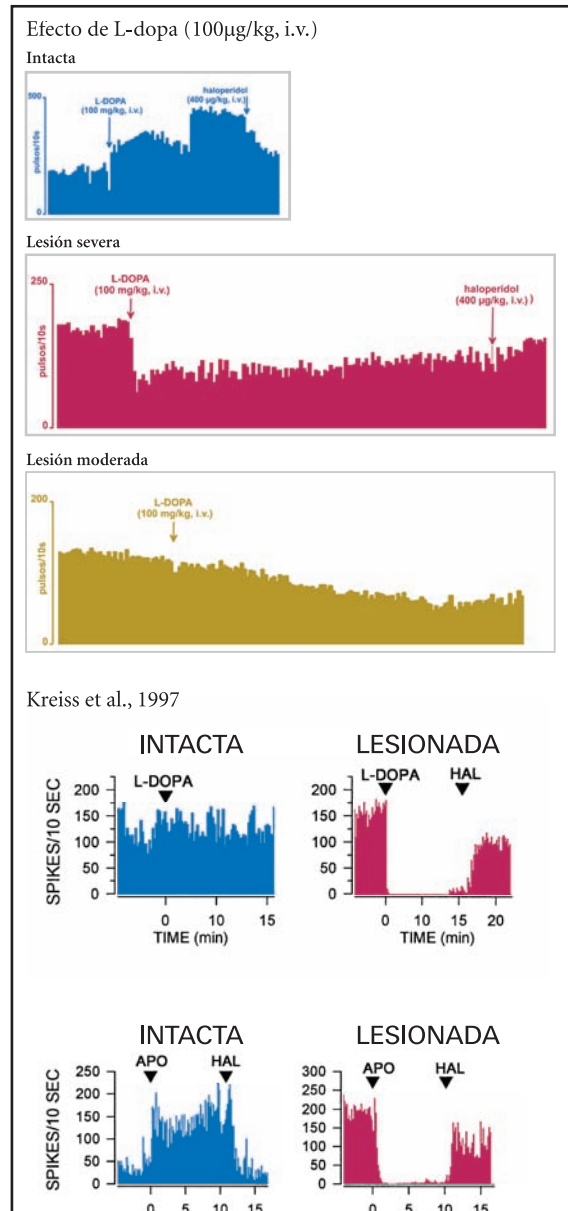


Figura 6. Reducción producida por levodopa y apomorfina en la frecuencia de descarga de las neuronas del NST de ratas sin y con parkinsonismo. Nótese el efecto paradójico según la existencia de parkinsonismo

Hasta ahora, la rigidez se ha relacionado con una disfunción de las estructuras troncoencefálicas y espinales, pero no es menos cierto que la lesión del GPi o del complejo ventrolateral talámico es muy eficaz en el alivio de la rigidez parkinsoniana. Tampoco se

conocen los mecanismos implicados en la dificultad para conseguir una relajación normal.

El origen del temblor parkinsoniano en relación con el esquema fisiopatológico propuesto es oscuro. Lesiones experimentales provocadas en el mono por electrólisis sugirieron la necesidad de involucrar proyecciones cerebelotalámicas para provocar temblor de reposo. Sin embargo, recientemente se ha constatado que la lesión específica de la SNc por MPTP provoca un temblor de reposo, idéntico al de la EP en algunas especies de mono (p. ej., mono verde africano, mandril). En los pacientes parkinsonianos con temblor de reposo sometidos a tratamiento quirúrgico resulta fácil registrar actividad neuronal en sincronía con el temblor en el núcleo ventral intermedio (Vim) del tálamo (Elbe, 2000), el NST (Rodríguez y cols, 1998) y, en menor medida, en el GPi. La intervención quirúrgica a nivel de estos núcleos puede eliminar el temblor, lo que sugiere una participación directa del circuito NST-GPi-tálamo en el origen del temblor parkinsoniano (Rodríguez y cols, 1998). Sin embargo, no existe una explicación coherente para enlazar la hiperactividad eferente inhibitoria desde el GPi al tálamo ventrolateral y la aparición de actividad sincrónica en el Vim. Se supone que el aumento del tono inhibitorio del GPi conduce a una hipersincronía neuronal que conlleva una mayor probabilidad de descargar en brotes, de forma rítmica. La base anatomofisiológica del trastorno de la marcha y de la postura típica de la EP posiblemente dependa de la disfunción de los núcleos troncoencefálicos y de las aferencias que reciben desde los ganglios basales; en este sentido, los núcleos del complejo pedunculopontino y la SNr parecen ocupar un lugar preponderante.

En el caso del corea-balismo, el punto crucial es la hipoactividad de las neuronas del NST y del GPi/SNr, situación que puede originarse por lesiones del NST (como en el hemibalismo) o por reducción de las influencias inhibitorias estriado-palidales a lo largo de la vía indirecta (como en la EH o en las discinesias inducidas por levodopa DIL en la EP). La consecuencia de la hipofunción del GPi/SNr es la desinhibición de las neuronas talámicas y la excesiva actividad de la influencia reforzadora de los ganglios basales sobre la corteza motora, lo que resulta en la producción de discinesias. Sin embargo, un hecho bien conocido es que cualquier forma de discinesia, incluidas las DIL en la EP, desaparece con una inactivación (lesión o implantación de un estimulador) en la región sensitivomotora del GPi. Y

ésta es una de las principales paradojas de los actuales conceptos sobre la organización anatomofuncional de los ganglios basales (Marsden y Obeso, 1994; Obeso y cols, 1997). Según el modelo experimental, cualquier tipo de discinesia, incluidas las DIL, aparece cuando la actividad en el eje NST-GPi disminuye por debajo de un nivel determinado (DeLong, 1990). Filion y cols comprobaron que las discinesias producidas tras la administración de apomorfina a monos parkinsonizados con MPTP se asociaban con una reducción de un 50% de la actividad neuronal a nivel del GPi (Filion y cols, 1991). Paralelamente, la frecuencia de descarga de las neuronas del GPe aumentaba de modo global. Boraud y cols han llegado a conclusiones similares tras administrar agonistas dopaminérgicos selectivos (D1 y D2) y mixtos (D1/D2) a dosis inductoras de discinesias a primates tratados con MPTP y registrar la actividad neuronal a nivel del GPi y GPe (Boraud y cols, 2001). Todos ellos produjeron una reducción en la frecuencia de descarga de las neuronas del GPi que se correlacionó con la mejoría del parkinsonismo. La frecuencia de descarga neuronal se reducía mucho más durante las discinesias. También modificaron los patrones de descarga que coincidían con el inicio de las discinesias. De modo análogo, Papa y cols encontraron que la administración de levodopa a monos parkinsonianos con MPTP se asociaba con una disminución de la frecuencia de descarga de las neuronas del área sensitivomotora del GPi (Papa y cols, 1999). La disminución era mucho más intensa cuando la respuesta motora a la levodopa se acompañaba de discinesias coreicas. La frecuencia de descarga de algunas neuronas se reducía en un 97%. Los autores concluyeron que para que aparezcan discinesias, la actividad neuronal del GPi debe reducirse por debajo de un umbral crítico, inferior al necesario para revertir la bradicinesia. Los datos en pacientes con discinesias de diverso origen van en la misma línea. Cuando se ha recogido la actividad neuronal en el GPi en pacientes con hemibalismo, se ha observado una marcada reducción de la frecuencia de descarga neuronal asociada a un patrón de descarga muy irregular con pausas de actividad neuronal coincidiendo con la actividad en el EMG (Suárez y cols, 1997). Lozano y cols observaron que tras la administración de apomorfina a pacientes con EP sometidos a una palidotomía se producía un descenso cercano al 50% en la frecuencia de descarga de las neuronas palidales (Lozano y cols, 2000). Sin embargo, en este estudio no se analizó si existía alguna diferencia en la frecuencia de descarga entre la respuesta antiparkin-

soniana (mejoría de la bradicinesia) y la inducción de discinesias. Otras observaciones indirectas sustentan esta idea general. Así, se ha constatado que la actividad a nivel del GPi, determinada mediante la frecuencia de descarga neuronal, se reducía un 31% tras lesionar la región sensitivomotora del NST de monos normales y con discinesias coreicas tras la lesión (Hamada y DeLong, 1992). Los estudios del grupo de Manchester utilizando la técnica de la 2-deoxiglucosa también apoyan esta idea (Mitchell y cols, 1989). La captación de 2-deoxiglucosa por parte de un determinado núcleo representa la actividad sináptica de las aferencias que llegan a dicho núcleo. En diferentes modelos de corea-balismo, estos investigadores han encontrado un aumento de la actividad 2-deoxiglucosa a nivel del NST, que se interpreta como secundaria al exceso de actividad en el GPe (Imagen en espejo respecto al parkinsonismo). En el caso de las DIL y agonistas dopaminérgicos en primates MPTP, se encontró una hipercaptación de 2-deoxiglucosa a nivel del NST junto a una inesperada actividad normal en el GPi. Los autores atribuyeron este hallazgo a una posible hiperactividad de las neuronas gabaérgicas de la vía directa putamen-GPi que compensa la hipoactividad de la vía subtálamo-palidal. Las consecuencias que se desprenden de estos hallazgos son que la lesión del GPe debería eliminar las discinesias y la palidotomía y la estimulación cerebral profunda a nivel del GPi deberían empeorar o inducir la aparición de discinesias coreicas en pacientes con EP. Sin embargo, la lesión del GPe con excitotoxinas no elimina las DIL en monos MPTP (Blanchet y cols, 1994). Además, es relativamente frecuente que durante la realización de una palidotomía el paciente experimente discinesias de naturaleza coreica en el hemicuerpo contralateral en el momento de lesionar la región sensitivomotora del GPi. Estas discinesias desaparecen en pocas horas y se suelen asociar con una notable eficacia clínica posterior.

Existen varias explicaciones para esta aparente paradoja. Los hallazgos experimentales recién mencionados no han podido ser reproducidos mediante la determinación de la expresión del RNAm de la subunidad I de la citocromo oxidada (COI), técnica directamente relacionada con la actividad metabólica en cada núcleo, ni mediante la determinación de la expresión del RNAm de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD). Con estas técnicas inmunocitoquímicas no se objetiva una hipoactividad del GPi en el mono parkinsoniano con MPTP con DIL (Vila y cols,

1997) ni en pacientes con EP tratados crónicamente con levodopa (Herrero y cols, 1996). En ambos casos, los valores de estos parámetros están en el rango de la normalidad, aunque siempre son inferiores a los obtenidos en el estado parkinsoniano. Además, como ya se ha mencionado, cuando se registra la actividad neuronal a nivel del GPi en animales o humanos con discinesias y se analiza el patrón de descarga neuronal, se pone de manifiesto la existencia de una disminución de la frecuencia de descarga neuronal global que se acompaña de una alteración del patrón de descarga de las neuronas. Las neuronas del GPi descargan de modo anómalo, en salvas, coincidiendo con la discinesia. En el estudio de Papa y cols no se analizó específicamente el patrón de descarga, pero los autores reconocen que en los primates con discinesias la actividad del GPi estaba peor organizada que la observada en los primates sin discinesias (Papa y cols, 1999). El grupo de Filion analizó las características neurofisiológicas del GPi mientras el mono (en este caso no parkinsoniano) experimentaba discinesias tras la inyección de bicuculina en el GPe y observaron que un 80% de las neuronas del GPe y GPi cambiaron su patrón de descarga coincidiendo con las discinesias (Matsumura y cols, 1995). Un 85% de las neuronas del GPe incrementó su frecuencia de descarga y cambió su patrón. Los cambios fueron menos homogéneos a nivel del GPi: un 41% disminuyeron su frecuencia de descarga y un 59% la incrementaron. También se aislaron neuronas con disminución de actividad rodeadas de otras con alta frecuencia de descarga. Estos cambios en el patrón de descarga podrían explicar en parte las discordancias entre los datos obtenidos con la técnica de la 2-deoxiglucosa y con las inmunocitoquímicas. En otras palabras, y de manera similar a lo que sucede en el estado parkinsoniano, las discinesias de cualquier origen no sólo se asocian con cambios cuantitativos en la actividad neuronal a nivel del NST y del GPi, sino que también tienen lugar cambios cualitativos. Las discinesias se originarían porque la actividad neuronal en el área sensitivomotora del GPi se reduce por debajo de un umbral crítico y se desorganiza de tal manera que el GPi envía señales erróneas al córtex, vía tálamo. La palidotomía o la ECP palidal eliminarían este patrón de actividad anómalo, lo que explicaría su acción beneficiosa sobre las discinesias. La tabla 1 resume todos estos hallazgos. En conclusión, este aspecto paradójico puede ser más aparente que real, aunque todavía no es bien comprendido (Levy y cols, 1997). De hecho, el papel de la cirugía palidal en la distonía y en otro tipo de discinesias como el hemibalismo y la discinesia tardía, es cada vez más

claro, habiéndose publicado ya resultados positivos a largo plazo (*Vidailhet y cols, 2005*).

Tabla 1. Resumen de los estudios de actividad funcional en GPe, GPi y NST en las discinesias (comparados con controles normales).

	GPe	GPi	NST
Estudios metabólicos			
2-deoxiglucosa	NI*	+/-**	++
GAD mRNA	NI	NI	?
COI mRNA	NI/+	NI/+	NI/+

Estudios neurofisiológicos			
Frecuencia de descarga	++	--	?
Actividad en salvas	++	++	?
Actividad oscilatoria	?	?	?
Sincronización	?	?	?

++: Incremento. --: Reducción ? : Desconocido. NI: Normal NI/+ : Normal o leve incremento no significativo

* En primates MPTP con discinesias inducidas por levodopa la captación de 2-deoxiglucosa está reducida respecto a la situación de parkinsonismo pero en valores normales

** Los datos difieren según se trate de discinesias inducidas por levodopa en monos MPTP (captación aumentada) o discinesias por inyección de bicuculina en GPe de monos normales (captación disminuida)

4. EL CASO PARTICULAR DE LA DISTONÍA

La distonía es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista etiológico, sintomático y evolutivo (*Tarsy y Simon, 2006*) lo que hace pensar que pueda existir más de un mecanismo implicado y que su fi-

siopatología sea compleja. De hecho, se desconoce la función normal de muchos de los genes implicados en el origen de ciertas formas de distonía, cuya expresión es prácticamente generalizada en el organismo y no circunscrita a áreas del sistema nervioso central (SNC). Es probable que el estudio de la función de estos genes y de las proteínas anómalas por ellos codificadas en personas con distonía pueda influir en el conocimiento de la fisiopatología de la distonía. Del mismo modo, el hecho de que lesiones cerebrales con diferente topografía provoquen distonía apoya la idea de la heterogeneidad, si bien es probable que en última instancia existan mecanismos patogénicos comunes. La falta de datos en las necropsias realizadas y la ausencia de buenos modelos animales no han permitido esclarecer la base fisiopatológica de esta discinesia. Por otra parte, los avances en neuroimagen, la disponibilidad de nuevas herramientas neurofisiológicas y el resurgimiento de la terapia quirúrgica han posibilitado establecer nuevas hipótesis fisiopatológicas.

Una de las características clínicas de la distonía es que puede aliviarse, a veces de forma casi completa, mediante trucos sensitivos: un estímulo táctil o propioceptivo, en una zona próxima a la de la distonía, p.e. tocar el borde del párpado o ponerse gafas de sol en el blefarospasmo; apoyar la cabeza en un respaldo en la distonía cervical. La eficacia de estos trucos en la mejora de la distonía sugiere un desajuste sensitivo-motor en el control motor. Otra peculiaridad de la distonía es que hay formas que sólo se desencadenan con una determinada tarea (*Fahn, 1998; Tarsy y Simon, 2006*). Aparecen al realizar actividades en las que se realizan movimiento repetitivos y que requieren un buen control motor; las más conocidas son la distonía de la escritura, la del pianista o del mecanógrafo. Cuando se realiza esa tarea determinada, se desencadena una constelación de síntomas estereotipados, síntomas que suelen permanecer clínicamente idénticos a lo largo de los años. Esto sugiere que en la distonía podría haber un trastorno de un programa motor o de una subrutina, de tal modo que una determinada aferencia sensitiva desencadenara una eferencia motora patológica. En este escenario existirían al menos cuatro niveles de posible asiento patológico: la sensibilidad periférica, los ganglios de la base, la corteza motora y la corteza sensitiva. Quizá el mejor modo de conocer la fisiopatología del fenómeno distónico sea estudiando las interacciones entre los sistemas motor y sensitivo en la respuesta motora. Aquí aparecería el concepto de plasticidad cerebral, entendida como capacidad neural para el cambio, que se abordará más adelante.

Desde hace años se ha sugerido que la distonía representa un trastorno de la función de los ganglios basales. Este concepto viene avalado por las descripciones de casos de distonía sintomática debidos a lesiones de diferentes núcleos de los ganglios basales, por la mejoría tras la estimulación palidal o por la presencia de síntomas y signos distónicos en pacientes con enfermedades en las que existe una afectación de estas estructuras (enfermedad de Wilson, Hallevorden-Spatz, Parkinson, Huntington, etc.) (Fahn, 1998; Tarsy y Simon, 2006). Sin embargo, también se han descrito casos por afectación del tronco del encéfalo, la médula espinal e incluso tras lesiones periféricas. En la mayoría de casos no hay anomalías estructurales detectables en el sistema nervioso, pero sí hay alteraciones consistentes en la fisiología neuronal de algunos de estos núcleos. Así, numerosas investigaciones en modelos animales y en pacientes con distonía sometidos a cirugía funcional han mostrado de modo consistente la existencia de una disminución en la frecuencia de descarga de las neuronas del GPi asociada a cambios en el patrón de descarga con salvas, neuronas oscilatorias, disminución de la especificidad con incremento de los campos receptivos y un grado de sincronización mayor con estructuras relacionadas (Hutchinson y cols, 2003; Vitek, 2002). Los cambios cualitativos son muy similares a los observados en la EP, aunque en este caso están sobreimpuestos a un incremento de la frecuencia de descarga mientras que en la distonía lo harían sobre una hipoactividad (Starr y cols, 2005). Hashimoto y cols registraron la actividad neuronal en ambos segmentos del globo pálido en un paciente de 54 años con EP y distonía off afectando al pie durante la realización de una palidotomía (Hashimoto y cols, 2001). La frecuencia de descarga neuronal era menor en ambos segmentos palidales y el patrón de descarga era irregular en el GPi, lo que contrasta con el patrón tónico y a alta frecuencia observado en el parkinsonismo. El paciente no recibió sedación alguna. Esta observación difiere en cierta medida de lo reportado por el grupo de Toronto en pacientes con distonía primaria (no EP) en los que la frecuencia de descarga de las neuronas palidales era tan alta como la encontrada en la EP (Hutchinson y cols, 2003). Esta discrepancia puede obedecer a que se trata de diferentes enfermedades y a las diferencias metodológicas. De hecho, los patrones temporales de sincronización de la actividad neuronal en el GPi, determinada mediante el estudio de potenciales de campo locales (recogidos a través de los electrodos de estimulación cerebral profunda que estos pacientes portaban) en pacientes con EP, sin tratar y tratada, y pacientes con

distonía es muy diferente (Silberstein y cols, 2003). La actividad neuronal en otros núcleos como el GPe es más variable y peor conocida. Se desconoce si estos cambios en los ganglios basales son el fenómeno primario o un simple epifenómeno en la fisiopatología de la distonía. En cualquier caso, la interrupción de esas anomalías mediante una palidotomía o la implantación de un estimulador proporcionan una mejoría de los síntomas y signos distónicos. La participación de otras estructuras troncoencefálicas con relación directa recíproca con los ganglios basales como el núcleo pedúnculo-pontino en el origen de la distonía es también posible.

Los estudios de neuroimagen funcional sugieren que la distonía se asocia a una inhibición anómala a nivel cortical y subcortical (Ceballos y cols, 1995; Playford y cols, 1998; Eidelberg y cols, 1998). En la distonía primaria, el PET con fluorodeoxiglucosa ha puesto de manifiesto la existencia de una hiperactividad metabólica a nivel del núcleo lentiforme, el cerebelo y el área motora suplementaria (AMS). Estudios de flujo sanguíneo cerebral han objetivado una activación aumentada en área 6, AMS, córtex prefrontal dorsal y núcleo lentiforme y una hipoactividad en córtex sensitivomotor en casos de distonía primaria. Por el contrario, se encontró que pacientes con distonía secundaria tenían una hiperactividad a nivel de corteza motora primaria. Esta diferencia en el patrón de activación cerebral según la etiología de la distonía añade dificultad a la hora de encontrar una interpretación unitaria de la fisiopatología de la distonía. Muchas de estas alteraciones se normalizan tras la realización de una palidotomía o tras la implantación de estimuladores en el GPi (Detante y cols, 2004), lo que sugiere que la actividad anómala en los ganglios basales se traslada vía tálamo a las áreas corticales cerebrales encargadas de la preparación y ejecución del movimiento. La RMN con espectroscopia permite evaluar los niveles de GABA en el cerebro (Levy y Hallet, 2002). Se ha visto que pacientes con distonía focal presentan una reducción de GABA en el córtex sensitivomotor y núcleo lenticular contralateral a la mano afectada, lo que hace pensar en que existe una reducción de la inhibición intracortical que contribuye a la interpretación de los resultados PET.

También se han descrito anomalías en el potencial premovimiento (Hallet, 1998; Berardelli y cols, 1998). Finalmente, la estimulación magnética transcortical ha puesto de manifiesto la existencia de anomalías en los potenciales evocados motores, en la inhibición in-

tracortical de corta latencia y en el periodo silente en pacientes con distonía focal (Hallet, 1998; Berardelli y cols, 1998; Amadio y cols, 2000; Ikoma y cols, 1996; Ridding y cols, 1995). Todos ellos están reducidos, algo muy sugestivo de que en la distonía hay una reducción de la inhibición intracortical que también se modifica tras la estimulación palidal (Khun y cols, 2003). Parecen existir alteraciones en el equilibrio entre la excitación y la inhibición en circuitos motores corticales cuyo origen primario podría estar en una disfunción de las aferencias que llegan a la corteza desde los ganglios basales o en la propia corteza cerebral. Además, estos hallazgos sugieren la presencia de anomalías en los mecanismos responsables de plasticidad neuronal (ver más adelante).

El punto final del fenómeno distónico es una coactivación de grupos musculares agonistas y antagonistas debido a una reducción de la inhibición recíproca a nivel medular o troncoencefálico según la topografía de la distonía (Hallet, 1998; Berardelli y cols, 1998). Esta alteración puede deberse a un control defectuoso de las proyecciones corticoespinales y troncoespinales descendentes por una disfunción de los ganglios basales, que también envían proyecciones a estas estructuras. En definitiva, la falta de inhibición a múltiples niveles del SNC parece ser determinante en el origen del fenómeno distónico (Mink, 1996). A nivel de ganglios basales, esta falta de inhibición se traduce en un defecto de la *surround inhibition*, mecanismo que garantiza el control motor preciso y fino permitiendo la ejecución de programas motores deseados e inhibiendo aquellos programas o fragmentos de programas motores que pudieran contaminar la secuencia motora deseada (Mink, 2003). Este control defectuoso explicaría la difusión del fenómeno distónico a grupos musculares alejados (*overflow*) y el aumento de los campos receptivos tras un estímulo sensorial. También explicaría muchas de las anomalías encontradas en reflejos, incluyendo la reducción en la inhibición recíproca, por afectarse las proyecciones descendentes desde los ganglios basales hasta estructuras troncoencefálicas y medulares, tal y como se aprecia en estudios EMG (Lorenzano y cols, 2000).

Finalmente, estudios previos han implicado al sistema sensorial en la fisiopatología de la distonía (Abbruzzese y Berardelli, 2003). La existencia de trucos sensitivos o la eficacia del bloqueo de la transmisión nerviosa a nivel periférico con lidocaína o toxina botulínica apoyan esta idea. Además, los campos receptivos están muy incrementados en el pálido medial en

personas con distonía, lo que hace pensar que podría existir un defecto en la elección de los estímulos propiceptivos más adecuados, lo que unido al defecto en la *surround inhibition* provocaría un movimiento tan anómalo como el distónico. Así, se han descrito anomalías en la discriminación espacial y temporal y una reducción del flujo cerebral en áreas sensitivomotoras tras estímulos vibratorios en pacientes con espasmo del escribiente (Bara y cols 1998; Meunier y cols, 2001). También los campos receptivos corticales correspondientes a la mano se alteran en monos que desarrollan una distonía tras realizar un movimiento repetitivo (Basra y cols, 2000). Por último, cada vez hay más datos que sugieren que la distonía puede relacionarse con una anomalía en la integración sensitivomotora por la existencia de una plasticidad neuronal aberrante (Byl, 2000; Quartarone y cols, 2006). Esta plasticidad podría desencadenarse por el uso repetitivo de un grupo muscular, pero debería existir una cierta vulnerabilidad o predisposición. Al día de hoy puede estudiarse el estado de la plasticidad sináptica en áreas cerebrales basándose en los postulados de Hebb mediante estudios con PET o con técnicas neurofisiológicas (Rothwell, 1997). De hecho, estos estudios ponen de manifiesto la existencia de anomalías en la excitabilidad del córtex sensitivomotor y en la organización somatotópica del estriado en pacientes con distonía de la mano (Quartarone y cols, 2006). Estas anomalías también se ven en el córtex y en el estriado contralaterales a la mano no afectada, lo que sugiere que estos pacientes son portadores de un endofenotipo que les hace más vulnerables. Esta conclusión está apoyada por observaciones idénticas en portadores sanos de la mutación DYT1. La importancia de esta hipótesis radica en sus consecuencias en la selección de las estrategias rehabilitadoras más adecuadas, puesto que apoya la idea de mantener el grupo muscular afecto en reposo y no forzar la actividad de grupos musculares sanos (Priori y cols, 2001).

5. OSCILACIONES Y SINCRONIZACIÓN

El estudio de la actividad oscilatoria en los ganglios basales y su sincronización con ciertos ritmos corticales, como elementos de interés para comprender la fisiopatología de los trastornos del movimiento, está recibiendo mucha atención (Farmer, 2002). Hasta ahora se ha concedido mayor importancia a la correlación entre la codificación de la información y los cambios en la frecuencia de descarga neuronal, de tal manera que el inicio o el final de un movimiento se relacionaba con un aumento o reducción en la

frecuencia de descarga de un determinado grupo de neuronas en un núcleo concreto. Sin embargo, cuando las neuronas forman redes e interactúan, el resultado es a menudo una actividad rítmica en unos rangos de frecuencia bien definidos que pueden sincronizarse o desincronizarse en el plano temporal. Aunque parte de la actividad oscilatoria y sincronizada es patológica (véase el caso del temblor o la epilepsia), en los últimos años se ha apreciado que esto no siempre es así. Hoy en día puede registrarse simultáneamente la actividad en estructuras corticales y subcorticales y gracias a esto se ha observado que la sincronización y desincronización de los ritmos cerebrales es esencial en la percepción, la conducta motora y la conciencia. De hecho, la alteración de estas oscilaciones y/o de su sincronización temporal puede ser un mecanismo fundamental en la fisiopatología de enfermedades cerebrales (Farmer, 2002).

La cirugía funcional mediante la implantación de estimuladores en el NST y GPi ha abierto la puerta a este tipo de investigaciones. Pueden registrarse y correlacionarse potenciales de acción con los microelectrodos de registro y potenciales de campo con los macroelectrodos de estimulación en pacientes despiertos durante el acto quirúrgico y tras la intervención. Los pacientes pueden ser estudiados en diferentes situaciones (parkinsonismo, bajo los efectos de la levodopa, con o sin discinesias, distonía, temblor,...). Se han estudiado diferentes frecuencias de los ritmos detectados en la actividad neuronal del NST y se ha correlacionado su significado con la presencia de ciertos síntomas (temblor, bradicinesia, discinesias), con los efectos de la levodopa y con otros registros neurofisiológicos (EEG, EMG, MEG,...). Así, se ha visto que la actividad oscilatoria a 15-30 Hz es suprimida por apomorfina y levodopa con un patrón temporal relacionado con el paso de "off" a "on" (Levy y cols, 2002). Esta supresión es independiente de lo apreciado en la frecuencia de descarga. Además, esta actividad oscilatoria es coherente con la actividad EEG en el córtex motor (Salenius y cols, 2002). Se han estudiado en detalle los cambios en las oscilaciones sincronizadas que ocurren a nivel del NST de pacientes con EP en diferentes situaciones clínicas, antes y después de la administración de levodopa (Foffani y cols, 2005). La banda beta (15-30 Hz) se correlaciona claramente con el estado "off". El comienzo de las DIL coincide con la abolición de la actividad beta y la aparición de un ritmo theta a 5-10 Hz. Finalmente cuando el paciente pasa a encontrarse en su mejor situación motora se aprecia una oscilación rápida en la banda hipergam-

ma (más de 60 Hz), aunque la actividad theta no desaparece totalmente.

En resumen, puede afirmarse que la lesión de la SNC y el déficit de dopamina acompañante producen los síntomas y los signos típicos de la EP a través de la hiperactividad neuronal en el NST, el GPi y la SNr. Los mecanismos íntimos que provocan esta situación no están perfectamente definidos. No obstante, los esquemas secuenciales son demasiado simplistas para explicar aspectos tan complejos del control motor normal y patológico. Por ejemplo, la localización de los receptores D1 y D2 en diferentes poblaciones neuronales del estriado sigue siendo un aspecto controvertido; la importancia de los cambios cualitativos en las características de las descargas neuronales a nivel del NST y el GPi/SNr es cada vez más evidente; y la sincronización entre diferentes estructuras va ocupando un lugar prominente para comprender la fisiopatología de los trastornos del movimiento (Levy y cols, 1997).

6. ALTERACIONES DE LA PLASTICIDAD NEURONAL EN LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Los síntomas más relevantes de los procesos que cursan con trastornos del movimiento derivan de la disfunción de los circuitos que unen la corteza cerebral y los ganglios basales y el tálamo. Esta red de núcleos está ordenada e interconectada con múltiples mecanismos regulatorios y en ella existen subcircuitos con sus propias propiedades intrínsecas y sistemas de regulación. Esta organización anatómica redundante es el origen de los mecanismos de compensación y los fenómenos de plasticidad. Dos ejemplos ilustran esta idea: La EP tiene un periodo presintomático muy largo, cercano a los 6 años; por otro lado, la mayoría de lesiones focales agudas de los ganglios basales pasan desapercibidas o, si originan algún síntoma, la recuperación es rápida (p. ej. hemibalismo tras lesión vascular del NST).

Estas estructuras son enormemente plásticas (Línazasoro, 2006). La plasticidad se refiere a la capacidad de adaptación y reorganización del sistema nervioso ante nuevas condiciones por su capacidad de cambiar la eficacia en la transmisión en circuitos neuronales (Quartarone y cols, 2006; Cooke y Bliss, 2006). La plasticidad es considerada generalmente como un fenómeno muy útil e importante en la fisiología normal del SNC (está implicada en la memoria y el aprendizaje) y en la recuperación de lesiones. Sin embargo,

también puede ser la base de diversas patologías como la adicción, la epilepsia, el dolor y los trastornos del movimiento (Quartarone y cols, 2006; Cooke y Bliss, 2006; Linazasoro, 2005, 2006 y 2008). En estos casos, la plasticidad es un fenómeno anómalo, negativo y aberrante.

La plasticidad cerebral puede ser neuronal o no neuronal (p. e. mediada por los astrocitos). La plasticidad neuronal puede ser sináptica o no sináptica (p.e. cambios en la excitabilidad intrínseca). Teniendo en cuenta la importancia fundamental de la transmisión sináptica en la función cerebral, la sinapsis es el lugar que incorpora el mayor número de elementos y mecanismos de acción necesarios para que sucedan fenómenos de plasticidad. Los mecanismos celulares implicados en los fenómenos de plasticidad pueden ser muy variados. Pueden estar implicados cambios funcionales en las propiedades de membrana (reducción en el umbral de inicio de un potencial de acción, cambios en la efectividad de la transmisión sináptica por un aumento en la liberación del neurotransmisor o por cambios en el estado de afinidad de los receptores). También pueden ocurrir cambios anatómicos (regeneración axonal, *sprouting*, sinaptogénesis o neurogénesis). La sinapsis es un lugar fundamental donde suceden los cambios propios del fenómeno de plasticidad. Los principales sustratos a nivel bioquímico y molecular de la plasticidad sináptica son la potenciación a largo plazo (*long-term synaptic potentiation*, LTP) y la depresión a largo plazo (*long-term depression*, LTD) (Bear y Malenka, 1994; cooke y Bliss, 2006). La LTP resulta de la actividad coincidente de elementos pre y postsinápticos que facilitan la transmisión química durante horas *in vitro* y durante semanas o meses *in vivo*. La LTD provoca una reducción duradera de la eficiencia sináptica. Ambos fenómenos sinápticos se relacionan sobre todo con la liberación de ácido glutámico y la estimulación de los receptores NMDA (N-metilo-D-aspartato), que provocan una activación de proteincinasas intracelulares que aumentan la fosforilación de proteínas y la producción de factores de transcripción, resultando al final en la síntesis de nuevas proteínas (Bear y Malenka, 1994). La neurotransmisión glutamatérgica que conduce a la inducción de estos factores media la adaptación del cerebro a largo plazo, tal y como se ha observado en modelos animales de memoria y aprendizaje y DIL (Kandel, 2001; Pisani y cols, 2005; Malenka y Bear, 2004; Calabresi y cols, 2000; Cenci, 2002). Estas modificaciones, y su correlato fisiológico o patológico, son muy duraderas (Calabresi y cols, 1996; Kuhar y cols 2001; Anderson y cols, 2003).

La LTP y LTD pueden ser estudiadas en pacientes con diversos problemas en la clínica mediante técnicas neurofisiológicas (Rothwell, 1997; Quararone y cols, 2006). Estas técnicas evalúan sobre todo la actividad de diferentes áreas de la corteza cerebral (en el caso concreto que nos ocupa, son áreas relacionadas con la función motora). Aunque la EP, el temblor, las DIL o la distonía son trastornos que resultan de una disfunción de los ganglios basales, también provocan alteraciones en la fisiología de áreas corticales conectadas con los ganglios basales (Berardelli y cols, 2001; Dick y cols, 1989; Berardelli y cols 1998; Hallet, 1998) e interconectadas entre sí. La estimulación magnética transcraneal (EMT) y la estimulación eléctrica directa de la corteza cerebral pueden estimular la corteza de un modo indoloro y evocar cambios plásticos con un riesgo relativamente bajo (Cooke y Bliss, 2006; Quartarone y cols, 2006; Hallet, 2000). La EMT del área motora produce la activación de las neuronas piramidales, la conducción de los impulsos a la médula espinal y la contracción de los músculos contralaterales. Los pulsos de la EMT no activan las neuronas piramidales de salida directamente, sino que estimulan los axones de las neuronas que establecen sinapsis en ellas. Por lo tanto, el tamaño de la respuesta a un estímulo determinado es sensible a la excitabilidad de las conexiones sinápticas en la propia corteza, lo que origina una medida muy útil de cualquier cambio producido por un fenómeno de plasticidad neuronal a nivel de la corteza motora.

La EMT puede producir cambios de larga duración en la excitabilidad si los pulsos son aplicados de un modo repetitivo como ocurre en la EMT repetitiva (EMTr), la estimulación en salvas theta y la estimulación pareada asociativa (PAS). Cada una de estas modalidades de EMT tiene sus ventajas e inconvenientes. La PAS tiene un menor riesgo de inducir convulsiones que la EMTr y es más realista desde el punto de vista fisiológico, con un efecto potenciador limitado a pocos músculos (Stefan y cols, 2000; Stefan y cols, 2002; Wolters y cols, 2003; Wu y cols, 2008). El protocolo estándar para inducir una LTP consiste en la aplicación de trenes e impulsos de baja frecuencia (1Hz) durante largo tiempo o en la desincronización de potenciales de acción pre y postsinápticos. Los cambios inducidos exceden al protocolo de estimulación durante unos 30 minutos y pueden ser reducidos por fármacos anti-glutamatérgicos (Stefan y cols, 2000; Stefan y cols, 2002; Wolters y cols, 2003; Wu y cols, 2008; Quartarone y cols, 2006). Por lo tanto, se piensa que afectan a la efectividad sináptica en la corteza estimulada y que son

análogos a la LTP y LTD observada en preparaciones celulares in vitro. Todavía no está claro si los cambios observados se deben a modificaciones en la transmisión sináptica, en la excitabilidad de la neurona o en el balance excitación-inhibición de la red neuronal.

A. Alteraciones de la plasticidad en la enfermedad de Parkinson y las distonías inducidas por levodopa

La tabla 2 muestra los diferentes papeles de la plasticidad en la EP. En esta revisión no se discutirá el papel de la plasticidad en los mecanismos de compensación que resultan en una evolución clínica más o menos agresiva (Linazasoro, 2009). En la EP se han descrito anomalías en la excitabilidad cortical. Por ejemplo, las interacciones entre la corteza motora y premotora están alteradas porque el déficit de dopamina en los ganglios basales altera la conectividad entre áreas motoras y premotoras (Mir y cols, 2005). La capacidad de estas conexiones de aumentar la excitabilidad de la corteza motora es defectuosa, pero se normaliza tras la administración de medicación antiparkinsoniana. Del mismo modo, la plasticidad de la corteza motora de pacientes con EP determinada con PAS es defectuosa (Morgante y cols, 2006; Ueki y cols, 2006) (ver más abajo).

Tabla 2. Plasticidad en la EP

Natural	Variabilidad y heterogeneidad evolutiva
Útil	Fases presintomáticas de la EP
Aberrante	Discinesias, síndrome de disregulación dopaminérgica, dolor

Un fenómeno constatado en modelos animales de parkinsonismo es el denominado fenómeno de primera exposición, sensibilización o efecto *priming* (Jenner, 2000; Gerfen, 2000; Moratalla, 2002). Este efecto precede al desarrollo de discinesias y parece ser el responsable de la aparición (y de la persistencia) de las DIL. Este fenómeno conduce al bien conocido hecho de que tras la inducción de discinesias por la administración pulsátil de agentes antiparkinsonianos de vida media corta, éstas reaparecen cuando se vuelve a administrar cualquier fármaco antiparkinsoniano incluso tras meses sin aplicar ningún tratamiento. Su base fisiopatológica se desconoce, pero por la necesidad de varias dosis del fármaco inductor para su aparición y por su persistencia en el tiempo,

se podría considerar como una forma patológica de aprendizaje. La secuencia de acontecimientos podría ser la siguiente: los fármacos dopaminérgicos de vida media corta actúan sobre los receptores dopaminérgicos estriatales, lo que daría lugar a una cascada de cambios a otros niveles de los ganglios basales que implicaría la expresión anómala de genes y proteínas (genes de expresión inmediata, RNA mensajero de precursores de péptidos a nivel estriatal, etc.) que acabarían produciendo cambios en la neurofisiología de otros núcleos de los ganglios basales, como el NST y el complejo GPi/SNr.

El conocimiento de los mecanismos moleculares íntimos responsables de estos fenómenos de plasticidad neuronal es clave para comprender la fisiopatología de las DIL y del fenómeno de *priming*. La dopamina, el ácido glutámico y los ganglios basales han sido implicados en estas respuestas plásticas (revisado en Chase, 2004; Graybiel, 2004). El estriado ocupa un lugar preponderante en todos estos fenómenos de sensibilización dopaminérgica (Calabresi y cols, 1996; Calabresi y cols, 2000; Pisan y cols, 2005). Muchas de las moléculas implicadas en la LTP y en la memoria a largo plazo en otros sistemas participan también en esta respuesta estriatal. La plasticidad sináptica estriatal podría verse como el resultado de la estimulación de los receptores dopaminérgicos que produciría cambios intracelulares en el estado de fosforilación de proteínas clave implicadas en la liberación o en la respuesta postsináptica a ciertos neurotransmisores, sobre todo ácido glutámico (ver más adelante). Picconi y cols estudiaron las diferencias en la respuesta a la estimulación de alta y baja frecuencia de las aferencias corticoestriatales en rodajas de estriado de ratas con hemiparkinsonismo por 6-OHDA (Picconi y cols, 2003). Algunas desarrollaron discinesias tras la administración de levodopa y otras no. La estimulación de alta frecuencia indujo una LTP de las sinapsis corticoestriatales en ambos grupos. Sin embargo, sólo el grupo control y los animales que no desarrollaron discinesias mostraron una depotenciación sináptica tras la estimulación de baja frecuencia, hecho que no sucedió en las ratas discinéticas. No se describe si existe alguna distribución topográfica especial a lo largo del estriado. Además, los niveles de DARP32, un inhibidor de la proteínofosfatasa 1 presente en la vía de señalización del receptor D1, estaban muy aumentados en estriado, lo que sugiere que en última instancia estos cambios en la plasticidad sináptica provocan cambios en el estado de fosforilación de proteínas que pueden ser la base molecular de las DIL (Picconi y cols, 2003; Dunnet, 2003).

Por lo tanto, las DIL podrían ser vistas como la consecuencia de la usurpación de los mecanismos fisiológicos normales que median el control motor debido a la administración pulsátil y no fisiológica de la levodopa (Linazasoro, 2005). Algunos datos neurofisiológicos recientes apuntan a que las DIL pueden resultar de fenómenos aberrantes de plasticidad. Morgante y cols estudiaron la plasticidad de la corteza motora mediante PAS en 16 pacientes con EP, 9 de ellos con DIL (Morgante y cols, 2006). PAS produjo un potencial evocado motor de tamaño aumentado durante una hora en el grupo control mientras que esta respuesta característica de una LTP estaba ausente en los pacientes. La situación se normalizó tras la administración de levodopa, pero sólo en los pacientes sin DIL. Además, el periodo silente cortical (una medida de la excitabilidad cortical), se prolongó tras PAS en los controles, pero no en los pacientes. De nuevo, la levodopa normalizó esta situación solamente en los pacientes no discinéticos. Esto sugiere que la plasticidad de la corteza motora es deficiente en pacientes con EP y que se corrige tras la administración de levodopa cuando no existen DIL. Ueki y cols obtuvieron un resultado similar (Ueki y cols, 2006). Más recientemente, (Baümer y cols, 2009) han observado unos efectos diferentes de la EMTr del córtex premotor, la levodopa y la estimulación del NST en 10 pacientes con EP avanzada. La EMTr normaliza la excitabilidad cortical pero no induce mejoría clínica en la UPDRS, la levodopa mejora la función motora y normaliza la excitabilidad cortical (periodo silente), mientras que la estimulación del NST solamente mejora la función motora. Esto sugiere que la levodopa ejerce un efecto más difuso sobre la actividad de las redes neurales implicadas en el control motor, mientras que el efecto de la EMTr y la estimulación del NST es más parcial y focalizado. La dopamina incrementa la plasticidad en la corteza motora relacionada con la coincidencia temporal de estímulos nerviosos (Rodrigues y cols, 2008). Por último, un estudio realizado en 15 pacientes con EP intervenidos quirúrgicamente mostró que la estimulación subtalámica regula la excitabilidad de la corteza motora modificando el balance entre excitación e inhibición (Fraix y cols, 2008).

La plasticidad de la corteza motora humana está controlada por la dopamina (entre otros transmisores), que también desempeña un papel importante en el aprendizaje motor (Gaspar y cols, 1991; Floel y cols, 2005; Otani y cols, 2003; Mattay y cols 2002; Rowe y cols, 2002). La dopamina es esencial al permitir el cambio en la fuerza de las conexiones sinápticas

cuando se aplica una estimulación repetitiva. Esto se ha comprobado en el estriado denervado, donde la dopamina modula la actividad glutamatérgica corticoestriatal potenciando la transmisión a través de sinapsis activas y suprimiéndola en sinapsis inactivas así como regulando la LTP y la LTD (Calabresi y cols, 1992; Chase y Oh, 2000; Malenka y Bear, 2004). Los estudios recién mencionados (Morgante y cols, 2006; Ueki y cols, 2006) indican que algo comparable ocurre en la corteza motora. Es importante resaltar que la EMTr de la corteza motora produce una liberación de dopamina en un área del estriado que se corresponde topográficamente: en este caso se trata del putamen dorsolateral (Strafella y cols, 2003; Kim y cols, 2008). En el caso de la EP, la reducción de la plasticidad sináptica cortical podría relacionarse con el déficit de dopamina cortical, la deficiencia en la integración sensitivomotora y la llegada de una actividad oscilatoria anómala desde los ganglios basales (la disfunción de los ganglios basales resulta en una actividad sincronizada en la corteza motora (Goldberg y cols, 2002).

Se desconoce por qué las anomalías en la LTP no son corregidas en los pacientes con DIL. Como ya se ha mencionado, los estudios in vitro indican que las DIL se asocian con una afectación selectiva de la LTD y la depotenciación (Picconi y cols, 2003). La depotenciación es un mecanismo regulatorio de la LTP que podría ser la base de la capacidad de ignorar u olvidar asociaciones irrelevantes para conseguir un aprendizaje adaptativo y eficaz. En el caso del control motor, la depotenciación podría ser responsable de ignorar patrones motores anómalos que podrían contaminar una acción motora precisa. Por lo tanto, un fallo en la depotenciación podría explicar la existencia de discinesias. Todavía no se han realizado estudios que analicen la depotenciación a nivel cortical.

La falta de plasticidad relacionada con la LTP en la corteza motora de pacientes con DIL podría ser un fenómeno secundario a la propia discinesia y, por lo tanto, independiente de la concentración de dopamina. Sin embargo, pacientes con distonía de la mano presentan un patrón de anomalías en respuesta al PAS muy diferente (Quartarone y cols, 2003). Una explicación alternativa es que pueda estar relacionado con los patrones de descarga neuronal alterados en los circuitos entre los ganglios basales y la corteza que reflejan actividades sincrónicas anómalas entre los ganglios basales y

la corteza motora, un hecho bien conocido en la EP (Goldberg y cols, 2002, Brown y Marsden, 1998; Brown, 2003) y en las DIL (Silberstein y cols 2003, Alonso y cols, 2006; Foffani y cols, 2005). Los estudios de potencial de campo local muestran que las DIL se asocian con una actividad oscilatoria en el GPi a frecuencias inferiores a 30 Hz (Silberstein y cols, 2005), con un 80% de incremento en la banda entre 4 y 10 Hz en el NST y con un descenso de la sincronización en frecuencias entre 8 y 30 Hz entre el NST y el GPi (Foffani y cols, 2005). Se desconoce si estas anomalías son un fenómeno primario o un epifenómeno. Lo cierto es que la cancelación de estos ritmos anómalos conduce a una mejoría del parkinsonismo y las DIL.

Los estudios de neuroimagen funcional muestran un patrón de actividad característico en la EP que se correspondería con actividad metabólica y sináptica en áreas corticales y en ganglios basales, dependiendo del trazador utilizado. Así, existe un hipermetabolismo a nivel palidal, talámico y de corteza motora y una hipoactivación de áreas corticales motoras, premotoras (áreas premotoras laterales y mesiales) y prefrontales (córtex prefrontal dorsolateral) encargadas de la planificación y preparación del movimiento (Playford y cols, 1992). Este patrón se revierte con la administración de apomorfina, levodopa o tras la palidotomía o estimulación del NST, y esta reversión se correlaciona con la mejoría clínica observada (Playford y cols, 1992; Jenkins y cols, 1994; Cevallos y cols, 1994; Limousin y cols, 1997). El grupo de Rascol observó utilizando SPECT con xenón como trazador que existía un *continuum* entre pacientes con EP, pacientes con EP sin DIL y pacientes con EP con DIL (Rascol y cols, 1998). Este estudio sugiere que puede identificarse un patrón prediscinético y que aquellos pacientes que lo presenten desarrollarán DIL. Sin embargo, el estudio prospectivo y longitudinal necesario para llegar a esta conclusión no se ha realizado. En definitiva, estos resultados indican que las DIL están asociadas con una hiperactividad inapropiada de las proyecciones estriado-frontales tanto en reposo como durante la realización de movimientos. Los estudios de neuroimagen funcional indican que la corteza motora está hiperactiva en la EP (Samuel M y cols, 1997; Sabatini y cols, 2000; Haslinger y cols, 2001). Esta hiperactividad es parcialmente revertida con fármacos dopaminérgicos, palidotomía (Samuel y cols, 1997) y estimulación del NST (Limousin y

cols, 1997). En el caso de las DIL hay una mayor hiperactividad que se extiende a áreas premotoras, corteza prefrontal dorsolateral y ganglios basales (Rascol y cols, 1998; Piccini y cols, 1997). Esto indica que hay un incremento anómalo de la actividad sináptica y neuronal en dichas áreas. No obstante, no puede precisarse si la hiperactividad obedece a un aumento de actividad excitatoria o inhibitoria, local o mediada por aferencias. Podría ser que fuera el resultado de una reorganización compensatoria cortical consecuencia de la deficiencia en la inhibición intracortical o de las aferencias desde los ganglios basales.

Es interesante que la hiperactividad de la corteza motora y las anomalías en la plasticidad mediada por la LTP estén presentes en pacientes con EP (Morgante y cols, 2006; Ueki y cols, 2006) y DIL (Rascol y cols, 1998). La normalización de la conducta motora por levodopa se asocia con una reversión de estas anomalías, pero si el efecto de la levodopa es excesivo y resulta en DIL, las alteraciones continúan presentes. Esto sugiere que el parkinsonismo y las DIL resultan de una forma común de anomalía en la plasticidad de la corteza motora, a pesar de ser la consecuencia de influencias talamocorticales opuestas. Esta idea apoyaría que el origen de todas estas alteraciones son las anomalías en la actividad neural en los ganglios basales (sobre todo en el patrón de actividad neuronal y sincronización) y explicaría que la estimulación del NST ejerza efectos positivos sobre el parkinsonismo y las DIL. Además, si se asume que el parkinsonismo y las DIL son la expresión clínica de niveles bajos y altos de dopamina en el cerebro, estos hallazgos podrían estar indicando que los niveles altos y bajos de dopamina ejercen un efecto deletéreo sobre los mecanismos que regulan la plasticidad relacionada con la LTP. En consecuencia, el mantenimiento de niveles cerebrales de dopamina estables restauraría la LTP en la corteza motora y explicaría la acción beneficiosa simultánea de las estrategias que proporcionan una estimulación dopaminérgica continua (Linazasoro, 2006). En resumen, la LTP es anormal en la corteza motora de pacientes con EP y DIL, lo que sugiere que la fisiopatología de ambos trastornos puede ser una alteración de la plasticidad sináptica. En este contexto, las DIL pueden verse como un fenómeno de aprendizaje aberrante asociado a cambios adaptativos y muy duraderos en los ganglios basales y la corteza cerebral.

La aparición de discinesias es mucho más frecuente en pacientes con EP de inicio antes de los 50 años (Quinn y cols, 1987; Schrag y cols, 1998; Kumar y cols, 2005). La intensidad de la denervación nigroestriatal también parece ser un factor crucial para la aparición de las discinesias. En personas con EP, las discinesias aparecen antes en el lado más parkinsoniano y, en modelos animales, se ha visto que, a mayor denervación, mayor facilidad para sufrir discinesias. Respecto a la influencia genética, se ha asociado la aparición de discinesias con ciertos polimorfismos en el gen del receptor dopaminérgico D2 (Oliveri y cols, 1999; Wang y cols, 2001) y se conoce que los pacientes con EP debida a mutaciones en el gen de la parkina, en el DJ-1 y el PINK1 son especialmente susceptibles a padecer complicaciones motoras.

La plasticidad sináptica podría constituir el nexo de unión de estos factores (figura 7). La plasticidad depende de la edad y está bajo el control de ciertos genes (Barnes, 2003; Deschenes y Wilson, 2003). El envejecimiento se asocia con una disminución en la expresión de genes relacionados con la plasticidad neuronal al menos en el córtex prefrontal humano (Lu y cols, 2004). El patrón de expresión en personas menores de 40 y mayores de 70 años es muy homogéneo. Sin embargo, existe mucha heterogeneidad en personas de entre 41 y 70 años. Por lo tanto, con el envejecimiento probablemente haya una pérdida de los mecanismos que condicionan la plasticidad sináptica. Cada paciente tendría un determinado umbral para la aparición de discinesias que condicionaría el momento de aparición, su intensidad y las dosis de levodopa necesarias. ¿Qué factor determina ese umbral? La edad de inicio de los síntomas podría ser un factor clave. No en vano, las discinesias son mucho más frecuentes en pacientes jóvenes. Además, los pacientes jóvenes tienen una plasticidad sináptica más poderosa que les hace poseer una mayor capacidad compensatoria (la enfermedad evoluciona más lentamente en per-

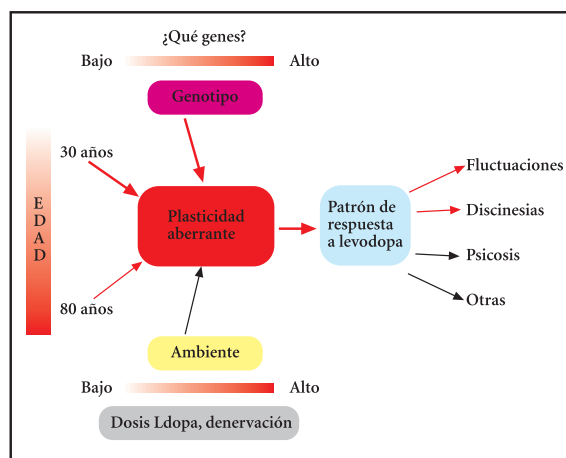


Figura 7. Etiopatogenia de las complicaciones en la EP

sonas jóvenes), pero un mayor riesgo de desarrollar formas aberrantes de plasticidad que en última instancia serían responsables de las discinesias. Esto explicaría por qué las discinesias en los pacientes jóvenes son más frecuentes, más tempranas y relacionadas con dosis bajas de dopa y menor severidad de la EP (Tabla 3).

B. Alteraciones de la plasticidad como base de los efectos adversos psiquiátricos de los fármacos dopaminérgicos en la enfermedad de Parkinson

Muchos de los cambios descritos más arriba se han observado en ratas tratadas con cocaína y adictos a la cocaína (Little y cols, 2003; Carlezon y Nestler, 2002; Stephens y Mead, 2003). En este sentido es interesante comentar la posible relación entre las adicciones y las DIL en pacientes con EP (Giovannoni G y cols, 2000; Linazasoro, 2009 y referencias ahí contenidas). Ambos son procesos relacionados con el sistema dopaminérgico (Figura 8). En primer lugar, cabe decir que son numerosas las descripciones y las experiencias personales con los denominados *levodopa abusers*. Giovannoni y colaboradores describieron

Tabla 3. El cerebro de un paciente joven con EP

1.	No patología añadida (ie, vascular o relacionada con envejecimiento)	
2.	Progresión muy lenta	No síntomas doparesistentes
&		
	Mecanismos de compensación potentes Útiles	No síntomas doparesistentes
	(PLASTICIDAD SINAPTICA) Aberrantes	DIL, CONDUCTAS ADICTIVAS

una serie de 15 pacientes con EP y un cuadro clínico sugestivo de adicción a la levodopa, al que denominaron síndrome de “desregulación hedonística homeostática” (Giovannoni y cols, 2000) o “síndrome de desregulación dopaminérgica” (Evans y Lees, 2004). La mayoría eran varones (80%) y sufrían una EP de comienzo a una edad temprana (edad media de 43 años con solo un caso de inicio después de los 70 años). Establecieron una serie de criterios clínicos para el diagnóstico del síndrome: necesidad de incrementar las dosis de antiparkinsonianos a pesar de sufrir violentas discinesias, ausencia de distonía dolorosa, trastornos afectivos (manía en on y depresión intensa en off), desarrollo de síndrome de abstinencia y duración superior a 6 meses. Podían, además, sufrir una variedad de síntomas como estereotipias (actos motores sin objetivo como el *punding* que afecta a los adictos a la cocaína o las anfetaminas), hipersexualidad, vagabundeo, ludopatía, compras compulsivas, anorexia con pérdida de peso, autoadministración de dosis extra de medicación, conductas agresivas, problemas sociales, etc. También se ha publicado el caso de un paciente de 78 años con EP de 18 años de evolución que pedía compulsivamente su dosis de levodopa a pesar de estar tetrapléjico como consecuencia de un Guillain-Barré (Merims y cols, 2000). Cada dosis de levodopa provocaba solamente discinesias faciales sin ningún otro efecto motor beneficioso. Si se intentaba reducir la dosis o suspender el fármaco, el paciente entraba en una situación de angustia con agitación, miedo inexplicable, palpitations, hiperventilación, sudoración intensa, lagrimeo y rinorrea, todo ello compatible con un síndrome de abstinencia. Otra similitud interesante es que tanto los adictos como las personas con EP pueden experimentar un efecto placebo muy intenso. El efecto placebo se ha asociado casi exclusivamente con la liberación de dopamina en el accumbens (De la Fuente y Stoessl, 2002). La base del efecto placebo es la expectativa de recibir la recompensa (en este caso, levodopa o distintas drogas). En un reciente estudio con tomografía por emisión de positrones (PET) se ha comprobado que, tanto en sujetos parkinsonianos como controles, la expectativa a recibir una inyección de apomorfina se acompaña de una liberación de dopamina en el núcleo accumbens pero también en putamen y caudado, lo que en algunos sujetos parkinsonianos provocaba una respuesta motora antiparkinsoniana. En pacientes con EP sometidos a cirugía funcional se ha visto que el efecto placebo también se asocia con una reducción de la hiperactividad del NST (Benedetti y cols, 2004).

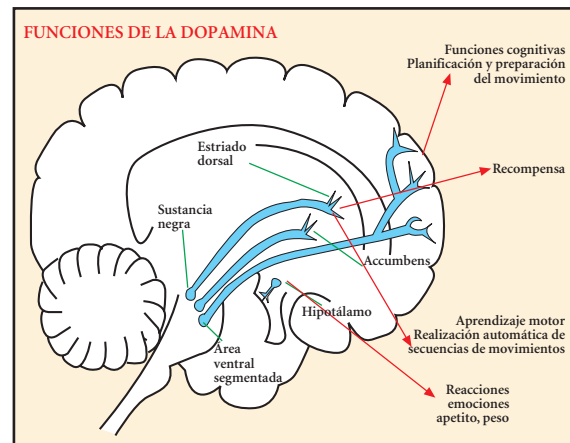


Figura 8. Funciones de la dopamina

Además de estas descripciones clínicas, es bien conocido que el tratamiento crónico con psicoestimulantes induce una potenciación progresiva de la actividad motora (respuesta más temprana, intensa y corta) y de los movimientos estereotipados. Cuando cesa la exposición a los psicoestimulantes, cesan las estereotipias, los movimientos repetitivos y la hiperactividad motora. La exposición después de un tiempo de abstinencia produce la misma respuesta que durante el tratamiento crónico. Estos cambios en el patrón de respuesta son superponibles a los cambios en la respuesta motora a una dosis de levodopa que se observan en los pacientes con EP a lo largo de la progresión de la enfermedad: la latencia al pico del efecto se acorta, la magnitud de la respuesta motora es mayor, la duración del efecto motor se acorta y aparecen discinesias porque el umbral para su aparición se reduce (Nutt y Holford, 1996). Además, con las discinesias inducidas por levodopa en animales parkinsonianos y en sujetos con EP ocurre lo mismo que con las drogas tras un periodo de abstinencia: tras mantener unas vacaciones de fármacos, las discinesias reaparecen al poco tiempo de reintroducir el tratamiento dopaminérgico. Es decir, durante el tratamiento crónico se han desarrollado unas alteraciones en el sistema que persisten durante largo tiempo después del cese de la exposición crónica (ver más adelante).

Es probable que la mayor diferencia entre la adicción y las DIL estribe en la topografía de los cambios moleculares que predominarían en el putamen en el caso de las DIL y en el núcleo accumbens en el caso de la adicción en virtud de una afectación predominante de la vía dopaminérgica mesoestriada o mesolímbica, respectivamente (Linazasoro y cols, 2004; Linazasoro, 2009). Recientes estudios con PET apoyan estas ideas

(Evans y cols, 2006). Estos estudios utilizan la metodología del desplazamiento de la dopamina de su unión con el receptor dopaminérgico por raclopride, que es el trazador utilizado y que tiene una gran afinidad por el receptor dopaminérgico D2. Los pacientes con DIL y síndrome de disregulación homeostática muestran incrementos notables de las concentraciones de dopamina en la sinapsis nigroestriada. En el caso de las DIL los cambios ocurren a nivel del putamen y en el caso de los pacientes con síndrome de disregulación ocurren en el estriado ventral (núcleo accumbens). Es decir, podría tratarse del mismo fenómeno con diferente topografía.

El trastorno del control de impulsos (TCI) también puede aparecer como una complicación del tratamiento dopaminérgico en la EP (Voon y cols, 2006 y 2007; Weintraub y cols, 2007). Adopta la forma de adicciones al sexo, compras, comida, punding, etc. Comparte muchos de los factores de riesgo existentes en las DIL y en el síndrome de disregulación homeostática, como la afectación de sujetos jóvenes o la presencia de psicopatología previa. No obstante, también hay importantes diferencias, ya que el TCI fundamentalmente se asocia con el uso de agonistas dopaminérgicos de vida más o menos larga y con acción preferente sobre el receptor dopaminérgico D3 (las áreas límbicas son muy ricas en este subtipo de receptor). Desde esta perspectiva el TCI se ve más como un efecto tóxico directo de los fármacos que como una consecuencia de fenómenos de plasticidad aberrante.

C. Alteraciones de la plasticidad como base del dolor en la enfermedad de Parkinson

El dolor es un síntoma y síndrome de gran interés para el concepto de neuromodulación. La hiperalgesia parece guardar alguna relación con la LTP (Ji y cols, 2003). La neurotransmisión peptidérgica es afectada por cambios tipo LTP (Klein y cols, 2004). La estimulación nerviosa transcutánea con trenes de impulsos a alta y baja frecuencia modifica la percepción del dolor en respuesta a la estimulación mecánica de la piel (Klein y cols, 2004). Por estas razones el dolor podría ser visto como una forma de plasticidad aberrante. El dolor es frecuente en la EP (Goetz y cols, 19886). Puede obedecer a diferentes causas que condicionan diferentes mecanismos fisiopatológicos. En cualquier caso, los ganglios basales están implicados en la percepción del dolor (Chudler y Dong, 1995).

Tinazzi y cols estudiaron la asociación de dolor y complicaciones motoras en 117 pacientes con EP (Tinazzi y cols, 2006). Un 40% de ellos (n=47) sufría dolor que fue clasificado como distónico, no distónico o de ambos tipos. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a edad, sexo, intensidad de la EP, terapias o depresión. Los pacientes con dolor tenían una enfermedad de más larga duración y mayor frecuencia de complicaciones motoras. Existía una correlación entre severidad del dolor y severidad de las complicaciones. Como ya se ha comentado, la transmisión opioide en los ganglios basales está alterada en pacientes con EP y DIL. Este estudio plantea la cuestión de la posible existencia de alguna relación entre la fisiopatología del dolor y las DIL (Henry, 2003). Tal y como sucede con los efectos adversos psiquiátricos, es posible que ambos síntomas deriven de un fenómeno común de plasticidad aberrante con una topografía de afectación diferente: en el caso del dolor serían los núcleos ventrales del tálamo, en las adicciones el estriado ventral (accumbens), mientras que en las DIL se trataría del estriado dorsal (putamen).

7. ESTRATEGIAS NEUROMODULADORAS COMO TERAPIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

A lo largo de la evolución de la enfermedad de Parkinson (EP) pueden surgir una serie de complicaciones motoras y no motoras que se exponen en la tabla 4 (Obeso y cols, 1997). Algunas de ellas están más relacionadas con el tratamiento crónico con levodopa mientras que otras parecen tener más que ver con la progresión de la enfermedad. Entre las primeras destacan las complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias), que afectan a más de un 50% de pacientes tras cinco años de tratamiento con levodopa (Schrug y Quinn, 2001; Ahlskog y Muenter, 2001; Kumar y cols, 2004). En los últimos años se ha producido una reducción en la prevalencia de complicaciones motoras, especialmente de discinesias intensas, probablemente debido a la tendencia a utilizar dosis más bajas de levodopa desde el inicio del tratamiento gracias a la posibilidad de combinarla con inhibidores de la MAO-B, agonistas dopaminérgicos u otros fármacos (Rascol y cols, 2000; PSG, 2000; Rinne y cols, 1998) y a la disponibilidad de tratamientos más agresivos pero de notable eficacia (infusiones de fármacos, cirugía). Sin embargo, también es posible que estas estrategias simplemente retrasen el inicio de aparición de las complicaciones y que este porcentaje se alcance a los siete años en lugar de a los cinco. Así, en el estudio

de seguimiento del estudio P056 (*Rascol y cols, 2000*), se ha visto que los pacientes que fueron tratados con ropinirol al inicio experimentaron DIL al cabo de 8,6 años, mientras que los que comenzaron con levodopa lo hicieron a los 7 años (*Rascol y cols, 2005*). En cualquier caso, muchos pacientes desarrollarán estas complicaciones tarde o temprano. En resumen, las alteraciones en la fisiopatología de los ganglios basales que suceden con el parkinsonismo se ven agudizadas con la terapia crónica con levodopa. Las estrategias neuromoduladoras pueden ser útiles en ambas situaciones y mejorar los síntomas parkinsonianos y las complicaciones relacionadas con la levodopaterapia.

Tabla 4. Complicaciones asociadas al uso crónico de levodopa

<p>1.- Relacionadas con la medicación</p> <p>a) Motoras</p> <ul style="list-style-type: none"> Fluctuaciones motoras Simple (deterioro fin de dosis) Complejas (on-off) <p>Discinesias</p> <ul style="list-style-type: none"> De pico o beneficio de dosis Bifásicas Distonía off <p>b) Psiquiátricas</p> <p>2.- Independientes de la medicación: demencia, depresión, trastornos digestivos, caídas, hiper-sudoración, disautonomía, trastornos del sueño, trastornos del habla y de la respiración...</p>

Una fluctuación motora puede definirse como un cambio en la situación motora del paciente que pasa de tener una buena movilidad (periodo on) a una fase de inmovilidad o dificultad motora (periodo off). En virtud de su relación temporal con la toma de una dosis de levodopa, las fluctuaciones motoras pueden dividirse en simples o predecibles (el periodo off aparece cuando se acerca la toma de la siguiente dosis de levodopa) o complejas o impredecibles (la relación cronológica con la dosis de levodopa no es evidente y se pasa de on a off de un modo un tanto aleatorio). Por regla general, cuando un paciente toma dosis plenas de levodopa, el patrón de fluctuación suele ser predecible; sin embargo, cuando se toman dosis pequeñas y frecuentes de levodopa, el patrón se torna caótico debido a que pueden existir dosis ineficaces o con inicio muy retrasado por problemas de absorción (ver más adelante). Aunque se destacan en todos los

libros de texto, los fenómenos on-off (bruscos cambios en la situación motora, en cuestión de pocos segundos), son infrecuentes.

Por su parte, las DIL pueden adoptar tres formas (ver tabla 5):

Tabla 5. Discinesias inducidas por levodopa: Claves para el diagnóstico clínico

Discinesias de los períodos on

Coinciden con el momento de mejor movilidad
 Corea focal o generalizada o movimientos distónicos cervico-craneales
 A menos que sean muy intensas, el paciente prefiere esta situación a la de bloqueo

Discinesias de los períodos off

Coinciden con el momento de peor movilidad o aparecen al levantarse de la cama
 Casi siempre, posturas distónicas en pie con dolor
 El paciente lo vive muy mal

Discinesias bifásicas

Aparecen al inicio y/o al final del efecto de una dosis de levodopa
 Es casi patognomónico si aparecen movimientos rítmicos alternantes en las extremidades inferiores aunque no pueda establecerse una clara elación temporal con la toma de levodopa
 A no ser que sean de muy corta duración, el paciente lo vive muy mal

<i>Fenomenología</i>	<i>Localización</i>	<i>Diagnóstico</i>
----------------------	---------------------	--------------------

Movimientos coreicos	Focal, hemicorporal, generalizada	Discinesias on
Movimientos distónicos	Craneoceveal, troncal (raro)	Discinesias on
Postura distónica (agarrotamiento, calambre)	Pie, otra localización focal (raro)	Discinesias off
Movimientos rítmicos alternantes	Piernas, tronco (más raro)	Bifásicas

A. Discinesias de pico de dosis o de beneficio de dosis

Aparecen coincidiendo con el máximo beneficio terapéutico obtenido tras una dosis de levodopa que en teoría está relacionado con el máximo nivel plasmático. Adoptan la forma de movimientos coreicos

(rápidos, sin patrón ni objetivo, fluctuantes y desordenados). Suelen comenzar afectando a la región bucolingual y al área corporal más afectada por el parkinsonismo para generalizarse en fases más avanzadas. Tras observar atentamente a algunos pacientes tras la administración de levodopa o apomorfina, algunos autores sugieren que la distribución corporal de las DIL sigue un *continuum*: comienzan afectando al pie, ascienden por la pierna hasta afectar al tronco y finalmente abarcan la extremidad superior y la región craneocervical (Marconi y cols, 1994; Obeso y cols, 1997; Linazasoro y cols, 2006). No suelen incapacitar al paciente salvo que su intensidad sea marcada; de hecho, casi todos los pacientes prefieren esta situación a la de bloqueo motor. Con menos frecuencia se han descrito otros tipos de discinesias en esta fase.

B. Discinesias bifásicas

Aparecen al inicio y al final del efecto de una dosis de levodopa, aunque a veces sólo aparecen al inicio o al final, lo que puede dificultar su identificación. Este patrón cronológico sugiere que se correlacionan con los periodos en los que los niveles plasmáticos de levodopa ascienden y descienden. Se caracterizan por la presencia de movimientos repetitivos y estereotipados que afectan sobre todo a extremidades inferiores (flexoextensión o abducción-aducción de tobillo, rodilla o cadera). A veces pueden afectar al tronco en forma de movimientos distónicos intensos. En ocasiones son muy intensas y se acompañan de trastornos vegetativos (sudoración profusa, cambios en tensión arterial y frecuencia cardiaca, enrojecimiento facial, etc.) que pueden poner en riesgo la vida del paciente. Debe tenerse precaución con las estrategias capaces de producir una estimulación dopaminérgica continua de bajo tono o irregular, puesto que pueden empeorar la situación llevando al paciente a un status de discinesias bifásicas. Muchas veces son una clara indicación de tratamiento quirúrgico.

C. Distonía off

La distonía off aparece coincidiendo con niveles plasmáticos muy bajos de levodopa. La distonía del pie puede ser la primera manifestación de una EP sobre todo en personas jóvenes y es una manifestación sobresaliente en casos de parkinsonismo por mutaciones en el gen de la parkina (Dekker y cols, 2003; Periquet y cols, 2003). Generalmente, su primera manifestación suele ser a primera hora de la mañana, antes de tomar la primera dosis de levodopa (distonía de

la mañana temprano) (Cubo y cols, 2001), si bien es posible que esto haya cambiado por la utilización de fármacos de vida media larga (formulaciones de liberación retardada de levodopa y agonistas dopaminérgicos). Posteriormente aparece en todos los periodos off que el paciente sufra a lo largo el día. Adopta la forma de posturas distónicas fijas afectando a dedos del pie (es típico el dedo gordo en extensión o dedo estriatal, aunque también puede ser en flexión o uno en flexión y otro en extensión con el resto de dedos abiertos en abanico). Suele acompañarse de dolor local extendido a gemelos y tibiales. Dificulta mucho la deambulación y despierta a los pacientes cuando sucede por la noche.

No es infrecuente apreciar un patrón evolutivo en las complicaciones motoras. El primer signo suele ser la acinesia de la mañana temprano (el paciente se levanta torpe tras 12 horas sin tomar levodopa). Posteriormente van apareciendo periodos off al final de cada toma (deterioro fin de dosis o *wearing-off*). Si este problema se acompaña de DIL, muchas veces se reduce cada dosis de levodopa y se administra con mayor frecuencia, lo que en última instancia acaba facilitando el desarrollo de fluctuaciones complejas acompañadas de discinesias de todo tipo. Respecto a las DIL, las discinesias coreicas de beneficio de dosis son la forma de inicio más habitual y muchos pacientes se estancan en este momento y no sufren otros tipos de DIL. Sin embargo, otros comienzan con discinesias bifásicas y finalmente con distonía móvil durante la fase on. Este patrón es bien cierto siempre y cuando no se tome en consideración la distonía de los periodos off, sobre todo la distonía de la mañana temprano, que muchas veces es el primer exponente de DIL acompañando a la acinesia nocturna y de primera hora de la mañana (primera manifestación de un deterioro fin de dosis o fluctuación motora simple). Muchos de estos pacientes experimentan síntomas no motores durante estos periodos off, entre los que cabe destacar la angustia, las parestesias o el dolor.

Para comprender la etiopatogenia de las complicaciones motoras es conveniente tener presente que deben concurrir dos factores que son condiciones *sine qua non*: tratamiento con levodopa y denervación dopaminérgica nigroestriatal. Es cierto que la levodopa puede provocar discinesias en primates muy añosos no parkinsonianos, incluso sin que haga falta utilizar dosis muy altas. También es verdad que otros fármacos antiparkinsonianos de vida media corta pueden inducir discinesias en modelos de EP. Y también es

cierto que incluso fármacos dopaminéuticos de vida media larga pueden inducir discinesias en pacientes con EP, tal y como se desprende de los estudios a largo plazo en pacientes con EP de reciente diagnóstico (*Rascol y cols, 2000; Rinne y cols, 1998; PSG, 2000*). No obstante, la frecuencia de fluctuaciones motoras y discinesias inducidas por levodopa excede en mucho a los demás fármacos y la frecuencia en pacientes con EP excede en mucho a los casos reportados en primates no parkinsonianos. En la tabla 6 se enumeran los factores más frecuentemente implicados. Así, además de la dosis total de levodopa administrada, la aparición de discinesias inducidas por levodopa parece depender de tres factores cuya influencia es crítica aunque no está totalmente definida: edad de comienzo de la EP, intensidad de la EP y susceptibilidad genética.

Tabla 6. Discinesias: Factores de riesgo

Edad de inicio de la EP
Dosis de levodopa, sobre todo administrada al inicio
Administración pulsátil
Grado de denervación dopaminérgica
Factores genéticos
Factores poco estudiados: sexo, peso, etc.

En condiciones fisiológicas, el sistema nigroestriado dopaminérgico opera de un modo tónico. La actividad de las neuronas dopaminérgicas es casi constante a una frecuencia de 4 Hz, excepto cuando es brevemente interrumpida por una salva fásica de actividad desencadenada por estímulos inesperados. La cantidad del neurotransmisor refleja la frecuencia de descarga neuronal y, por lo tanto, los receptores dopaminérgicos localizados en la sinapsis están expuestos a concentraciones estables de dopamina. Sin embargo, la mayoría de receptores dopaminérgicos están localizados fuera de la sinapsis y son estimulados por la dopamina que difunde desde la hendidura sináptica. Las concentraciones de dopamina se mantienen dentro de unos rangos muy estrechos. Pero todo este escenario cambia drásticamente en la EP. Si a esto se une el hecho que la manera de administrar la levodopa (vía oral y varias tomas al día) provoca subidas y bajadas en los niveles plasmáticos (y cerebrales) de levodopa y dopamina que no remedian la fisiología del sistema, la consecuencia es la aparición de las complicaciones a medio plazo. Todo esto se traduce en un cambio gradual en el patrón de respuesta a dosis de levodopa (Figura 9). En pacientes de novo con un

parkinsonismo de poca intensidad (UPDRS III entre 10 y 20), la respuesta a una dosis de levodopa es aparentemente más duradera que su vida media, lo que da lugar a una respuesta estable al tratamiento, sin aparentes fluctuaciones. Además, la latencia (tiempo que se tarda en obtener el máximo beneficio clínico) es larga. Esta ausencia de fluctuaciones es más aparente que real, puesto que si se analiza con detalle la respuesta pueden objetivarse fluctuaciones (*Nutt y cols, 2002*). Lo que sucede es que el paciente no las percibe porque sus síntomas son de intensidad muy moderada y la diferencia entre el off y el on (magnitud de la respuesta motora) no es muy marcada. Lo que sí sucede en estas fases es que el umbral para la aparición de discinesias no se sobrepasa. Se ha postulado que este patrón de respuesta se debe a que todavía existen suficientes terminales nigroestriados, lo que permite que la levodopa exógena se convierta en dopamina y que ésta sea tratada de un modo fisiológico. Es decir, se trataría de un fenómeno presináptico. Sin embargo, esto también ocurre con apomorfina, un agonista dopaminérgico que actúa de modo independiente al estado de la vertiente presináptica de la sinapsis.

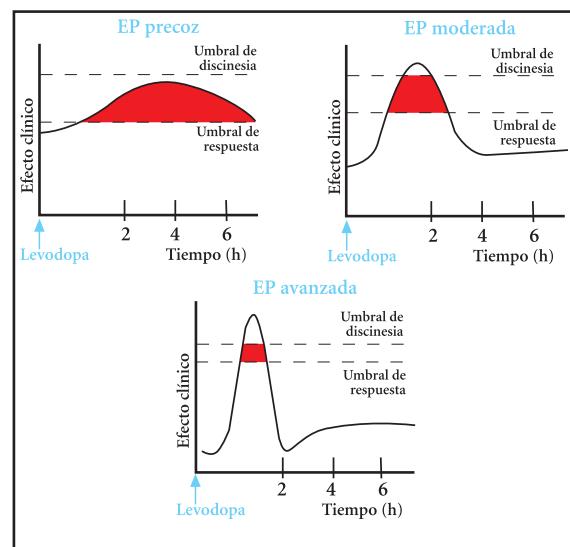


Figura 9. Cambios en el patrón de respuesta a una dosis de levodopa

Con el paso del tiempo, la respuesta a una dosis de levodopa cambia: se hace más corta, la latencia también se acorta y la magnitud aumenta. Ahora se hace más manifiesta una respuesta de corta duración (RCD) que al inicio va paralela a los niveles plasmáticos de levodopa. Los pacientes tienen un parkinsonismo basal más marcado (UPDRS III superior a 30-40) y perciben cuándo pasan de estar en on a estar en off e incluso pueden notar un empeoramiento

transitorio al inicio del efecto en presumible relación con la estimulación de los autorreceptores dopaminérgicos presinápticos que provocaría una disminución aguda y transitoria de la liberación de dopamina. Es decir, es muy probable que el incremento en la magnitud de la respuesta motora sea el principal determinante de la percepción de las fluctuaciones motoras y de la RCD. También influye el acortamiento de la latencia que hace que el cambio sea percibido de un modo brusco. Además, el umbral para las discinesias disminuye notablemente. Como ocurría en pacientes de novo, lo más probable es que este fenómeno tenga un origen presináptico y postsináptico, tal y como sugieren diversos estudios (Nutt y Holford, 1996; Linazasoro, 2007). Los primeros incluyen todo lo relacionado con la biodisponibilidad de la levodopa (vaciamiento gástrico, absorción intestinal, competencia con aminoácidos neutros de la dieta para ser absorbida a nivel intestinal y para pasar la barrera hematoencefálica, degradación periférica de levodopa por dopadecarboxilasa y catecol-O-metil transferasa, COMT) y su conversión en dopamina en la terminal nigroestriada. Un factor importante, pero muy raramente tomado en consideración, es el peso de los pacientes, ya que, a igual dosis de levodopa, su biodisponibilidad es mucho mayor en personas con menor peso corporal (Arabia y cols, 2002; Sharma y cols, 2006). Los factores farmacodinámicos hacen referencia a la interacción de la dopamina con los receptores dopaminérgicos estriatales (y, probablemente, extraestriatales, como los existentes a nivel palidal, nigrico, subtalámico o cortical). Las condiciones periféricas no se modifican a medida que progresa la EP y de hecho los niveles plasmáticos de levodopa no cambian durante el curso de la enfermedad. Sin embargo, la progresión de la EP condiciona una pérdida progresiva de terminales nigroestriados que obviamente altera la manipulación que se hace de la levodopa una vez llega al terminal nigroestriado y se convierte en dopamina. Esto puede provocar que cada vez menos levodopa sea tratada y convertida en dopamina fisiológicamente y que este paso ocurra de modo inadecuado en otras estructuras (neuronas serotoninérgicas, glía, etc.) (Melamed y cols, 1980; Carta y cols, 2008). Además, esta pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas provoca cambios en el estado de afinidad de los receptores que puede condicionar la duración y calidad de la respuesta motora. Existen otros factores todavía desconocidos: ¿sexo? (Zappia y cols, 2006), ¿genética?, que hacen que exista una variabilidad individual en el manejo intrasínaptico de la dopamina indepen-

diente del número de terminales nigroestriados. Es probable que estos factores tengan que ver con la actividad del transportador sináptico de dopamina o de ciertas enzimas encargadas de su catabolismo (COMT y monoaminoxidasa tipo B, MAO-B) (Linazasoro, 2005; Watanabe y cols, 2003; Wang y cols, 2004).

De modo simultáneo, el tratamiento pulsátil con levodopa provoca cambios a nivel del receptor dopaminérgico. Los receptores dopaminérgicos son estructuras proteicas localizadas en la membrana celular de las neuronas de proyección estriatales que contienen GABA como principal neurotransmisor (revisado en Ruiz Ortega y cols, 2004). Se han identificado mediante técnicas de biología molecular cinco subtipos de receptores que pueden agruparse en dos grandes familias: La familia D1 (compuesta por los D1 y D5) y la familia D2 (compuesta por los D2, D3 y D4). Todos ellos son receptores metabotrópicos, de acción lenta porque el efecto final depende de que los cambios provocados por su estimulación o inhibición se transmitan a nivel intracelular por sistemas de segundos mensajeros (quinasas y fosfatasa) que se ponen en marcha tras una primera acción sobre el AMPc, elemento básico de este tipo de receptores. Por este mismo motivo, puede dar lugar a cambios duraderos en la fisiología celular que se traducen en síntomas concretos. Los receptores más involucrados en la conducta motora son los D1 y los D2, aunque el papel de los D3 en el origen de las DIL ha sido subrayado por los resultados de un reciente estudio donde encontraron una relación lineal entre el número de estos receptores y la intensidad de las discinesias (tabla 7). Se ha considerado y popularizado un modelo de funcionamiento de los ganglios basales en el que los receptores D1 y D2 están localizados en diferentes poblaciones neuronales del estriado (ver más arriba). Se considera que es necesaria una acción sinérgica en ambos para obtener la mejor acción antiparkinsoniana consistente en una normalización de la conducta motora. El papel de ambos subtipos en el origen de las DIL no está del todo claro, pero no debe olvidarse que también existen receptores D1 y D2 en estructuras intraestriatales (vía corticoestriatal glutamatérgica) o extraestriatales (NST, etc.) y que otros subtipos pueden ser también importantes (caso de los receptores D3).

Tabla 7. Estado de los receptores dopaminérgicos en el parkinsonismo y DIL

	Parkinsonismo	DIL
RD1	Aumento	Variable
RD2	Aumento	Variable
RD3	Normal	¿Normal?

Datos obtenidos en primates MPTP y pacientes con EP y DIL mediante técnicas patológicas (expresión de RNA mensajero, binding, autorradiografía) y neuroimagen funcional (PET). Ver texto y bibliografía contenida en el mismo

La vida media del fármaco que se administra es crucial para el desarrollo de las DIL (Calon y cols, 2000; Brotchie, 1999; Jenner, 2000). Cualquier fármaco agonista dopaminérgico de vida media corta (y con suficiente potencia para inducir un efecto antiparkinsoniano) es capaz de inducir discinesias a los pocos días de comenzar el tratamiento en modelos animales de parkinsonismo. Y esto es independiente de que se trate de un agonista D1 puro, D2 puro o mixto. Por el contrario, cuando estos mismos fármacos se administran de modo continuo mediante bombas de infusión no se producen discinesias. Además, las DIL mejoran con infusiones (Nyholm y cols, 2005; Kanovsky y cols, 2002; Stocchi y cols, 2002). En este sentido, los nuevos conceptos sobre estimulación dopaminérgica continua (EDC) deben ser tomados en consideración. Así, se propugna que el elemento básico para conseguir una estimulación continua de los receptores dopaminérgicos es la ausencia de niveles bajos de dopamina en el terminal sináptico nigroestriatal. Parece una paradoja que las DIL puedan mejorar manteniendo niveles muy altos de levodopa en plasma o dopamina en estriado, ya que tradicionalmente se han considerado como una expresión de una situación de hiperestimulación dopaminérgica. Sin embargo, es más probable que las DIL no sean sólo la expresión de un problema cuantitativo (cantidad total de dopamina y de estimulación de receptores) sino cualitativo (modo en el que los receptores son estimulados).

La denervación y la exposición crónica de los receptores dopaminérgicos a un estímulo no fisiológico (administración pulsátil de levodopa) alteran la

estructura y la función de las neuronas gabaérgicas estriatales de mediano tamaño que son el origen de las vías directa e indirecta y que portan los receptores. Además, se alteran las vías de señalización intracelular. Así, los resultados de un estudio realizado en primates parkinsonizados por MPTP resaltan la importancia de las vías de señalización relacionadas con el receptor D1 (sobre todo la proteína DARP-32) y no de la densidad de receptores D1 en la aparición de las DIL (Aubert y cols, 2005). Los cambios en las vías de señalización intracelular afectan el estado de fosforilación de receptores glutamatérgicos también localizados en esas neuronas, lo cual modifica su eficiencia sináptica (Chase, 2004).

Los estudios de neuroimagen funcional dan una idea de la situación de la vertiente presináptica y post-sináptica de la vía nigroestriatal en pacientes con complicaciones motoras (ver De la Fuente, 2007; Linazasoro, 2007 y referencias ahí contenidas). La hipótesis de que las DIL se deben en gran medida a una hipersensibilidad o aumento de densidad de los receptores dopaminérgicos D2 localizados en el estriado es muy antigua. El número y la sensibilidad de los receptores D2 son máximos en fases iniciales de la EP y van desapareciendo con el tratamiento crónico con levodopa y/o agonistas y el curso de la enfermedad (Antonini y cols, 1997). Por el contrario, las DIL aparecen tras meses o años de tratamiento con levodopa. Recientes datos con PET y raclopride (trazador empleado para el estudio de los receptores D2) son contradictorios (Turjanski y cols, 1997; Kishore y cols, 1997; Linazasoro y cols 2004). El grupo de Vancouver ha desarrollado un método muy elegante para estudiar el manejo que se hace de la levodopa/dopamina en el terminal presináptico nigroestriado en pacientes con EP y diferentes situaciones clínicas (De la Fuente y cols, 2001, 2004 a y b, 2007; Kumar y cols, 2003; Sossi y cols, 2006). Se trata de un método que permite analizar la dinámica de la sinapsis. Para ello estudian los cambios en la captación de raclopride tras la administración de levodopa o amfetamina (la amfetamina provoca una inhibición de la recaptación de dopamina que al estar más tiempo en el terminal sináptico desplaza al raclopride del receptor D2, por el que tiene una gran afinidad). Estos autores postulan que la afectación presináptica podría ser suficiente para explicar la fisiopatología de las complicaciones motoras, tanto las fluctuaciones como las DIL, pudiendo llegar incluso a detectar a aquellos sujetos que van a desarrollar fluctuaciones tras pocos años de tratamiento. Desde su punto de vista, el manejo que la sinapsis hace de la dopamina es muy diferente en pacientes con y sin

complicaciones motoras. El recambio de dopamina es más alto en pacientes con fluctuaciones (ya lo era en condiciones basales, antes de que las sufrieran), en los que se alcanzan concentraciones sinápticas más elevadas y de más corta duración. Respecto a las DIL, estos autores sugieren que la respuesta de los receptores dopaminérgicos D2 presinápticos (auto receptores) parece estar disminuida en pacientes con DIL. Utilizando otro trazador como la dihidrotetrabenazina (mide la actividad del transportador vesicular de la dopamina, localizado en la vertiente presináptica de la vía nigroestriada), han observado que las discinesias pueden estar relacionadas con la presencia de cambios dramáticos en los niveles de ocupación de los receptores D2/D3 tras la administración de levodopa, que se corresponderían con aumentos relativos en las concentraciones sinápticas de dopamina, cuyos niveles estarían todavía por debajo de la normalidad (Kumar y cols, 2003). Esto explicaría por qué muchos pacientes con DIL todavía tienen un cierto grado de parkinsonismo, si bien esto es muy discutible, puesto que para aseverar esto concluyentemente, las DIL y el parkinsonismo deberían coexistir en el mismo segmento corporal, algo todavía no descrito ni observado en la práctica clínica diaria. También han visto que los pacientes jóvenes tienen cambios más intensos y bruscos en las concentraciones intrasinápticas de dopamina tras recibir una dosis de levodopa (Sossi y cols, 2006). Por el contrario, en un reciente estudio con DATscan realizado en pacientes con EP y discinesias intensas inducidas por dosis bajas de levodopa se ha comprobado que la presencia de DIL es independiente del grado de denervación (Linazasoro y cols, 2009). Además, existen otros muchos aspectos de las DIL que no podrían ser explicados con el modelo de disfunción presináptica (Linazasoro, 2007).

La estimulación pulsátil y no fisiológica de los receptores dopaminérgicos estriatales en un sistema nigroestriado afectado por la denervación y los cambios compensatorios provoca una serie de alteraciones a nivel de la síntesis de nuevas proteínas. Relacionar los genes que son inducidos por la administración de levodopa con la plasticidad sináptica y ésta a su vez con los cambios conductuales no es una tarea banal. Además, se puede presumir que este trabajo será muy costoso porque las posibles relaciones existentes habrá que buscarlas con complejas cascadas de eventos en el tiempo y en la topografía más que con aumentos o descensos en la expresión de uno o varios genes. Las nuevas tecnologías de análisis masivo de genes, proteómica y de neuroimagen serán de gran ayuda.

Estos cambios son muy tempranos y duraderos (incluso hay autores que los consideran irreversibles). Andersson y cols han estudiado el patrón temporal de los cambios en la inmunorreactividad del factor de transcripción delta FosB en ratas normales tratadas con cocaína y en ratas parkinsonizadas con 6-OHDA y tratadas con levodopa (Andersson y cols, 2003). A los pocos días se incrementaban los niveles de este gen y este incremento persistía mucho tiempo tras cesar la administración de cocaína y levodopa, respectivamente. La persistencia temporal era superior en el grupo de DIL.

Entre los principales cambios moleculares detectados destacan los debidos al incremento de la activación de la vía de transducción de los receptores D1, la activación del factor de transcripción, *AMP response element-binding protein* (CREB) y la expresión de factores de transcripción de la familia Fos y Jun, como deltaFosB (Moratalla, 2002; Chase, 2004; Graybiel, 2004). Estos genes inmediatos (sobre todo los que pertenecen a las familias Jun y Fos) regulan a su vez la expresión de genes que codifican los receptores glutamatérgicos NMDA, encefalina y dinorfina. Debido a su larga vida media y a su acumulación en el núcleo celular tras cada exposición, se cree que este factor de transcripción, junto con el incremento de la fosforilación de CREB, es crítico en el mantenimiento de la plasticidad estriatal. Estos cambios moleculares, además de ser muy duraderos, se reactivan inmediatamente tras un periodo de descanso de tratamiento. Todos estos cambios moleculares se traducen en cambios en la actividad sináptica y neuronal en diferentes núcleos de los ganglios basales. En última instancia, las complicaciones motoras (en especial las DIL) podrían verse como la expresión clínica de información neuronal que se procesa de un modo anómalo desde el estriado hasta las áreas corticales motoras y premotoras, pasando por las estructuras de salida de información de los ganglios basales que constituyen el complejo GPi/SNr, lo que provoca la aparición de fragmentos de movimiento anómalo. Es muy probable que las proyecciones descendentes desde estas estructuras a núcleos troncoencefálicos, como el núcleo pedunculopontino, también desempeñen un papel en su fisiopatología. Toda la secuencia de acontecimientos se resume en la figura 10, tomada de (Calon y cols, 2000).

1 · Neuromodulación y Trastornos del Movimiento

TERAPIAS NEUROMODULADORAS EN LA EP CON COMPLICACIONES INDUCIDAS POR EL TRATAMIENTO CRÓNICO CON LEVODOPA

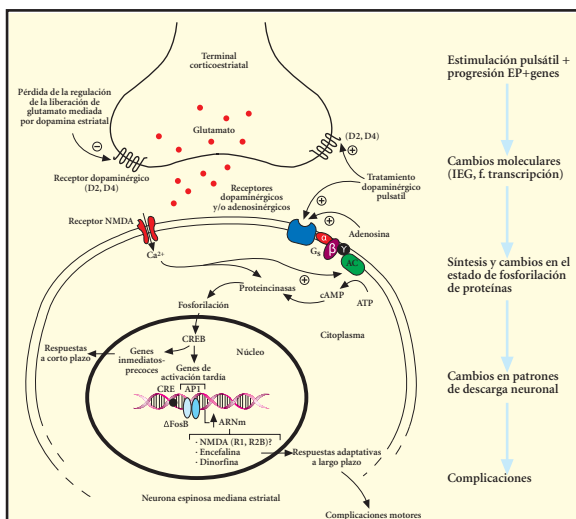


Figura 10. Secuencia de acontecimientos fisiopatológicos en las DIL

Otros neurotransmisores y neuromoduladores también pueden contribuir de modo más o menos relevante al origen de las DIL. Por eso, se ha investigado el papel de la neurotransmisión opioide utilizando el PET y la diprenorfina como marcador (Piccini y cols, 1997). Este trazador tiene igual afinidad por los receptores opioides mu, delta y kappa. Su captación es sensible a los niveles de opioides endógenos y por eso si las DIL se asocian con niveles incrementados de encefalina y dinorfina en los ganglios basales, el *binding* de diprenorfina debería estar reducido. Y esto es lo que se observó en un estudio en el que se comparó la captación de diprenorfina en personas con EP sin y con DIL. Confirmando las diferencias encontradas por otros métodos de estudio entre las DIL y la distonía (ver más arriba), la captación de diprenorfina en pacientes con distonía DYT1 fue normal. La transmisión serotoninérgica a nivel estriatal ha sido también implicada (Carta y cols, 2008).

8. TERAPIAS NEUROMODULADORAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON CON COMPLICACIONES INDUCIDAS POR EL TRATAMIENTO CRÓNICO CON LEVODOPA

Los conceptos sobre la fisiología de la vía nigroestriada indican que la mejor manera de conseguir un efecto clínico positivo (mejoría del parkinsonismo sin inducción de complicaciones motoras) es mediante una estimulación continua de los receptores dopaminérgicos, bien por fármacos, estrategias que produzcan una liberación continuada (y fisiológica) de dopamina, estrategias que cancelen los patrones neurofisiológicos anómalos o estra-

tegias que reviertan las anomalías descritas en la plasticidad neuronal. Además, cabe la posibilidad de que estas estrategias sean capaces de revertir los cambios funcionales que la progresión de la EP y el tratamiento pulsátil con levodopa han provocado en el cerebro de estas personas. Podría considerarse que todas estas estrategias están modulando la función de todo el sistema de conexiones internucleares que conforman la red neuronal en la que están inmersos los ganglios basales y que se encarga del control motor. Este apartado se centrará en cinco líneas de actuación:

- 1.- Estimulación dopaminérgica continua (EDC)
- 2.- Estimulación cerebral profunda (ECP)
- 3.- Implantes celulares
- 4.- Fármacos antiepilépticos
- 5.- Estimulación magnética transcraneal

Es interesante pensar que estas estrategias podrían estar consiguiendo un efecto neuromodulador a través de diferentes mecanismos (químico, eléctrico...) y actuando a diversos niveles (estriado, NST, corteza motora y premotora...) pero que al final ejercen su acción sobre un mecanismo común que es la plasticidad aberrante y las alteraciones moleculares que la sustentan (Figura 11).

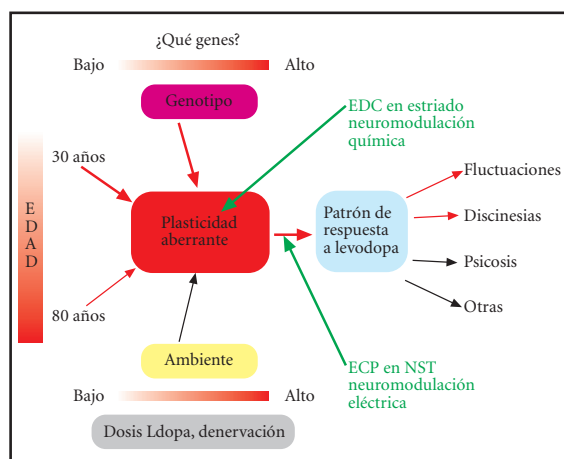


Figura 11. Neuromodulación química y eléctrica

A. Estimulación dopaminérgica continua (EDC)

Las estrategias capaces de estimular los receptores dopaminérgicos de un modo más continuo y fisiológico pueden ser capaces de mejorar el parkinsonismo con un menor riesgo de inducir complicaciones motoras que la levodopa. Hasta la fecha, los resultados de los cuatro estudios llevados a cabo con

agonistas dopaminérgicos siguiendo una metodología adecuada (estudios multicéntricos, prospectivos, randomizados, doble-ciego controlado con levodopa y de larga duración) demuestran que el riesgo de sufrir todo tipo de complicaciones motoras es significativamente menor si estos fármacos se utilizan en lugar de la levodopa desde el inicio (*Rascol y cols, 2000; Rinne y cols, 1998; PSG, 2000*). En líneas generales, el riesgo de sufrir DIL se reduce a expensas de un peor control del parkinsonismo y de una peor tolerancia. Esta aseveración puede ser matizada de varias maneras:

1.- Las discinesias casi nunca son tan severas como para alterar la calidad de vida de los pacientes. Hasta un 95% de los pacientes afectados refieren no tener ninguna interferencia funcional, social ni psicológica (*Marras y cols, 2004*).

2.- El control del parkinsonismo es peor en la sub-escala motora de la UPDRS pero no afecta a las actividades de la vida diaria (*Rascol y cols, 2000*) ni la calidad de vida (*PSG, 2000*).

3.- La frecuencia de complicaciones (sobre todo náuseas, edemas y efectos adversos psiquiátricos) es mayor en los pacientes tratados con agonistas pero la tasa de abandonos por efectos adversos no es diferente en ambos grupos de tratamiento.

4.- En los estudios a largo plazo (más de 7-8 años) lo único que se observa es un retraso en la aparición de las DIL (*Rascol y cols, 2005*).

Cuando ya aparecen las complicaciones motoras puede recurrirse a estrategias que intentan complementar a la levodopa y reducir la estimulación pulsátil de los receptores dopaminérgicos. Entre ellas destacan la optimización de la cinética periférica de levodopa, la adición de otros fármacos (inhibidores de la MAO-B o de la COMT, amantadina, agonistas, etc.). A pesar de todos estos avances y reportes puntuales, con el paso del tiempo muchos de estos pacientes necesitarán opciones más agresivas y definitivas, como la EDC con infusiones de fármacos (*Nyholm y cols, 2005; Kanovsky y cols, 2002; Stocchi y cols, 2002*).

El desarrollo futuro de la farmacogenética y farmacogenómica posibilitará los tratamientos a la carta de tal modo que puedan evitarse las complicaciones a largo plazo (*Linazasoro, 2005*). Por otra

parte, el desarrollo biotecnológico de nuevos sistemas de liberación de fármacos que garanticen una liberación inteligente (a demanda y donde haga falta) de moléculas necesarias para la EP aumentará las posibilidades de éxito de las estrategias de estimulación dopaminérgica continua (*Linazasoro, 2008*).

B. Estimulación cerebral profunda

Las técnicas de cirugía funcional resurgen como respuesta a una necesidad: muchos pacientes parkinsonianos sufren complicaciones no tratables con fármacos. Además, se conoce mucho más la fisiopatología del parkinsonismo (ver más arriba) y se han perfeccionado los aspectos técnicos. De entre todas las opciones, la estimulación subtalámica bilateral es la que ofrece mejores resultados. Mejoran todos los síntomas y signos de la EP (La UPDRS III mejora entre un 45 y un 60% como media) y las DIL en un 50% (*DBS study group, 2001; Deuschl y cols, 2006*). La eficacia de la estimulación subtalámica bilateral se mantiene con el tiempo, aunque se observa un empeoramiento a expensas de los síntomas axiales y de la bradicinesia, que es probablemente debida a la progresión de la enfermedad (*Krack y cols, 2003*). Algunos estudios comparativos entre estimulación palidial y subtalámica indican que ambas son igualmente eficaces, pero que la última permite reducir las dosis de levodopa, mientras que la primera no. Por otra parte, los efectos adversos neuropsicológicos parecen ser más frecuentes con la estimulación subtalámica, sobre todo los trastornos de la fluencia verbal y la apatía. Por los riesgos inherentes a la cirugía, conviene destacar que, al día de hoy, las opciones quirúrgicas deben reservarse para aquellos pacientes con síntomas resistentes a los fármacos y con una notable alteración de la calidad de vida. Además, deben excluirse pacientes mayores de 70 años con problemas generales graves, deterioro cognitivo o lesiones en la RNM (atrofia cerebral importante o lesiones vasculares múltiples). Tampoco conviene intervenir si predominan los síntomas resistentes a la levodopa (inestabilidad, disfagia, disartria, etc.), porque la cirugía mejora únicamente todos aquellos síntomas y signos que mejoran con la levodopa. Por ello es importante realizar un pormenorizado estudio de selección. Existe cierta controversia sobre el momento de la indicación quirúrgica. Algún estudio sugiere que cuanto antes se indique, los resultados son mejores (*Schupbach y cols, 2007*). Sin embargo, también es cierto que la eficacia de otros procedi-

1 · Neuromodulación y Trastornos del Movimiento

TERAPIAS NEUROMODULADORAS EN LA EP CON COMPLICACIONES INDUCIDAS POR EL TRATAMIENTO CRÓNICO CON LEVODOPA

mientos menos agresivos (apomorfina o duodopa) es comparable a la de la cirugía. En cualquier caso, cualquier procedimiento médico o quirúrgico, simple o complejo, funciona mejor cuanto más joven es el paciente y cuanto menos avanzada está la EP. Actualmente se está investigando la viabilidad de intervenir sobre otros núcleos cerebrales como el núcleo pedunculopontino (Plaha y Hill, 2005) o la corteza motora (Cilia y cols, 2007).

El mecanismo de acción de la ECP es complejo y no bien conocido (ver revisión en García y cols, 2006 y tabla 8). Los estudios anatomofuncionales muestran una reactivación de áreas premotoras y prefrontales tras la implantación de los estimuladores. Los estudios de función motora indican mejoras en el tiempo de movimiento y el tiempo de reacción y en la fuerza muscular. También mejoran las fluctuaciones motoras. Los estudios neuropsicológicos ponen de manifiesto que mejoran ciertas funciones ejecutivas mientras que empeora la fluencia verbal y la capacidad de adaptarse a nuevos contextos. Los estudios neurofisiológicos indican que disminuye la actividad neuronal en SNr y GPi, mientras que aumenta en GPe y núcleos motores del tálamo. De modo contradictorio, otros estudios sugieren que existe un aumento de actividad neuronal tanto en GPi como en GPe. Los estudios bioquímicos muestran un aumento en las concentraciones de glutámico y GABA en SNr y GP y de dopamina en estriado. No obstante, el DATscan no cambia tras una intervención. Los mecanismos que se han implicado son:

- a) Bloqueo por despolarización
- b) Neural jamming (interferencia con actividad anómala)
- c) Generación de potenciales de acción
- d) Estimulación de axones inhibitorios
- e) Liberación de neurotransmisores
- f) Cambios plásticos en circuitos (LTP, LTD)
- g) Modificación de patrones de frecuencia de sincronización

Tabla 8. Efectos y posibles mecanismos de acción de la ECP

TIPO DE EFECTO	
1. Nivel celular	Acción sobre excitabilidad de membrana
2. Nivel local	Inhibición neuronas STN Estimulación de proyecciones
3. Nivel network	Difusión local
MECANISMO	
1. Neurofisiología	Normalización patrones de descarga Normalización sincronización
2. Neuroquímica	Cambios en NT
3. Metabolismo	Normalización áreas motoras y premotoras

La ECP subtalámica se ha mostrado muy eficaz contra las DIL. A veces se ve una mejoría desde el momento de la cirugía pero lo más habitual es que transcurran varios meses hasta ver un resultado definitivo. El mecanismo de acción sobre las DIL no es bien conocido. Se han implicado varios mecanismos posibles como la abolición/normalización de patrones de descarga anómalos, la reducción de necesidades de levodopa, la afectación de fibras subtalámopalidales o la acción en la zona incerta. Sea como fuere, la ECP del NST induce una reversión de las alteraciones moleculares responsables de fluctuaciones y discinesias, lo cual puede considerarse como la base fisiopatológica de un efecto de neuromodulación. La tabla 8 resume todas estas cuestiones.

Por lo tanto, las técnicas de estimulación cerebral profunda producen una mejoría sintomática por cancelar estos patrones anómalos de sincronización y modular el funcionamiento de todo el sistema compuesto por los ganglios basales y sus conexiones corticales y con estructuras troncoencefálicas.

C. Implantes celulares

Los implantes celulares se realizan con el objetivo de reinervar el estriado y restaurar la conectividad sináptica. Por lo tanto, se supone que producirían una liberación continuada y sujeta al control fisiológico de dopamina. Los datos experimentales sugerían que

los implantes celulares podrían mejorar el parkinsonismo y las DIL e incluso revertir los mecanismos fisiopatológicos responsables. Lee y cols demostraron que el implante de sustancia negra fetal en ratas con parkinsonismo por 6-OHDA y con DIL producía una mejoría del parkinsonismo con una casi desaparición de las DIL acompañada de una normalización de la expresión del RNAm de preproencefalina, considerado como un marcador molecular de las DIL (Lee y cols, 2000). Resultados de pequeños estudios piloto en pacientes con EP corroboraban estos resultados experimentales. Sin embargo, en los dos estudios doble-ciego llevados a cabo en EEUU con implantes celulares de sustancia negra fetal en pacientes con EP avanzada se han observado discinesias. En el primero afectaron a un 15% de los pacientes incluidos (Freed y cols, 2001) y en el segundo llegaron a afectar a un 56% (Olanow y cols, 2003). En el estudio de Freed y cols las discinesias eran sobre todo distónicas y tenían preferencia por la región craneal. En un caso desaparecieron tras incrementar las dosis de levodopa y en dos casos se necesitó una estimulación palidal. Estas discinesias se denominaron *run-away dyskinesias*. En el estudio de Olanow las discinesias fueron muy diferentes. Aparecían en la situación de off basal (12 horas sin medicación) y tendían a mejorar e incluso desaparecer si la medicación antiparkinsoniana se suspendía durante más de 36 horas y, por ello, no pueden considerarse como las *run-away dyskinesias* sino *off-dyskinesias*. Su intensidad fue variable. Fenomenológicamente se asemejaban a las discinesias bifásicas, pues consisten en movimientos rítmicos estereotipados y alternantes de EE.II. Cuando se administraba levodopa, pasaban a convertirse en discinesias coreicas, tal y como sucede con las discinesias bifásicas. Su fisiopatología no es bien conocida. En un estudio con PET realizado con los pacientes del estudio de Freed y cols, Ma y cols compararon pacientes intervenidos con discinesias y sin discinesias (Ma y cols, 2002). Observaron que los que experimentaron discinesias eran más jóvenes, mejoraron más en la UPDRS y la captación de fluorodopa en el PET era también mayor, aunque no llegaba a valores normales. Todos estos datos hacen pensar que quizás las discinesias se deban a una situación de hipoestimulación dopaminérgica global asociado a un patrón anómalo de reinervación por una supervivencia irregular y no homogénea de las células implantadas (en algunos estudios necrópsicos se apreció una reacción inmunológica con microglía activa y macrófagos en torno a algunas áreas implantadas). Un aspecto interesante que se ha constatado en los estudios PET es que la reinervación del estriado

ventral era menor en los casos que sufrieron discinesias, lo que sugiere que el patrón de reinervación tras el implante es crucial para obtener el mejor resultado clínico, libre de discinesias.

Aunque no se habían observado en los pequeños estudios abiertos realizados con anterioridad, los investigadores suecos revisaron su casuística y reportaron algún caso aislado de discinesias poco intensas (Hagell y cols, 2002). Esta discrepancia enfatiza la posibilidad de que las diferencias metodológicas (selección de pacientes, manipulación del tejido fetal a implantar, técnica de implante, inmunosupresión, etc.) jueguen un papel clave. En cualquier caso, parece que este tipo de discinesias aparecen en sujetos jóvenes con una EP de intensidad más moderada y con mayor mejoría clínica y en la neuroimagen funcional. Esto hace pensar que estos pacientes tienen un mayor grado de plasticidad neuronal que provoca un fenómeno de reinervación aberrante que resulta en discinesias, tal y como se sugiere en el apartado de etiopatogenia. Estos resultados sugieren que debe incrementarse la eficiencia de los implantes, implantando células que reestablezcan la conectividad sináptica estriatal de un modo fisiológico y homogéneo. Para ello es necesario que sobreviva durante largo tiempo un número suficiente de células para lo cual se requieren fuentes celulares alternativas y estrategias combinadas (células más moléculas que incrementen la viabilidad celular).

D. Fármacos antiepilépticos

Los fármacos antiepilépticos (FAES) ejercen diversas acciones sobre el control motor por actuar modificando la actividad de sistemas de neurotransmisores. Esta influencia puede ser directa o indirecta y en la mayoría de los casos intervienen el ácido glutámico o el GABA. En la epilepsia hay una hiperexcitabilidad neuronal y por esta razón las estrategias farmacológicas se orientan a disminuirla, bien incrementando el tono gabaérgico (inhibitorio), bien disminuyendo el glutamatérgico (excitatorio). Por otra parte, los FAES actúan también sobre los canales iónicos, ejerciendo una acción más difusa sobre la actividad sináptica. Por último, en la epilepsia tiene lugar una hipsincronización de la descarga de ciertos grupos neuronales que es cancelada por los fármacos. Es probable que este mecanismo explique la eficacia de algunos FAES contra el temblor.

Desde hace muchos años se conoce que los FAES son útiles en los trastornos del movimiento. Clonazepam es un fármaco de primera elección en muchas

situaciones urgentes causadas por enfermedades que cursan con trastornos del movimiento (disonía aguda, tormenta distónica, discinesias por levodopa, acatisia, etc.). En estas circunstancias su eficacia podría deberse a su acción sedante. Los FAES son también excelentes fármacos antimioclónicos y una buena opción en pacientes con tics, corea (Zesiewicz y cols, 2006) o discinesia tardía (Konitsiotis y cols, 2006). De hecho, se vienen utilizando en disonía desde hace años aunque no exista mucha evidencia científica (Linazasoro, 2001; Sullivan y cols, 2005; Tarsy y cols, 2006; Hering y cols, 2007; Papapetropoulos y cols, 2007). Por su parte, primidona es eficaz en el temblor esencial con un nivel de evidencia de tipo I que le convierte en la primera elección junto al propranolol.

Los trastornos del movimiento se cuentan entre los efectos adversos de algunos FAES (Zadikoff y cols, 2007). El ácido valproico multiplica por cinco el riesgo de sufrir parkinsonismo (Ristic y cols, 2006; Masmoudi K y cols, 2006) y el temblor postural es uno de sus efectos adversos más frecuentes. En raras ocasiones puede provocar disonía subaguda con afectación de musculatura de tronco (síndrome de Pisa) (Salazar y cols, 2008). La gabapentina puede provocar coreoatetosis y disonía (Palomeras y cols, 2000; Zesiewicz y cols 2008). Lamotrigina puede provocar corea (Zesiewicz y cols, 2006). Por último, se ha descrito algún caso de parkinsonismo en pacientes tratados con levetiracetam por corea de Huntington (Zesiewicz y cols, 2005).

A la hora de analizar estas casuísticas debe tenerse presente que a veces son casos puntuales y que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos sufren síntomas severos y refractarios a otras terapias y están tomando más de un fármaco.

Se han ensayado diversos FAES en diferentes situaciones propias de la EP, sobre todo en pacientes con complicaciones motoras refractarias a otras terapias farmacológicas (Bermejo y cols, 2008). Algunos, como lamotrigina, fracasaron a pesar de su mecanismo de acción reduciendo el tono glutamatérgico (Zipp y cols, 1995; Shimotoh y cols 1997). Etosuximida y gaminivilGABA se utilizaron hace más de 20 años sin gran eficacia (Turjanski y Lees, 1992; Pourcher y cols, 1992). Se ha reportado que gabapentina puede producir leves mejorías en la situación clínica de pacientes con fluctuaciones de la movilidad y discinesias (Olson y cols, 1997; Chaná y cols, 1997; Van Blercom y cols, 2004). Su mecanismo de acción podría ser el incremento del tono gabaérgico a nivel de la vía pá-

lido-subtalámica con la consiguiente reducción de la actividad neuronal a nivel del NST. El GABA es el neurotransmisor presente en las vías estriado-palidales directa e indirecta cuyo desequilibrio se cree está en el origen de las DIL. Es un neurotransmisor inhibitorio. Existen numerosas neuronas gabaérgicas y receptores GABA_A y GABA_B distribuidos por todo el SNC. De hecho, también se han descrito casos de discinesias inducidas por gabapentina en pacientes con EP (Raju y cols, 2007; Erol y cols, 2009). El fármaco estudiado con metodología más rigurosa es zonisamida. Tras la observación casual de que zonisamida mejoró el parkinsonismo en un paciente epiléptico con EP (Murata y cols, 2001), se llevó a cabo un estudio doble ciego controlado con placebo en 347 pacientes que recibieron 3 dosis diferentes del fármaco (Murata y cols, 2007). Se observó que las dosis de 50 y 100 mg/d redujeron significativamente el tiempo diario en off. Las discinesias mejoraron en algunos pacientes con la dosis de 50 mg/d pero no con la dosis de 100 mg/d. Un 30% de los pacientes tratados con estas dosis experimentaron somnolencia. Este FAE tiene un mecanismo de acción complejo con acciones sobre el sistema glutamatérgico y dopaminérgico que podrían explicar los resultados. Otros estudios con diseño menos riguroso apuntan en la misma dirección (Bermejo, 2007).

Otro FAE utilizado en la EP es levetiracetam (Zesiewicz y cols, 2005; Tousei y cols, 2005; Lyons y Pahwa, 2006). Este fármaco con acción sobre el sistema gabaérgico mostró que era capaz de mejorar las DIL, pero a expensas de importantes efectos adversos que provocaron el abandono del estudio de un 56% de los pacientes incluidos. La dosis media utilizada en este estudio abierto fue de 630 mg/d. Topiramato está comenzando a ser empleado en pacientes con EP y trastornos del control de impulsos (Bermejo, 2008), tras haber mostrado efectos antidiscinéticos en modelos animales de parkinsonismo (Silverdale y cols, 2005). Hasta la fecha no hay resultados concluyentes. La marcada eficacia de clonazepam en trastorno del sueño en fase REM es bien conocida y lo convierte en el fármaco de primera elección en esta situación concreta, que puede afectar a más del 30% de pacientes con EP.

Existen una serie de cuestiones abiertas sobre la acción de los FAES sobre el control motor y su potencial acción neuromoduladora. Entre ellas destacan la posibilidad de que se impliquen varios y diferentes mecanismos de acción actuando sobre diferentes topografías. Por ejemplo, es bien conocido que la esti-

mulación palidal puede eliminar las discinesias inducidas por levodopa o empeorar el parkinsonismo en función de que se activen los contactos más ventrales o los más dorsales del electrodo. La distribución de la inervación gabaérgica y glutamatérgica es tan ubicua en el cerebro que es posible que un mismo fármaco ejerza una acción determinada y la opuesta en función del área cerebral sobre la que actúe.

E. Estimulación magnética transcraneal

En los últimos años se han descrito las posibilidades terapéuticas de las técnicas de estimulación transcraneal (*Hemlich y cols, 2006; Elahi y cols, 2009; Wu y cols, 2008*). Se trata de procedimientos menos agresivos que la estimulación cerebral profunda porque estimulan áreas corticales superficiales y no requieren cirugía. Su seguridad parece clara (las crisis epilépticas constituyen la principal preocupación) incluso con frecuencias de estimulación muy altas. El efecto neuromodulador depende de varios factores (área estimulada, frecuencia, intensidad, duración, número de sesiones...). (*Wu y cols, 2008*). Así, la eficacia de la EMTr depende de si la estimulación se centra en la corteza premotora, el área motora suplementaria (*Hamada y cols, 2008*), la corteza motora (*Khedr y cols, 2006*) o la corteza dorsolateral prefrontal (*Del Olmo y cols, 2007; Sedlackova y cols, 2009*). Una revisión sistemática de todas las publicaciones realizadas indica que la EMTr a alta frecuencia provoca una mejoría clínica moderada y transitoria superior a placebo, pero que existen varios problemas metodológicos como la estandarización del protocolo de EMTr y la eliminación definitiva del potencial efecto placebo (*Elahi y cols, 2009; Kim y cols 2009*). La eficacia de la EMTr a baja frecuencia es menos evidente. El mecanismo de acción podría ser múltiple, desde la normalización de la excitabilidad cortical (*Baümer y cols, 2009*), el reequilibrio de la actividad neuronal en redes neurales involucradas en el control de la función motora hasta la inducción de liberación de dopamina en el estriado (*Strafella y cols 2003, Kim y cols, 2009*).

La estimulación repetitiva a baja frecuencia sobre el área motora suplementaria puede reducir las discinesias inducidas por levodopa en la enfermedad de Parkinson, pero tan sólo por un breve periodo de tiempo (*Filipovic y cols, 2009*). En un estudio piloto en el que se aplicaron diez sesiones diarias sobre la corteza motora se produjo una reducción de las discinesias de pico de dosis que persistía el día después de

la sesión. En este estudio se evaluó el efecto de la estimulación a baja frecuencia de la corteza motora sobre las discinesias en un diseño controlado con placebo. En cuatro días consecutivos se aplicó estimulación transcraneal magnética real o *sham* (placebo) sobre la corteza motora a 10 pacientes con EP y DIL. Se observó una modesta mejoría del aspecto distónico de las discinesias de pico de dosis que persistió durante tres días. Estos resultados deberían ampliarse en estudios posteriores con la finalidad de un potencial uso terapéutico de esta técnica. La estimulación magnética del cerebelo también produjo una mejoría transitoria de las DIL a un grupo de pacientes mediante una modulación de los circuitos cerebelotálamo-corticales ya que se indujeron cambios en la excitabilidad del córtex motor (*Koch G y cols, 2008*).

Finalmente, se han publicado estudios puntuales sobre el efecto de diferentes técnicas de EMTr (alta y baja frecuencia, estimulación inhibitoria o excitatoria) sobre diferentes áreas cerebrales y su eficacia (variable pero muy modesta en la mayoría de casos) contra la depresión (*Boggio y cols, 2005; Hemlich y cols, 2006*), trastornos cognitivos (*Boggio y cols, 2006; Hemlich y cols, 2006; Sedlackova y cols, 2009*), alteraciones de la voz (*Dias y cols, 2006*), alteraciones del sueño (*Van Dijk y cols, 2009*) y trastornos esfinterianos (*Brusa y cols, 2009*) en la EP.

9. NEUROMODULACIÓN Y TEMBLOR

La definición más simple del temblor es la de “una oscilación rítmica de una parte del cuerpo” (*Linazasoro, 2002*). Su naturaleza estereotipada y rítmica, no observada en otras discinesias, hace que pocas veces se planteen dificultades diagnósticas. El temblor puede ser la consecuencia de una exageración de mecanismos fisiológicos normales, constituir el único síntoma de enfermedad o ser parte de la sintomatología de un gran número de procesos patológicos de mayor o menor gravedad. Es la discinesia más frecuente (*Louis y cols, 1998*).

La clasificación del temblor dependiendo de la situación motriz en la que aparece es la más útil y aceptada porque permite establecer correlaciones clínico-diagnósticas:

1. Temblor de reposo: aparece en situación de inactividad (manos sobre el regazo). Es típico de la enfermedad de Parkinson (EP) y de otros síndromes parkinsonianos.

2. Temblor de actitud o postural: se pone de manifiesto durante el mantenimiento de una postura anti-gravitatoria (manos extendidas). El temblor esencial (TE) es su ejemplo más característico.

3. Temblor cinético: se pone de manifiesto durante la realización de un movimiento dirigido a un objetivo (prueba dedo-nariz). Obedece a lesiones cerebelosas o de las conexiones cerebelo-talámicas de cualquier etiología.

El TE es el trastorno del movimiento más frecuente (Louis y cols, 1998). Su prevalencia se estima en 1% de la población general, aumentando al 4% al considerar sólo los mayores de 40 años. El número de afectados es aún mayor porque muchos casos leves no solicitan ayuda médica. A pesar de su elevada prevalencia, frecuentemente es mal diagnosticado. No existen pruebas complementarias que sirvan de ayuda y el diagnóstico es eminentemente clínico basándose en una serie de criterios. Los criterios diagnósticos actuales (Bain y cols, 2000) son muy operativos (tabla 9).

Tabla 9. Criterios diagnósticos de TE

1. Criterios principales
a) Temblor de acción bilateral de manos y ante brazos (sin temblor de reposo)
b) Ausencia de otros signos neurológicos, salvo fenómeno de rueda dentada
c) Puede haber temblor cefálico aislado sin postura anormal
2. Criterios secundarios
a) Larga duración (superior a 3 años)
b) Historia familiar de temblor
c) Respuesta beneficiosa al alcohol
3. Síntomas y signos de alerta (<i>Red flags</i> que deben hacer pensar en otras entidades): Temblor unilateral, temblor focal, temblor de pierna, trastorno de la marcha, rigidez, bradicinesia, temblor de reposo, inicio súbito, toma de sustancias tremorígenas, temblor cefálico con postura anómala

La causa del TE es desconocida. Se encuentra una historia familiar positiva en un 50% de casos, con un patrón autosómico dominante y penetrancia variable (Deng y cols, 2007). En un estudio de temblor

esencial hereditario, se ha encontrado, mediante análisis de segregación, que la penetrancia es casi completa a la edad de 65 años, con igual proporción de hombres y mujeres afectados (Bain y cols, 1994). Un 50% de casos respondían al alcohol. Se han identificado tres loci genéticos diferentes, en el brazo corto del cromosoma 2 (Higgins y cols, 1998), en el 3q13 (Gulcher y cols, 1997) y en el 6 (Shatunov y cols, 2006) en varias familias. No existe relación genética con la EP ni con la distonía, aunque a veces coincidan en un mismo paciente.

El TE tiene preferencia por afectar a las manos, pero pueden estar afectadas otras partes del cuerpo (cabeza, barbilla, piernas, cuerdas vocales, etc.). En ocasiones sólo afecta a la cabeza, la barbilla o la voz, sin que exista temblor en las manos. La presencia de temblor cefálico es de particular importancia para el diagnóstico diferencial con la EP, en la que éste no suele aparecer. Recientemente se ha constatado la existencia de síntomas y signos más o menos intensos de afectación cerebelosa, en la mayoría de casos con temblor postural (sea esencial o no). Entre ellos destacan la inestabilidad postural con ataxia de la marcha y la dismetría. También se ha observado una mayor incidencia de demencia en pacientes que comienzan con temblor esencial por encima de los 70 años (Benito y cols, 2006). Su curso clínico es variable, pudiendo mantenerse estable o ser lentamente progresivo. Puede aumentar en diversas situaciones y exacerbarse con determinados fármacos (litio, anfetaminas, valproico, broncodilatadores, etc.). Aunque tradicionalmente se ha considerado una entidad benigna, puede empeorar dramáticamente la calidad de vida, ya que dificulta la realización de actos motores de gran trascendencia social (comer, beber, escribir, etc.).

Existen una serie de cuadros clínicos que cursan con temblor y que se consideran variantes del TE. Entre ellos destacan el temblor primario de la escritura, el temblor mandibular hereditario o gnatoespasma hereditario y el temblor ortostático. Esta última entidad merece un comentario especial. Es un temblor de frecuencia muy rápida (16 Hz) que afecta a tronco y extremidades inferiores únicamente en el ortostatismo. Las principales quejas del paciente suelen ser la imposibilidad de permanecer quieto en pie y la sensación de inestabilidad. En un 90% de los casos hay un temblor postural en manos. Existen controversias sobre su relación con el TE: ningún paciente con temblor esencial hereditario te-

nía temblor ortostático; sin embargo en estudios de PET se ha demostrado que en este tipo de temblor ocurre la misma hiperactividad de los hemisferios cerebelosos que en los casos con temblor postural de las manos. No suele mejorar con propranolol. El clonazepam y el fenobarbital son los fármacos más eficaces, habiéndose descrito algún caso que mejoró con valproico. La experiencia con gabapentina, aunque inicial y muy limitada en cuanto al número de pacientes, es muy positiva, siendo éste un fármaco a tener en cuenta como primera elección por su buena tolerancia.

10. FISIOPATOLOGÍA DEL TEMBLOR

La fisiopatología del temblor sigue sin ser del todo conocida (Elble, 2000). Los recientes datos de PET indican que los hemisferios cerebelosos, los núcleos olivares inferiores y la vía dentato-talámica son las principales estructuras involucradas en el origen del temblor (Elble, 2000). Las neuronas de la mayoría de estas estructuras tienen la capacidad de generar actividad oscilatoria y rítmica. Esta idea viene avalada por datos tales como que la lesión o estimulación crónica del núcleo ventral intermedio del tálamo es eficaz en el alivio del temblor y que el efecto antitremórico del alcohol y de la estimulación talámica está mediado por una normalización de la actividad neuronal a nivel de los hemisferios cerebelosos. La presencia de signos y síntomas de afectación cerebelosa apoya esta idea. Un aspecto fisiopatológico interesante es que mediante estudios de coherencia (determinar la existencia de sincronía entre la actividad en el EMG y en determinadas áreas cerebrales), se ha observado que existen varios osciladores en un mismo paciente dependiendo de la topografía del temblor; es decir, el temblor de manos puede deberse a la actividad neuronal oscilatoria en una determinada porción de un núcleo y el de barbilla o piernas puede relacionarse con la actividad a otro nivel dentro del mismo núcleo. Todos estos hallazgos hacen pensar que el oscilador central puede ser clave en el origen del temblor y que las estructuras periféricas pueden simplemente modificar alguna de sus características clínicas. Se han descrito alteraciones neuroquímicas de los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, gabaérgico, noradrenérgico y, sobre todo, del sistema adrenérgico. Los datos patológicos indican una afectación patológica extensa del cerebelo con pérdida neuronal, neuronas en torpedo y cuerpos de Lewy (Louis y cols, 2007). Estas descripciones,

unidas al más amplio espectro clínico (con inestabilidad y demencia) hacen pensar que el TE sea una enfermedad neurodegenerativa con especial predilección por el cerebelo.

11. TERAPIA DEL TEMBLOR

La decisión de instaurar o no un tratamiento, que será de por vida y no exento de efectos secundarios, depende de la incapacidad funcional que el temblor produzca al paciente. Por ello, muchas veces está justificado el nihilismo terapéutico y es suficiente con una explicación al paciente de que su temblor no obedece a ninguna enfermedad grave. Así mismo, se deben considerar todas las causas, situaciones y fármacos que pueden provocar o agravar su temblor y tratar de evitarlos en lo posible.

Cuando el temblor aparece o se exagera en determinadas circunstancias, tales como eventos sociales estresantes, se puede recomendar al paciente que horas antes tome una benzodiazepina, como alprazolam (0,25-1 mg) (Huber y Paulson, 1988). Esta táctica es útil, porque de este modo se evita la toma de medicación continuada en un paciente, que salvo en esas situaciones, no precisa tratamiento y porque se evita la tendencia de muchos de ellos a “tomar una copa”, conocedores del efecto beneficioso que el alcohol puede ejercer sobre su temblor y que puede acarrear consecuencias nefastas a largo plazo.

El número de fármacos que se ha ensayado en el tratamiento del TE es enorme (Linazasoro, 2004; Koller y cols, 2000; Lyons y Pahwa, 2008; Zesiewicz y cols, 2005). La eficacia de la mayoría de ellos es más que dudosa, ya que se basa en observaciones aisladas o en estudios de metodología inadecuada. Un reciente metaanálisis publicado por la Academia Americana de Neurología ha servido para ordenar este aspecto (Zesiewicz y cols, 2005) (Tabla 10). De todos los fármacos empleados, tan sólo los betabloqueantes y la primidona alcanzan un nivel de evidencia científica tipo A.

Tabla 10. Tratamiento del TE: Medicina basada en la evidencia

<p>Eficaces: Nivel A Primidona, propranolol estándar, propranolol retard Nivel A</p> <p>Probablemente eficaces: Nivel B Alprazolam, atenolol, gabapentina en monoterapia Sotalol, topiramato Nivel B</p> <p>Posiblemente eficaces: Nivel C Toxina botulínica, clonazepam, clozapina, nalodol, nimodipino Nivel C</p> <p>Fármacos no eficaces: Trazodona (Nivel A) Acetazolamida, isoniacida, pindolol (Nivel B) Nifedipino, verapamilo, mirtazapina (Nivel C)</p> <p>Fármacos con evidencia insuficiente: Amantadina, olanzapina, gabapentina en terapia añadida, fenobarbital, quetiapina, nicardipino, clonidina, teofilina, L-triptófano-piridoxina, metoprolol</p>

Los betabloqueantes son los fármacos de primera elección. De entre ellos ninguno es más eficaz que el propranolol, cuyo mecanismo de acción se desconoce, habiéndose propuesto que su acción beneficiosa se debe al bloqueo de los receptores beta-2 periféricos, aunque no puede descartarse una acción central o sobre los receptores beta-1. La respuesta clínica al propranolol es variable. El temblor de manos suele mejorar, siendo más rebeldes el temblor cefálico y de voz. La dosis debe ser individualizada, ya que la eficacia no es dosis dependiente. Habitualmente el margen terapéutico varía entre 120-320 mg/día en dosis repartidas o en una sola dosis con el preparado de acción retardada, preferido por los pacientes. Los betabloqueantes están contraindicados en pacientes con bronconeumopatías crónicas, diabetes, insuficiencia cardíaca y arteriopatías periféricas. Otros efectos secundarios, muy a tener en cuenta sobre todo en pacientes ancianos, son la depresión y la fatiga, además de cuadros de hipotensión y trastornos de ritmo cardíaco. La eficacia del propranolol parece mantenerse con el paso del tiempo, aunque no existen estudios.

La primidona ha demostrado tener una eficacia similar a la del propranolol. Como los betabloqueantes, la dosis debe ser individualizada, utilizándose habitualmente entre 50-250 mg/día, bien fraccionada o

en monodosis nocturna. Su mecanismo de acción es desconocido, pero se asume que actúa a nivel central. Alrededor del 20% de pacientes puede sufrir una reacción idiosincrática con la primera toma, aun cuando se trata de una dosis mínima. Esta reacción consiste en mareos, cefalea, ataxia y vómitos y su duración oscila entre 24-72 horas. No debe ser razón para suspender el fármaco, a menos que sea muy intensa. Con la dosis de mantenimiento los efectos colaterales no son tan frecuentes, aunque puede existir una cierta somnolencia.

Aquellos casos graves que no respondan a uno u otro fármaco de forma aislada podrían beneficiarse del uso combinado de ambos, ya que su efecto parece ser aditivo.

Se han utilizado otros fármacos en el TE (*Linazasoro, 2004; Koller y cols, 2000; Lyons y Pahwa, 2008; Zesiewicz y cols, 2005*). Las benzodiazepinas pueden ser útiles meramente por su acción sedante, aunque también actúan sobre el sistema GABA. El clonazepam se ha utilizado con frecuencia en el TE por su eficacia en algunos casos de *task specific tremor*. Sin embargo, no demostró ser útil en un estudio doble ciego. Además, la sedación y la inestabilidad ocurren con mucha frecuencia y limitan su empleo. Por el contrario, el alprazolam se ha mostrado eficaz en un estudio doble ciego con 24 pacientes. Un 50% de los casos mejoraron de modo sustancial. También pueden ser eficaces en algunos casos la metazolamida (200 mg/d), el nicardipino (1 mg/kg/d) y la flunarizina, la clozapina, la olanzapina y la mirtazapina.

Las estrategias terapéuticas que podrían ejercer su efecto contra el temblor por una acción neuromoduladora son los FAES y la estimulación cerebral profunda talámica.

A. Utilidad de los FAES en el temblor

Diferentes FAES han mostrado ejercer una acción antitremórica en grado variable. El mecanismo de acción no es del todo conocido. Podrían actuar evitando o cancelando la sincronización neuronal en frecuencias tremorígenas. Debe destacarse que algunos FAES son capaces de inducir temblor, como el valproico; que el topiramato, con eficacia contrastada en el temblor, puede provocar nerviosismo y temblor (*Oulis y cols, 2008; Alonso y Jiménez, 2006*); o que la tiagabina puede mejorar o empeorar el temblor (*Ze-*

siewicz y cols, 2007). También debe tenerse en cuenta que muchas veces se usan combinados con otros fármacos y que algunos ejercen una acción sedante que podría influir en la expresión del temblor. Por último, los estudios se han llevado a cabo en pacientes con diferentes tipos de temblor (cefálico, en EM, parkinsoniano, esencial, etc). Además de la primidona y el clonazepam, que se utilizan desde hace muchos años, los fármacos que han recibido una mayor atención en los últimos años son gabapentina, topiramato, levetiracetam y zonisamida.

El GABA ha sido implicado en la fisiopatología del temblor. La experiencia con gabapentina es bastante contradictoria. Varios estudios abiertos han mostrado la potencial utilidad de este fármaco, cuyo mecanismo de acción no es del todo conocido (incrementa los niveles de GABA pero también actúa sobre el ácido glutámico). A dosis de 1.200 mg/d mostró una eficacia similar a la del propranolol (120 mg/d) en términos clínicos y acelerométricos cuando ambos fármacos fueron comparados de manera ciega (*Gironell y cols, 1999*). Sin embargo, estos resultados han podido confirmarse sólo parcialmente en un estudio doble ciego, cruzado y controlado con placebo en el que se incluyeron 25 pacientes (*Pahwa y cols, 1998*). En este estudio se objetivó una mejoría en las evaluaciones clínicas (incluyendo las actividades de la vida diaria) pero no en la acelerometría. Los resultados eran independientes de las dosis (1.800 o 3.600 mg/d). Otro estudio mostró ineficacia del fármaco (*Ondo y cols, 2000*). Gabapentina es muy útil en el temblor ortostático (*Evidente y cols, 1998; Onofrij y cols, 1998; Rodrigues y cols, 2005*) y puede serlo en el temblor de voz (*Padilla y cols, 2000*).

Topiramato ha demostrado su utilidad en estudios doble ciego controlados con placebo en pacientes con diversos tipos de temblor refractario a otras terapias tras haber mostrado eficacia en estudios menos rigurosos (*Gatto y cols, 2003; Bermejo, 2007; Zesiewicz, 2007; Kobylecki y cols, 2008; Connor, 2002; Frina y Grünewald, 2006; Ondo y cols, 2006*). Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de su eficacia (*Connor y cols, 2008*). Se han descrito dos casos de psicosis (*Zesiewicz y cols, 2006*). Levetiracetam ha sido empleado en el temblor provocado por esclerosis múltiple (*Striano y cols, 2006; Feys y cols, 2009*), en el temblor de Holmes (*Ferlazzo y cols, 2008; Striano y cols, 2007*), en TE (*Handforth y Martín, 2004; Ondo y cols, 2004; Bushara y cols, 2005; Sulli-*

van y cols, 2005; Sanz y cols, 2007). En algún estudio se ha mostrado ineficaz (*Elble y cols, 2007*). Tiagabina ha mostrado resultados contradictorios (*Gironell y cols, 2008; Zesiewicz y cols, 2008*). Pregabalina se ha evaluado en un estudio doble ciego con mejora de los tests neurofisiológicos (*Zesiewicz y cols, 2007*) tras haber mostrado eficacia en un estudio piloto (*Zesiewicz y cols, 2007*). Zonisamida se ha evaluado en el temblor cefálico (*Song y cols, 2008*), en el TE refractario (*Morita y cols, 2005; Bermejo y cols, 2008*) y en temblor parkinsoniano (*Bermejo, 2007*). En un estudio doble ciego controlado con placebo, zonisamida se mostró ineficaz aunque mejoró algo la acelerometría. Se observaron algunos efectos adversos molestos (fatiga, cefalea y parestesias). También se ha descrito un caso de manía en un paciente (*Sullivan y cols, 2006*).

Como ya se mencionó en el caso de la EP, a la hora de analizar estas casuísticas debe tenerse presente que a veces son casos puntuales y que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos sufren síntomas severos y refractarios a otras terapias y están tomando más de un fármaco. En la revisión sistemática realizada por la Academia Americana de Neurología, los FAES son considerados del siguiente modo: Nivel de evidencia A para primidona, nivel B para gabapentina y topiramato y nivel C para clonazepam. No incluye a zonisamida, pregabalina, tiagabina ni levitiracetam.

B. Estimulación cerebral profunda

Todos los procesos que cursan con temblor se caracterizan por la existencia de una actividad oscilatoria y sincrónica con el temblor a nivel del núcleo ventral intermedio (Vim) del tálamo (*Elble, 2000*). Por esta razón, el Vim es la diana de elección para cualquier procedimiento quirúrgico contra cualquier tipo de temblor, aunque la cirugía sobre el núcleo subtalámico ha mostrado ser muy eficaz (tanto como la cirugía talámica) en el temblor parkinsoniano. El mecanismo de acción de la estimulación cerebral profunda se ha analizado más arriba.

De todos los resultados acumulados en los últimos treinta años puede concluirse que:

1. La cirugía talámica sobre el Vim es eficaz en el alivio del temblor de la EP y del TE.

Se han descrito mejorías de entre un 60-90% en temblor de manos con datos variables sobre temblor cefálico y de voz (Sydow y cols, 2003; Kumar y cols, 2003). Esta mejoría se ha constatado con evaluaciones doble-ciego en algún estudio (Rehncrona y cols, 2003).

2. La eficacia es persistente, con duraciones superiores a los 10 años (Sydow y cols, 2003; Kumar y cols, 2003).

3. La repercusión funcional y el impacto en la calidad de vida son marcados (Hariz y cols, 2002).

4. La eficacia es menor y el índice de recurrencia mucho mayor en casos de temblor muy severo por su amplitud, casi siempre afectando a estructuras proximales (brazo-hombro). En estos casos debe recurrirse (aun sin garantías) a realizar cirugía bilateral en el tálamo o a dianas cercanas como la zona subtalámica (19-22). El temblor cerebeloso por esclerosis múltiple o traumatismos o problemas vasculares es menos susceptible de mejorar tras la cirugía talámica. Estas mejoras tienen poca repercusión funcional y en la calidad de vida, muchas veces porque existen otros síntomas y signos muy incapacitantes (ataxia, dismetría, etc.). Las mismas conclusiones son aplicables al temblor de Holmes.

Las complicaciones y efectos secundarios más frecuentemente reportados en estas series clínicas (Sydow y cols, 2003; Kumar y cols 2003; Rehncrona y cols, 2003) pueden clasificarse en:

1. Relacionados con la cirugía. Destaca el riesgo de hemorragia, que puede ser grave en cerca de un 1% de los casos.

2. Relacionados con la estimulación. Son frecuentes las parestesias, la disartria y el desequilibrio. La mayoría de las veces se corrigen ajustando los parámetros de estimulación.

3. Relacionados con el sistema. Son relativamente frecuentes, sobre todo con el paso del tiempo. Destacan la pérdida de eficacia (16%), las infecciones, la migración o rotura del electrodo, etc. Esta es la principal razón de un fenómeno denominado efecto rebote o *shocking of the arm* que los pacientes describen muy bien cuando activan o desactivan el estimulador para descansar por la noche. En algunos casos se ve una necesidad gradual de incrementar voltaje. Todo esto puede determinar la necesidad de una nueva cirugía.



neuromodulación

BIBLIOGRAFÍA



- Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord.* 2003;18:231-40.
- Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001;16:448-58.
- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *TINS* 1989;12:366-375.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986; 9:357-381.
- Alonso-Frech F, Zamarbide I, Alegre M, et al. Slow oscillatory activity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain.* 2006;129:1748-57.
- Alonso-Navarro H, Jiménez-Jiménez FJ. Reversible tremor, myoclonus, and fasciculations associated with topiramate use for migraine. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29:157-9.
- Amadio S, Panizza M, Pisano F, et al. Transcranial magnetic stimulation and silent period in spasmodic torticollis. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79:361-368).
- Andersson M, Westin JE, Cenci MA. Time course of striatal DeltaFosB-like immunoreactivity and prodynorphin mRNA levels after discontinuation of chronic dopaminomimetic treatment. *Eur J Neurosci.* 2003;17:661-6.
- Antonini A, Schwarz J, Oertel WH, Pogarell O, Leenders KL. Long-term changes of striatal dopamine D2 receptors in patients with Parkinson's disease: A study with PET and 11C raclopride. *Mov Disord* 1997;12:33-38.
- Arabia G, Zappia M, Bosco D, Crescibene L, Bagala A, Bastone L, Caracciolo M, Scornaienghi M, Quattrone A. Body weight, levodopa pharmacokinetics and dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002;23 Suppl 2:S53-4.
- Aubert I, Guigoni C, Hakanson K, et al. Increased D1 dopamine receptor signaling in levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 2005;57:17-26.
- Bain PG, Findley LJ, Thompson PD, et al. A study of hereditary essential tremor. *Brain* 1994;117:805-824.
- Bain P, Brin M, Deuschl G et al. Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology* 2000;54 (suppl 4):S7.
- Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann. Neurol* 1998;44:828-831.
- Bara-Jimenez W, Shelton P, Hallett M. Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. *Neurology* 2000;55:1869-73.
- Barnes CA. Long-term potentiation and the ageing brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2003;358:765-72.
- Bathia KP, Marsden CD. The behavioral and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994; 117:859-876.
- Bäumer T, Hidding U, Hamel W, Buhmann C, Moll CK, Gerloff C, Orth M, Siebner HR.
- Münchau A. Effects of DBS, premotor rTMS, and levodopa on motor function and silent period in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 Apr 15;24(5):672-6.
- Bear MF, Malenka RC. Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol.* 1994;4:389-99.
- Benedetti F, Colloca L, Torre E, et al. Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nature Neurosci* 2004;6:587-589.
- Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology* 2006; 66:1500-5.
- Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998; 121:1195-1212).
- Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, et al. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain.* 2001;124:2131-46.

- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249:1436-1438.
- Bermejo PE. Zonisamide in patients with essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:2137-8.
- Bermejo PE, Dorado R. Topiramate in refractory essential tremor] *Rev Neurol*. 2007;45:188.
- Bermejo PE, Gómez-Argüelles JM, Sepúlveda JM. Role of antiepileptic drugs in PD. *Med Clin (Barc)*. 2008;13:466-71.
- Bermejo PE, Ruiz-Huete C, Dorado R, Anciones B. Zonisamide in refractory essential tremor *Rev Neurol*. 2008;46:139-42.
- Bermejo PE. Topiramate in managing impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14:448-9.
- Blanchet PJ, Bouchet R, Bédard PJ. Excitotoxic lateral pallidotomy does not relieve levodopa-induced dyskinesias in MPTP parkinsonian monkeys. *Brain Res* 1994;650:32-39.
- Blanchet PJ, Gómez-Mancilla B, Bédard PJ. DOPA-induced peak-dose dyskinesia: clues implicating D2 receptor-mediated mechanisms using dopaminergic agonists in MPTP monkeys. *J Neural Transm* 1995(Suppl) 45:103-112.
- Boggio PS, Fregni F, Berman F, et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disord*. 2005;20:1178-1184.
- Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006; 249:31-38.
- Boraud T, Bezard E, Guehl D, Bioulac B, Gross C. Effects of L-DOPA on neuronal activity of the globus pallidus externalis (GPe) and globus pallidus internalis (GPi) in the MPTP-treated monkey. *Brain Res* 1998;787:157-60.
- Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross CE. Dopamine agonist-induced dyskinesias are correlated to both firing pattern and frequency alterations of pallidal neurones in the MPTP-treated monkey. *Brain*. 2001;124:546-57.
- Brotchie JM. Advances in understanding the neural mechanisms underlying L-DOPA-induced dyskinesias. *Adv Neurol* 1999;80:71-85.
- Brown P, Marsden CD. What do the basal ganglia do? *Lancet*. 1998;351:1801-4.
- Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18:357-63.
- Brusa L, Agrò EF, Petta F, Sciobica F, Torriero S, Lo Gerfo E, Iani C, Stanzione P, Koch G. Effects of inhibitory rTMS on bladder function in Parkinson's disease patients. *Mov Disord*. 2009;24:445-8.
- Bushara KO, Malik T, Exconde RE. The effect of levetiracetam on essential tremor. *Neurology*. 2005;64:1078-80.
- Byl NN. Focal hand dystonia may result from aberrant neuropasticity. *Adv Neurol*:2000;94:19-28.
- Calabresi P, Maj R, Pisani A, et al. Long-term synaptic depression in the striatum: physiological and pharmacological characterization. *J Neurosci*. 1992;12:4224-33.
- Calabresi P, Pisani A, Mercuri NB, et al. The corticostriatal projection: from synaptic plasticity to dysfunctions of the basal ganglia. *TINS* 1996;19:19-24.
- Calabresi P, Giacomini P, Centonze D, et al. Levodopa-induced dyskinesia: a pathological form of striatal synaptic plasticity? *Ann Neurol*. 2000;47(Suppl 1):S60-8.
- Calon F, Tahar AH, Blanchet PJ, Morissette M, Grondin R, Goulet M et al. Dopamine receptor stimulation: behavioural and biochemical consequences. *Trends Neurosci* 2000;23:S92-S100.
- Carlezon WA, Nestler EJ. Elevated levels of GluR1 in the midbrain: a trigger for sensitization to drugs of abuse. *TINS* 2002;25:610-615.

- Carta M, Carlsson T, Muñoz A, Kirik D, Björklund A. Serotonin-dopamine interaction in the induction and maintenance of L-DOPA-induced dyskinesias. *Prog Brain Res*. 2008;172:465-78.
- Ceballos AO, Obeso JA, Vitek JL, et al. Restoration of thalamocortical activity after posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *Lancet* 1994;344:814.
- Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Warner T, Playford ED, Marsden CD, Brooks DJ. Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann Neurol* 1995;37:363-372.
- Cenci MA. Transcription factors involved in the pathogenesis of L-DOPA-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Amino Acids*. 2002;23:105-9.
- Chaná P, de Marinis A, Barrientos N. Gabapentin and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1997;12:608.
- Chase TN, Oh JD. Striatal mechanisms and pathogenesis of parkinsonian signs and motor complications. *Ann Neurol*. 2000;47(Suppl 1):S122-9.
- Chase TN. Striatal plasticity and extrapyramidal motor dysfunction. *Parkinsonism and related disorders* 2004;10:305-313.
- Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*. 1995;60:3-38.
- Cooke SF, Bliss TV. Plasticity in the human central nervous system. *Brain*. 2006;129:1659-73.
- Connor GS. A double-blind placebo-controlled trial of topiramate treatment for essential tremor. *Neurology*. 2002;59:132-4.
- Connor GS, Edwards K, Tarsy D. Topiramate in essential tremor: findings from double-blind, placebo-controlled, crossover trials. *Clin Neuropharmacol*. 2008;31:97-103.
- Crossman AR, Sambrook MA, Jackson A. Experimental hemichorea/hemiballismus in the monkey. Studies on the intracerebral site of action in a drug-induced dyskinesia. *Brain* 1994; 107:579-596.
- Cubo E, Gracies JM, Benabou R, Olanow CW, Raman R, Leurgans S, Goetz CG. Early morning off-medication dyskinesias, dystonia, and choreic subtypes. *Arch Neurol* 2001;58:1379-82.
- Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956-963.
- Dekker MCJ, Bonifati V, van Duijn CM. Parkinson's disease: piecing together a genetic jigsaw. *Brain* 2003;126:1722-1733.
- De la Fuente-Fernández R, Lu JQ, Sossi V, Jivan S, Schulzer M, Holden JE, Lee CS, Ruth TJ, Calne DB, Stoessl AJ. Biochemical variations in the synaptic level of dopamine precede motor fluctuations in Parkinson's disease: PET evidence of increased dopamine turnover. *Ann Neurol* 2001;49:298-303.
- De la Fuente R, Stoessl AJ. The placebo effect in Parkinson's disease. *TINS* 2002;25:302-306.
- De la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Mak E, et al. Presynaptic mechanisms of motor fluctuations in Parkinson's disease: a probabilistic model. *Brain*. 2004;127:888-99.
- De la Fuente-Fernandez R, Sossi V, Huang Z, et al. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias. *Brain*. 2004;127:2747-54.
- DeLong MR, Georgopoulos AP. Motor functions of the basal ganglia. *Handbook of Physiology. The nervous system II*. 1981;21:1017-1961.
- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *TINS* 1990; 13:281-285.
- Del Olmo MF, Bello O, Cudeiro J. Transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 2007;118:131-9.
- Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain* 2007;130:1456-1464.

- Deschenes MR, Wilson MH. Age-related differences in synaptic plasticity following muscle unloading. *J Neurobiol.* 2003;57:246-56.
- Detante O, Vercueil L, Thobois S, et al. Globus pallidus internus stimulation in primary generalized dystonia: a H215O PET study. *Brain* 2004;127:899-908.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2006 ;355:896-908.
- Dias AE, Barbosa ER, Coracini K, Maia F, Marcolin MA, Fregni F. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on voice and speech in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006;113:92-9.
- Dick JB, Rothwell JC, Day BL, et al. The Bereitschaftspotential is abnormal in Parkinson's disease. *Brain.* 1989;112:233-44.
- Dunnet S. L-Dopa, dyskinesia and striatal plasticity. *Nature Neurosci* 2003;6:437-438.
- Eidelberg D, Moeller D, Antonini A, et al. Functional brain networks in DYT1 dystonia. *Ann Neurol* 1998;44:303-312.
- Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function-systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord.* 2009;15;24:357-63.
- Elble RJ. Origins of tremor. *Lancet* 2000;355:1113-1114.
- Elble RJ, Lyons KE, Pahwa R. Levetiracetam is not effective for essential tremor. *Clin Neuropharmacol.* 2007;30:350-6.
- Erol C, Ozben S, Ozer F, Cetin S, Tiras R. Bilateral ballism induced by gabapentin in idiopathic Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009;111:397.
- Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2004;17:393-8.
- Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol.* 2006;59:852-8.
- Evidente VG, Adler CH, Caviness JN, Gwinn KA. Effective treatment of orthostatic tremor with gabapentin. *Mov Disord.* 1998;13:829-31.
- Fahn, S. Classification of dystonia. *Adv. Neurol.* 2000;78:1-10.
- Fahn S. The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 2000;47 (suppl 1):S2-S11.
- Farmer S. Neural rhythms in Parkinson's disease. *Brain* 2002;125:1175-1176.
- Ferlazzo E, Morgante F, Rizzo V, Sciarrone G, Meduri M, Magaudda A, Girlanda P, Quartarone A. Successful treatment of Holmes tremor by levetiracetam. *Mov Disord.* 2008;23:2101-3.
- Feys P, D'hooghe MB, Nagels G, Helsen WF. The effect of levetiracetam on tremor severity and functionality in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15:371-8.
- Fillion M, Tremblay L, Bédard PJ. Effects of dopamine agonists on the spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP induced parkinsonism. *Brain Res* 1991; 547:152-161.
- Fillipovic S, Rothwell JC, van de Warrenburg BP, Bhatia K. Repetitive transcranial magnetic stimulation for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:246-53.
- Floel A, Breitenstein C, Hummel F, et al. Dopaminergic influences on formation of a motor memory. *Ann Neurol.* 2005;58:121-30.
- Foffani G, Ardolino G, Meda B, et al. Altered subthalamo-pallidal synchronisation in parkinsonian dyskinesias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:426-8.
- Fraix V, Pollak P, Vercueil L, Benabid AL, Mauguère F. Effects of subthalamic nucleus stimulation on motor cortex excitability in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:2513-8.
- Freed CR, Greene PE, Breeze RE et al. transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med,* 2001;344:710-719.

- Frima N, Grünewald RA. A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of topiramate in essential tremor. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29:94-6.
- García L, D'Alessandro G, Bioulac B, Hammond C. High frequency stimulation in Parkinson's disease. More or less? *TINS* 2006;28:209-216.
- Gaspar P, Duyckaerts C, Alvarez C, et al. Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1991;30:365-74.
- Gatto EM, Roca MC, Raina G, Micheli F. Low doses of topiramate are effective in essential tremor: a report of three cases. *Clin Neuropharmacol.* 2003;26:294-6.
- Gerfen CR, Engber TR, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FR, Sibley DR. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 1990; 250:1429-1432.
- Gerfen CR. Molecular effects of dopamine on striatal projection pathways. *TINS* 2000;23:S64-S70.
- 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;68:423-428.
- Gironell A, Kulisevsky J, Barbanj M, et al. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol* 1999;56:475-480.
- Gironell A, Martínez-Corral M, Pagonabarraga X, Kulisevsky J. Tiagabine for essential tremor: an open-label trial. *Mov Disord.* 2008;23:1955-6.
- Goetz CG, Tanner CM, Levy M, et al. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1986;1:45-9.
- Goldberg JA, Boraud T, Maraton S, et al. Enhanced synchrony among primary motor cortex neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine primate model of Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2002;22:4639-53.
- Graybiel AM. Network-level neuroplasticity in cortico-basal ganglia pathways. Parkinsonism and related disorders 2004;10:293-296.
- Gulcher JR, Jonsson P, Kong A, Kristjansson K, Frigge ML, Karason A, et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet* 1997;17: 84-7.
- Hagell P, Piccini P, Bjorlund A, et al. Dyskinesias following neural transplantation in Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2002;5:627-628.
- Hallett M. The neurophysiology of dystonia. *Arch Neurol* 1998; 55:601-603.
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature.* 2000;406:147-50.
- Hamada I, DeLong MR. Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in transient dyskinesias of the contralateral limbs. *J Neurophysiol* 1992;68:1850-1858.
- Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, et al. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008 Aug 15;23(11):1524-31.
- Handforth A, Martin FC. Pilot efficacy and tolerability: a randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam for essential tremor. *Mov Disord.* 2004;19:1215-21.
- Hariz GM, Lindberg M, Bergenheim AT. Impact of thalamic deep brain stimulation on disability and health-related quality of life in patients with essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002;72:47-52.
- Hashimoto T, Tada T, Nakazato F, Maruyama T, Katai S, Izumi Y, et al. Abnormal activity in the globus pallidus in off-period dystonia. *Ann Neurol* 2001;49:242-245.
- Haslinger B, Erhard P, Kämpfe N, et al. Event-related functional magnetic resonance in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain.* 2001;124:558-70.
- Hassani O, Féger J. Effects of intrasubthalamic injection of dopamine receptor agonists on subthalamic neurons in normal and 6-hydroxydopamine-lesioned rats: an electrophysiological and c-fos study. *Neuroscience* 1999;92:533-543.

- Helmich RC, Siebner HR, Bakker M, Münchau A, Bloem BR. Repetitive transcranial magnetic stimulation to improve mood and motor function in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;248:84-96.
- Henry B, Duty S, Fox SH, et al. Increased striatal pre-proenkephalin B expression is associated with dyskinesia in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2003;183:458-68.
- Hering S, Wenning GK, Seppi K, Poewe W, Mueller J. An open trial of levetiracetam for segmental and generalized dystonia. *Mov Disord*. 2007;22:1649-51.
- Herrero MT, Levy R, Ruberg M, et al. Consequences of nigrostriatal denervation and levodopa therapy on the expression of GAD mRNA in the pallidum. *Neurology* 1996;47:219-224.
- Higgins JJ, Loveless JM, Jankovic J, Patel P. Evidence that a gene for essential tremor maps to chromosome 2p in four families. *Mov Disord*. 1998; 13: 972-7.
- Hoover JE, Strick PL. Multiple output channels in the basal ganglia. *Science* 1993; 259:819-821.
- Huber SJ, Paulson GW. Efficacy of alprazolam for essential tremor. *Neurology* 1988;38:241-243.
- Hutchison WD, Lang AE, Dostrovsky JO, Lozano AM. Pallidal neuronal activity: implications for models of dystonia. *Ann Neurol*. 2003;53:480-8.
- Ikoma K, Samii A, Mercuri B, Wassermann EM, Hallett M. Abnormal cortical motor excitability in dystonia. *Neurology* 1996;46:1371-1376.
- Jenkins IH, Fernández W, Playford ED, et al. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann Neurol* 1994;32:749-757.
- Jenner P. Factors influencing the onset and persistence of dyskinesia in MPTP-treated primates. *Ann Neurol* 2000;47(supl 1):90-104.
- Ji RR, Kohno T, Moore KA, et al. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci*. 2003;26:696-705.
- Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*. 2001;294:1030-8.
- Kanovsky P, Kubova D, Bares M, Hortova H, Streitova H, Rektor I, Znojil V. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord* 2002;17:188-91.
- Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, Ahmed MA, Hamdy A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21:2201-5.
- Kim JY, Chung EJ, Lee WY, Shin HY, Lee GH, Choe YS, Choi Y, Kim BJ. Therapeutic Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease: Analysis of [11C] Raclopride PET Study. *Mov Disord*. 2008;23(2):207-11.
- Kishore A, de la Fuente R, Snow BJ, Schulzer M, Mak E, Huser J, Stoessl AJ, Calne DB. Levodopa-induced dyskinesias in idiopathic parkinsonism (IP): a simultaneous PET study of dopamine D1 and D2 receptors. *Neurology* 1997;48:A327.
- Klein T, Magerl W, Hopf HC, et al. Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. *J Neurosci*. 2004;24:964-71.
- Kobylecki C, Marshall AG, Varma A, Kellett MW, Dick JP, Silverdale MA. Topiramate-responsive cerebellar axial postural tremor. *Mov Disord*. 2008;23:1189-91.
- Koch G, Brusa L, Carrillo F, Lo Gerfo E, Torriero S, Oliveri M, Mir P, Caltagirone C, Stanzione P. Cerebellar magnetic stimulation decreases levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology*. 2009;73:113-9.
- Koller WC, Hristova A, Brin M. Pharmacologic treatment of essential tremor. *Neurology* 2000;54 (suppl 4):S30-S38.
- Konitsiotis S, Pappa S, Mantas C, Mavreas V. Levetiracetam in tardive dyskinesia: an open label study. *Mov Disord*. 2006;21:1219-21.

- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-34.
- Kreiss DS, Mastropietro CW, Rawji SS, Walters JR. The response of subthalamic nucleus neurons to dopamine receptor stimulation in a rodent model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 1997;17:6807-6819.
- Kuhar MJ, Joyce A, Domínguez G. Genes in drug abuse. *Drug Alcohol Depend*. 2001;62:157-62.
- Kuhn AA, Meyer BU, Trottenberg T, et al. Modulation of motor cortex excitability by pallidal stimulation in patients with severe dystonia. *Neurology* 2003 11;60:768-74.
- Kumar A, Mann S, Sossi V, Ruth TJ, Stoessl AJ, Schulzer M, Lee CS. [11C]DTBZ-PET correlates of levodopa responses in asymmetric Parkinson's disease. *Brain* 2003;126:2648-2645.
- Kumar R, Lozano AM, Sime E, Lang AE. Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor. *Neurology* 2003;61:1601-4.
- Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH, Ahlskog JE. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Mov Disord* 2004;19:342-344.
- Lee CS, Cenci MA, Schulzer M, Bjorklund A. Embryonic ventral mesencephalic grafts improve levodopa-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Brain* 2000;123:1365-1379.
- Levy LM, Hallett M. Impaired brain GABA in focal dystonia. *Ann Neurol* 2002; 51:93-101.
- Levy R, Hazrati LN, Herrero MT, Vila M, Hassani OK, Mouroux M, Ruberg M, Asensi H, Agid, Y, Féger J, Obeso JA, Parent A, Hirsch EC. Reevaluation of the functional anatomy of the basal ganglia in normal and parkinsonian states. *Neurosci* 1997; 76:335-343.
- Levy R, Ashby P, Hutchinson WD, Lang AE, Lozano AM, Dostrovsky JO. Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125:1196-1209.
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A y col. Improvement in parkinsonian symptoms after bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345:91-95.
- Limousin P, Greene J, Pollak P, et al. Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1997;42:283-91.
- Linazasoro G. Efficacy and tolerance of gabapentin in dystonia and hemifacial spasm: a pilot study] *Rev Neurol*. 2001;33:408-10.
- Linazasoro G. Temblor. En *Trastornos del movimiento*. Eds LJ López del Val y G Linazasoro. Doyma:Barcelona 2002;91-99.
- Linazasoro G, Leenders KL. PET studies and pathophysiology of motor fluctuations in Parkinson's disease. *Brain*. 2004;127:E15.
- Linazasoro G, Van Blercom N, Lasa A. Hipótesis: Enfermedad de Parkinson, síndrome de deficiencia de recompensa y efectos adictivos de levodopa. *Neurología*. 2004;19:356-78.
- Linazasoro G, Antonini A, Maguire RP, Leenders KL. Pharmacological and PET studies in patients with Parkinson's disease and a short duration-motor response: implications in the pathophysiology of motor complications. *J Neural Transm* 2004;111:497-509.
- Linazasoro G. Manejo práctico del temblor esencial. *Enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento*, 2004;2:11-18.
- Linazasoro G. New ideas on the pathophysiology of L-dopa-induced dyskinesias: age, genes and neural plasticity. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26:391-7.
- Linazasoro G, Van Blercom N. Discinesias inducidas por levodopa en la enfermedad de Parkinson. En "Enfermedad de Parkinson" ED J Kulisevsky. *Ars Médica:Madrid* 2005:1-72.
- Linazasoro G. Plasticity in Parkinson's disease: From useful compensation to abnormal behaviours. *Focus in Parkinson's disease* 2006;18:5-9.

- Linazasoro G. Pathophysiology of motor complications in Parkinson disease: postsynaptic mechanisms are crucial. *Arch Neurol.* 2007;64:137-40.
- Linazasoro G and Consorcio NANEDIS. Therapeutic potential of nanotechnologies in Parkinson's disease. *Parkinsonism and related disorders* 2008;14:383-392.
- Linazasoro G. A global view of Parkinson's disease pathogenesis: implications for natural history and neuroprotection. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15:401-5.
- Linazasoro G, Van Blercom N. Dopamine dysregulation syndrome and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease: common consequences of anomalous forms of neural plasticity. *Clin Neuropharmacol.* 2009;32:22-7.
- Linazasoro G, Van Blercom N, Fernández Manchoa I, Bergaretxe A, Laborda E et al. LID in PD are independent of the extent of striatal dopaminergic denervation: A pharmacological and SPECT study. *Clin Neuropharmacol* (En prensa).
- Little KY, Krolewski DM, Zhang L, Cassin BJ. Loss of striatal vesicular monoamine transporter protein (VMAT2) in human cocaine users. *Am J Psychiatry* 2003 160: 47-55.
- Lorenzano C, Priori A, Curra A, Gilio F, Manfredi M, Berardelli A. Impaired EMG inhibition elicited by tendon stimulation in dystonia. *Neurology* 2000;55:1789-93).
- Louis ED, Ottman R, Hauser WA: How common is the most common adult movement disorder? Estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world. *Movement Disord* 1998;13:5-10.
- Louis ED, Faust PL, Vonsattel JPG, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, Rajput A et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007;130:3297-3307.
- Lozano AM, Lang AE, Levy R, Hutchinson W, Dostrovski J. Neuronal recordings in Parkinson's disease patients with dyskinesias induced by apomorphine. *Ann Neurol* 2000;47 (suppl 1):S141-S146.
- Lu T, Pan Y, Kao SY, et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature.* 2004;429:883-91.
- Lyons KE, Pahwa R. Efficacy and tolerability of levetiracetam in Parkinson disease patients with levodopa-induced dyskinesia. *Clin Neuropharmacol.* 2006;29:148-53.
- Lyons KE, Pahwa R. Pharmacotherapy of essential tremor: an overview of existing and upcoming agents. *CNS Drugs.* 2008;22(12):1037-45.
- Ma Y, Feigin A, Dhawan V, et al. Dyskinesia after fetal cell transplantation for parkinsonism. A PET study. *Ann Neurol* 2002;52:628-634.
- Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron.* 2004;44:5-21.
- Marconi R, Caparrós D, Bonnet Am, et al. LIDs in Parkinson's disease: phenomenology and pathophysiology. *Mov Disord* 1994;9:2-12.
- Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117:877-897.
- Marras C, Lang A, Krahn M, Tomlinson G, Naglie G, Parkinson Study Group. Quality of life in early Parkinson's disease: impact of dyskinesias and motor fluctuations. *Mov Disord* 2004;19:22-8.
- Masmoudi K, Gras-Champel V, Masson H, Andréjak M. Parkinsonism and/or cognitive impairment with valproic acid therapy: a report of ten cases. *Pharmacopsychiatry.* 2006;39:9-12.
- Matsumura M, Tremblay L, Richard H, Filion M. Activity of pallidal neurons in the monkey during dyskinesia induced by injection of bicuculline in the external pallidum. *Neuroscience* 1995;65:59-70.
- Mattay VS, Tessitore A, Callicott JH, et al. Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2002;51:156-64.
- Melamed E, Hefti F, Wurtman RJ. Nonaminergic striatal neurons convert exogenous L-dopa to dopamine in parkinsonism. *Ann Neurol* 1980;8:559-563.

- Meunier S, Garnero L, Ducorps A, Mazières L, Lhéricy S, du Montcel ST, Renault B, Vidailhet M. Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Ann Neurol*. 2001;50:521-527.
- Merims D, Galili-Mosberg R, Melamed E. Is there addiction to levodopa in patients with Parkinson's disease?. *Mov Disord* 2000;15:1014-1016.
- Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 1996;50:381-425.
- Mink JW. The basal ganglia and involuntary movements. *Arch Neurol* 2003;60:1365-8.
- Mir P, Matsunaga K, Gilio F, et al. Dopaminergic drugs restore facilitatory premotor-motor interactions in Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64:1906-12.
- Mitchell IJ, Jackson A, Sambrook MA, Crossman AR. The role of the subthalamic nucleus in experimental chorea: evidence from 2-deoxyglucose metabolic mapping and horseradish peroxidase tracing studies. *Brain* 1989;112:1533-1548.
- Moratalla R. Receptores dopaminérgicos implicados en la plasticidad sináptica del estriado. *Neurología* 2002;17 (supl 1):37-45.
- Morita S, Miwa H, Kondo T. Effect of zonisamide on essential tremor: a pilot crossover study in comparison with arotinolol. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11:101-3.
- Morgante F, Espay AJ, Gunraj C, et al. Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. *Brain*. 2006;129:1059-69.
- Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I; Japan Zonisamide on PD Study Group. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. *Neurology*. 2007;68:45-50.
- Murata M, Horiuchi E, Kanazawa I. Zonisamide has beneficial effects on Parkinson's disease patients. *Neurosci Res*. 2001;41:397-9.
- Nambu A, Takada M, Inase M, Tokuno H. Dual Somatotopical Representations in Subthalamic Nucleus. *J. Neurosci* 1996; 16:2671-2683.
- Ni ZG, Bouali-Benazzouz R, Gao DM, Benabid AL, Benazzouz A. Time course of changes in neuronal activity of subthalamic nucleus after 6-OHDA induced dopamine depletion in rats. *Brain Res* 2001;899:142-147.
- Nutt JG, Holford NHG. Response to levodopa in Parkinson's disease. Imposing pharmacological law and order. *Ann Neurol* 1996;39:561-573.
- Nutt JG, Carter JH, Lea ES, Sexton GJ. Evolution of the response to levodopa during the first 4 years of therapy. *Ann Neurol* 2002;51:686-693.
- Nyholm D, Nilsson Remahl AIM, Dizdar N, et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy versus oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64:216-223.
- Obeso JA, Linazasoro G, Gorospe A, et al. Complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. In Olanow CW, Obeso JA, eds. *Beyond the decade of the brain vol 2*. Kent: Wells Medical Ltd 1997:11-36.
- Obeso JA, Rodríguez MC, DeLong MR. Basal ganglia pathophysiology: a critical review. *Adv Neurol* 1997;73:3-18.
- Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;54:403-414.
- Oliveri RL, Annesi G, Zappia M, Civitelli B, Montesanti R, Branca D, et al. Dopamine D2 receptor gene polymorphism and the risk of levodopa-induced dyskinesias in PD. *Neurology*. 1999;53:1425-30.
- Olson WL, Gruenthal M, Mueller ME, Olson WH. Gabapentin for parkinsonism: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Med*. 1997;102:60-6.
- Ondo W, Hunter C, Vuong KD, et al. Gabapentin for essential tremor: a multiple-dose, double blind, placebo controlled trial. *Mov Disord* 2000;15:678-682.

- Ondo WG, Jimenez JE, Vuong KD, Jankovic J. An open-label pilot study of levetiracetam for essential tremor. *Clin Neuropharmacol.* 2004;27:274-7.
- Ondo WG, Jankovic J, Connor GS, Pahwa R, Elble R, Stacy MA, Koller WC, Schwarzman L, Wu SC, Hulihan JF; Topiramate Essential Tremor Study Investigators. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2006;66:672-7.
- Onofrij M, Thomas A, Paci C, D'Andreamatteo G. Gabapentin in orthostatic tremor: results of a double-blind crossover with placebo in four patients. *Neurology.* 1998;51:880-2.
- Otani S, Daniel H, Roisin MP, et al. Dopaminergic modulation of long-term synaptic plasticity in rat prefrontal neurons. *Cereb Cortex.* 2003;13:1251-6.
- Oulis P, Potagas C, Masdrakis VG, Thomopoulos Y, Kouzoupis AV, Soldatos CR. Reversible tremor and myoclonus associated with topiramate-fluvoxamine coadministration. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31:366-7.
- Padilla F, Berthier ML, Campos-Arillo VM. Essential tremor of the voice and treatment with gabapentin. *Rev Neurol.* 2000;31:798.
- Pahwa R, Lyons K, Hubble JP, et al. Double-blind controlled trial of gabapentin in essential tremor. *Mov Disord* 1998;13:465-467.
- Palomeras E, Sanz P, Cano A, Fossas P. Dystonia in a patient treated with propranolol and gabapentin. *Arch Neurol.* 2000;57:570-1.
- Papa S, Desimore R, Fioriani M, Oldfield EH. Internal globus pallidus discharge is nearly suppressed during levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 1999;46:732-738.
- Papapetropoulos S, Singer C. Improvement of cervico-trunco-brachial segmental dystonia with topiramate. *J Neurol.* 2006;253:535-6.
- Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial therapy for Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1931-1938.
- Periquet M, Latouche M, Lohmann E, et al. Parkinson mutations are frequent in patients with isolated early-onset parkinsonism. *Brain* 2003;126:1271-1278.
- Piccini P, Boecker H, Weeks RA, et al. Dyskinesia correlated regional blood flow changes in Parkinson's disease [abstract]. *Neurology.* 1997;48(Suppl):A327.
- Piccini P, Weeks RA, Brooks DJ. Opioid receptor binding in Parkinson's patients with and without levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 1997;47:720-726.
- Picconi B, Centonze D, Hakansson K, et al. Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Neurosci.* 2003;6:501-6.
- Pisani A, Centonze D, Bernardi G, et al. Striatal synaptic plasticity: implications for motor learning and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20:395-402.
- Playford ED, Jenkins IH, Passingham RE, et al. Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a PET study. *Ann Neurol* 1992;32:151-161.
- Playford, ED, Jenkins W, Ceballos-Baumann AO, et al. Increased activation of frontal areas during arm movement in idiopathic torsion dystonia. *Mov Disord* 1998;13, 309-318.
- Plenz D, Kitai ST. A basal ganglia pacemaker formed by the subthalamic nucleus and the external globus pallidus. *Nature* 1999;400:677-682.
- Pourcher E, Gomez-Mancilla B, Bédard PJ. Ethosuximide and tremor in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord.* 1992;7:132-6.
- Priori A, Pesenti A, Cappellari A, Scarlato G, Barbieri S. Limb immobilization for the treatment of focal occupational dystonia. *Neurology* 2001;57:405-409.
- Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, et al. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain.* 2003;126:2586-96.
- Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC. Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *TINS* 2006;29:193-200.

- Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Young onset Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1987;2:73-91.
- Raju PM, Walker RW, Lee MA. Dyskinesia induced by gabapentin in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:288-9.
- Rascol O, Sabatini U, Brefel C, et al. Cortical motor overactivation in parkinsonian patients with L-dopa-induced peak-dose dyskinesia. *Brain.* 1998;121:527-33.
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Eng J Med* 2000;342:1484-1491.
- Rascol O, Korczyn A, De Deyn P, et al. Incidence of dyskinesias in a 10-year naturalistic follow-up of patients with early Parkinson's disease initially receiving ropinirole compared with levodopa. *Mov Disord* 2005; 20 (suppl 1):S63.
- Rehncrona S, Johnels B, Widner H, Tornqvist AL, Hariz M, Sydow O. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Movement Disord* 2003;18:163-70.
- Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59:493-498.
- Rinne UK, Bracco F, Chouza C, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double blind levodopa controlled trial. *Drugs* 1998; 55 (supl 1):23-40.
- Ristić AJ, Vojvodić N, Janković S, Sindelić A, Sokić D. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47:2183-5.
- Rodrigues JP, Edwards DJ, Walters SE, Byrnes ML, Thickbroom G, Stell R, Mastaglia FL. Gabapentin can improve postural stability and quality of life in primary orthostatic tremor. *Mov Disord.* 2005;20:865-70.
- Rodrigues JP, Walters SE, Stell R, Mastaglia FL, Thickbroom GW. Spike-timing-related plasticity is preserved in Parkinson's disease and is enhanced by dopamine: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett.* 2008;448:29-32.
- Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Guridi J, Mewes K, Chockkman V, Vitek J, DeLong MR, Obeso JA. The subthalamic nucleus in Parkinson's disease: somatotopic organization and physiological characteristics. *Brain.* 2001;124:1777-90.
- Rothwell JC Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J. Neurosci.Methods* 1997;74:113-122.
- Rowe J, Stephan KE, Friston K, et al. Attention to action in Parkinson's disease: impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain.* 2002;125:276-89.
- Ruiz Ortega JA, Linazasoro G, Ugedo L. Effects of systemic and intrasubthalamic dopaminergic drugs administration on the neurophysiological activity of the subthalamic nucleus of rats with moderate and severe lesions of the nigrostriatal pathway. En preparación.
- Ruiz Ortega JA, Linazasoro G. Estructura y función de los receptores dopaminérgicos. Mecanismos de transducción. En "Receptores dopaminérgicos: De la estructura a la función" Ed: R Luquin. Entheos:Madrid 2004:51-88.
- Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain.* 2000;123:394-403.
- Salazar Z, Tschopp L, Calandra C, Micheli F. Pisa syndrome and parkinsonism secondary to valproic acid in Huntington's disease. *Mov Disord.* 2008;23:2430-1.
- Salenius S, Avikainen S, Kaakola S, Hari R, Brown P. Defective cortical drive to muscle in Parkinson's disease and its improvement by levodopa. *Brain* 2002;125:491-500.

- Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, et al. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain*. 1997;120:963-76.
- Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Turjanski N, et al. Pallidotomy in Parkinson's disease increases supplementary motor area and prefrontal activation during performance of volitional movements an H2(15) O PET study. *Brain*. 1997;120:1301-13.
- Sanz-Cartagena P, Fossas P, Floriach-Robert M, Serra-Prat M, Cano A, Palomeras E. Effectiveness and safety of levetiracetam in patients with essential tremor: data from an open 11-week follow-up trial] *Rev Neurol*. 2007;45:134-6.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, et al. Young-onset Parkinson's disease revisited--clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord*. 1998;13:885-94.
- Schrag A, Quinn NP. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community based study. *Brain* 2000;123:2297-2305.
- Schubach WM, Maltete D, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mallet L, Welter ML, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease. A randomized, controlled trial. *Neurology* 2007;68:267-271.
- Sedláčková S, Rektorová I, Srovnalová H, Rektor I. Effect of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on reaction time, clinical features and cognitive functions in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2009 Jul 9. [Epub ahead of print].
- Sharma JC, Macnamara L, Hasoon M, Vasallo M, Ross I. Cascade of levodopa dose and weight-related dyskinesia in Parkinson's disease (LD-WD-PD cascade). *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12: 499-505
- Shatunov A, Sambuughin N, Jankovic J, Elble R, Lee HS, Singleton AB, et al. Genomewide scans in North American families reveal genetic linkage of essential tremor to a region on chromosome 6p23. *Brain* 2006; 129:2318-31.
- Shinotoh H, Vingerhoets FJ, Lee CS, Uitti RJ, Schulzer M, Calne DB, Tsui J. Lamotrigine trial in idiopathic parkinsonism: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology*. 1997;48:1282-5.
- Silberstein P, Kuhn AA, Kupsch A, Trottenberg T, Krauss JK, Wöhrle JC, Mazzone P, Insola A, Di Lazzaro V, Oliviero A, Aziz T, Brown P. Patterning of globus pallidus local field potentials differs between Parkinson's disease and dystonia. *Brain* 2003;126:2597-2608.
- Silberstein P, Oliviero A, Di Lazzaro V, et al. Oscillatory pallidal local field potential activity inversely correlates with limb dyskinesias in Parkinson's disease. *Exp Neurol*. 2005;194:523-9.
- Silverdale MA, Nicholson SL, Crossman AR, Brochie JM. Topiramate reduces levodopa-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned marmoset model of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20:403-9.
- Song IU, Kim JS, Lee SB, Ryu SY, An JY, Kim HT, Kim YI, Lee KS. Effects of zonisamide on isolated head tremor. *Eur J Neurol*. 2008;15:1212-5.
- Sossi V, de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, et al. Age-related differences in levodopa dynamics in Parkinson's: implications for motor complications. *Brain*. 2006;129:1050-8.
- Starr PA., Rau GM, Davis V, et al. Spontaneous pallidal neuronal activity in human dystonia: comparison with Parkinson's disease and normal macaque. *J Neurophysiol* 2005; 93: 3165-3176.
- Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, et al. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*. 2000;123:572-84.
- Stefan K, Kunesch E, Benecke R, et al. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol*. 2002;543:699-708.
- Stephens DN, Mead AN. What role do GluR1 subunits play in drug abuse?. *TINS* 2003;26:181-183.

- Stocchi F, Ruggieri S, Vacca L, Olanow W. Prospective randomized trial of lisuride infusion versus oral levodopa in patients with Parkinson's disease. *Brain* 2002;125:2058-66.
- Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, et al. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 2003;126:2609-15.
- Striano P, Coppola A, Vacca G, Zara F, Brescia Morra V, Orefice G, Striano S. Levetiracetam for cerebellar tremor in multiple sclerosis: an open-label pilot tolerability and efficacy study. *J Neurol*. 2006;253:762-6.
- Striano P, Elefante A, Coppola A, Tortora F, Zara F, Minetti C, Striano S. Dramatic response to levetiracetam in post-ischaemic Holmes' tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:438-9.
- Suárez JI, Vergahen L, Reich SG, et al. Pallidotomy for hemiballismus: Efficacy and characteristics of neuronal activity. *Ann Neurol* 1997;42:807-811.
- Sullivan KL, Hauser RA, Louis ED, Chari G, Zesiewicz TA. Levetiracetam for the treatment of generalized dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11:469-71.
- Sullivan KL, Hauser RA, Zesiewicz TA. Levetiracetam for the treatment of essential tremor. *Mov Disord*. 2005;20:640.
- Sullivan KL, Ward CL, Zesiewicz TA. Zonisamide-induced mania in an essential tremor patient. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:439-40.
- Sydow O, Thobois S, Alesch F, Speelman JD. Multicentre European study of thalamic stimulation in essential tremor: a six year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003;74:1387-91.
- Tarsy D, Ryan RK, Ro SI. An open-label trial of levetiracetam for treatment of cervical dystonia. *Mov Disord*. 2006;21:734-5.
- Tarsy D, Simon DK. Dystonia. *N Eng J Med* 2006;355:818-829.
- Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, et al. Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:822-5.
- Tousi B, Subramanian T. The effect of levetiracetam on levodopa induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005;11:333-4.
- Turjanski N, Lees AJ. Gamma vinyl GABA in the treatment of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:413.
- Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. PET studies on striatal dopaminergic receptor binding in drug naive and L-dopa treated Parkinson's disease patients with and without dyskinesia. *Neurology* 1997;49:717-723.
- Ueki Y, Mima T, Kotb MA, et al. Altered plasticity of the human motor cortex in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2006;59:60-71.
- Van Blercom N, Lasa A, Verger K, Masramón X, Sastre VM, Linazasoro G. Effects of gabapentin on the motor response to levodopa: a double-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with complicated Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27:124-8.
- Van Dijk KD, Møst EI, Van Someren EJ, Berendse HW, van der Werf YD. Beneficial effect of transcranial magnetic stimulation on sleep in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:878-84.
- Vidailhet M, Bonnet AM, Marconi R, et al. Do parkinsonian symptoms and levodopa-induced dyskinesias start in the foot? *Neurology* 1994;44:1613-6.
- Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med*. 2005;352:459-67.
- Vila M, Levy R, Herrero MT, et al. Consequences of the nigrostriatal denervation on the functioning of the basal ganglia in human and non-human primates: an in situ hybridisation study of cytochrome oxidase subunit I mRNA. *J Neurosci* 1997;17:765-773.

- Vila M, Périer C, Féger J, Yelnik J, Faucheux B, Ruberg M et al. Evolution of changes in neuronal activity in the subthalamic nucleus of rats with unilateral lesion of the substantia nigra assessed by metabolic and electrophysiological measurements. *Eur J Neurosci* 2000;12:337-344.
- Vitek JL. Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl 3):S49-62.
- Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning, de Souza M, Fox S, Lang AE, Miyasaki J. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;66:1750-2.
- Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2007;64:212-216.
- Wang J, Liu ZL, Chen B. Association study of dopamine D2, D3 receptor gene polymorphisms with motor fluctuations in PD. *Neurology* 2001;56:1757-1759.
- Wang J, Zhao C, Chen B, Liu Z-L. Polymorphisms of dopamine receptor and transporter genes and hallucinations in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2004;355:193-196.
- Watanabe M, Harada S, Nakamura T, Ohkoshi N, Yoshizawa K, Hayashi A, Shoji S. Association between catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms and wearing-off and dyskinesia in Parkinson's disease. *Neuropsychobiology* 2003;48:190-193.
- Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, Goveas J, Morales KH, Duda JE, Moberg PJ, Stern MB. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2006;63:969-73.
- Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, et al. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol*. 2003;89:2339-45.
- Wu AD, Fregni F, Simon DK, Deblieck C, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. *Neurotherapeutics*. 2008;5:345-61.
- Zadikoff C, Munhoz RP, Asante AN, Politzer N, Wennberg R, Carlen P, Lang A. Movement disorders in patients taking anticonvulsants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Feb;78(2):147-51.
- Zappia M, Annesi, G, Nicoletti G, et al. Sex differences in clinical and genetic determinants of levodopa peak-dose dyskinesias in Parkinson disease An exploratory study. *Arch Neurol*. 2005;62:601-605.
- Zesiewicz TA, Elble R, Louis E, Hauser R, Sullivan K, Dewey R, y cols. Therapies for essential tremor. *Neurology* 2005;64:2008-2020.
- Zesiewicz TA, Sanchez-Ramos J, Sullivan KL, Hauser RA. Levetiracetam-induced parkinsonism in a Huntington disease patient. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28:188-90.
- Zesiewicz TA, Sullivan KL, Maldonado JL, Tatum WO, Hauser RA. Open-label pilot study of levetiracetam (Keppra) for the treatment of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20:1205-9.
- Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hauser RA, Sanchez-Ramos J. Open-label pilot study of levetiracetam (Keppra) for the treatment of chorea in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2006;21:1998-2001.
- Zesiewicz TA, Sullivan KL, Hauser RA. Chorea induced by lamotrigine. *J Child Neurol*. 2006;21:357.
- Zesiewicz TA, Tullidge A, Tidwell J, Sullivan KL, Hauser RA. Topiramate-induced psychosis in patients with essential tremor: report of 2 cases. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29:168-9.
- Zesiewicz TA. Low-dose topiramate (topamax) in the treatment of essential tremor. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30:247-8.
- Zesiewicz TA, Sullivan KL, Ward CL, Hauser RA. Tiagabine and exacerbation of essential tremor. *Mov Disord*. 2007;22:2132-3.
- Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA, Salemi JL, Siraj S, Wilson MC, Sullivan KL. A pilot, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin (Lyrica) in the treatment of essential tremor. *Mov Disord*. 2007;22:1660-3.

Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA, Sanchez-Ramos J, Staffetti JF, Sullivan KL. A double-blind placebo-controlled trial of zonisamide (zonegran) in the treatment of essential tremor. *Mov Disord.* 2007;22:279-82.

Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA, Pease Campbell JA, Sullivan KL. Pregabalin (Lyrica) in the treatment of essential tremor. *Mov Disord.* 2007;22:139-41.

Zesiewicz TA, Shimberg WR, Hauser RA, Robinson W, Wilson MC, Sullivan KL. Chorea as a side effect of gabapentin (Neurontin) in a patient with complex regional pain syndrome Type 1. *Clin Rheumatol.* 2008;27:389-90.

Zipp F, Bürklin F, Stecker K, Baas H, Fischer PA. Lamotrigine in Parkinson's disease--a double blind study. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect.* 1995;10:199-206.

neuromodulación

Capítulo II

NEUROMODULADORES Y PSIQUIATRÍA

neuromodulación



ÍNDICE

CAPÍTULO II: NEUROMODULADORES Y PSIQUIATRÍA	67
Prólogo	73
<i>M^a Dolores Morón Nozaleda</i>	
Antiepilépticos en el trastorno bipolar	75
<i>Rafael Fernández García-Andrade, M^a Dolores Morón Nozaleda</i>	
Antiepilépticos en la esquizofrenia	79
<i>M^a Goretti Morón Nozaleda, M^a Dolores Morón Nozaleda</i>	
Antiepilépticos en los trastornos de ansiedad	83
<i>Ana Montes Montero, M^a Dolores Morón Nozaleda</i>	
Antiepilépticos en el trastorno límite de la personalidad	87
<i>Virginia Vidal Martínez, M^a Dolores Morón Nozaleda</i>	
Antiepilépticos y trastorno por uso de sustancias	92
<i>M^a Dolores Morón Nozaleda, Julia García-Albea Martín</i>	
Antiepilépticos en los trastornos del control de los impulsos.....	96
<i>Patricia Gómez Merino, Kazuhiro Tajima Pozo</i>	
Antiepilépticos en los trastornos del comportamiento alimentario.....	100
<i>Julia García-Albea Martín, M^a Dolores Morón Nozaleda</i>	
Terapia electroconvulsiva como tratamiento neuromodulador	102
<i>María Machín Vazquez-Illá, M^a Dolores Morón Nozaleda</i>	
Estimulación magnética transcraneal	106
<i>Rosa Molina Ruiz, M^a Dolores Morón Nozaleda</i>	
Bibliografía	111



neuromodulación

PRÓLOGO



2. NEUROMODULADORES Y PSIQUIATRÍA

M^a Dolores Morón Nozaleda

Servicio de Psiquiatría. Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Varios son los términos utilizados en Psiquiatría para nombrar a los antiepilépticos o anticonvulsivantes: estabilizador del estado de ánimo, eutimizante, regulador del humor, timorregulador o regulador del estado de ánimo. Psiquiatras e investigadores utilizan de forma indistinta estos términos para referirse al conjunto de fármacos utilizados en el tratamiento del Trastorno Bipolar, otros Trastornos del Estado de Ánimo y otras enfermedades psiquiátricas en las que el uso de estos fármacos se ha extendido en las últimas décadas (con eficacia, hoy, incuestionable) si bien ningún fármaco ha sido denominado, por las autoridades de registro, como regulador del estado de ánimo en su indicación.

Cuando un mismo grupo de fármacos ha merecido tan distintos calificativos es muy probable que ninguno de ellos sea el adecuado, deduciendo de ello que urge encontrar uno más apropiado, más intuitivo y menos excluyente.

Dejando a un lado su mecanismo de acción, que no es el propósito de esta monografía, el hecho de que la respuesta farmacológica no dependa estrictamente de las dosis y de que la eficacia persista semanas, meses e incluso años después de la retirada del tratamiento, convierte al término **neuromodulador** en el más adecuado para referirse a este grupo de fármacos.

Este cambio conceptual es prioritario ya que, por nuestra experiencia, se hace complicado indicar un tratamiento “antiepiléptico” a un paciente que no padece esta enfermedad, y sí otra, solicitando en numerosas ocasiones merecidas explicaciones a este respecto.

Los enfermos de epilepsia han sido uno de los grupos de pacientes históricamente más estigmatizados por la sociedad, aunque no tanto por el colectivo médico. Gracias a la lucha de dicho colectivo y de los propios pacientes y familiares de afectados de esta patología se han hecho enormes avances, consiguiendo minimizar el efecto de este estigma.

En el caso de los enfermos psiquiátricos aún nos encontramos en los albores de esta contienda, si bien en esta ocasión nos enfrentamos también a una buena parte del colectivo médico, todavía ignorante en gran medida de lo que significa ser un enfermo mental.

Curiosamente, y para confirmar nuestras sospechas de que es muchas veces el estigmatizado quien

estigmatiza, y que la epilepsia aún no ha superado del todo esa barrera, cuando pautamos este tipo de tratamiento con una finalidad **neuromoduladora** el paciente afirma, en ocasiones con cierto recelo, “*pero Doctor/a, ¿que yo no soy epiléptico!*”.

Pero no podemos limitar esta capacidad de **neuromodulación** a los fármacos. Los modelos animales sobre los que se ha analizado la mayoría de los antiepilépticos, representan vías de estudio de la modulación del Sistema Nervioso Central a través de modificaciones de la excitabilidad neuronal. Ésta se efectúa mediante la acción de los principios activos sobre los canales de sodio y calcio, receptores de glutamato y GABA y aminoácidos excitadores e inhibidores. Si bien éstos han sido capaces de demostrar sus habilidades en modelos animales, no es menos cierto que los clínicos las hemos evidenciado posteriormente (en ocasiones, incluso, con anterioridad) en nuestra práctica diaria. Pues bien, a estas alturas del desarrollo de la neurobiología no resulta osado decir que no son sólo los fármacos los que poseen un efecto **neuromodulador**.

Distintas armas terapéuticas como la clásica Terapia Electroconvulsiva o las más modernas Estimulación Magnética Transcraneal (que además de **neuromoduladora** es neuroestimuladora) o la Estimulación Transcraneal por Corriente Directa, poseen esta característica, si bien su uso está limitado a situaciones especiales en el caso de la primera o todavía poco extendido, en el caso de las otras dos, debido a su más reciente aparición.

Y para terminar, un pequeño homenaje a quien sentó las bases y confirió carácter científico a lo que muchos sabemos ciencia y otros aún quieren creer magia: Eric Kandel. En su honor decir que, quizás menos agradecido por su lentitud, aunque sólido por su vocación de persistencia en el tiempo, la psicoterapia es, sin duda, una herramienta terapéutica con carácter **neuromodulador**. De hecho, aunque sin finalidad terapéutica *per-se*, cada vivencia lo es.

M^a Dolores Morón Nozaleda

ANTIÉPILÉPTICOS EN EL TRASTORNO BIPOLAR

1. INTRODUCCIÓN

Un estabilizador del ánimo se ha definido como aquél fármaco con el potencial para ser utilizado como monoterapia en las fases agudas del Trastorno Bipolar y en su profilaxis (Bauer, 2005; Tamayo y cols, 2004). La pregunta clave ahora es si, dado que el Trastorno Bipolar es un trastorno afectivo recurrente y episódico, existe realmente un fármaco que utilicemos como estabilizador del estado de ánimo que actúe en todas las fases de la enfermedad.

Desde que en 1954 Schou demostrase la eficacia del litio en el tratamiento de la manía, este fármaco continúa siendo de primera elección en el tratamiento agudo y de mantenimiento del Trastorno Bipolar. No obstante, el litio no está exento de múltiples inconvenientes a corto y largo plazo, tales como la necesidad de monitorización y el rango terapéutico, las limitaciones de eficacia en los diferentes subtipos de trastorno bipolar, el riesgo de toxicidad y los potencialmente graves efectos secundarios.

En la actualidad, la carbamazepina y el valproato se encuentran asentados como alternativas útiles en el tratamiento del trastorno bipolar, siendo el valproato (en Estados Unidos), el fármaco más empleado (incluso por encima del litio) (Vieta y cols, 2003).

2. BASES NEUROBIOLÓGICAS

Desde que se introdujeran los barbitúricos en el tratamiento de diferentes trastornos psiquiátricos, han sido numerosos los ensayos que utilizan fármacos con acción anticonvulsiva en el tratamiento del trastorno bipolar.

El uso de anticomiciales en el trastorno bipolar se basa en la similitud fisiopatológica entre la manía y la epilepsia, que implica el mecanismo de reclutación neuronal (*kindling*). Se entiende por *kindling*, reclutamiento neuronal o facilitación, el proceso electrofisiológico por el cual una estimulación subumbral repetida de una neurona acaba generando un potencial de acción. Un cierto nivel de *kindling*, forma parte del proceso fisiopatológico del trastorno bipolar (fundamentalmente en lóbulos temporales). En este sentido, el efecto *antikindling* se ha asociado al control de episodios maníacos (Kaplan y Sadock, 1999).

Aunque se desconoce por el momento el mecanismo de acción exacto por el cual los diferentes estabilizadores del ánimo permiten obtener una respuesta terapéutica óptima, recientes investigaciones señalan la importancia de los mecanismos intraneuronales de transducción y transcripción de señales que permiten la activación de genes (de respuesta temprana y tardía) para la fabricación de proteínas esenciales en el funcionamiento neuronal, tales como receptores, hormonas, factores neurotróficos, neurotransmisores, etc. En lo que respecta a los antiépilépticos, son fármacos que actúan a diferentes niveles y en múltiples sistemas de neurotransmisión con posible implicación en la fisiopatología del trastorno bipolar (Martínez González y cols, 2005).

Diferentes mecanismos de acción se han postulado en relación a los antiépilépticos como fármacos en el tratamiento del trastorno bipolar (Stahl, 2000):

A. Cambios de voltaje neuronal en la membrana celular, actuando sobre los canales iónicos (sodio, potasio y calcio).

B. Actuación sobre el neurotransmisor inhibitorio GABA: aumentando su síntesis y/o su liberación, inhibiendo su metabolismo y/o recaptación, o aumentando la sensibilidad al mismo en los receptores correspondientes.

C. Actuación sobre el glutamato, mediante la reducción de su síntesis o liberación.

D. Inhibición de la anhidrasa carbónica.

E. Inhibición de la fosfoquinasa C, actuando como segundos mensajeros.

F. Actuación como segundos mensajeros con inhibición de la inositol monofosfatasa (involucrada en el sistema fosfatidil inositol, modulador de la síntesis de proteínas G)

G. Actuación a través de la proteína cinasa, modulando la expresión génica.

3. USOS CLÍNICOS

A. Antiepilepticos clásicos

1. Valproato

Las principales guías clínicas de actuación en el trastorno bipolar (APA, Guía Canadiense, Algoritmo de Texas, NICE, etc.) incluyen el valproato como tratamiento de primera línea en la manía, ya sea en monoterapia o en tratamiento combinado con antipsicóticos si se trata de una manía moderada o grave. Además, casi todas las guías recomiendan el uso de valproato en la manía mixta, por encima del litio (Goikolea Alberdi y Valentí Ribas, 2008). Comparado con carbamazepina resultó más eficaz y más rápido (Vasudev y cols, 2000). Comparado con olanzapina en un estudio doble ciego (Tohen y cols, 2002), se observó que no había diferencias significativas respecto a la manía psicótica, de lo que se infiere la eficacia de valproato en estos pacientes (Goikolea Alberdi y Valentí Ribas, 2008). Comparado con quetiapina, se ha demostrado una eficacia similar en adolescentes (DeBello y cols, 2006).

Las evidencias sobre la eficacia del valproato en la depresión bipolar son más limitadas, aunque se asume una reducción significativa de los síntomas ansiosos y depresivos (Davis y cols, 2005).

Si bien el valproato no ha sido aprobado por la FDA en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar, se recomienda por la mayoría de guías clínicas para la terapia de continuación y mantenimiento en pacientes que hayan respondido previamente, fundamentalmente en pacientes con recaídas predominantemente maníacas (Goikolea Alberdi y Valentí Ribas, 2008), y su uso está extendido en la práctica clínica desde hace años.

2. Carbamazepina

La mayoría de los estudios indican que la carbamazepina es tan eficaz como el litio y los antipsicóticos convencionales en el tratamiento de la manía, si bien el inicio de respuesta es más lento que los antipsicóticos pero ligeramente más rápido que el litio (Small y cols, 1996).

Respecto a la fase depresiva, no existen evidencias sólidas que justifiquen la utilización de carbamazepina.

La mayoría de los estudios concluyen que la carbamazepina tiene una eficacia profiláctica similar al litio (Placidi y cols, 1986; Small y cols, 1991; Coxhead y cols, 1992; Denicoff y cols, 1997; Davis y cols, 1999). En pacientes con ciclación rápida, la terapia combinada con litio parece significativamente mejor que la monoterapia con litio (Denicoff y cols, 1997), aunque también se asocia a mayores efectos adversos (Baethge y cols, 2005).

B. Nuevos antiepilepticos

1. Lamotrigina

La lamotrigina es un antiepileptico del grupo de las feniltriácinas, cuyas evidencias farmacológicas sugieren diversos mecanismos de acción tales como efecto *antikindling*, efecto antidepresivo y efecto neuroprotector (Martínez González y cols, 2005). Desde su desarrollo como antiepileptico (en el que se observó que mejoraba el estado de ánimo, el grado de alerta y la sociabilidad (Smith y cols, 1993), se han realizado múltiples estudios que demuestran su acción como estabilizador del estado de ánimo predominantemente antidepresivo (Hummel y cols, 2002), sin que se haya observado una mayor frecuencia de viraje a manía (Goikolea Alberdi y Valentí Ribas, 2008).

En caso de aparición de un episodio depresivo en un paciente con un Trastorno Bipolar I, la lamotrigina ha aportado una nueva arma terapéutica frente al uso de antidepresivos, cuyo riesgo de viraje a manía es alto, obligando en numerosas ocasiones a retirar el tratamiento.

2. Oxcarbazepina

Desarrollada en la década de los setenta como alternativa a carbamazepina, presenta una estructura y un perfil clínico similar, aunque con vías metabólicas distintas y menos efectos adversos e interacciones medicamentosas. Especialmente destacable su perfil antimaniaco (Conway y cols, 2006), como tratamiento coadyuvante. No obstante el perfil terapéutico más destacable de la oxcarbazepina sigue siendo en los pacientes con problemas de impulsividad (Vieta y cols, 2008).

3. Topiramato

Debido a su perfil farmacodinámico, que combina mecanismos comunes a carbamazepina y ácido

valproico, se ha generado un gran interés en el posible uso como estabilizador del estado del ánimo. No obstante, las expectativas depositadas tras los primeros estudios abiertos positivos han quedado frustradas en su mayor parte por los resultados negativos en los estudios aleatorizados y doble ciego (*Goikolea Alberdi y Valentí Ribas, 2008*). Se recomienda su uso como tratamiento coadyuvante en pacientes con Trastorno Bipolar y Trastornos del Comportamiento Alimentario (*Torrent y Vieta, 2008*), hiperfagia asociada a tratamiento antipsicótico (*Vieta y cols, 2004*), o Trastornos por uso de sustancias comórbido (*Johnson y cols, 2003*).

4. Gabapentina

Aunque inicialmente varios estudios abiertos mostraron resultados positivos, en la actualidad las revisiones de los estudios doble ciego realizados coinciden en los resultados negativos (*Williams y cols, 2009*). No obstante, dada su acción ansiolítica, se ha postulado que el posible beneficioso sobre la estabilidad tímica vendría dado por la mejoría de la ansiedad comórbida en algunos pacientes (*Vieta y cols, 2008*).

5. Pregabalina

Como su antecesora gabapentina, el desarrollo del fármaco se ha orientado al tratamiento de los trastornos de ansiedad, encontrándose resultados positivos en el tratamiento de la ansiedad generalizada (*Lydiard y cols, 2009*). Aunque se han iniciado estudios para su uso en el Trastorno Bipolar, los resultados todavía no están disponibles (*Oulis y cols, 2009*).

6. Levetiracetam

Antiepiléptico de tercera generación, cuyo mecanismo de acción no es bien conocido por ahora, que se ha asociado a la disminución del estado de ánimo en pacientes epilépticos (*Vieta y cols, 2008*). No obstante, carece todavía de evidencias que indiquen su tratamiento en el Trastorno Bipolar. En ancianos con Trastorno Bipolar tipo II se ha comunicado su eficacia en la prevención de hipomanías farmacógenas (*Kyomen, 2007*).

7. Retigabina

Anticomitial con probable acción GABA-agonista y acción sobre los canales de potasio. Actualmente, varios equipos estudian su posible efecto antimania-

co (*Dencker y Husum, 2009; Redrobe y Nielsen, 2009; Dencker y cols, 2008; Amann y cols, 2006*).

8. Tiagabina

Se trata de un anticonvulsivante con una acción inhibitoria de la recaptación de GABA, utilizado en el tratamiento de algunas formas de epilepsia refractaria. A día de hoy existen pocas referencias respecto a su acción sobre los trastornos psiquiátricos, más allá del ámbito teórico.

9. Zonisamida

Su actividad está relacionada con el bloqueo de los canales de sodio y calcio voltaje-dependientes, con la modulación dopa y GABAérgica central, y con funciones serotoninérgicas, así como con la inhibición de la anhidrasa carbónica y la MAO-B. Zonisamida tiene una eficacia potencial en una gran variedad de trastornos neuropsiquiátricos incluyendo migraña, dolor neuropático, enfermedad de Parkinson, temblor esencial, derrames cerebrales, obesidad, ansiedad, trastorno bipolar y trastorno por atracones (*Farooq y cols, 2008*).

Varios estudios preliminares sugieren acción antimaniaca (*Goodnick, 2006*), así como su eficacia en la depresión bipolar (*Wilson, 2008*), pero se requieren datos controlados que verifiquen estos hallazgos (*Ghaemi y cols, 2008*). Al igual que el topiramato, estudios preliminares asocian una pérdida de peso en pacientes bipolares (*Wang y cols, 2005*).

4. CONCLUSIONES

Los antiepilépticos tradicionales (valproato y carbamazepina) continúan siendo la alternativa más sólida al litio en el abordaje del trastorno bipolar, pero si bien constituyen alternativas útiles, sobre todo en los episodios mixtos y cicladores rápidos, también se asocian a efectos indeseables y requieren monitorización.

La eficacia limitada de estos fármacos, unida a la necesidad de mejorar el tratamiento de estas enfermedades, ha ampliado el interés y la investigación de nuevos antiepilépticos en el abordaje de esta enfermedad. Los nuevos antiepilépticos presentan ventajas en cuanto a la tolerabilidad e interacciones y los recientes ensayos clínicos están aportando datos interesantes acerca de su eficacia en las distintas fases de la enfermedad.

No obstante, a modo de conclusión, todavía solamente podemos afirmar que lamotrigina tiene un efecto claro en el tratamiento y prevención de fases depresivas, que gabapentina y, sobre todo pregabalina, se asocian a mejoría en síntomas de ansiedad concomitantes en la fase depresiva, que topiramato y zonisamida parecen útiles en pacientes con sobrepeso y/o bulimia asociados y que oxcarbamazepina presenta un perfil similar a carbamazepina con algunas ventajas en cuanto a los efectos secundarios y las interacciones.

Rafael Fernández García-Andrade

M^a Dolores Morón Nozaleda

ANTIÉPILÉPTICOS EN LA ESQUIZOFRENIA

1. INTRODUCCIÓN

Si bien el tratamiento de elección de la esquizofrenia continúan siendo los antipsicóticos, debido a la existencia de resistencias o por la presencia de comorbilidad, el uso de antiepilépticos (bien en monoterapia o, más frecuentemente, como adyuvante del tratamiento neuroléptico) se está extendiendo en la práctica clínica.

Aunque ninguno de los antiepilépticos conocidos tiene indicación aprobada en la esquizofrenia, su uso como tratamiento adyuvante viene siendo habitual, llegando a ser en ocasiones de hasta el 50% en pacientes hospitalizados (*Citrome, 2000*).

En este capítulo revisamos los mecanismos neurobiológicos implicados en el efecto de los antiepilépticos en la esquizofrenia, así como los estudios realizados en cuanto a sus usos clínicos en dicha patología.

2. BASES NEUROBIOLÓGICAS

Las principales dianas de los antiepilépticos en su acción sobre la sinapsis lo son por medio de la potenciación de la transmisión inhibitoria GABAérgica, la disminución de neurotransmisión excitatoria glutamatérgica (bien de forma directa o por la inhibición de canales de sodio y calcio voltaje dependientes), y por la interferencia con las vías de señalización intracelular (*Landmark, 2007*). A continuación se explica la implicación de estas vías en la etiopatogenia de la esquizofrenia.

A. GABA en esquizofrenia

La hipótesis del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en la esquizofrenia sugiere una insuficiente inhibición de GABA sobre la neurotransmisión dopaminérgica.

Las neuronas que contienen GABA modifican la función dopaminérgica mediante la inhibición de la liberación de dopamina desde las neuronas presinápticas. La inhibición del aporte de GABA a las neuronas dopaminérgicas podría causar un estado hiperdopaminérgico en la vía mesolímbica, uno de los factores clave en la patogénesis de la esquizofrenia (*Wassef, 1999*).

Por otro lado, en cuanto al sistema dopaminérgico mesocortical (en especial en el córtex prefrontal, que relaciona el hipofrontalismo asociado a la esquizofrenia con la sintomatología negativa), parece que distintos neurotransmisores, incluido el GABA, modulan la transmisión dopaminérgica, con lo que su alteración podría teóricamente crear o exacerbar la disregulación dopaminérgica en la esquizofrenia. Parece que la manipulación de GABA a nivel subcortical afecta la concentración y actividad de dopamina a nivel prefrontal, con lo que podría modular la dopamina en direcciones opuestas en distintas áreas cerebrales (*Garbutt, 1983*). En estudios postmortem se ha probado el papel del defecto de la transmisión GABAérgica en la esquizofrenia; esto podría estar relacionado con una alteración en el neurodesarrollo temprano, señalándose el papel del núcleo basolateral de la amígdala como implicado en este proceso por medio de un flujo aumentado de actividad excitatoria (*Benes, 2001*). Otros autores consideran que la alteración de la transmisión GABAérgica a nivel prefrontal podría deberse a una alteración selectiva de la proteína GAT-1 en los axones terminales (*Lewis, 2000*).

Los fármacos GABAérgicos podrían ser útiles así, teóricamente, tanto en síntomas positivos como negativos y cognitivos de la esquizofrenia.

B. Glutamato en esquizofrenia

La hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia comenzó a postularse al observar que la feniliclidina (PCP) y la ketamina, antagonistas no competitivos del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), precipitaban un cuadro similar a la esquizofrenia en cuanto a su sintomatología, tanto positiva como negativa.

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio principal del cerebro, y se encuentra en distintas áreas y circuitos implicados en la fisiopatología de la esquizofrenia, como conexiones córtico-corticales, proyecciones aferentes y eferentes del hipocampo, circuitos intrahipocampales y proyecciones córtico-basales y córtico-límbicas. Estas vías están implicadas en funciones cognitivas superiores como el lenguaje o la resolución de problemas que están claramente dañadas en la esquizofrenia.

Queda todavía sin resolver la cuestión de si la esquizofrenia se trata de un estado hipo o hiperglutamérgico. Es posible que la estimulación de receptores NMDA, la inhibición presináptica de glutamato o

el antagonismo de receptores no-NMDA puedan ser beneficiosos para el tratamiento de la esquizofrenia (Tuominen, 2005).

Aunque desde hace décadas se discute la disfunción de los receptores NMDA y no-NMDA en la esquizofrenia, los ensayos clínicos que prueben la eficacia de los fármacos sobre estos receptores se encuentran en un estadio temprano (Seong, 2008).

Recientemente está despertando gran interés la aparición de cuadros de psicosis en pacientes con encefalitis límbica, frecuentemente asociados a tumores ováricos, en los que se ha encontrado Anticuerpos AntiNMDA.

3. USOS CLÍNICOS

A. Carbamazepina

La carbamazepina ha sido propuesta como tratamiento en la esquizofrenia solamente en combinación con tratamiento antipsicótico, normalmente en casos de conductas violentas, hiperactividad y descontrol de impulsos, agitación, resistencia a tratamiento con neurolépticos, sintomatología afectiva concomitante, sintomatología negativa, anomalías en el EEG (lóbulo temporal) o signos que sugieran aura epiléptica, historia de daño cerebral orgánico e historia de abuso de alcohol y drogas.

No obstante, no está claro si el beneficio que se obtiene proviene de un efecto antipsicótico o ansiolítico primario de la carbamazepina, de la disminución de los niveles plasmáticos de los antipsicóticos por medio de la inducción enzimática (principalmente del CYP450 3A4), de la mejora principalmente de los síntomas afectivos, de la reducción de los efectos extrapiramidales causados directamente por carbamazepina o por la disminución directa o indirecta de la dosis de neurolépticos (Simhandl, 1992).

Los ensayos realizados con carbamazepina en monoterapia muestran resultados negativos de forma estadísticamente significativa (Sramek, 1988).

La acción de la carbamazepina como reguladora de la actividad límbica (anti- *kindling*) podría presentar una promesa en el tratamiento de algunos pacientes de curso crónico (Gutiérrez, 1999).

B. Valproato

El valproato interactúa con GABA sobre diversos mecanismos, incluyendo su síntesis, recaptación y metabolismo, pudiendo teóricamente, por tanto, reducir los síntomas psicóticos, aunque su mecanismo de acción en la esquizofrenia permanece sin esclarecer.

En principio, parece que actúa sobre la transmisión dopaminérgica a través de la estimulación GABAérgica en la sinapsis, inhibiendo la actividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico por un lado, mientras lo estimula en el tracto mesoprefrontocortical por otro (Casey, 2003). Un posible locus de acción implicado en la esquizofrenia sería el efecto directo del valproato sobre los canales de sodio. Esto llevaría, bien a un aumento directo del GABA, a un aumento de la acción inhibitoria de GABA, o a una inhibición de la transmisión excitatoria glutamatérgica (Landmark, 2007).

El valproato es asimismo un potente inhibidor de la deacetilación de histonas, actuando como regulador negativo en la expresión genética. Esto podría tener implicaciones en la migración neuronal de la enzima GAD67 implicada en la síntesis del GABA y, en consecuencia, en la patogénesis de la esquizofrenia (Rogawski, 2004).

Otros mecanismos que podrían estar implicados son la transmisión serotoninérgica y glutamatérgica, el metabolismo energético y la síntesis de RNA y de los lípidos de membrana neuronales (Winterer, 2003).

Un problema al evaluar la eficacia del valproato en el tratamiento de la esquizofrenia está en la posible confusión diagnóstica con un trastorno afectivo como el trastorno bipolar, en el que sí está demostrada su eficacia. Otro error podría estar en confundir los efectos de la impulsividad sobre otros síntomas psicóticos fundamentales como las alucinaciones o los delirios. Por último, habría que medir los niveles de antipsicóticos y valproato en sangre para ver que sus efectos no se deban a posibles interacciones (Citrome, 2003).

En principio el valproato podría llevar a una disminución de los síntomas positivos y la hostilidad (Hosák, 2002).

En la última revisión *Cochrane de 2008*, no hubo efectos significativos evidentes del uso de valproato como complemento de la medicación antipsicótica sobre el estado global o el estado mental general de los participantes en los estudios de punto final. Sin embargo, un estudio reveló un inicio de acción más rápido en el grupo de combinación.

Un pequeño estudio encontró en los participantes del grupo tratado con valproato menor agresividad que en el grupo control. Los participantes que recibían valproato mostraban con mayor frecuencia sedación que aquéllos en el grupo de placebo. En otro estudio se vio que el valproato disminuía de forma significativa la discinesia tardía.

No se conocen los efectos del valproato sobre subgrupos importantes como aquellos con esquizofrenia y conducta agresiva o aquellos con trastorno esquizoafectivo.

La conclusión de los autores es que en la actualidad no se puede apoyar o refutar el uso del valproato en la esquizofrenia, ya sea solo o en combinación con neurolepticos.

C. Lamotrigina

Lamotrigina estabiliza la membrana neuronal y atenúa el exceso de liberación de glutamato cortical por medio de la inhibición de los canales presinápticos de sodio y calcio, y por sus propios efectos sobre los canales de potasio. No tiene efecto sobre la actividad neuronal normal. Se espera que lamotrigina tenga influencia sobre los síntomas positivos, negativos, afectivos y cognitivos de la esquizofrenia (*Hosák, 2002*).

La mayoría de estudios encontrados sobre el uso de lamotrigina en esquizofrenia son como tratamiento adyuvante con neurolepticos. Los datos preliminares apuntan a su eficacia solamente en combinación con clozapina. Es importante tener en cuenta cómo interactúa lamotrigina con la medicación antipsicótica. Por un lado, puede aumentar la exposición al neuroleptico. Por otro lado, puede reducir sus efectos adversos, aumentando así su tolerabilidad y aparentemente su eficacia, y por último, puede aumentar su eficacia por un mecanismo aditivo o sinérgico (*Large, 2005*).

Los estudios encontrados en la literatura de lamotrigina como tratamiento adyuvante con clozapina en

esquizofrenia resistente son en su mayoría reportes de casos, series de casos y un ensayo aleatorio controlado con placebo con una muestra pequeña ($n= 34$) (*Pavlovia, 2008; Thomas, 2008; Saba, 2002; Tiihonen 2003*).

En la revisión *Cochrane de 2006*, se hallaron cinco ensayos relevantes (n total = 537), pero sin datos utilizables acerca de las medidas de resultado del servicio, funcionamiento general, comportamiento, compromiso con los servicios, satisfacción con el tratamiento o medidas de resultado económicas. En general, el informe de los datos fue deficiente. La conclusión de los autores es que los resultados sugieren un resultado positivo sobre los síntomas de la esquizofrenia, pero que las pruebas para el uso de lamotrigina como complemento para los pacientes con esquizofrenia no son sólidas y se necesitan ensayos aleatorios, amplios, bien diseñados, realizados e indicados en el mundo real para determinar su lugar en la práctica clínica diaria.

En una revisión y meta-análisis recientemente publicada (*Tiihonen, 2009*) se concluye que lamotrigina puede ser un tratamiento efectivo para pacientes con esquizofrenia resistente a clozapina, obteniendo beneficio un porcentaje significativo de estos pacientes de tratamiento combinado con ambos fármacos tanto para síntomas positivos como negativos.

D. Nuevos antiepilépticos

Representan una promesa tanto como potenciales tratamientos adyuntivos a los neurolepticos, como para el tratamiento de los síntomas resistentes de la esquizofrenia (*Hosák, 2002*).

1. Topiramato

Topiramato comparte con otros antiepilépticos algunos de sus mecanismos de acción mediante la activación de la transmisión GABAérgica mediante un receptor GABA-A no benzodiazepínico. También bloquea los canales de sodio y calcio voltaje dependientes así como los receptores glutamato de los subtipos AMPA y KA.

Los ensayos clínicos que se han realizado sobre el uso de topiramato en la esquizofrenia revelan su posible uso como adyuvante del tratamiento antipsicótico en la esquizofrenia, en especial en lo que se refiere a los síntomas negativos, cuando se utiliza en pacientes con un régimen estable y mantenido de medicación

antipsicótica (*Drapalski, 2001; Deutsch, 2003*). Se ha demostrado su utilidad para revertir la ganancia de peso asociada al tratamiento con múltiples fármacos antipsicóticos (*Lessig, Lévi*). En otro estudio retrospectivo caso-control realizado en una muestra de 45 pacientes hospitalizados se compara el uso de topiramato, valproato o su combinación en pacientes psicóticos con comportamiento agresivo y agitación psicomotriz, concluyendo que la terapia con topiramato disminuye la frecuencia de episodios de agitación y comportamiento agresivo, pero no su intensidad o los episodios de desorganización conductual, como sí hizo valproato en terapia combinada (*Gobbi, 2006*).

Aunque el mecanismo de acción de topiramato en la esquizofrenia todavía no está claro, los estudios preclínicos apoyan su potencial antipsicótico. Sin embargo, no se han encontrado de momento estudios aleatorios, amplios y bien diseñados que apoyen su uso y se requieren futuras investigaciones.

2. Gabapentina

No se han encontrado estudios previos en cuanto a su uso en pacientes con esquizofrenia, salvo el reporte de un caso de un paciente con comportamiento agresivo resistente que se estabilizó tras coterapia con antipsicóticos y gabapentina, que empeoró al retirar la gabapentina con nueva estabilización tras la reintroducción de la misma (*Demily, 2007*). Se han publicado casos por los que podría ser de utilidad para tratar las convulsiones asociadas al tratamiento con clozapina (*Usiskin, 2000*).

3. Oxcarbazepina

Considerado un metabolito activo de la carbamazepina con mejor tolerabilidad demostrada, sólo ha sido investigado para los trastornos afectivos. En una serie de 6 casos con mínima respuesta a dosis máximas de antipsicóticos (olanzapina, amisulpiride y quetiapina) y contraindicación de clozapina, se ensayó la oxcarbazepina, revelando buena tolerabilidad y respuesta lenta, atribuida al sinergismo farmacológico (*Leweke, 2004*). Futuras investigaciones deberían ser realizadas.

4. CONCLUSIONES

Desde un punto de vista teórico, los antiepilepticos tendrían una acción antipsicótica.

No obstante, esta acción antipsicótica no se ha demostrado en la práctica clínica, o bien es demasiado poco incisiva dada la gravedad de los síntomas psicóticos de esta enfermedad.

Es frecuente que los pacientes con esquizofrenia presenten otros síntomas, aparte de los típicos de su enfermedad, como inestabilidad anímica, obesidad (normalmente iatrogénica), consumo de sustancias, trastornos de ansiedad, etc. que sí se ha visto, tanto en la clínica como en numerosos estudios, que se pueden beneficiar de este tipo de tratamientos, siempre en asociación al tratamiento antipsicótico de base.

Especialmente útiles son carbamazepina y valproato en casos de inestabilidad anímica y comportamiento agresivo. Actualmente carbamazepina está siendo desplazada por oxcarbazepina.

El uso de lamotrigina parece no estar limitado a casos de tendencia a la depresión, sino que parece mejorar la tolerabilidad a los neurolepticos y actuar de manera sinérgica con éstos, siendo de especial interés su uso combinado con clozapina.

Topiramato y zonisamida se están convirtiendo en tratamientos casi indispensables para el control del peso en pacientes en tratamiento con antipsicóticos que producen sobrepeso (en muchos casos obesidad con repercusión metabólica) debido a su acción sobre el control de la ingesta, y pregabalina es útil en casos de ansiedad concomitante.

M^a Goretti Morón Nozaleda

M^a Dolores Morón Nozaleda

ANTIÉPILÉPTICOS EN LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

1. BASES NEUROBIOLÓGICAS

A. GABA en los trastornos de ansiedad

Se ha relacionado una gran variedad de sistemas neuroanatómicos, neuroquímicos, neuroendocrinos y neurofisiológicos con la patogenia de los estados de ansiedad. Mucha de esta información proviene de modelos animales y de investigaciones sobre los efectos del estrés, siendo escasos los estudios de funcionamiento neurobiológico realizados en humanos que padecen trastorno de ansiedad generalizada (TAG).

Cada vez cobran más importancia los estudios relacionados con la función neurotransmisora de los aminoácidos en el funcionamiento cerebral.

Los receptores GABA A son los que hacen de guardabarreras del canal de cloro y están modulados alostéricamente por una serie de receptores cercanos, incluido el receptor benzodiazepínico.

La importancia neurobiológica fundamental del receptor GABA A se ve reforzada por la observación fundamental de que existen incluso más sitios receptores en este complejo: receptores para sedantes hipnóticos no benzodiazepínicos como zolpidem y zaleplon, para el fármaco convulsivógeno picrotoxina, para los barbitúricos anticonvulsivos y quizás incluso para el alcohol. Este complejo receptor es responsable en parte de la mediación de actividades tan diversas del SNC como las crisis convulsivas, los efectos de los antiépilépticos, los efectos conductuales del alcohol, así como de los conocidos efectos ansiolíticos, sedantes, hipnóticos y relajantes musculares de las benzodiazepinas (Stahl, 1998).

Las benzodiazepinas potencian y prolongan las acciones sinápticas del GABA, al incrementar la frecuencia de apertura de los canales de cloro. Los agentes anticonvulsivantes, aunque con un mecanismo de acción parcialmente desconocido, actúan incrementando la actividad del GABA.

El receptor GABA B no está regulado alostéricamente por las benzodiazepinas, sino que se liga selectivamente al relajante muscular baclofen. Su papel fisiológico todavía no es bien conocido, pero no parece

estar íntimamente ligado a los trastornos de ansiedad o a los ansiolíticos.

B. Glutamato en los trastornos de ansiedad

La investigación clínica sobre la participación del glutamato en los trastornos de tipo ansioso todavía está poco desarrollada. Algunos estudios han puesto de manifiesto que en situaciones de estrés agudo se produce un aumento de su liberación en determinadas regiones cerebrales, en concreto en córtex prefrontal e hipocampo (Bagley y Moghaddam, 1997).

2. USOS CLÍNICOS

A. Pregabalina

Pregabalina (ácido(S)-3-(aminometil)-5 metilhexanoico) modula el canal de calcio en la subunidad alfa 2 delta, del complejo del receptor de GABA, disminuyendo la neurotransmisión en las neuronas activadas. Su potente unión a la subunidad alfa reduce el flujo de iones de calcio en el terminal presináptico, lo que se traduce en una reducción de la liberación de neurotransmisores que lleva consigo una disminución de la estimulación de los receptores postsinápticos, que le confiere efectos analgésicos, antiépilépticos y ansiolíticos, siendo pregabalina el único anticonvulsivante con indicación en el TAG (Frampton, 2006).

Pregabalina demostró propiedades ansiolíticas en dos modelos de ansiedad en roedores, como el “laberinto en x con paredes elevadas” y la “prueba del conflicto”, y también ha demostrado sus efectos analgésicos y anticonvulsivantes en modelos animales (Vartain, 2006).

En humanos, las propiedades ansiolíticas de pregabalina se han investigado de manera extensa en ocho estudios controlados con placebo en el TAG y su eficacia ha sido demostrada de forma significativa en todos excepto en uno de ellos. La eficacia de pregabalina en el trastorno de ansiedad generalizada tiene actualmente la mayor evidencia científica (Montgomery, 2009).

Existen numerosos estudios comparativos doble ciego con pregabalina y placebo, benzodiazepinas (Pande y cols, 2003; Montgomery, 2006; Rickels y cols, 2005), y venlafaxina (Montgomery y cols, 2006; Kasper y cols, 2009), resultando todos ellos superiores en eficacia, con significación estadística, para pregabalina

en el tratamiento del TAG, así como con un inicio de acción más precoz.

Pregabalina es el primer tratamiento para el TAG que se ha investigado en un estudio realizado en pacientes mayores de 65 años (*Montgomery y cols, 2008*).

Los pacientes con TAG buscan un tratamiento generalmente más por síntomas somáticos que por síntomas psíquicos. Pregabalina ha demostrado ser eficaz para tratar tanto síntomas psíquicos como somáticos, tanto en estudios individuales como en terapia combinada (*Montgomery y cols 2006; Stein y cols, 2009*).

Las alteraciones del sueño son frecuentes en el TAG. Pregabalina es eficaz y tiene una acción rápida sobre las alteraciones del sueño asociadas al TAG en comparación con placebo a diferencia de los ISRS y los ISRN, que tienden a alterarlo (*Montgomery y cols, 2009*). Se han comparado los efectos de pregabalina con los de alprazolam y placebo en un estudio de mediciones cuantitativas y cualitativas del sueño empleando la polisomnografía objetiva y el cuestionario de evaluación del sueño de Leeds. Tanto alprazolam como pregabalina aumentaron significativamente el tiempo total de sueño y disminuyeron el intervalo de tiempo hasta la conciliación del sueño en comparación con placebo, observándose con pregabalina una proporción de sueño de ondas lentas en el intervalo total de sueño significativamente mayor que alprazolam y placebo (*Hindmarch y cols, 2005*).

Un único ensayo a largo plazo ha evaluado la eficacia de pregabalina en la prevención de las recidivas en el TAG, y reveló que el intervalo de tiempo hasta que se producía la recidiva era significativamente más largo en el grupo de pregabalina que en el de placebo, si bien las tasas de abandono fueron elevadas en ambos grupos (*Feltner y cols, 2007*).

A diferencia de las benzodiazepinas, pregabalina no ha mostrado señales de dependencia en modelos animales ni en el amplio programa de ensayos clínicos. El síndrome de abstinencia después de la terminación brusca del tratamiento no parece ser un problema, con una prevalencia baja después del tratamiento tanto a corto como a largo plazo.

Con el fin de evaluar los efectos cognitivos y psicomotores de pregabalina en comparación con alprazolam o placebo se llevó a cabo un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo que incluía diversas

pruebas psicométricas (*Hindmarch y cols, 2005*). Concluyeron que pregabalina no tenía efectos perjudiciales significativos en las pruebas psicométricas objetivas, como el tiempo de reacción de frenada, el tiempo de reacción de elección, el procesamiento rápido de la información visual, y la prueba de exploración de la memoria a corto plazo de Sternberg en comparación con placebo. Sin embargo, se observaron deterioros significativos de fusión crítica del parpadeo, el tiempo de seguimiento compensador, y una escala analógica para la medición subjetiva de la sedación (LARS: Subjective Line Analogue Rating Scale). Hay que destacar que el tratamiento con alprazolam indujo reducciones significativas del rendimiento en todas las mediciones objetivas y la LARS. La conclusión de los investigadores fue que pregabalina tiene un efecto relativamente benigno en el SNC.

B. Gabapentina

Este compuesto fue sintetizado como análogo del GABA, aunque posteriormente se observó que no modula directamente el receptor GABA.

Estudios de casos y ensayos doble ciego apoyan un posible papel de la gabapentina en los trastornos de ansiedad, particularmente en la fobia social y el trastorno de angustia. En un ensayo controlado con placebo y aleatorizado de 69 pacientes con fobia social diagnosticada según criterios DSM-IV, se observó una diferencia de respuesta a gabapentina en relación con el placebo que, aunque estadísticamente significativa, no fue llamativa (*Pande y cols, 1999*). La gabapentina parece ser una opción bien tolerada en pacientes con trastorno de ansiedad social. También es útil como tratamiento adyuvante en pacientes con una respuesta parcial a los antidepresivos en el tratamiento de la fobia social.

C. Lamotrigina

Algunos estudios han sugerido la utilidad de lamotrigina en el tratamiento del trastorno de estrés post-traumático (TEPT), especialmente síntomas como la reexperimentación y la evitación y embotamiento mejoraron en el grupo de lamotrigina (en 0,7 y 0,6 puntos respectivamente) no así en el grupo tratado con placebo (*Hertzberg, 1999*). Un estudio más reciente (*Katzman, 2005*) confirma estos resultados.

D. Ácido valproico

Algunos informes de casos y estudios abiertos han sugerido que valproato es útil en el tratamiento del trastorno de angustia, fundamentalmente cuando se complica con abuso de sustancias y hay riesgo en el uso de benzodiazepinas (*Ontiveros y Fontaine, 1992; Keck y cols, 1993; Woodman y Noyes, 1994; Baetz y Bowen, 1998*).

En dos estudios abiertos en veteranos de guerra diagnosticados de TEPT, valproato sódico demostró ser eficaz, mejorando los síntomas de activación y los pensamientos intrusivos en uno de los estudios y los síntomas de activación y de evitación en el otro (*Clark y cols, 1999; Fesler, 1991*).

El ácido valproico ha demostrado eficacia en pacientes diagnosticados de ansiedad social, observándose respuesta con disminuciones estadísticamente significativas de la LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale) y mejora de al menos dos puntos en la escala de Impresión Clínica Global (*Kinrys y cols, 2003*).

E. Topiramato

Varios estudios abiertos han puesto de manifiesto la eficacia de topiramato en el tratamiento del TEPT, bien en monoterapia, bien como tratamiento coadyuvante (*Berlant y Van Kammen, 2002; Berlant, 2004*).

Otro estudio realizado utilizando topiramato en combinación con ácido valproico en pacientes civiles con síntomas de TEPT se demostró que la combinación de topiramato con valproato era eficaz para reducir los pensamientos intrusivos, las pesadillas y la reexperimentación, a diferencia de otros estudios de similar diseño en los que se utilizaba valproato como único tratamiento y en los que se reducían fundamentalmente los síntomas de activación (*Berlant y Van Kammen, 2002*).

Un estudio realizado en pacientes diagnosticados de fobia social demostró la eficacia de topiramato en este trastorno obteniéndose en el 75 % de los pacientes que lo completaron (12%) una reducción media del 45% en la puntuación de la LSAS (*Liebowitz Social Anxiety Scale*) (*Van Ameringen y cols, 2004*).

F. Tiagabina

En estudios preliminares, tiagabina ha mostrado resultados satisfactorios, ya sea como monoterapia o como estrategia de potenciación en pacientes con ansiedad, incluyendo TAG, TEPT y trastorno de pánico. También ha demostrado mejorar los parámetros del sueño en ancianos.

G. Carbamazepina

Se ha estudiado en veteranos de guerra diagnosticados de TEPT, demostrando eficacia especialmente en lo relativo a síntomas de hiperactivación y pensamientos intrusivos.

3. CONCLUSIONES

En el trastorno de ansiedad, en particular el trastorno de ansiedad generalizada, existe un antiépiléptico con nombre propio: pregabalina.

Pocos son los fármacos en los que prácticamente todos los ensayos sean tan concluyentes, y se vuelquen a la práctica con tanto consenso entre investigadores y clínicos.

Por otra parte, la recomendación de uso de este grupo de fármacos (y de pregabalina en particular) en los casos de diagnóstico de TAG es una exigencia, dado que la alternativa terapéutica más eficaz y específica son las benzodiazepinas, cuyo riesgo de abuso, tolerancia y dependencia son de sobra conocidos y son, de hecho, un problema de salud general (en España, lejos de disminuir el número de prescripciones de derivados benzodiazepínicos se ha incrementado en los últimos años, lo cual es alarmante).

Otros antiépilépticos han demostrado eficacia en enfermedades del “espectro ansioso” como la fobia social o el trastorno de estrés postraumático como el topiramato, la tiagabina o la carbamazepina, siendo eficaces no sólo estrictamente en los síntomas de ansiedad sino también en síntomas como las reviviscencias del TEPT.

*Ana Montes Montero
M^a Dolores Morón Nozaleda*

ANTIÉPILÉPTICOS EN EL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

1. INTRODUCCIÓN

El trastorno límite de la personalidad (TLP) es un trastorno complejo y controvertido. Tanto la heterogeneidad de su presentación clínica como la falta de unificación de las teorías sobre la personalidad y la dificultad de su conceptualización, han llevado a que numerosos términos se hayan utilizado para referirse al TLP.

Stern en 1938 fue el primero en utilizar el término *borderline*, Zilboorg en 1941 denominó *Esquizofrenia Ambulatoria*, Hoch y Polatín en el 1949 *Esquizofrenia Pseudoneurótica*, hasta que en 1980 el DSM-III (APA, 1980) incorporó por primera vez el término “trastorno límite de personalidad”.

Desde un punto de vista clínico se caracteriza por un patrón general de inestabilidad en la regulación de las emociones, en las relaciones interpersonales, la autoimagen y el control de impulsos (APA, 1994), considerándose éste un trastorno *sindrómico*, no existiendo un síntoma fundamental a tratar, sino una combinación de síntomas que podrían clasificarse en cuatro áreas o **dimensiones sintomáticas**; las más aceptadas en la clínica son las descritas por **Siever y Davis** en 1991:

- Dimensión impulsividad-agresividad
- Dimensión inestabilidad emocional
- Dimensión cognitivo-perceptiva
- Dimensión ansiedad-inhibición

Aunque estas dimensiones se encuentran relacionadas entre sí, constituyen ámbitos psicobiológicos distintos, estos últimos relacionados con el efecto terapéutico de los antiépilépticos en los trastornos límite de la personalidad.

El TLP se considera de **etiología multifactorial** destacando en su etiopatogenia aspectos genéticos, biológicos e influencias psicosociales (*Skodol y cols, 2002*), existiendo probablemente una relación recíproca y circular entre las experiencias tempranas y las disfunciones biológicas (*Pascual Mateos, 2008*), de forma que el individuo influye activamente pro-

duciendo reacciones en su entorno que, por su parte, servirán para reforzar las tendencias biológicas básicas.

El interés por el estudio de las bases biológicas de la personalidad ha ido apareciendo en los últimos 20 años, motivando la búsqueda de disfunciones biológicas en estos pacientes, correspondiendo éstas a las diferentes dimensiones descritas, basando el abordaje terapéutico en las anomalías biológicas encontradas, no con un tipo específico de personalidad o de trastorno, sino con sus diferentes dimensiones sintomáticas.

El uso de fármacos antiépilépticos se remonta a 1967, utilizándose desde hace más de 30 años en el tratamiento de las alteraciones del comportamiento y de la impulsividad.

Ni la Food and Drug Administration (FDA) ni la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) han aprobado aún ningún fármaco para el tratamiento específico del TLP, por lo que éste es meramente sintomático.

2. BASES NEUROBIOLÓGICAS

Como hemos comentado anteriormente, cada dimensión o área se ha relacionado con diferentes disfunciones biológicas, estando algunas de ellas psicobiológicamente relacionadas con el efecto de los antiépilépticos en los trastornos de personalidad.

A. Dimensión impulsividad-agresividad

La más estudiada desde una perspectiva biológica, describiendo una relación entre la conducta impulsiva y alteraciones en la actividad de neurotransmisores (serotonina, noradrenalina y dopamina, fundamentalmente) así como en el sistema GABAérgico. Se han descrito las siguientes alteraciones:

- Hipofunción serotoninérgica
- Hipofunción del sistema GABAérgico
- Hiperactividad noradrenérgica y dopaminérgica

Todas estas alteraciones parecen correlacionarse con un mayor riesgo de conductas impulsivas (*Coccaro y cols, 1989; Skodol y cols, 2002*).

Así, el tratamiento de esta dimensión podría, entre otros, apoyarse en la inhibición glutamérgica (como es el caso de los anticonvulsivantes), pudiendo hablar de una clara disminución de los síntomas de impulsividad y las conductas auto destructivas y un aumento de la capacidad reflexiva con el uso de antiepilepticos como opción terapéutica (*Díaz-Marsá y cols, 2008*), proponiendo como mecanismo de acción la potenciación del GABA que tienen la mayoría de estos psicofármacos, las acciones inhibitorias directas sobre el glutamato y otros como potenciadores directos de la serotonina.

B. Dimensión inestabilidad emocional

- Disfunción serotoninérgica. Diferentes estudios la relacionan con el humor disfórico y los estados depresivos (*Pascual Mateos, 2008*)

- Exceso de acetilcolina
(*Díaz-Marsá y cols, 2008*)

- Actividad aumentada del sistema noradrenérgico.

La utilización de antiepilepticos en los trastornos de personalidad se ha basado, en parte, en sus capacidades eutimizantes demostradas en el Trastorno Bipolar, partiendo de la base psicopatológica común de inestabilidad afectiva, si bien esta última es más sensible al entorno en los trastornos de personalidad (*Schell K y cols, 2006*) proponiendo incluso algunos autores que se trata de un proceso diferente a la inestabilidad emocional de los Trastornos Bipolares (*Koenigsberg y cols, 2002*).

C. Dimensión cognitivo perceptiva

Se ha descrito que una actividad disminuida de dopamina en áreas frontales, especialmente en el área prefrontal, puede influir en el funcionamiento cognitivo de estos pacientes (*Skodo y cols, 2002*), cuya forma de pensar e interpretar las señales del entorno, sin llegar a ser delirante, sí está en alguna medida distorsionada tanto en la forma de percibir los estímulos como las consecuencias asociadas a los mismos (*Díaz Marsá y cols, 2008*).

Para los síntomas incluidos en esta dimensión es de elección el tratamiento con antipsicóticos atípicos (APA, 2001), aunque en general los antiepilepticos pueden mejorar la irritabilidad, la ansiedad, la ira y la inestabilidad anímica.

D. Dimensión ansiedad-inhibición

- Hipersensibilidad serotoninérgica

- Hipersecreción de CRH. Hiperactividad del sistema regulador de la hormona liberadora de corticotropina

- Déficit GABAérgico

3. PAUTAS PARA EL ABORDAJE PSICOFARMACOLÓGICO DEL TLP

La American Psychiatric Association (APA) describió en el año 2001 una serie de pautas para el abordaje psicofarmacológico del TLP (APA, 2001).

A. Síntomas de disregulación afectiva

Propone como fármaco de elección un ISRS, en caso de eficacia sólo parcial se recomienda añadir dosis bajas de antipsicóticos y/o cambiar por un IMAO. El uso de algunos anticomociales como el valproato o carbamazepina se propone como última opción.

B. Síntomas impulsivos

Mantiene como primera opción terapéutica los ISRS y como segunda línea los antipsicóticos. Si fracasaran ambos fármacos se propone añadir eutimizantes o IMAO.

C. Distorsiones cognitivas

De primera elección son los antipsicóticos y si la eficacia es parcial y además están presentes síntomas afectivos se aconseja añadir ISRS o IMAO.

Aún así, estas recomendaciones necesitan de un mayor volumen de investigación al respecto, careciendo de suficiente evidencia científica (*McGlashan TH y cols, 2002*).

4. USOS CLÍNICOS

Los fármacos antiepilepticos han demostrado ser eficaces en el tratamiento de los trastornos de la personalidad, concretamente en el cluster B, y dentro de éste, especialmente útiles en el TLP.

A. Carbamazepina

Aunque estudios concluyen que este no sería el fármaco de primera elección en el TLP (*De la Fuente y cols, 1994*) su uso en TLP se asocia a un descenso significativo en el número de intentos de suicidio y episodios de descontrol graves, con mejoría de la ansiedad, de la ira y de la euforia (*Cowdry y cols, 1988*).

B. Oxcarbazepina

Ha demostrado mejoría en la dimensión de impulsividad y conductas autodestructivas, demostrando mejorar la inestabilidad afectiva de la patología límite (*Belino S y cols, 2005*).

C. Gabapentina

Aunque ha sido menos estudiada que otros antiépilépticos no llegando a ser definido con detalle su mecanismo de acción anticonvulsivante y psicotropo (*Verkes y cols, 1998*), parece mejorar tanto la capacidad reflexiva de los pacientes como la irritabilidad (*Daly y cols, 1999; Tritt y cols, 2005*) pudiendo ser utilizada en aquellos con patología hepática gracias a su favorable perfil farmacodinámico. Es interesante destacar que su uso puede reducir el de antidepresivos y ansiolíticos como las benzodiazepinas (*Peris y cols, 2007*).

D. Lamotrigina

Se sugirió el beneficio de lamotrigina en la disminución de la impulsividad y autoagresividad (*Pinto y Akiskal, 1998*), así como una mejoría en los síntomas de irritabilidad/hostilidad (*Tritt y cols, 2005*) mejorando la estabilidad emocional y disminuyendo síntomas depresivos (*Pinto y cols, 1998; Weinstein y cols, 2005*). Se sugiere que su mecanismo de acción dependería de sus efectos antiglutamatérgicos y neuroprotectores (*Ketter y cols, 2003*).

E. Valproato

Diversos estudios han demostrado la eficacia del valproato en el control de la conducta impulsiva, pero no en la inestabilidad afectiva (*Hollander y cols, 2005*), demostrando en otro estudio su utilidad en la impulsividad e irritabilidad en aquellos pacientes que no habían respondido previamente a un ISRS, concretamente a la fluoxetina (*Kavoussi y cols, 1998*).

En un estudio realizado en Canadá con pacientes diagnosticados de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar y trastorno de la personalidad se observó un mayor control tanto en episodios de agitación como agresividad en general con la combinación de valproato con topiramato (*Gobbi y cols, 2006*).

F. Topiramato

Diferentes estudios han demostrado una disminución de la agresividad (*Nickel, 2004; Loew, 2006*), el control de las conductas autolesivas y reducción de la ira (*Cassano y cols, 2001; Nickel, 2005*) así como una mejoría en la ansiedad y el funcionamiento global del paciente (*Loew y cols, 2006*), mostrándose como un fármaco seguro y con buen perfil de tolerancia.

5. OTROS TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

El efecto sobre el control de la impulsividad del topiramato es fundamental en algunos síntomas atípicos, como es el caso de los atracones en pacientes que presentan comorbilidad con bulimia nerviosa (*Zanarini, 2004; Cowdry, 1988; Binks y cols, 2006; Hollander y cols, 2001*), o en el trastorno por consumo de sustancias (*Zanarini y cols, 1998*).

En los trastornos de la personalidad del cluster A, tradicionalmente clasificados como “raros o extraños”, se utilizan fármacos antipsicóticos como tratamiento de elección. Su eficacia es mayor en casos graves, más próximos al espectro esquizofrénico, como la personalidad paranoide, donde los episodios delirantes son frecuentes.

En el trastorno esquizoide ningún tratamiento se presume eficaz, teniendo en cuenta aparte que es una enfermedad que no se puede considerar que cause síntomas egodistónicos, y por la que es muy raro que el paciente solicite ayuda.

En el caso del trastorno esquizotípico en el DSM-IV-TR ha dejado de ser considerado un trastorno de la personalidad, pasando a ser considerado un trastorno en eje I dentro del espectro de la esquizofrenia.

En cuanto al uso clínico de antiépilépticos se limita al control de la sintomatología impulsiva en el trastorno paranoide de la personalidad; no son muchos los estudios realizados en el tratamiento de este trastorno con fármacos estabilizadores del ánimo.

Aparte del TLP, el cluster B, tradicionalmente conocidos como impulsivos-afectivos o emocionales, incluye otros trastornos de la personalidad como los narcisistas, antisociales e histriónicos, muy diferentes entre sí en cuanto a la presentación clínica y el tratamiento.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD
CLUSTER A (Raros-Extraños)
Trastorno Paranoide de la Personalidad
Trastorno Esquizoide de la Personalidad
Trastorno Esquizotípico de la Personalidad
CLUSTER B (Impulsivos-Afectivos)
Trastorno Límite de la Personalidad
Trastorno Antisocial de la Personalidad
Trastorno Histriónico de la Personalidad
Trastorno Narcisista de la Personalidad
CLUSTER C (Ansiosos)
Trastorno Obsesivo-Compulsivo de la Personalidad
Trastorno Dependiente de la Personalidad
Trastorno Evitativo de la Personalidad

Respecto al tratamiento neuromodulador no se ha demostrado la eficacia de ninguno en particular, recomendándose un tratamiento multidisciplinar e individualizado y, desde luego, en cuanto al uso de fármacos, el abordaje sintomático de los estados de ansiedad, las alteraciones del ánimo y el descontrol de impulsos.

En el Cluster C, clasificados como “ansiosos”, se recomienda asimismo el abordaje multidisciplinar y el uso de fármacos ante la presentación de síntomas tratables, como la ansiedad o la impulsividad.

6. CONCLUSIONES

Que los trastornos de la personalidad son una variación de la normalidad y no una enfermedad mental en sí misma es, todavía hoy, una cuestión controvertida para algunos.

Dadas las alteraciones en el funcionamiento social y laboral que producen, la sensación de descontrol sobre sus vidas que experimentan estos pacientes y el nivel de sufrimiento personal que producen, probablemente pronto dejará de generar controversia.

Que los trastornos de la personalidad tienen una base neurobiológica disfuncional no es un constructo teórico, y debería estar ya fuera de toda duda: no hace falta más que remitirnos a lecturas de publicaciones científicas.

El funcionamiento “normal” tiene, obviamente, una base neurobiológica. En el funcionamiento “adaptativo sano” el comportamiento cerebral presenta, en ocasiones, componentes pseudopatológicos de adaptación similares a los que observamos en los trastornos de la personalidad. En los casos de esta enfermedad es frecuente que estos mecanismos excedan el estímulo al que se deben adaptar, o bien no cumplan una función adaptativa, que es lo que los convierte en patológicos.

En cuanto al tratamiento de los trastornos de la personalidad en general, y del TLP en particular, destacar que para que sea completo siempre debe ser un tratamiento multidisciplinar (incluyendo, al menos, psicoterapia) y que el tratamiento farmacológico es sintomático.

Para el descontrol de impulsos, de elección son los ISRS, aunque se valorará de manera individualizada: si existe descontrol de impulsos y marcada tendencia a la depresión, probablemente se beneficiará de los ISRS (por ejemplo, fluoxetina), pero si predomina la inestabilidad anímica además del descontrol de impulsos, valoraremos antes el uso de antiepilépticos (como topiramato u oxcarbazepina). Si con el descontrol de impulsos coexiste tendencia a la desconfianza u otros síntomas de la dimensión cognitivo-perceptiva, valoraremos el uso de antipsicóticos (por ejemplo, olanzapina). Todo esto en el caso de que intentemos como estrategia la monoterapia, que siempre debemos intentar como primer escalón.

2 · Neuromoduladores y psiquiatría

ANTIEPILÉPTICOS EN EL TRASTORNO LÍMITE DE LA PERSONALIDAD

En los casos de ansiedad es importante evitar el uso de benzodiazepinas, dada la coexistencia en muchos de estos pacientes de dependencia de fármacos (así como de abuso de sustancias), siendo preferible pautar fármacos del tipo de pregabalina o gabapentina.

Cuando la inestabilidad anímica es muy llamativa, antes que utilizar FAES de nueva generación es más recomendable utilizar fármacos que ofrezcan mayores garantías en cuanto a su acción eutimizante, fundamentalmente ácido valproico.

Virginia Vidal Martínez
M^a Dolores Morón Nozaleda

ANTIÉPILÉPTICOS Y TRASTORNO POR USO DE SUSTANCIAS

1. INTRODUCCIÓN

Al hablar del tratamiento del trastorno por uso de sustancias (TUS), debemos diferenciar dos fases diferentes del estado de dicha enfermedad: la intoxicación y la dependencia, independientemente de la droga de abuso de la que se trate.

Debido al riesgo potencial de dependencia a fármacos como las benzodiazepinas (BZD), utilizados tradicionalmente en el tratamiento de la desintoxicación y de la deshabituación de sustancias de abuso, los anticonvulsivantes se han considerado una alternativa desde hace años (*Rosenberg y cols, 2007*). Ofrecen además ventajas frente a otros tratamientos (como algunos neurolépticos sedantes) como es la prevención de crisis epilépticas secundarias a la deprivación, por ejemplo, alcohólica.

En lo referente a las adicciones comportamentales, son escasos los estudios de que disponemos. Serán expuestos en el capítulo dedicado al descontrol de impulsos.

Tradicionalmente nos hemos limitado a “reseñar” la importancia del descontrol de impulsos al plantear la terapéutica farmacológica del uso/abuso/dependencia de sustancias; actualmente y gracias al despunte de la investigación en este campo y a la posibilidad de utilizar pruebas funcionales y otras técnicas de estudio de la actividad cerebral, podemos plantearlo como una aplicación más de la investigación a la clínica, en puntos clave como son la neurobiología del estrés, los estados emocionales (patología dual), la neurobiología de los sistemas de recompensa, etc.

La efectividad farmacoterapéutica se vería incrementada si profundizáramos en el conocimiento de la fisiopatología de la dependencia a sustancias a través de predictores de respuesta a medicaciones específicas y sistemas de promoción de la adherencia terapéutica (*Garbutt, 2009*).

Un factor clave en el tratamiento de los TUS es la detección de patología psiquiátrica concomitante.

Trastorno de la Personalidad, principalmente Clúster B (Impulsivos-Afectivos)
Adicciones Comportamentales relacionadas con el Control de Impulsos (Ludopatía, Cleptomanía, Trastorno por Atracón, Compras Compulsivas)
Trastornos del humor (Distimia, Depresión)
Trastornos Bipolares
Esquizofrenia
Trastornos de Ansiedad
Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT)
Trastorno de Pánico
Fobia Social
Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC)
Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

Trastornos psiquiátricos que más frecuentemente se asocian a TUS

2. ALCOHOL

A. Síndrome de abstinencia a alcohol (SAA)

Mecanismo neurobiológico relacionado con:

- Aumento de la actividad de receptores glutamatérgicos NMDA.
- Disminución de la actividad GABAérgica.
- Disregulación catecolaminérgica.

B. Tratamiento del SAA

Una vez instaurado el SAA, en particular en caso de *Delirium Tremens*, es necesario el uso de terapias agresivas. Durante años se ha utilizado fenobarbital en el tratamiento del *Delirium Tremens*, habiendo sido reportados casos de depresión respiratoria cuya consistencia no ha podido ser replicada en otros estudios, si bien se recomienda su uso exclusivamente en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (*Lützen y cols, 2008*). Otras terapias de uso habitual en estos casos son el clometiazol, aplicado en bomba, o megadosis de BZD (ambos requieren ingreso en UCI).

En casos más leves de SAA o en su prevención, se han utilizado BZD, a dosis crecientes, o neurolépticos sedantes (en particular tiapride, que también previene las crisis epilépticas) durante 4 ó 7 días. La nece-

sidad, en ocasiones, de dosis altas y durante períodos prolongados de tiempo, ha hecho plantearse a los expertos la posibilidad de tratamientos alternativos optando por los antiepilépticos como primera opción, con buenos resultados (Kahn y cols, 2009). Además, las BZD como grupo son objeto de abuso, y estudios recientes han mostrado que podrían empujar a los alcohólicos a beber (Poulos, 2004).

Existen claras evidencias a largo plazo sobre las ventajas del uso de antiepilépticos, en particular carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, pregabalina y topiramato.

Carbamazepina y lorazepam resultan igual de eficaces, siendo superior carbamazepina en la prevención del rebote de los síntomas de abstinencia y en reducir el consumo posterior al tratamiento, especialmente en aquéllos con antecedentes de dos o más desintoxicaciones previas con medicación (Malcolm y cols, 2002).

Gabapentina comparada con lorazepam mostró una eficacia similar para el SAA pero las posibilidades de recaída fueron menores con el grupo de gabapentina que con el de lorazepam (Myrick y cols, 2009).

Oxcarbazepina y carbamazepina, en combinación con tiapride, se han mostrado tan eficaces como clometiazol en el tratamiento del SAA, con mejor tolerabilidad (Croissant y cols, 2009; Franz y cols, 2001); Valproato sigue siendo de elección en casos de comorbilidad con trastorno bipolar (Bonnet y cols, 2009).

C. Tratamiento de la deshabituación a alcohol

El uso en la clínica de antiepilépticos en el tratamiento de la deshabituación a alcohol está extendido desde hace años, respaldado por múltiples estudios.

Sobra señalar los riesgos de tratar estos casos, que normalmente requieren tratamiento a largo plazo, con BZD u otros fármacos que puedan producir dependencia o tolerancia.

FAES no-benzodiazepínicos como los mencionados en el tratamiento del SAA han sido los más estudiados hasta ahora.

Levetiracetam también ha sido estudiado y ha demostrado eficacia y tolerabilidad en la mayoría de los casos (Sarid-Segal y cols, 2008), resultados no con-

firmados en caso de comorbilidad con trastornos de ansiedad (Mariani y cols, 2008); tampoco se ha confirmado la tolerabilidad, siendo reportados casos de agresividad en pacientes predispuestos (Mula y cols, 2004; Dinkelacker y cols, 2003).

Oxcarbazepina se ha mostrado más eficaz y mejor tolerada que carbamazepina en el tratamiento de la dependencia alcohólica (Schiket y cols, 2005).

Por su perfil farmacodinámico, la pregabalina es uno de los más prometedores en el tratamiento de este tipo de pacientes (Martinotti y cols, 2008), si bien aún no disponemos de suficientes estudios.

En una extensa revisión realizada por el grupo de Kenna (incluyendo las revisiones Cochrane y numerosos artículos de impacto publicados hasta octubre de 2008) el fármaco con resultados más prometedores es el topiramato, no sólo frente a otros antiepilépticos estudiados hasta entonces en el tratamiento de la dependencia al alcohol, sino también frente a otros fármacos utilizados en esta enfermedad como acamprosato (modulador glutamatérgico), naltrexona o disulfiram (Kenna y cols, 2009).

Por su semejanza estructural con topiramato, zonisamida podría ser igual de eficaz y mejor tolerada, aunque de momento sólo disponemos de un estudio que sugiere que este fármaco disminuye la sensación de urgencia y la cantidad de alcohol ingerido por los pacientes de riesgo (Sarid-Segal y cols, 2009).

Los ISRS y ondansetron (antagonista 5HT₃) sólo se han mostrado efectivos en algunos subtipos genéticos específicos de alcoholismo (como en el caso del ondansetron, en el alcoholismo de inicio precoz) y baclofeno (agonista GABAB) lo ha hecho en estudios aún de pequeño calado, pero con resultados prometedores (Johnson, 2008)

Estos tratamientos han demostrado también ser eficaces en la prevención de recaídas (Book y cols, 2005).

3. CANNABIS

Debido al hallazgo del sistema cannabinoide cerebral, con receptores específicos y ligandos endógenos, el interés en el estudio de todo lo relacionado con este sistema se ha incrementado de manera espectacular en los últimos quince años.

El principal problema a la hora de valorar la posibilidad de tratamiento del abuso de cannabis es la escasa demanda por parte de los consumidores de esta sustancia.

Los consumidores de cannabis tienden a minimizar la repercusión en las actividades de la vida cotidiana por el consumo de esta droga, más que con otras (*Mennes y cols, 2009*).

En muchos casos, los pacientes desconocen la elevada incidencia de síndrome apático-abúlico, síntomas depresivos o incluso depresión mayor, presentes en casi todos los casos de uso, abuso o dependencia de cannabis (*Cornelius y cols, 2008*), o la posibilidad de desarrollar cuadros de psicosis o incluso esquizofrenia en pacientes predispuestos. La incidencia de problemas legales es también menor en el caso de abuso de cannabis que en los casos de abuso de otras drogas.

Existe un síndrome de retirada de cannabis que se caracteriza por *craving*, irritabilidad, falta de descanso, ansiedad y depresión, que se relaciona con el cese brusco del consumo.

Están en estudio con resultados prometedores los agonistas del receptor $\alpha 7$ nicotínico de la acetilcolina, cuya acción antagonista sobre el $\delta 9$ tetrahidrocannabinol (THC) podría resultar beneficiosa en el tratamiento del abuso de cannabis (*Solinas y cols, 2007*).

Se ha utilizado THC sintético (dronabinol), pero sólo disponemos de reportes de casos (*Levin y cols, 2008*).

El tratamiento con valproato mejora la irritabilidad como síntoma de la desintoxicación, pero no ha demostrado eficacia en el tratamiento de la deshabituación (*Levin y cols, 2004*).

En un estudio realizado por el grupo de Hanei en 2004, en que comparan (doble ciego) el tratamiento de la dependencia a cannabis con valproato y dronabinol, reportan resultados favorables al THC sintético, mostrándose el valproato ineficaz.

En el caso de otros antiepilépticos, son escasas o nulas las publicaciones respecto al tratamiento del uso/abuso o la dependencia a cannabis.

4. COCAÍNA

La dependencia a cocaína es frecuente y, en muchos casos, grave. Se asocia con frecuencia a enfermedades somáticas, problemas psicológicos y sociales importantes.

La eficacia de los tratamientos farmacológicos en el abordaje de la dependencia a cocaína es muy limitada.

En 2002, el grupo de De Lima realizó una extensa revisión incluyendo las bases de datos más importantes, ensayos clínicos no publicados, abstracts y comunicaciones a congresos y, por supuesto, las revisiones Cochrane, llegando a la conclusión de que ninguno de los fármacos estudiados hasta entonces había demostrado eficacia en el tratamiento de la dependencia a la cocaína.

Estos tratamientos eran carbamazepina, antidepresivos, agonistas dopaminérgicos, disulfiram, mazindol (amina simpaticomimética similar a la anfetamina), fenitoína, nimodipino, sales de litio y NeuRecoverSA® (complejo de aminoácidos precursores de los neurotransmisores que han sufrido una depleción por el abuso de drogas), recomendando a los clínicos mayor apoyo psicoterapéutico para estos pacientes y a los investigadores centrarse en fármacos con mayor evidencia científica.

Igual de pesimistas se muestran los revisores de la base de datos de Cochrane, en 2008, si bien aconsejan precaución debido a la limitación en el tamaño de las muestras (*Minozzi y cols, 2008*).

5. OPIÁCEOS

La utilización de antiepilépticos en el tratamiento de la dependencia a heroína está limitada, por lo general, a pacientes con patología dual.

Sí se utilizan otros psicofármacos como naltrexona (antagonista opioide no selectivo), lofexidina, tizanidina y clonidina (agonistas $\alpha 2$ adrenérgicos) (*Beswick y cols, 2003*), buprenorfina (*Greenwald y cols, 1998*), antidepresivos como mianserina o trazodona, o curiosidades como la ibogaína (alcaloide indólico de efecto similar al de la anfetamina utilizado para la adicción a drogas).

En el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO) precipitado por el uso de naltrexona

son eficaces los agonistas α_2 adrenérgicos (Walsh y cols, 2003), habiendo resultado ineficaz lamotrigina (Rosen y cols, 1998).

La combinación carbamazepina-mianserina podría ser, al menos, tan eficaz como clonidina en el tratamiento del SAO (Bertschy y cols, 1997).

Se han comunicado estudios de eficacia con topiramato para el tratamiento del SAO: series de casos (Zullino y cols, 2002) y un estudio comparativo en el que se muestra superior a clonidina y carbamazepina (Zullino y cols, 2004).

El grupo de Martínez-Raga (2004) sugiere que la adición de gabapentina a naltrexona facilita la desintoxicación de heroína.

En el caso de la adicción a agonistas opioides (tramadol), de uso común en dolor refractario, se han reportado casos exitosos con oxcarbazepina (Croissant y cols, 2008b).

6. BENZODIAZEPINAS

La adicción a BZD se ha convertido en un problema de Salud Pública encubierto en los últimos años. Lejos de disminuir su uso ante el aumento de prescripciones de tratamientos antidepressivos, en España la prescripción de este tipo de fármacos se ha incrementado notablemente en los últimos años, tanto en Atención Primaria como en Psiquiatría y en otras especialidades médicas.

Aparte de esto existe, por supuesto, un mercado ilegal de estas sustancias y un consumo fuera de pauta médica.

El problema de la tolerancia (disminución de la respuesta farmacológica que se debe a la administración repetida o prolongada de algunos fármacos; según sea el grado de tolerancia o resistencia desarrollado, el médico debe aumentar la dosis o seleccionar un fármaco alternativo), característico del tratamiento prolongado con BZD, ha instado a los clínicos a plantearse tratamientos alternativos, siendo los anticonvulsivantes-no benzodiazepínicos la primera opción terapéutica.

Tanto en el tratamiento de la desintoxicación como en el de la dependencia a BZD, se han reportado series de casos y estudios (con muestras aún de pequeño

tamaño pero con significación estadística) favorables para oxcarbazepina (Croissant y cols, 2008a) y para pregabalina (Oulis y cols, 2008a; Oulis y cols, 2008b; Biermann y cols, 2007). También tiagabina se ha mostrado eficaz, si bien existen menos estudios (Oulis y cols, 2009).

7. CONCLUSIONES

Si hay algo fundamental a tener en cuenta en el tratamiento de un paciente con un trastorno por uso de sustancias es la existencia o no de un trastorno psiquiátrico en eje I subyacente. De existir, tratarlo.

Aparte de éstos, es posible que nos encontremos con ciertos síntomas que no constituyan una enfermedad psiquiátrica propiamente dicha, pero sí que compliquen la evolución a la mejoría de la dependencia de sustancias.

En ocasiones podemos encontrarnos también con síntomas, o incluso con enfermedades mentales que son secundarias al abuso de sustancias, como son las psicosis secundarias a la intoxicación por cocaína o cannabis o la depresión por cannabis o alcohol (por ejemplo).

Antiepilépticos como topiramato y oxcarbazepina en el control de la impulsividad o pregabalina en el tratamiento de la ansiedad, se han mostrado eficaces como coadyuvantes en el tratamiento del alcoholismo. Asimismo, en la dependencia a BZD son eficaces oxcarbazepina y pregabalina.

En la dependencia a cocaína ningún fármaco ha demostrado ser eficaz.

*M^a Dolores Morón Nozaleda
Julia García-Albea Martín*

ANTIEPILÉPTICOS EN LOS TRASTORNOS DEL CONTROL DE LOS IMPULSOS

1. INTRODUCCIÓN

Históricamente los trastornos del control de los impulsos se han definido como comportamientos perjudiciales realizados en respuesta a impulsos irresistibles.

Fueron descritos hace más de cien años, y reconocidos como cuadros principalmente impulsivos, aunque no por ello se consideraron entidades clínicas independientes y con una patogenia común. Para Kraepelin, la cleptomanía se encuadraba dentro de los impulsos patológicos; para Bleuler, dentro de los impulsos reactivos, junto a otras monomanías como el alcoholismo o el homicidio, haciendo hincapié en la ausencia de otros comportamientos antisociales en los cleptómanos y en cómo los objetos robados eran tirados, destruidos e incluso devueltos a sus propietarios, resultando la moralidad de estos sujetos intachable en otros aspectos (*Carrasco y cols, 1997*).

En el DSM IV el trastorno del control de los impulsos se define como una dificultad para resistir un impulso, una motivación o una tentación de llevar a cabo un acto perjudicial para la persona o para los demás. El DSM IV establece además que en la mayoría de los trastornos del control de impulsos el sujeto percibe una sensación creciente de tensión o activación interior antes de cometer el acto, y después placer, gratificación o liberación en el momento de llevarlo a cabo. Después de realizar la acción puede o no haber arrepentimiento, reproche o culpa.

En la CIE 10 estos trastornos se definen como actos repetitivos, sin una motivación racional clara, que generalmente perjudican los intereses del propio paciente o de terceras personas.

La alteración de la impulsividad adquiere un carácter de enfermedad en los trastornos del control de los impulsos. La base clínica para no incluir en este grupo otras conductas también fenomenológicamente impulsivas como el suicidio, las agresiones del paciente psicótico, las del alcohólico o la bulimia es su coexistencia con otros fenómenos patológicos a los que se considera jerárquicamente superiores, como la alteración del humor, el consumo de sustancias psico-trópicas o la alteración de la ingesta alimentaria.

Por tanto, la impulsividad puede ser conceptualizada en dos vertientes. En la primera es un rasgo dimensional cuyas anomalías caracterizan la personalidad de los individuos la presentación clínica de los diferentes trastornos psiquiátricos, y bajo este ángulo sería un fenómeno estable y escasamente modificable. La segunda vertiente presenta la impulsividad como un fenómeno de estado transitorio y circunscrito, es decir, un síntoma. Esta segunda vertiente es la que ha permitido la aparición de los trastornos del control de los impulsos en las clasificaciones psiquiátricas actuales.

En lo que se refiere al tratamiento farmacológico de los trastornos del control de impulsos, los fármacos de primera línea en el tratamiento de estos pacientes son los ISRS, aunque se han utilizado distintos fármacos: antipsicóticos convencionales y atípicos, antidepressivos, agonistas serotoninérgicos, naltrexona, betabloqueantes, antiandrógenos, litio y antiepilepticos.

2. TRASTORNO EXPLOSIVO INTERMITENTE

El trastorno explosivo intermitente se define como la presencia de varios episodios aislados de dificultad para controlar los impulsos agresivos que dan lugar a violencia o destrucción de la propiedad. El grado de agresividad durante los episodios es desproporcionado con respecto a la intensidad de cualquier estresante psicosocial precipitante. Se acompaña con remordimientos y autorreproches posteriores a la conducta.

En el trastorno explosivo intermitente las explicaciones biológicas son las que parecen tener mayor peso. La hipoactividad serotoninérgica se ha relacionado tradicionalmente con la impulsividad y la irritabilidad. En este sentido, siguiendo el clásico estudio de Linnoila que puso de manifiesto la relación entre las conductas agresivas impulsivas y las bajas concentraciones de 5-HIAA en LCR, muchas otras investigaciones han confirmado la asociación entre agresividad impulsiva y déficit de actividad serotoninérgica (*Linnoila y cols, 1983; Lesch y cols, 2000*).

De hecho, las exploraciones neurológicas se han observado alteradas en un significativo porcentaje de pacientes: test neuropsicológicos y EEG alterados, antecedentes de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) o antecedentes de trastorno del aprendizaje (APA, 1994).

Con respecto al tratamiento, las medicaciones que se han descrito como efectivas son los ISRS, eutimizantes como el litio, y antiepilépticos como carbamazepina, fenitoína y valproato. Respecto a la psicoterapia, la experiencia clínica sugiere que el trastorno explosivo intermitente responde mejor a las terapias cognitivo conductuales que a las orientadas a la introspección.

3. LUDOPATÍA

El juego patológico o ludopatía se reconoce por la presencia de un comportamiento ante el juego desadaptativo, persistente o recurrente, con una excesiva preocupación por el juego (por ejemplo, preocupación por revivir experiencias pasadas, pensar formas de conseguir dinero con el que jugar), necesidad de jugar con cantidades crecientes de dinero para conseguir el grado de excitación deseado, fracaso repetido de los esfuerzos para controlar, interrumpir o detener el juego, inquietud o irritabilidad cuando intenta interrumpir o detener el juego...

Desde el punto de vista neurofisiológico se ha propuesto que el juego patológico, al igual que otros trastornos de naturaleza impulsiva, podría originarse en un déficit de activación cortical que provocaría una necesidad de excitación ambiental y una búsqueda de sensaciones encaminada a elevar el nivel de activación del sujeto (*Zuckerman, 1980*).

Neurobiológicamente se han barajado varias hipótesis que implican a distintos neurotransmisores cerebrales en la etiología del trastorno. De todas ellas, la más consistente hasta el momento es la que implica a la serotonina. La implicación de la serotonina se refleja en estudios que encuentran una alteración de la respuesta de la prolactina a la administración de agonistas serotoninérgicos y una disminución de la actividad de la enzima monoaminooxidasa (MAO) plaquetaria en los ludópatas. Estos hallazgos son propios también de otros trastornos con impulsividad patológica y reflejan un estado deficitario de la actividad serotoninérgica cerebral (*Moreno, 1991; Carrasco, 1994*).

La historia natural del juego patológico se caracteriza por una evolución con exacerbaciones y remisiones, a menudo en relación con acontecimientos vitales y en especial con cambios en las relaciones conyugales.

El tratamiento del juego patológico es complejo y debe atender a varios factores, entre ellos medidas farmacológicas, psicológicas y sociales. No existen medicamentos aprobados hasta la fecha para su uso específico en el trastorno, aunque se han utilizado varios. La clomipramina y la fluvoxamina pudieran tener cierta eficacia, que probablemente es extensible a otros fármacos potenciadores de la serotonina. También se han utilizado con relativo éxito fármacos eutimizantes como las sales del litio y la carbamazepina.

A pesar de las respuestas en global, la respuesta individual a cada fármaco es muy variable, lo que traduce la alta heterogeneidad biológica en los pacientes.

4. TRICOTILOMANÍA

El término tricotilomanía hace referencia al acto de arrancarse el pelo. Tricocriptomanía es el acto de romper mechones de pelo y se considera una afección psicopatológicamente similar.

Tanto el DSM IV como la CIE 10 lo definen como el acto de arrancarse el pelo de un tirón, que da lugar a la pérdida perceptible del pelo. Los pacientes experimentan una tensión creciente antes de llevar a cabo el acto, y alivio, gratificación y sensación de placer al arrancarlo.

El DSM-IV enfatiza la gratificación que supone para estos individuos la realización del acto impulsivo, oponiéndose en este sentido a la característica resistencia y egodistonia de los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo, aunque en ocasiones puede ser una compulsión, como síntoma de un trastorno obsesivo.

Las causas de la tricotilomanía están por determinar, aunque se considera un trastorno multideterminado para el que se han ofrecido interpretaciones biológicas, psicoanalíticas o interpretaciones que asocian su inicio a una situación estresante. Cada vez se admite más que la tricotilomanía posee un sustrato biológico que refleja una liberación inapropiada de la actividad motora. Estudios en LCR han puesto de manifiesto diferencias en las concentraciones de cortisol, 5-HIAA, ácido homovanílico y MHPG, aunque han sido las concentraciones de 5-HIAA las que mostraron una correlación significativa con el grado de respuesta al tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*Ninan, 1992*).

Como en otros trastornos del control de los impulsos, no hay acuerdo acerca de cuál es el tratamiento más adecuado; no obstante, dada la complejidad del trastorno, lo más adecuado parece realizar un abordaje múltiple que incluya tanto psicoterapia como tratamiento farmacológico (Ibáñez, 2000).

Los fármacos con acción serotoninérgica han sido los más utilizados y han demostrado eficacia terapéutica (Ravindran, 1999; Palmer, 1999). Se encontró que el litio era efectivo en una serie de pacientes con tricotilomanía, algunos de los cuales presentaban inestabilidad emocional (Steel, 1998; Morán, 1970). Recientes estudios han observado una reducción de la severidad clínica mediante la utilización de topiramato. En los casos resistentes a ISRS, la adición de algunos neurólpticos ha resultado eficaz, ya que algunas teorías proponen un origen similar a los tics en la tricotilomanía, lo que justificaría la respuesta a antagonistas dopaminérgicos. En concreto, se ha señalado la eficacia de pimozida y haloperidol, así como de los antipsicóticos atípicos (Stein, 1992; Van Ameringen, 1999).

5. ONICOFAGIA

Consiste en morderse las uñas de forma repetida y en exceso, y también en morderse y arrancarse las cutículas y la piel alrededor de las uñas. Se asemeja a un trastorno de control de impulsos porque presenta comportamientos automáticos, irresistibles y asociados con un incremento de la tensión antes de realizar el comportamiento con el alivio posterior a su realización. No existen estudios sobre la epidemiología de este trastorno. El tratamiento farmacológico más utilizado han sido los ISRS, sin embargo en los casos graves con conductas autolesivas severas, se han utilizado antipsicóticos atípicos y antiepilépticos, con buena respuesta.

6. PIROMANÍA

Se define como la provocación deliberada o intencionada de un incendio en más de una ocasión, tensión o activación emocional antes del acto, fascinación por, interés en, curiosidad acerca del fuego, y bienestar, gratificación o liberación cuando se inicia el fuego o cuando se observa y se participa en sus consecuencias. El fuego no se inicia por motivos económicos ni políticos, ni como resultado de una alteración del juicio de realidad, y no se explica mejor por la presencia de un trastorno disocial, un episodio maníaco o un trastorno antisocial de la personalidad.

El tratamiento de los pirómanos es problemático debido, por una parte, al frecuente rechazo a asumir la responsabilidad del acto y, por otra, a la falta de estudios de referencia que obedezca a la escasez de presentación del trastorno y a que no está bien establecido si las conductas incendiarias motivo de estudio son realmente piromanías.

Al igual que en otros trastornos del control de los impulsos, los hallazgos biológicos descritos apoyan la utilización de fármacos que mejoren la transmisión serotoninérgica como los ISRS. Se han utilizado antipsicóticos atípicos como olanzapina obteniendo buenos resultados, solo o asociado a ácido valproico. Existen asimismo casos con respuesta terapéutica a medicación antiandrogénica.

7. CLEPTOMANÍA

La cleptomanía se define por una dificultad recurrente para controlar los impulsos de robar objetos que no son necesarios para el uso personal o por su valor económico. Sensación de tensión creciente inmediatamente antes de cometer el robo. Bienestar, gratificación o liberación en el momento de cometer el robo. El robo no se comete para expresar cólera o por venganza y no es en respuesta a una idea delirante o a una alucinación. El robo no se explica por la presencia de un trastorno disocial, un episodio maníaco o un trastorno antisocial de la personalidad.

Los fármacos más utilizados han sido aquellos con acción serotoninérgica como fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, trazodona o amitriptilina. También se han descrito beneficios con los eutimizantes como las sales de litio y valproato y con antagonistas opiáceos como naltrexona.

8. RASCADO COMPULSIVO

El rascado compulsivo consiste en el comportamiento de rascar, rasguñar, estrujar la piel como respuesta a un picor u otra sensación dérmica, o para extirpar una lesión dérmica. Representa el 2% de los pacientes que acuden a la consulta dermatológica. Puede iniciarse en la adolescencia o edad adulta y su duración media es de 5 a 18 años, siendo mejor el pronóstico en los pacientes en los que la evolución es menor a un año. El tratamiento farmacológico más utilizado han sido los antidepressivos ISRS.

9. COMPRAS COMPULSIVAS

Por compras compulsivas se entiende al impulso incontrolable e irresistible de comprar cosas carentes de sentido, intrusivo y persistente, así como incremento de tensión o ansiedad junto a los impulsos de alivio de la tensión o sensaciones placenteras en el acto de comprar. Es un trastorno poco conocido y cuya etiqueta diagnóstica ocasiona polémica, pues el límite de la normalidad en determinadas sociedades en las que impera el consumismo es difícil de delimitar. Se ha descrito buena respuesta al tratamiento farmacológico, en especial antidepresivos ISRS y también topiramato (*Gelder, 2005*).

10. CONCLUSIONES

Los TCI son probablemente diferentes manifestaciones sintomáticas de una patología con una misma o, al menos, muy similar, base biológica.

El tratamiento suele ser eficaz; si bien es frecuente que no produzca una remisión completa de la sintomatología, al menos sí conlleva una franca mejoría clínica.

El tradicional uso de ISRS como tratamiento de elección (sigue figurando así en las guías clínicas) está siendo poco a poco desplazado por fármacos como el topiramato debido a su indudable eficacia. En casos resistentes es muy útil la combinación de ambos.

Patricia Gómez Merino

Kazuhiro Tajima Pozo

ANTIÉPILÉPTICOS EN LOS TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO

Los estabilizadores del ánimo son uno de los grupos con más futuro en el tratamiento de los trastornos del comportamiento alimentario (TCA), dado el número creciente de fármacos nuevos que van apareciendo en el mercado y dada la eficacia que muestran en la clínica para el control de conductas impulsivas, pacientes con episodios de auto-heteroagresividad y en los que existe comorbilidad con episodios depresivos, abuso de sustancias o personalidad límite. Aun así, se requieren más estudios controlados para sistematizar su uso.

De primera elección en el tratamiento de los TCA son los ISRS (principalmente fluoxetina en bulimia y sertralina en anorexia) o los antidepresivos de acción dual, debido a la frecuente comorbilidad.

El primer antiépiléptico en utilizarse fue fenitoína, por acción antiimpulsiva, en el trastorno por atracón (TA).

1. LITIO

Se ha utilizado en los TCA como estabilizador del estado de ánimo, principalmente en los pacientes con TCA y trastorno bipolar asociado, pero hay que señalar que está contraindicado en pacientes con vómitos o que abusan de laxantes o diuréticos o que siguen una dieta hiposódica, por el riesgo de intoxicación que existe (el litio sufre eliminación renal dependiente del sodio).

Uno de los efectos adversos más comunes es el aumento de peso y el riesgo de desarrollar hipotiroidismo, por lo que se deberá valorar de forma muy estrecha el uso de litio en un paciente afecto de TCA.

2. CARBAMAZEPINA

El uso de carbamazepina en los TCA se emplea principalmente cuando existe comorbilidad con el trastorno por descontrol de impulsos, trastorno explosivo intermitente, trastornos límite de la personalidad y trastornos orgánicos.

Uno de sus principales efectos adversos es la ganancia de peso, aunque menor que en el caso de litio o valproico, por lo que en cuanto el paciente lo detecta suele existir un rechazo al tratamiento.

Su uso se encuentra también limitado por las importantes interacciones farmacológicas que presenta, ya que se trata de un potente inductor del metabolismo de numerosas sustancias. Existe riesgo de hiponatremia al utilizarlo con diuréticos (hidroclorotiazida y furosemida), por lo que, dado que es frecuente el abuso de este tipo de fármacos por las pacientes con diagnóstico de TCA se utilizará bajo riguroso control (*Spina, 1996*).

3. OXCARBAZEPINA

Sus indicaciones terapéuticas son las mismas que en el caso de carbamazepina, es decir, su eficacia sobre el número de atracones y la impulsividad. Su principal interés reside su perfil terapéutico, mejorando los efectos secundarios y las interacciones. El único efecto secundario más frecuente con oxcarbazepina que con carbamazepina es la hiponatremia, que aunque debe vigilarse, rara vez comporta complicaciones clínicamente relevantes.

Se ha mostrado especialmente útil en la bulimia multiimpulsiva.

4. VALPROATO SÓDICO

Al igual que carbamazepina, su principal uso terapéutico en pacientes con TCA serían aquellos casos en los que existe ansiedad, agresividad, irritabilidad, agitación y abuso de alcohol asociados (*Lindenmayer, 2000*).

Las complicaciones graves que pueden ocurrir por una intoxicación aguda, en pacientes proclives a realizar gestos autolíticos, hacen que no sea un fármaco de primera elección, y su uso se centra en individuos muy vigilados.

Los pacientes experimentan de forma egodistónica aumento del apetito con la consiguiente ganancia de peso, que puede ser llamativa en algún caso.

5. LAMOTRIGINA

Es un fármaco de posible elección en niños y adolescentes por carecer de efectos cognitivos (*Meador, 2001*).

La incidencia de aumento de peso es inferior a la de los reguladores del estado de ánimo ya establecidos, y su perfil de efectos secundarios es, generalmente, más

favorable, a pesar del temido e infrecuente síndrome de Stevens-Johnson. Una de las ventajas es que no interacciona con anticonceptivos orales, lo que reviste interés en mujeres en edad fértil.

Se puede emplear en TCA con episodios depresivos resistentes o bien en los que se asocia un trastorno bipolar con predominio de fases depresivas.

6. TOPIRAMATO

Topiramato es un FAE de amplio espectro de acción, utilizado también en niños, que ha demostrado propiedades estabilizadoras del estado de ánimo en distintos procesos. Es eficaz en el tratamiento de la manía aguda, en la terapia de mantenimiento de los trastornos afectivos y en los trastornos de comedores compulsivos como la bulimia o el trastorno por atracones (*Attia, 2001*).

Es el antiépiléptico más utilizado en los TCA, principalmente en bulimia, trastorno por atracones y obesidad mórbida, debido a su efecto sobre la reducción de atracones, purgas y disminución de peso.

En diversos estudios se ha observado una mejoría significativa en pacientes con trastorno por atracón, asociado o no a obesidad, con una pérdida de peso medio de unos 6 kg, y en la bulimia nerviosa, en la que mejora los síntomas bulímicos, en parte por los cambios cognitivos que desencadena (*McBroy, 2003*).

También se ha demostrado su eficacia en los TCA relacionados con trastornos del sueño y en los “comedores nocturnos” (*McElroy y cols, 2009*).

Disponemos de numerosos estudios controlados, casi todos con resultados estadísticamente significativos.

7. GABAPENTINA

Se utiliza en pacientes con TCA a los que se asocia trastorno de angustia, fobia social, trastorno límite de personalidad con agresividad asociada, dependencia a cocaína y alcohol (*Sancho-Rieger, 2002*).

8. ZONISAMIDA

Su uso aún no está generalizado en el tratamiento de los TCA pero tanto el perfil farmacológico como la experiencia clínica sugieren que podría ser eficaz en los mismos casos que el topiramato, siendo mejor tolerado que éste.

Su actividad está relacionada con el bloqueo de sodio y calcio voltaje dependientes, con la modulación dopaminérgica y GABAérgica central, y con funciones serotoninérgicas, así como con la inhibición de la anhidrasa carbónica y la MAO B.

En el trastorno por atracones asociado a obesidad parece ser especialmente eficaz (*Mc Elroy y cols, 2009*).

Son necesarios estudios controlados con muestras mayores que las de los estudios de que disponemos hasta ahora, ya que de momento sólo existen publicaciones de series de casos.

9. CONCLUSIONES

Los TCA han sido una de las enfermedades psiquiátricas en las que con mayor rapidez se ha extendido el uso de antiépilépticos, probablemente debido a la evidencia clínica de su eficacia, en particular de topiramato en el control de la impulsividad en el trastorno por atracones y la bulimia nerviosa (tanto en los atracones como el peso y las conductas compensatorias).

Con algunos antiépilépticos se debe ser más precavido por los efectos secundarios (riesgo de sobrepeso, no tolerado por estas pacientes) o la comorbilidad (en caso de toxicidad se debe valorar la posibilidad de riesgo de sobreingesta medicamentosa voluntaria).

Julia García-Albea Martín
M^a Dolores Morón Nozaleda

TERAPIA ELECTROCONVULSIVA COMO TRATAMIENTO NEUROMODULADOR

1. INTRODUCCIÓN

La terapia electroconvulsiva (TEC) es un tratamiento biológico que consiste en la inducción de una convulsión tónico-clónica generalizada, de forma controlada, mediante la administración de un estímulo eléctrico superior al umbral convulsivo. Su eficacia depende de la producción de crisis convulsivas generalizadas y ha sido demostrada mediante numerosos ensayos clínicos (*Bertolín, 2004*). Sin embargo, la TEC ha sido cuestionada por muchos colectivos, y su aplicación varía de forma importante de un país a otro (en EEUU existe una variabilidad regional de 0,4 a 81,2 pacientes por cada 10000, limitado a las clases socioeconómicas altas).

La reticencia a su uso se basa principalmente en las alteraciones cognitivas (como efecto secundario más frecuente) y a la estigmatización social de la que ha sido víctima.

En su fin último, la TEC produce una serie de modificaciones en el SNC que llevan a una mejoría sintomática del paciente, y que persisten una vez se interrumpen las sesiones, por lo que se considera un tratamiento neuromodulador.

2. BASES NEUROBIOLÓGICAS

Existen tres teorías fundamentales acerca de cómo la TEC produce sus efectos neuromoduladores.

A. Teoría anticonvulsivante

La inducción de convulsiones generalizadas repetidas libera sustancias inhibitorias en el SNC, disminuyendo su excitabilidad en determinadas regiones. Dichas modificaciones podrían ser las responsables de sus efectos antidepresivos. Ésta teoría se apoya en las siguientes evidencias:

1. Modificación del umbral convulsivo

A lo largo de las aplicaciones repetidas de la TEC el umbral convulsivo aumenta de forma importante, de manera que cada vez es más difícil provocar un estímulo eléctrico que supere el umbral, por lo que es necesario aumentar la carga eléctrica en el transcurso de las sesiones (*Sackeim, 1999*). Sobre esta base se sus-

tenta su indicación en la epilepsia refractaria y status epiléptico.

Dichos efectos en el umbral convulsivo se han atribuido al aumento en la transmisión GABAérgica y endorfinica.

Numerosos estudios realizados en animales indican que la TEC provoca un incremento de la neurotransmisión GABAérgica.

En humanos, el grupo de Devanand (*Devanand y cols, 1995*) encontró niveles más elevados de GABA en pacientes que respondían que en aquellos que no respondían a la TEC. La magnitud del incremento en el umbral convulsivo se correlaciona de forma directa con la mejoría clínica (*Sackeim, 1991*), y en varios estudios se ha ido más allá, relacionándolo con una mayor rapidez de la respuesta en la depresión y en la manía.

Se llegó a la conclusión de que la TEC potencia la transmisión GABAérgica, que por una parte provoca un aumento del umbral convulsivo (por sus efectos inhibitorios y antiepilépticos), y por otra parte se relaciona con la mejoría de la clínica.

Por otra parte, estudios en animales demostraron cómo tras la inducción de crisis convulsivas se producía un aumento de los niveles de opioides endógenos y de sus receptores, apuntando a la teoría de que las crisis convulsivas liberan una sustancia endógena anticonvulsiva con propiedades similares a los opioides.

Paralelamente al aumento del umbral convulsivo ocurre otro fenómeno: la disminución de la duración de la convulsión a lo largo de la TEC. Sin embargo, se ha demostrado que los procesos implicados en estos hechos son independientes, y que la duración de la convulsión no se correlaciona con la respuesta terapéutica.

2. Procesos inhibitorios

En el registro EEG se observan una serie de cambios durante la administración de la TEC que reflejan las modificaciones del potencial de membrana. Los procesos inhibitorios que se ponen en marcha para finalizar la convulsión han sido estudiados y correlacionados con una mayor eficacia y respuesta terapéutica.

Numerosos estudios han postulado que las crisis convulsivas en las que se dan dichos procesos inhibitorios se han relacionado con mayor eficacia y mayores efectos terapéuticos (aparición precoz en el EEG de ondas de mayor amplitud y menor frecuencia).

3. Flujo sanguíneo cerebral y metabolismo de glucosa cerebral

Estudios con PET y SPECT han demostrado que durante la aplicación de la TEC, y en el momento de las convulsiones generalizadas, el flujo sanguíneo cerebral aumenta en determinadas regiones. También se ha demostrado que como efecto inmediato post-ictal del TEC se origina una reducción significativa del flujo sanguíneo y del metabolismo de la glucosa cerebral, especialmente a nivel de los lóbulos frontales.

Dichos efectos se mantienen a lo largo de semanas o meses, y están relacionados con una mejor evolución de la enfermedad. Además, los cambios en el umbral convulsivo y en el flujo sanguíneo cerebral parecen estar asociados.

Concordando con esto, estudios más recientes especifican que la reducción del flujo cerebral post-TEC es más acusada en el cíngulo anterior y en la corteza frontal medial, e indican un aumento del flujo post-TEC en el tálamo. Algunos autores han relacionado dichas estructuras con la patogénesis de la depresión. También se ha evidenciado un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

4. Modificaciones en el EEG a largo plazo

Se ha observado un incremento de ondas lentas en el registro EEG tras la terminación de toda una serie de TEC, que persiste durante semanas o meses. Este patrón de ondas lentas reflejaría el disparo de las interneuronas GABAérgicas inhibiendo las neuronas piramidales. También se ha postulado que podría ser debido a un aumento de la hiperpolarización de dichas neuronas.

El grupo de Sackeim y el de Cristal demostraron que al aplicar la forma de TEC menos potente o eficaz (TEC de baja dosis unilateral izquierdo), que también es la que tiene menos efectos antidepresivos, apenas se producía la aparición de estas ondas lentas. La actividad delta en el EEG, principalmente la que refleja la actividad de las regiones anterior y prefrontal, se correlaciona con una evolución favorable de la en-

fermedad, por lo que la hipótesis apunta a que una hipofunción de determinadas regiones cerebrales está implicada en los efectos terapéuticos de la TEC.

Por lo tanto, la teoría anticonvulsivante se apoya en una serie de efectos inhibitorios, que contribuyen a disminuir la excitabilidad cerebral, y que están relacionados con una mayor respuesta terapéutica: el aumento del umbral convulsivo con cada sesión, los procesos inhibitorios que el cerebro pone en marcha para terminar la crisis, la disminución del flujo sanguíneo y del metabolismo glucosado cerebral y la aparición de actividad delta (ondas lentas) en el EEG.

El incremento en la transmisión de neurotransmisores y neuropéptidos inhibitorios y el hecho de que la TEC muestre efectos anticonvulsivantes terapéuticos en pacientes diagnosticados de epilepsia refractaria y estatus epiléptico apoyan esta teoría.

B. Teoría de los neurotransmisores centrales

Se basa en la modificación de los neurotransmisores centrales, y sustenta la idea de que la TEC actuaría sobre los mismos procesos biológicos que las medicaciones antidepresivas, aunque no necesariamente mediante los mismos mecanismos de acción. Existen estudios que avalan esta teoría, pero todavía existen muchos datos contradictorios (*Sandeep, 2005; Stahl, 2002; Rojo, 1994*).

1. Mecanismos Intracelulares-Neurogénesis

La teoría de los neurotransmisores (teoría monoaminérgica) no ha conseguido explicar completamente la patogénesis de la depresión, surgiendo la teoría de la plasticidad neuronal. La alteración se encontraría a nivel de la transmisión intracelular de señales, en la expresión génica de determinados factores neuroprotectores o neurotróficos. La TEC, al igual que los antidepresivos, induciría la expresión de dichos factores, constituyendo un mecanismo de plasticidad neuronal.

2. Neuropéptidos

Actualmente se piensa que los neuropéptidos representan un papel muy importante en la patogénesis de las enfermedades psiquiátricas y que los distintos psicofármacos ejercen sus efectos beneficiosos, en parte, porque los modulan.

Estudios en animales objetivaron que repetidas sesiones de electroshock producían alguna modificación en éstos, como el incremento del neuropéptido Y (NPY) en el córtex occipital, incremento en la somatostatina en el córtex frontal, y un incremento mayor de los neuropéptidos y las neurokininas en el hipocampo.

Estudios en humanos coinciden con estos hallazgos, encontrando un incremento significativo de los niveles de somatostatina, endotelina y NPY post-TEC.

3. Otras evidencias

Sistema Neuroendocrino: Los resultados de las investigaciones reportan que existe un aumento agudo de prolactina independientemente de dopamina, oxitocina, vasopresina, ACTH, LH y cortisol. También se objetivó una disminución de los niveles de cortisol y un aumento de la secreción de endorfinas y de la densidad de estos receptores.

C. Teoría antidelirium/teoría del sueño

Dicha teoría surgió debido a los cambios que la TEC origina en el EEG. La actividad delta (ondas lentas de gran amplitud) es similar a la actividad electroencefalográfica durante el sueño y se relaciona con la mejoría clínica. A raíz de este descubrimiento se ha intentado relacionar los efectos beneficiosos de la TEC con la restauración de la arquitectura del sueño, pero los resultados han sido contradictorios.

Otros concluyeron que la TEC sólo era efectiva ante la presencia sintomática de alucinaciones, delirios y desorientación (delirium), postulando que la psicosis, manía, o depresión, eran estadios precoces de un cuadro confusional, y que en todos ellos el ritmo del sueño se hallaba alterado. Estas teorías han perdido fuerza actualmente.

3. USOS CLÍNICOS Y EFICACIA DE LA TEC

La TEC ha sido indicada en el tratamiento de trastornos mentales graves desde la década de 1930. Desde entonces ha contado con numerosos detractores, pero ha sobrevivido tras 60 años hasta ser una técnica de eficacia demostrada. Sus principales aplicaciones clínicas son (APA, 2001):

A. Trastorno depresivo mayor

A pesar de que la terapia electroconvulsiva nació como un tratamiento destinado a diferentes trastornos psicóticos y formas de catatonia, su principal aplicación son actualmente los trastornos afectivos, fundamentalmente la depresión, ya sea unipolar o bipolar.

Estudios donde la comparan con TEC simulada ponen de manifiesto una eficacia arrolladora. Su tasa de respuesta se encuentra entre un 80% y un 90%, habiendo resultado más eficaz incluso que los fármacos antidepresivos en algún estudio; además, ha demostrado tener éxito en pacientes resistentes a terapias farmacológicas. Si la resistencia es al primer psicofármaco empleado, su eficacia alcanza entre el 60 y el 85%. Si es resistente a múltiples tratamientos, este porcentaje no es tan elevado, aunque sigue siendo la estrategia más potente. Por ello, muchos opinan que debería ser un tratamiento de primera línea, y no retrasar su aplicación hasta que la depresión sea refractaria. Su aplicación bilateral y a dosis mayores ha demostrado ser más eficaz que su aplicación unilateral y a dosis menores, respectivamente.

Además, es el tratamiento antidepresivo de acción más rápida, pudiendo observarse sus efectos a los pocos días. Por todo lo dicho, estará especialmente indicada en pacientes diagnosticados de depresión que requieran una respuesta rápida, como aquellos en los que se den síntomas psicóticos acompañantes, elevado riesgo de suicidio, o importante afectación de la psicomotricidad (agitación o estupor), y en aquellos que hayan mostrado una respuesta positiva previa a la TEC.

En cambio, no ha demostrado eficacia alguna en las depresiones atípica, neurótica o reactiva.

B. Manía

El grupo de Mukhejee publicó en 1994 una revisión de los efectos de la TEC en la manía, llegando a la conclusión de que la terapia electroconvulsiva se asocia a una remisión completa o a una marcada mejoría en el 80% de los casos. Al compararla con tratamientos farmacológicos como el litio o los neurolepticos, demostró una eficacia similar, e incluso superior en las primeras semanas, por una mayor rapidez de respuesta.

En aquellos episodios maníacos resistentes a terapias farmacológicas, la TEC ha demostrado ser altamente eficaz, pero al igual que ocurre en la depresión, su eficacia es menor en aquellos casos en los que el paciente es plurirresistente, y cuando no constituye la primera línea de acción terapéutica.

Sin embargo, la alta eficacia farmacológica en esta patología limita la aplicación de la TEC a casos especiales, como aquellos en los que el paciente no responde a otros tratamientos, o en los que se necesite una respuesta rápida por encontrarse en una situación de riesgo. Éstos serían los cicladores rápidos (donde se da una alta tasa de resistencia a fármacos), la manía confusa (cuadro que requiere una intervención terapéutica inmediata), y la manía durante el embarazo, por el riesgo que supone un episodio maníaco en estas circunstancias y por la teratogenicidad de los tratamientos farmacológicos.

C. Esquizofrenia

La TEC ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia con síntomas psicóticos agudos, síntomas catatónicos, y sintomatología afectiva acompañante (trastorno esquizoafectivo). Sin embargo, no ha demostrado ser más eficaz que los fármacos antipsicóticos, no existiendo diferencias en cuanto a su tasa o rapidez de respuesta. Está especialmente indicada en los casos de comorbilidad con síndrome neuroléptico maligno, presencia de delirium, importante agitación psicomotriz, o en aquellos casos en los que existe antecedente de respuesta positiva a la TEC. En cuanto a la sintomatología negativa no ha demostrado ninguna eficacia, al igual que el resto de tratamientos.

D. Enfermedad de Parkinson

Existe evidencia de que la TEC produce mejoría de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, exista o no psicopatología asociada. La presencia de fenómenos *on-off* se asocia con una mejor respuesta, así como la edad avanzada y la presencia de discinesias. Sin embargo, los efectos de la TEC no son persistentes.

E. Otras

1. Catatonía

Cualquiera que sea su etiología, constituye una de las principales aplicaciones de la TEC por su eficacia demostrada y la rapidez de respuesta.

2. Síndrome neuroléptico maligno

Existen hallazgos que apuntan hacia una mejoría clínica de dicho cuadro tras la aplicación de TEC. Además, el hecho de constituir una situación en la que el uso de determinados fármacos puede estar contraindicado, la hace doblemente eficaz.

3. Delirium

Ha demostrado ser eficaz en la práctica clínica.

4. Epilepsia refractaria y estatus epiléptico

La TEC produce un aumento del umbral convulsivo a lo largo de sus aplicaciones.

5. Otras

Por último, se ha descrito su utilidad en psicosis secundarias a enfermedad somática, retraso mental con autolesiones, y se ha sugerido su utilidad en el TOC resistente y el hipopituitarismo.

María Machín Vazquez-Illá

M^a Dolores Morón Nozaleda

ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL

1. INTRODUCCIÓN

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica neurofisiológica no invasiva que usa campos electromagnéticos para inducir una corriente capaz de alterar la actividad cerebral. Inicialmente fue desarrollada como una técnica diagnóstica para medir la excitabilidad y la conectividad del tejido nervioso y para el mapeo de las funciones cerebrales. Actualmente se está aplicando en el estudio de diversas condiciones neuropsiquiátricas y en el tratamiento de diferentes enfermedades tanto psiquiátricas como neurológicas.

La EMT fue introducida en 1985 por Barker como una técnica neurológica para inducir de manera no invasiva movimientos motores por medio de la estimulación magnética de la corteza motora cerebral, midiendo su conectividad y excitabilidad. Se basa en el principio de la inducción mutua (*enunciado por Michael Faraday en 1831*), según el cual la energía eléctrica puede ser convertida en campos magnéticos, y los campos magnéticos pueden ser transformados en energía eléctrica.

Hasta hace apenas unas décadas, la terapia electroconvulsiva (TEC) aparecía prácticamente como la única alternativa terapéutica a los tratamientos somáticos no farmacológicos en psiquiatría. Esta situación ha cambiado sustancialmente en los últimos años con la introducción de técnicas tan novedosas como la estimulación magnética transcraneal (EMT), estimulación cerebral profunda (ECP), estimulación del nervio vago (ENV) y *magnetic seizure therapy* (MST, traducida al castellano como “estimulación magnética por lesiones”), siendo la EMT la que se encuentra más cerca de formar parte del arsenal terapéutico de los trastornos psiquiátricos, especialmente en depresión.

2. MECANISMO DE ACCIÓN Y BASES NEUROBIOLÓGICAS

En la EMT se hace pasar una corriente eléctrica potente a través de un pequeño espiral aplicado en el cuero cabelludo. Por tanto sus efectos no son debidos al campo magnético producido por ésta, sino por la energía eléctrica resultante que fluye sin resistencia a través del cerebro, llevando a potenciales transmembrana que, si son suficientes, iniciarán un potencial de acción.

Aplicada de forma repetitiva, la EMT es capaz de modular la actividad cerebral en la región cortical afectada más allá de la duración de la estimulación misma.

La estimulación alcanza regiones superficiales del cerebro, hasta aproximadamente la línea imaginaria que separa la sustancia gris de la sustancia blanca; sin embargo, gracias a la gran conectividad de éste, se cree que es biológicamente activa no solamente en el sitio de estimulación sino también en lugares distantes.

La EMT utiliza estimuladores magnéticos con múltiples capacitadores, que generan pulsos muy rápidos, de hasta 60 Hz. Existen dos tipos: EMT simple y EMT repetitiva (EMTr) según se apliquen estímulos únicos o estímulos regularmente repetidos a una misma zona de la corteza cerebral respectivamente. Por otro lado se establece la diferenciación entre EMTr ‘rápida’ o de alta frecuencia (>1 Hz), y EMTr ‘lenta’ o de baja frecuencia (<1Hz). Esta clasificación se basa tanto en los efectos fisiológicos (pueden tener un efecto estimulador/inhibidor sobre las células corticales e incluso modificar el flujo sanguíneo cerebral) como en el riesgo relativo de efectos secundarios de distintos parámetros de EMT. La que se está utilizando como instrumento terapéutico es la EMTr, ya que sólo el efecto repetido producirá cambios estables en el tiempo.

La intensidad del estímulo magnético se mide en función del umbral motor, que es la intensidad mínima capaz de producir una contracción muscular en al menos 5 de 10 ensayos.

Con respecto a los mecanismos neurobiológicos subyacentes existen todavía pocas publicaciones y la mayoría de los estudios son realizados en animales de experimentación (ratas), por lo que el mecanismo de acción exacto es todavía desconocido.

A. Efectos metabólicos y neuroendocrinos de la EMTr

Con el uso de espectroscopia por RNM tras EMTr en voluntarios sanos, se han visto cambios en los niveles de glutamato/glutamina tanto en la zona próxima a la estimulación como en zonas distantes. Estos datos indican que la EMTr podría actuar estimulando a través de las neuronas glutamatérgicas prefrontales (*Michael y cols, 2003*).

Asimismo se han visto elevaciones de la hormona estimuladora de tirotrópina (TSH) y cambios en los niveles de ACTH y corticosterona relacionados con el estrés (similares a los cambios vistos en el tratamiento con antidepresivos). Con respecto a esto último se ha observado una normalización del test de supresión de dexametasona en sujetos deprimidos. Algunos autores proponen un ajuste de la síntesis de CRH y vasopresina en el hipotálamo (por cambios en la expresión génica) que estaría relacionado con una normalización del funcionamiento de los circuitos neuronales aberrantes.

B. Cambios en los neurotransmisores

Algunos de los cambios observados con respecto a los neurotransmisores a nivel cerebral son similares a los encontrados en otros tratamientos antidepresivos (como la TEC) (George y cols, 2000; Gur y cols, 2000).

1. Monoaminas

Desde hace más de una década se ha reportado una liberación de monoaminas en el hipocampo posterior a la aplicación de la EMTr (posiblemente implicada en la fisiopatología de la depresión). Por ejemplo, se ha demostrado un aumento en la liberación de dopamina en el hipocampo, posterior a la administración de EMTr (Keck y cols, 2000). Este hallazgo sugiere que la EMTr de manera aguda aumenta la actividad secretora de los axones terminales dopaminérgicos en el hipocampo, que a su vez provocan un aumento en el núcleo accumbens (entre otros), este último de interés particular, ya que es parte importante de los circuitos neuronales de recompensa y motivación, los cuales se cree que son disfuncionales no solo en la depresión, sino también en la esquizofrenia.

Otro grupo estudió los efectos de la EMT sobre el nivel de monoaminas en el cerebro de ratas inmediatamente después de su aplicación, encontrando un aumento significativo de dopamina en distintas áreas cerebrales, aumento de serotonina en hipocampo y ningún cambio en las concentraciones de norepinefrina (Ben-Schachar, 1997).

Además la EMTr administrada de forma crónica se ha relacionado con una *up-regulation* de los receptores β -adrenérgicos y de serotonina en el cortex frontal, con una *down-regulation* de los receptores β -adrenérgicos en el estriado (Ben Schachar y cols 1999, 2000) y con una disminución de la sensibilidad

de los autorreceptores serotoninérgicos presinápticos (Ben Schachar y cols, 1999).

2. Aminoácidos

El grupo de Keck demostró un aumento en los niveles de taurina, serina y aspartato posterior a la estimulación del núcleo paraventricular del hipotálamo con EMTr. La importancia de esto es que el aumento de la concentración del aminoácido inhibitorio taurina puede contribuir a la disminución en la síntesis de vasopresina posterior a la EMTr. Además se han visto niveles disminuidos de taurina y aspartato en pacientes deprimidos que no responden a tratamiento farmacológico y se han encontrado niveles aumentados de serina en el LCR de pacientes que reciben antidepresivos.

3. Vasopresina

Se ha encontrado disminuciones de hasta un 50 por ciento en la síntesis de vasopresina en el núcleo paraventricular del hipotálamo posterior a la administración aguda de EMTr, lo que podría estar involucrado en diferentes funciones neuroendocrinas, autonómicas, emocionales y cognitivas (Keck y cols, 2000).

C. Neuroplasticidad y neurogénesis

La EMTr se ha relacionado recientemente con la modulación de la expresión génica astrogial y con un aumento de los niveles de ARN mensajero de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) en la circunvolución dentada hipocampal (Fujiki M. y cols 1997).

Además la EMTr puede también aumentar la expresión génica temprana de c-fos y c-jun (Hausman A. y cols, 1998; Ji R-R y cols, 1998).

D. Efectos conductuales de la ETMr: cambios en la respuesta al estrés

Hay estudios que han reportado un aumento en la expresión del mRNA del neuropéptido colescistoquinina (CCQ) y del factor neurotrófico cerebral (FNC) en ratas después de la exposición crónica a la EMTr. La importancia de esto radica en que la CCQ, como neuromodulador, aumenta la tasa de disparo de neuronas dopaminérgicas en la región tegmental ventral y en la sustancia negra, y que el FNC, al ser inyectado a altas concentraciones en el cerebro de ratas, se ha

visto que ejerce un efecto antidepresivo. Esto podría contribuir a la respuesta mejorada al estrés de las ratas que se ha comprobado en estos test.

3. APLICACIONES CLÍNICAS EN TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Gracias a la capacidad de la EMTr para modular e influenciar la excitabilidad de la corteza cerebral es una herramienta potencial, no sólo en la investigación y diagnóstico, sino también en el tratamiento de diferentes trastornos neuropsiquiátricos.

Sin embargo, en el momento actual, la EMTr no es un tratamiento aprobado por la FDA. La mayoría de las investigaciones se han realizado en poblaciones de pacientes con depresión mayor (*Fitzgerald y cols, 2003; George y cols, 1995; Klein y cols, 1999; Pascual-Leone y cols, 1996*).

Algunas revisiones de los ensayos publicados han arrojado conclusiones acerca de la potencia de los hallazgos; sin embargo, es importante tener en cuenta que la mayoría de los estudios cuentan con un número pequeño de pacientes y carecen de controles adecuados. Además, cuestiones como la aleatorización, tamaño muestral, variabilidad de las medidas de los resultados, metodología de la aplicación de la técnica (ángulo de la bobina respecto a la cabeza, zona de estimulación, intensidad y frecuencia óptimos, etc.) pueden actuar como factores de confusión a la hora de extraer conclusiones.

A. Depresión

Varios estudios mostraron que la EMT aplicada sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPDLi) producía cambios en las escalas subjetivas del estado de ánimo en sujetos sanos, lo cual llevó a postular su uso como herramienta potencial para alterar el estado de ánimo.

Basados en los diferentes estudios con neuroimagen que muestran hipofrontalidad y un flujo sanguíneo reducido en los lóbulos frontales en pacientes con depresión, George y Wassermann propusieron que la estimulación con EMT de la corteza prefrontal dorsolateral (CPDL) podría tener un efecto beneficioso en los pacientes con depresión. Desde entonces, múltiples estudios han sido realizados pero necesitan ser examinados y evaluados con precaución y cuidado por las limitaciones y la heteroge-

neidad entre ellos, lo cual dificulta la obtención de conclusiones objetivas.

B. Manía

Se ha reportado que la EMT puede causar cambios en el estado de ánimo, que son específicos en función del lado del cerebro estimulado. En sujetos sanos se ha visto que posterior a estimular la corteza prefrontal izquierda, hay sensación subjetiva de tristeza. Mientras que al estimular la corteza prefrontal derecha se produce un aumento de la alegría. Estos cambios son subclínicos y transitorios.

Basándose en estos hallazgos y en que la EMT comparte algunas propiedades con la TEC, Grisaru y colaboradores trataron a un grupo de 16 pacientes con manía, durante 14 días, en un estudio doble ciego, con EMTr sobre la corteza prefrontal izquierda y la otra mitad en la derecha, viéndose una mejoría significativa en el grupo que recibió la estimulación en el lado derecho, lo cual sugiere una lateralidad en la respuesta en la manía (*Grisaru, 1998*).

C. Esquizofrenia

Existen diversos estudios de EMT como tratamiento, habiendo demostrado algunos de ellos una mejoría transitoria en las puntuaciones del SANS (Scale for Assessment of Negative Symptoms) y del CPT (Continuous Performance Test) (*Klein y cols, 1999*).

Además, basándose en la hipótesis de que la EMTr a frecuencias iguales o menores a 1 Hz., tiene la capacidad de disminuir la activación en el área cerebral estimulada, Hoffman y cols encontraron una disminución significativa de las alucinaciones auditivas al aplicarlo sobre la corteza temporoparietal izquierda. Estos efectos sin embargo sólo se han demostrado para períodos pequeños de tiempo (*Hoffman, 1999*).

D. Trastorno obsesivo compulsivo

Existen pocos estudios al respecto. Algunos encontraron una disminución de las compulsiones durante ocho horas después de haber estimulado la región frontal dorsolateral derecha, acompañada de una mejoría transitoria en el estado de ánimo (*Greenberg, 1997*). A pesar de que dichas regiones no están directamente implicadas en la patogénesis del TOC y de que las áreas en las cuales se han visto hallazgos (corteza órbita frontal y cingular anterior) no son direc-

tamente accesibles a los efectos de la EMT, es posible que medien efectos transinápticos sobre lugares de la región frontal distantes al sitio de la estimulación (Cummins, 1995). Otros estudios sin embargo han lanzado resultados contradictorios (Sachdev, 2007; Prasko, 2006).

E. Trastorno de estrés postraumático

El tratamiento con EMTr sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha en pacientes con TEPT ha reportado resultados positivos (Grisaru, 1998; Cohen, 2004). Especialmente con mejoría significativa en síntomas como la evitación y reviviscencias de la experiencia traumática.

F. Otras aplicaciones

La EMT está siendo utilizada también en el estudio de otros trastornos neurológicos como los trastornos del movimiento (Parkinson, distonías focales...) y epilepsia.

4. EFECTOS SECUNDARIOS

La EMT es considerada una técnica segura ya que es muy bien tolerada por los pacientes y a diferencia del TEC no requiere de anestesia y no parece causar déficit cognitivos.

El principal riesgo de la EMT es la inducción de crisis epilépticas fundamentalmente con EMTr de alta frecuencia (riesgo muy bajo excepto en pacientes con epilepsia). Otros efectos adversos son dolores de cabeza y molestias locales en la zona de aplicación que generalmente responden al tratamiento con analgésicos.

Se desconocen los efectos a largo plazo.

5. CONCLUSIONES

Los nuevos dispositivos neurotecnológicos y neuroquirúrgicos se abren camino cada día con más fuerza como alternativa terapéutica a la psicofarmacología. Desde que a principios del S. XX se empezara a utilizar la TEC, con una enorme eficacia (baste subrayar que no existe alternativa más rápida, segura y con mejor respuesta terapéutica en el caso de síndromes como la catatonía) han ido apareciendo diversos dispositivos de dudosa aplicabilidad clínica (como el Violet, utilizado hasta hace poco tiempo en cuadros conversivos e histeria, y hasta el polígrafo, que tam-

bién se ha utilizado en unidades de psiquiatría hasta no hace muchos años). Esta situación ha cambiado en los últimos años con la introducción de técnicas novedosas que sí constituyen una alternativa terapéutica, como la estimulación magnética transcranial (EMT), la estimulación cerebral profunda (ECP), la estimulación del nervio vago (ENV) y la “estimulación magnética por lesiones” (MST), siendo la EMT la que se encuentra más cerca de formar parte del arsenal terapéutico de los trastornos psiquiátricos, especialmente en depresión.

El hecho de que no exista consenso sobre si está o no demostrada la eficacia de la EMT, en principio, consideramos que debe atribuirse a que el uso de esta técnica se encuentra aún en sus primeras fases. Se ha intentado hacer un meta-análisis de los estudios disponibles, criticando que son heterogéneos o realizados sobre diferentes áreas cerebrales. Lo que sea quizás criticable, es el hecho de que se intente hacer un meta-análisis sobre estudios de una prueba cuya aplicación clínica está aún en ciernes.

Para algunos autores (López-Ibor, 2008), “la eficacia de la estimulación de la CPDL está bien documentada”.

En la actualidad diversas investigaciones con neuroimagen abren paso a trabajos interesados en el estudio de la plasticidad cortical y a investigaciones que tienen como objetivo las conexiones funcionales y la capacidad del tejido nervioso para ajustarse rápidamente a una “lesión virtual” provocada por la EMT en un área determinada, para continuar manteniendo la función (Pascual Leone, 2000).

Rosa Molina Ruiz

M^a Dolores Morón Nozaleda



neuromodulación

BIBLIOGRAFÍA



- Amann B, Sterr A, Vieta E, Stampfer R, Walden J, Grunze H. J. "An exploratory open trial on safety and efficacy of the anticonvulsant retigabine in acute manic patients". *Clin Psychopharmacol*. 2006 Oct;26(5):534-6.
- American Psychiatric Association. Guidelines for treatment BPD. *Am J Psychiatry* 2001; (Suppl.):158.
- American Psychiatric Association Task Force on Electroconvulsive Therapy: The practice of Electroconvulsive Therapy. Task Force on ECT. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2001.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual: mental disorders, 4.th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and stadistical Manual of Mental Disorders(3 ed)Washington DC.1980
- Attia E, Mayer L, Killory E. Medication response in the treatment of patients of anorexia nervosa. *J Psychiatry Pract* 2001;7 (3): 157-62.
- Baethge C, Baldessarini RJ, Mathiske-Schmidt K, Hennen J, Berghöfer A, Müller-Oerlinghausen B, Bschor T, Adli M, Bauer M. Long-term combination therapy versus monotherapy with lithium and carbamazepine in 46 bipolar I patients. *J Clin Psychiatry*. 2005 Feb;66(2):174-82. Review.
- Baetz M, Bowen RC. Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not response to convencional therapy. *Can J Psychiatry* 1998; 43: 73-7.
- Bagley J, Moghaddam B, temporal dynamics og glutamate efflux in the prefrontal cortex and in the hippocampus following repeating strss: effects of pre-treatment with saline or dizepan. *Neuroscience* 1997; 77: 65-73.
- Basan A, Leucht S: "Valproato para la esquizofrenia" (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus 2008, número 2. Oxford. (Traducida de The Cochrane Library 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
- Bauer MS. How solid is the evidence for the efficacy of mood stabilizers in bipolar disorder? *Essent Psychopharmacol*. 2005;6(6):301-18. Review.
- Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Oxcarbazepine in the treatment of BPD: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1111-5.
- Ben-Shachar D, Belmaker RH, Grisaru N, y cols. Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm* 1997; 104:191-7.
- Benes FM, Berretta S: "GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder". *Neuropsychopharmacology* 2001; 25 (1): 1- 27.
- Berlant JL. Prospective open- label study of add-on and monotherapy topiramate in civilians with chronic nonhallucinatory posttraumatic stress disorder. *BMC psychiatry* 2004; 4: 24.
- Berlant JL, Van Kammen DP. Open label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:15-20.
- Bertolín Guillén JM, Sáez Abad C, Hernández de Pablo ME, Peiró Moreno S. Efficacy of electroconvulsive therapy: a systematic review of scientific evidences. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004;32(3):153-65.
- Bertschy G, Bryois C, Bondolfi G, Velardi A, Budry P, Dascal D, Martinet C, Baettig D, Baumann P. The association carbamazepine-mianserin in opiate withdrawal: a double blind pilot study versus clonidine. *Pharmacol Res*. 1997 May;35(5):451-6.
- Bersudsky Y, Belmaker RH. 'Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives' by Fountoulakis & Vieta (2008). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009 Mar;12(2):285-6.
- Beswick T, Best D, Bearn J, Gossop M, Rees S, Strang J. The effectiveness of combined naloxone/lofexidine in opiate detoxification: results from a double-blind randomized and placebo-controlled trial. *Am J Addict*. 2003 Jul-Sep;12(4):295-305.

- Biermann T, Bleich S, Kornhuber J, Hillemacher T. Pregabalin in benzodiazepine withdrawal. *Pharmacopsychiatry*. 2007 Nov;40(6):292-3.
- Binks C, Fenton M, McCarthy L. Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;25:CD005653.
- Bonnet U, Schäfer M, Richter C, Milkereit J, Wiltfang J, Scherbaum N, Lieb B. Anticonvulsants in the treatment of alcoholism *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2009 Apr;77(4):192-202. Epub 2009 Apr 3.
- Book SW, Myrick H. Novel anticonvulsants in the treatment of alcoholism *Expert Opin Investig Drugs*. 2005 Apr;14(4):371-6.
- Buddey P, Miller A, Olsen J, Qarver D, Miller D, Csernansky J: "When Symptoms Persist: Clozapine Augmentation Strategies". *Schizophrenia Bulletin* 2001; 27 (4): 615- 28
- Carrasco JL, Sáiz Ruiz J, Díaz Marsá M. Valoración crítica del espectro de los trastornos del control de impulsos. En: Vallejo J (ed.). *Psiquiatría* 1997. Madrid: Drug Farma, 1998; 83-105.
- Carrasco JL, Saiz-Ruiz J, Hollander E, Cesar J, Lopez-Ibor JJ. Low platelet monoamine oxidase activity in pathological gambling. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90: 427-431.
- Carrol BT y cols: "Review of Adjunctive Glutamate Antagonist Therapy in the Treatment of Catatonic Syndromes". *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19 (4): 406- 12.
- Casey D y cols: "Effect of Divalproex Combined with Olanzapine or Risperidone in Patients with an Acute Exacerbation of Schizophrenia". *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 182- 92.
- Cassano P, Lattanzi L, Pini S. Topiramate for self-mutilation in a patient with borderline personality disorder. *Bipolar Disord* 2001;3:161.
- Citrome L y cols: "Adjunctive Divalproex and Hostility Among Patients With Schizophrenia Receiving Olanzapine or Risperidone". *Psychiatric Services* 2004; 290 55 (3): 290- 94.
- Citrome L: "Schizophrenia and Valproate". *Psychopharmacology Bulletin* 2003; 37 (2): 74- 87.
- Citrome L, Levine J, Allingham B: "Changes in Use of Valproate and Other Mood Stabilizers for Patients With Schizophrenia From 1994 to 1998". *Psychiatric Services* 2000; 51 (5): 634-38.
- Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochran K, Cooper TB, y cols. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders: correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:587-559.
- Conway CR, Chibnall JT, Nelson LA, McGuire JM, Abraham PE, Baram VY, Grossberg GT, Carroll BJ. An open-label trial of adjunctive oxcarbazepine for bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 Feb;26(1):95-7.
- Cornelius JR, Chung T, Martin C, Wood DS, Clark DB. Cannabis withdrawal is common among treatment-seeking adolescents with cannabis dependence and major depression, and is associated with rapid relapse to dependence. *Addict Behav*. 2008 Nov;33(11):1500-5. Epub 2008 Feb 11.
- Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:111-9.
- Coxhead N, Silverstone T, Cookson J. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1992 Feb;85(2):114-8.
- Croissant B, Loeber S, Diehl A, Nakovics H, Wagner F, Kiefer F, Mann K Oxcarbazepine in combination with Tiaprid in inpatient alcohol-withdrawal--a RCT. *Pharmacopsychiatry*. 2009 Sep;42(5):175-81. Epub 2009 Sep 1.
- Croissant B, Grosshans M, Diehl A, Mann K. Oxcarbazepine in rapid benzodiazepine detoxification. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2008a;34(5):534-40.
- Croissant B, Grosshans M, Mann K. [Rapid inpatient tramadol-detoxification using oxcarbazepine] *Psychiatr Prax*. 2008b Apr;35(3):146-8. Epub 2007 Nov 6.

- Daly KA, Fatemi SH. Lamotrigine and impulse behaviour. *Canad J Psychiatry* 1999;44:395-6. 28.
- Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord.* 2005 Apr;85(3):259-66.
- Davis JM, Janicak PG, Hogan DM. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 1999 Dec;100(6):406-17.
- De la Fuente JM, Lotstra F. A trial of carbamazepine in borderline personality disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994;4:479-86.
- De Lima MS, de Oliveira Soares BG, Reisser AA, Farrell M. Pharmacological treatment of cocaine dependence: a systematic review. *Addiction.* 2002 Aug;97(8):931-49.
- Del Bello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, Nelson E, Strakowski SM. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006 Mar;45(3):305-13.
- Demily C, Franck N: "Gabapentine for ultra resistant schizophrenia with aggressive behaviour". *Schizophrenia Research* 2008, Letter to the Editors; 100: 349- 50.
- Dencker D, Dias R, Pedersen ML, Husum H. Effect of the new antiepileptic drug retigabine in a rodent model of mania. *Epilepsy Behav.* 2008 Jan;12(1):49-53.
- Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 1997 Nov;58(11):470-8.
- Deutsch SI y cols: "Adjuvant topiramate administration: a pharmacologic strategy for addressing NMDA receptor hypofunction in schizophrenia". *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 199- 206.
- Deutsch SI, Rosse RB, Schwartz BL, Mastropaolo J: "A revised excitotoxic hypothesis of schizophrenia: Therapeutic implications". *Clinical Neuropharmacology* 2001; 24 (1): 43- 49.
- Devanand DP. y cols. Effects of electroconvulsive therapy on plasma GABA. *Convulsive Ther.* 1995;11:3-13.
- Díaz Marsá, M. y cols. Tratamiento con fármacos antimicóticos de los trastornos de la personalidad. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(Suppl. 3):39-45 1.
- Díaz Marsá M, González Bardanca S, Tajima K, García-Albea J, Navas M, Carrasco, JL. Psychopharmacological treatment in borderline personality disorder. *Actas Esp Psiquiatr.* 2008 Jan-Feb;36(1):39-49.
- Dinkelacker V, Dietl T, Widman G, Lengler U, Elger CE. Aggressive behavior of epilepsy patients in the course of levetiracetam add-on therapy: report of 33 mild to severe cases. *Epilepsy Behav.* 2003 Oct;4(5):537-47.
- Drapalski AL y cols: "Topiramate improves deficit symptoms in a patient with schizophrenia when added to a stable regimen of antipsychotic medication". *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 290- 8.
- Eltayb A y cols: "Topiramate augments the antipsychotic-like effect and cortical dopamine output of raclopride". *Naunyn- Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2005; 372: 195- 202.
- Farooq MU, Moore PW, Bhatt A, Aburashed R, Kassab MY. Therapeutic role of zonisamide in neuropsychiatric disorders. *Mini Rev Med Chem.* 2008 Sep;8(10):968-75.
- Feltner D, Wittchen H-U, Kavoussi R, Brock J, Baldinetti F, Pande AC. Efficacy of pregabalin in preventing relapse in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2007.
- Feltner D, Crockatt J, Dubovsky S, Cohn C, Shrivastava R, Targum S; "A randomized, double blinded, placebo-controlled, fixeddose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder". *J Clin Psychopharmacol.* 23:240-9, 2003.
- Fleming J, Bpharm H, Chetty M: "Therapeutic Monitoring of Valproate in Psychiatry: How Far Have We Progressed?". *Clinical Neuropharmacology* 2006; 29 (6): 350- 60.

- Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Drugs*. 2006; 20(8):685-93.
- Franco López JA; Estimulación magnética transcranial: su uso actual en neuropsiquiatría. 2004.
- Franz M, Dlabal H, Kunz S, Ulferts J, Gruppe H, Gallhofer B Treatment of alcohol withdrawal: tiapride and carbamazepine versus clomethiazole. A pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001 Aug;251(4):185-92.
- Garbutt JC. The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2009 Jan;36(1):S15-23; quiz S24-5.
- Garbutt J, Van Kammen DP: "The Interaction Between GABA and Dopamine: Implications for Schizophrenia". *Schizophrenia Bulletin* 1983; 9 (3): 336- 52.
- Gelder G, López-Ibor J. Tratado de Psiquiatría, tomo II. Pag 1117-85.
- George M, Belmaker R. Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry. American Psychiatric Press. First Edition, 2000.
- George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation. Applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 10. 1999; 56:300-11.
- Ghaemi SN, Shirzadi AA, Klugman J, Berv DA, Pardo TB, Filkowski MM. Is adjunctive open-label zonisamide effective for bipolar disorder? *J Affect Disord*. 2008 Jan;105(1-3):311-4. Epub 2007 Jun 21.
- Gobbi G, Gaudreau PO, Leblanc N: "Efficacy of Topiramate, Valproate, and Their Combination on Aggression/Agitation Behavior in Patients With Psychosis". *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2006; 26 (5): 467- 73.
- Goikolea Alberdi y Valentí Ribas. Anticomociales en los trastornos afectivos. Anticomociales y psiquiatría (EUROMEDICINE). 2008:39-60.
- Goodnick PJ. Anticonvulsants in the treatment of bipolar mania. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 Mar;7(4):401-10. Review.
- Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, Greene P, Leadbetter R. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004 Mar;65(3):432-41.
- Greenwald MK, Stitzer ML. Butorphanol agonist effects and acute physical dependence in opioid abusers: comparison with morphine. *Drug Alcohol Depend*. 1998 Dec 1;53(1):17-30.
- Grisaru N, Yaroslavsky U, Abarbanel J, Lamberg T, Belmaker RH. Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4:287-8.
- Guidotti A y cols: "GABAergic dysfunction in schizophrenia: new treatment strategies on the horizon" *Psychopharmacology* 2005; 180: 191- 205.
- Gutiérrez K, Walter H, Bankier B: "Valproic acid and carbamazepine: a successful antipsychotic medication? The problem of diagnosis and its relevance for therapy". *Psychopathology* 1999; 32: 235- 41.
- Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Nasser J, Bennett A, Zubarán C, Foltin RW. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Jan;29(1):158-70.
- Hart CL. Increasing treatment options for cannabis dependence: a review of potential pharmacotherapies. *Drug Alcohol Depend*. 2005 Nov 1;80(2):147-59.
- Hertzberg MA, Butterfield MI, Feldman ME, y cols. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1226-9.
- Hesslinger B y cols: "Effects of Carbamazepine and Valproate on Haloperidol Plasma Levels and on Psychopathologic Outcome in Schizophrenic Patients". *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999; 19(4): 310- 15.
- Hindmarch I, Dawson J, Stanley N. A double blind study in healthy volunteers to assess the effects of pregabalin compared with alprazolam and placebo. *Sllep* 28, 1876-193 (2005).

- Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Krystal JH, Charney DS. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol Psychiatry* 1999; 46:130-2.
- Hollander E, Swann AC, Coccaro EF, Jiang P, Smith TB. Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:621-4.
- Hosák L, Libiger J: "Antiepileptic drugs in schizophrenia: a review". *Eur Psychiatry* 2002; 17: 371- 8.
- Hummel B, Schäfer LO, Hörn M, Grunze H, Walden J. Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2002 Apr;63(4):337-44.
- Ibáñez A, Sáiz J. Trastornos de los hábitos y del control de los impulsos. En: Barcia Salorio (ed.). *Tratado de psiquiatría*. Madrid: Arán, 2000.
- Javitt DC: "Is the glycine site half saturated or half unsaturated? Effects of glutamatergic drugs in schizophrenia patients". *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 151- 57.
- Johnson BA. Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. *Biochem Pharmacol*. 2008 Jan 1;75(1):34-56. Epub 2007 Aug 9.
- Kahn DR, Barnhorst AV, Bourgeois JA. A case of alcohol withdrawal requiring 1,600 mg of lorazepam in 24 hours. *CNS Spectr*. 2009 Jul;14(7):385-9.
- Kasper S, Berman B, Nivoli G y cols. Efficacy of pregabalin and venlafaxine XR in Generalized Disorder: Results of a double blind, placebo controlled 8-week trial. *Wiunt Clin Psychopharmacol* 2009; In press.
- Katzman MA, Struzik L, Vivian LL, y cols. Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder: a family practitioners guide to management of the disease. *Expert Rev Neurother* 2005; 5: 129-39.
- Kavoussi RJ, Coccaro EF. Divalproex sodium for impulsive aggressive behaviour in patients with personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59:676-80.
- Keck ME, Welt T, Post A, Muller MB, Toschi N, Wigger A, y cols. Neuroendocrine and behavioral effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a psychopathological animal model are suggestive of antidepressant-like effects. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:337-49.
- Kelly D y cols: "Adjunct divalproex or lithium to clozapine in treatment-resistant schizophrenia". *Psychiatric Quarterly* 2006; 77 (1): 81- 95.
- Kenna GA, Lomastro TL, Schiesl A, Leggio L, Swift RM. Review of topiramate: an antiepileptic for the treatment of alcohol dependence. *Curr Drug Abuse Rev*. 2009 May;2(2):135-42.
- Ketter T, Manji H. Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of BP. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23: 484-5.
- Kinrys G, Pollack MH, Simon NM, y cols. Valproic acid for the treatment of social anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18: 169-72.
- Koenigsberg HW, Harvey PD, Mitropoulou V, Schmeidler J, New AS, Goodman M, y cols. Characterizing affective instability in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:784-8.
- Krüger S, Bräunig P: "Intravenous Valproic Acid in the Treatment of Severe Catatonia". *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001, Letters to the Editor; 13 (2): 303- 04.
- Kyomen HH. The use of levetiracetam to decrease mania in elderly bipolar patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Nov;14(11):985.
- Landmark CJ: "Targets for antiepileptic drugs in the synapse". *Med Sci Monit* 2007; 13 (1): RA 1- 7.
- Large CH, Webster EL, Goff DC: "The potential role for lamotrigine in schizophrenia". *Psychopharmacology* 2005; 181: 415- 36.
- Lesch KP, Merschdorf U. Impulsivity, aggression and serotonin: a molecular psychobiological perspective. *Behav Sci Law* 2000; 18: 581-604.
- Lessig MC, Shapira NA, Murphy TK: "Topiramate for reversing atypical antipsychotic weight gain". *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 1364.

- Leucht S, Kissling W, Mcgrath J, White P: "Carbamazepina para la esquizofrenia" (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus 2008, número 2. Oxford. (Traducida de The Cochrane Library 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
- Levin FR, Kleber HD. Use of dronabinol for cannabis dependence: two case reports and review. *Am J Addict.* 2008 Mar-Apr;17(2):161-4.
- Levin FR, McDowell D, Evans SM, Nunes E, Akelele E, Donovan S, Vosburg SK. Pharmacotherapy for marijuana dependence: a double-blind, placebo-controlled pilot study of divalproex sodium. *Am J Addict.* 2004 Jan-Feb;13(1):21-32.
- Levine ES, Litto WJ, Jacobs BL. Activity of cat locus ceruleus noradrenergic neurons during the defense reaction. *Brain Res* 1990;531:189-95.
- Lévy E, Agbokou C, Ferreri F, Chouinard G, Margolese H: "Topiramate – induced weight loss in schizophrenia: A retrospective case series study". *Can J Clin Pharmacol Vol* 2007; 14 (2): 234- 39.
- Leweke M y cols: "Oxcarbazepine as an Adjunct for Schizophrenia" *American Journal of Psychiatry* 2004, Letters to the editor; 161 (6): 1130- 31.
- Lewis DA: "GABAergic local circuit neurons and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia". *Brain Res Rev* 2000; 31 (2-3); 270- 76.
- Licht R y cols: "Olanzapine Serum Concentrations Lowered by Concomitant Treatment With Carbamazepine". *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000; 20 (1): 110- 12.
- Lindenmayer JP, Kotsaftis A. Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:12.
- Linnet K, Olesen OV: "Free and Glucuronidated Olanzapine Serum Concentrations in Psychiatric Patients: Influence of Carbamazepine Comedication" *Therapeutic Drug Monitoring* 2002; 24: 512: 17.
- Linnoila M, Jong J, Virkkunen M. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behaviors. *Life Sci* 1983; 33: 2609-2614.
- Lipper S, Davidson JR, Grady y cols. Preliminary study of carbamazepine in post-traumatic stress disorder. *Psychosomatics* 1986; 27 : 849-54.
- Loew T, Nickel M. Topiramate treatment for women with BPD: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:61-66.
- Lützen L, Poulsen LM, Ulrichsen J. Respiratory depression in delirium tremens patients treated with phenobarbital. A retrospective study. *Ugeskr Laeger.* 2008 Jun 2;170(23):2018-22.
- Lydiard RB, Rickels K, Herman B, Feltner DE. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009 Sep 9:1-13. [Epub ahead of print].
- Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J Gen Intern Med.* 2002 May;17(5):349-55.
- Mariani JJ, Levin FR. Levetiracetam for the treatment of co-occurring alcohol dependence and anxiety: case series and review. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2008;34(6):683-91.
- Martínez González I, Crespo-Facorro B, Pérez Iglesias R, Vázquez-Barquero JL. Nuevos estabilizadores del estado de ánimo en el tratamiento de los trastornos bipolares. *Las Fases Iniciales de las Enfermedades Mentales: Trastornos Bipolares (Masson).* 2005.
- Martínez-Raga J, Sabater A, Perez-Galvez B, Castellano M, Cervera G. Add-on gabapentin in the treatment of opiate withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004 May;28(3):599-601.
- Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D, Mazza M, Janiri L, Bria P. Efficacy and safety of pregabalin in alcohol dependence. *Adv Ther.* 2008 Jun;25(6):608-18.
- McBroy SL, Arnold LM, Shapira NA, Keck PE Jr, Rosenthal NR, Karim MR, Kamim M, Hudson J. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (2): 255-61.

- McElroy SL, Guerdjikova AI, Martens B, Keck PE Jr, Pope HG, Hudson JI. Role of antiepileptic drugs in the management of eating disorders. *CNS Drugs*. 2009;23(2):139-56.
- McElroy SL, Keck PE, Jr, Pope HG, Jr Smith JM, Strakowski SM. Compulsive buying. A report of 20 cases. *J Clin psychiatry* 1994; 55(6): 242-248.
- McDaniel WW, Spiegel DR, Sahota AK: "Topiramate Effect in Catatonia: A Case Series". *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18 (2): 234- 38.
- McGlashan TH. The borderline personality disorder practice guidelines: the good, the bad and the realistic. *J Pers Disord* 2002; 16:119-21.
- Meador KJ, Loring DW, Ray PG y cols. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Am J Psychiatr* 2003; 160: 183-184.
- Mennes CE, Ben Abdallah A, Cottler LB. The reliability of self-reported cannabis abuse, dependence and withdrawal symptoms: multisite study of differences between general population and treatment groups. *Addict Behav*. 2009 Feb;34(2):223-6. Epub 2008 Oct 10.
- Migliardi G, D'arrigo C, Santoro V, Bruno A, Cortese L, Campolo D, Cacciola M, Spina E: "Effect of Topiramate on Plasma Concentrations of Clozapine, Olanzapine, Risperidone, and Quetiapine in Patients With Psychotic Disorders". *Clinical Neuropharmacology* 2007; 30 (2): 107- 13.
- Miján de la Torre A. Nutrición y Metabolismo en Trastornos de la Conducta Alimentaria. Ed Glosa 2004; Cap 7: 135-166.
- Minozzi S, Amato L, Davoli M, Farrell M, Lima Reisser AA, Pani PP, Silva de Lima M, Soares B, Vecchi S. Anticonvulsants for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD006754.
- Möller HJ: "Non-neuroleptic approaches to treating negative symptoms in schizophrenia". *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 108- 16.
- Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67(5): 771-782.
- Moran. E. (1970). Gambling as a form of dependence. *British Journal of Addiction*. 64.
- Moreno I, Saiz-Ruiz J, Lopez-Ibor JJ. Serotonin and gambling dependence. *Hum Psychopharmacol* 1991; 6(Suppl.): 9-12.
- Mula M, Trimble MR, Sander JW. Psychiatric adverse events in patients with epilepsy and learning disabilities taking levetiracetam. *Seizure*. 2004 Jan;13(1):55-7.
- Myrick H, Malcolm R, Randall PK, Boyle E, Anton RF, Becker HC, Randall CL. A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Sep;33(9):1582-8. Epub 2009 May 26.
- Nickel M. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients. A double-blind, placebo-controlled study. *Biolog Psychiatry* 2005;57:495-9.
- Nickel M, Nickel C. Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1515-9.
- Ninan PT, Rothbaum BO, Stipetic M, Lewine RJ, Risch SC. CSF5-HIAA as a predictor of treatment response in trichotillomania. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28: 451-455.
- Oulis P, Florakis AA, Tzanoulinos G, Papadimitriou GN. Adjunctive pregabalin to quetiapine in acute mania. *Clin Neuropharmacol*. 2009 May-Jun;32(3):174.
- Oulis P, Masdrakis VG, Karapoulos E, Karakatsanis NA, Kouzoupis AV, Papadimitriou GN. For publication: Tiagabine in the discontinuation of long-term benzodiazepine use. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Feb;63(1):122.

- Oulis P, Konstantakopoulos G, Kouzoupis AV, Masdrakis VG, Karakatsanis NA, Karapoulos E, Kon-toangelos KA, Papadimitriou GN. Pregabalin in the discontinuation of long-term benzodiazepines' use. *Hum Psychopharmacol*. 2008a Jun;23(4):337-40.
- Oulis P, Masdrakis VG, Karakatsanis NA, Karapoulos E, Kouzoupis AV, Konstantakopoulos G, Soldatos CR. Pregabalin in the discontinuation of long-term benzodiazepine use: a case-series. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008b Mar;23(2):110-2.
- Palmer CJ, Yates WR, Trotter L. Childhood trichotillomania. Successful Vallejo-Leal 1482-1495(096)-T 20/2/08 13:10 Página 1494 treatment with fluoxetine following an SSRI failure. *Psychosomatics* 1999; 40: 526-528.
- Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R y cols. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(3): 533-540.
- Pande A, Pollack M, Crockatt J, Greiner M, Chouinard G, Lydiard R: "Placebo-controlled study of Gabapentin treatment of panic disorder", *J Clin Psychopharmacol*, 20:467-71. 2000.
- Pande A, Davidson J, Jefferson J, Janney C, Katze- Inick D, Weisler R; "Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study", *J Clin Psychopharmacol*;19:341-8. 1999.
- Pascual-Leone, J.M. Tormos-Muñoz. Estimulación magnética transcraneal: fundamentos y potencial de la modulación de redes neurales específicas. *Rev Neurol* 2008; 46 (Supl 1): S3-10.
- Pavlovic ZM: "Clozapine's Antiagressive Properties With Lamotrigine in a Patient With Chronic Disorganized Schizophrenia". *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2008, Letters to the Editors; 28 (1): 119- 20.
- Paz RH: "Modelos fisiopatológicos de la esquizofrenia: de dopamina a glutamato, de glutamato a GABA". *Rev chil neuropsiquiatría* 2005; 43 (4): 314- 28.
- Peris L, Szerman N, Ruiz M. Eficacia y seguridad de la gabapentina en el trastorno límite de la personalidad: estudio abierto de seis meses de duración. *Vertex* 2007;18(76):418-22.
- Perucca E: "Adverse Drug Interaction Between Risperidone and Carbamazepine in a Patient With Chronic Schizophrenia and Deficient CYP2D6 Activity". *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001, Letters to the Editors; 21(1): 108- 109.
- Pinto OC, Akiskal HS. Lamotrigine as a promising approach to borderline personality: an open case series without concurrent DSM-IV major mood disorder. *J Affect Disord* 1998;51:333-43. 40.
- Premkumar TS, Pick J: "Lamotrigina para la esquizofrenia". (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus* 2008, número 2. Oxford. (Traducida de The Cochrane Library 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
- Raitasuo V y cols: "Carbamazepine and Plasma Levels of Clozapine". *American Journal of Psychiatry* 1993, Letters to the editors; 150 (1): 169.
- Ravindran AV, Lapierre YD, Anisman H. Obsessive-compulsive spectrum disorders: effective treatment with paroxetine. *Can J Psychiatry* 1999; 44: 805-807.
- Redrobe JP, Nielsen AN. Effects of neuronal Kv7 potassium channel activators on hyperactivity in a rodent model of mania. *Behav Brain Res*. 2009 Mar 17;198(2):481-5. Epub 2008 Dec 31.
- Renana Eitan, B. Lerer. Nonpharmacological, somatic treatments of depression: electroconvulsive therapy and novel brain stimulation modalities. *Dialogues clinical Neuroscience*, 2008. 8 (2) 241.58.
- Rickels K, Pollack M; "Pregabalin for Treatment of Generalized Anxiety Disorder", *Arch Gen Psychiatry*, 62:1022-1030. 2005.
- Rogawski MA, Löscher W: "The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions". *Nature Medicine* 2004; 10 (7): 685- 92.
- Rojo Rodés J.E., "Indicaciones y eficacia de la TEC", en "Terapia electroconvulsiva" de Rojo Rodés y Vallejo Ruiloba. Edit Masson-Salvat. Barcelona 1994.
- Rosen MI, Pearsall HR, Kosten TR. The effect of lamotrigine on naloxone-precipitated opiate withdrawal. *Drug Alcohol Depend*. 1998 Oct 1;52(2):173-6.

- Rosenberg JM, Salzman C. Update: new uses for lithium and anticonvulsants. *CNS Spectr*. 2007 Nov;12(11):831-41.
- Saba G y cols: "Lamotrigine–Clozapine Combination in Refractory Schizophrenia: Three Cases". *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14 (1): 86.
- Sackeim HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanism of action of electroconvulsive therapy: current status. *J ECT*. 1999;15:5-26.
- Sackeim HA, Devanand DP, Prudic J. Stimulus intensity, seizure threshold and seizure duration: impact on the efficacy and safety of electroconvulsive therapy. *Psychiatr Clin North Am*. 1991;14:803-43.
- Salazar M, Peralta C, Pastor J. Tratado de Psicofarmacología: Bases y aplicación clínica. Ed Panamericana 2005; Cap 22: 265-296.
- Sancho-Rieger J. Características e indicaciones de gabapentina. *Rev Neurología* 2002; 35 (supl. 1): 85-87.
- Sandeep Grover, Surendra Kumar Mattoo, Nitin Gupta. Theories on Mechanism of Action of Electroconvulsive Therapy. *German J Psychiatry* 2005;8:70-84.
- Sarid-Segal O, Knapp CM, Burch W, Richardson MA, Bahtia S, Dequattro K, Afshar M, Richambault C, Sickles L, Devine E, Ciraulo DA. The Anticonvulsant Zonisamide Reduces Ethanol Self-Administration by Risky Drinkers. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009 Jul 27:1. [Epub ahead of print].
- Sarid-Segal O, Piechniczek-Buczek J, Knapp C, Afshar M, Devine E, Sickles L, Uwodukunda E, Richambault C, Koplów J, Ciraulo D. The effects of levetiracetam on alcohol consumption in alcohol-dependent subjects: an open label study. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2008;34(4):441-7.
- Schik G, Wedegaertner FR, Liersch J, Hoy L, Emrich HM, Schneider U. Oxcarbazepine versus carbamazepine in the treatment of alcohol withdrawal. *Addict Biol*. 2005 Sep;10(3):283-8.
- Schnell K, Dietrich T, Schnitker R, Daumann J, Herpertz SC. Processing of autobiographical memory retrieval cues in borderline personality disorder (f-MRI study). *J Affect Disord* 2007;97:253-9. Epub 2006, Jul 11.
- Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S: "Valproate for schizophrenia". *The Cochrane Library* 2008 Issue 2.
- Shim SS, Hammonds MD, Kee BS: "Potentiation of the NMDA receptor in the treatment of schizophrenia: focused on the glycine site". *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258: 16- 27.
- Simhandl CH, Meszaros K: "The Use of Carbamazepine in the Treatment of Schizophrenic and Schizoaffective Psychoses: A Review". *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 1992; 17 (1): 1-14.
- Skodol AE, Siever LJ, Lievesley J, Gunderson JG, Pfohl B, Widiger TA. The borderline diagnosis II: Biology, Genetics and Clinical course. *Biol Psychiatry* 2002;52:951-963.
- Small JG, Klapper MH, Milstein V, Marhenke JD, Small IF. Comparison of therapeutic modalities for mania. *Psychopharmacol Bull*. 1996;32(4):623-7.
- Small JG, Klapper MH, Milstein V, Kellams JJ, Miller MJ, Marhenke JD, Small IF. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Oct;48(10):915-21.
- Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia*. 1993 Mar-Apr;34(2):312-22.
- Solinas M, Scherma M, Fattore L, Stroik J, Wertheim C, Tanda G, Fratta W, Goldberg SR. Nicotinic alpha 7 receptors as a new target for treatment of cannabis abuse. *J Neurosci*. 2007 May 23;27(21):5615-20.
- Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions of carbamazepine: an update. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 198-214.
- Sramek J y cols: "A Carbamazepine Trial in Chronic, Treatment-Refractory Schizophrenia". *The American Journal of Psychiatry* 1988; 145 (6): 748-50.

- Stahl S; "Anticonvulsivant and the Relief of Chronic Pain: Pregabalin and Gabapentin as Alpha2 Ligands at Voltage-Gated Calcium Channel", *J Clin Psychiatry* 65:5, 596-7.2004.
- Stahl, S.M. *Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas.* (2002), Barcelona: Ariel.
- Steel, Z. (1998) Impulsivity, personality, disorders and pathological gambling severity. *Addiction* 93, 895.905.
- Stein DJ, Kupfer, A.F.Schatzberg. *Textbook of mood disorders.* Medical Trends 2006.
- Stein DJ, Simeon D, Frenkel M. An open trial of valproate in BPD. *J Clin Psychiatry* 1995;56:506-10.
- Stein DJ, Hollander E. Low dose pimoziide augmentation of serotonin reuptake blockers in the treatment of trichotillomania. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 123-126.
- Tamayo J, Zarate C, Vieta E, Tohen M. Medications for bipolar disorders: a review of their therapeutic and pharmacological differences. Part I: from anti-manics to euthymics. *Actas Esp Psiquiatr.* 2004 Jan;32 Suppl 1:3-17.
- The UK ECT Review Group. Electroconvulsive therapy: systematic review and meta-analysis of efficacy and safety in depressive disorders. *Lancet.* 2003;361:799-808.
- Thomas R y cols: "Adjunctive lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia". *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2006; 9: 125- 27.
- Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V: "The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis". *Schizophr Res.* 2009; 109 (1-3): 10- 4.
- Tiihonen J y cols: "Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial". *Biological Psychiatry* 2003; 54: 1241-48.
- Torrent C, Vieta E, Garcia-Garcia M; Spanish Working Group for the validation of the Barcelona Bipolar Eating Disorder Scale (BEDS) for bipolar patients with eating disturbances. Validation of the Barcelona Bipolar Eating Disorder Scale for bipolar patients with eating disturbances. *Psychopathology.* 2008;41(6):379-87. Epub 2008 Sep 12.
- Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, Milton DR, Risser R, Gilmore JA, Breier A, Tollefson GA. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry.* 2002 Jun;159(6):1011-7. Erratum in: *Am J Psychiatry.* 2005 Feb;7(1):102.
- Tranulis C y cols: "Somatic Augmentation Strategies in Clozapine Resistance: What Facts?". *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 34- 44.
- Tritt K, Nickel C, Lahmann C. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline-patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2005; 19:287-91.
- Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K: "Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis". *Schizophrenia Research* 2005; 72: 225- 34.
- Tyrer P. Practice guideline for the treatment of BPD: a bridge too far. *J Pers Disord* 2002;16:113-8.
- Usiskin SI: "Gabapentin Prophylaxis of Clozapine-Induced Seizures". *Am J Psychiatry* 2000; 157 (3): 482-83.
- Van Ameringen M, Mancini C, Pipe B, Bennett M; "Antiepileptic Drugs in the Treatment of Anxiety Disorders", *Drugs.* Adis Data Information BV. 64 (19): 2200-2220. 2004.
- Van Ameringen M, Manzini O, Oakman JM, Fervolden P. The potential role of haloperidol in the treatment of trichotillomania. *J Affect Disord* 1999; 56: 219-226.
- Vasudev K, Goswami U, Kohli K. Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology (Berl).* 2000 May;150(1):15-23.

- Verkes RJ, van der Mast RC. Reduction by paroxetine of suicidal major depression. *Am J Psychiatry* 1998;155:543-7. 35.
- Vieta E., Fountoulakis KN. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008 Nov;11(7):999-1029. Epub 2008 Aug 28. Review.
- Vieta E., Benabarre A, Sanchez Moreno J. Antiepilepticos de última generación. *Novedades en el tratamiento del trastorno bipolar (panamericana)* 2003: 27-37.
- Virkkunen M, Eggert M, Rawlings R, Linnoila M. A prospective follow-up study of alcoholic violent offenders and fire setters. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 523-529.
- Walsh SL, Strain EC, Bigelow GE. Evaluation of the effects of lofexidine and clonidine on naloxone-precipitated withdrawal in opioid-dependent humans. *Addiction.* 2003 Apr;98(4):427-39.
- Wang PW, Yang YS, Chandler RA, Nowakowska C, Alarcon AM, Culver J, Ketter TA. Adjunctive zonisamide for weight loss in euthymic bipolar disorder patients: a pilot study. *J Psychiatr Res.* 2008 May;42(6):451-7. Epub 2007 Jul 12.
- Wassef AA, Baker J, Kochan LD: "GABA and schizophrenia: A review of basic science and clinical studies". *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003; 23 (6): 601- 636.
- Wassef AA y cols: "Divalproex Sodium Augmentation of Haloperidol in Hospitalized Patients With Schizophrenia: Clinical and Economic Implications". *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001; 21 (1): 21- 26.
- Wassef AA y cols: "Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study of Divalproex Sodium in the Treatment of Acute Exacerbations of Chronic Schizophrenia". *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000; 20(3):357- 61.
- Wassef AA y cols: "Critical review of GABA-ergic drugs in the treatment of schizophrenia". *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1999; 19 (3): 222- 32.
- Wassermann Eric M, Lisanby Sarah H. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clinical Neurophysiology* 2001; 112:1367-77.
- Wassermann EM. Transcranial magnetic stimulation in disorders of movement: the therapeutic outlook. *Epilepsy Behavior* 2001; 2:S41-S44.
- Weinstein W, Jamison KL. Retrospective case review of lamotrigine use in affective instability of borderline personality disorder. Poster presented at the APA. 158th Annual Meeting. Atlanta, 2005.
- Williams JW Jr, Ranney L, Morgan LC, Whitener L. How reviews covered the unfolding scientific story of gabapentin for bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009 May-Jun;31(3):279-87. Epub 2009 Apr 5. Review.
- Wilson MS, Findling RL. Zonisamide for bipolar depression. *Expert Opin Pharmacother.* 2007 Jan;8(1):111-3. Review.
- Winterer G: "Valproate and GABAergic System Effects". *Neuropsychopharmacology* 2003, Letter to the Editor; 28: 2050– 51.
- Woodman C, Noyles R; Panic disorder: treatment with valproate". *J Clin Psychiatry:* 55:134–6. 1994.
- Yasui-Furukori N: "Significant Dose Effect of Carbamazepine on Reduction of Steady-State Plasma Concentration of Haloperidol in Schizophrenic Patients" *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003; 23 (5): 435- 40.
- Yoshida I: "Prophylactic Effect of Valproate in the Treatment for Siblings With Catatonia A Case Report". *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005, Letters to the Editor; 25 (5): 504- 505.
- Young-Hoon K, Sook-Haeng J, In-Kwa J, Seung-Hyun K: "Topiramate as an Adjuvant Treatment with Atypical Antipsychotics in Schizophrenic Patients Experiencing Weight Gain". *Clin Neuropharmacol* 2005; 28 (4): 169- 175.
- Zanarini MC. Update on pharmacotherapy of BPD. *Curr Psychiatry Rep* 2004;6:66-70.

Zanarini MC y cols. Comorbidity for borderline personality disorder. 1998;12:1733-1739.

Zaremba PD y cols: "Non-epilepsy uses of antiepileptic drugs". Pharmacologica Reports 2006; 58: 1- 12.

Zuckerman M, Buchsbaum MS, Murphy DL. Sensation seeking and its biological correlates. Psychol Bull 1980; 88: 187-214.

Zullino DF, Krenz S, Zimmerman G, Miozzari A, Rajeswaran R, Kolly S, Khazaal Y. Topiramate in opiate withdrawal- comparison with clonidine and with carbamazepine/mianserin. Subst Abus. 2004 Dec;25(4):27-33.

Zullino DF, Cottier AC, Besson J. Topiramate in opiate withdrawal. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2002 Oct;26(6):1221-3.

neuromodulación



