

Creación y protocolo de seguimiento longitudinal de una cohorte multipropósito de pacientes con enfermedad de Parkinson de reciente diagnóstico: proyecto VIP

Consortio Parkinson

CREATION AND STANDARDIZED LONGITUDINAL FOLLOW-UP OF A COHORT OF PATIENTS WITH DE NOVO PARKINSON'S DISEASE: THE VIP PROJECT

Summary. Introduction. *Parkinson's disease (PD) is a quite heterogeneous disorder, thus difficulting the interpretation of transversal studies. Patients' registries and longitudinal studies can be considered as a priority in order to understand many still unknown aspects of the disease.* Aim. *To create and follow in a longitudinal way a cohort of 300 patients with de novo PD who will be assessed and treated in a uniform way. The end-point of the project will be the donation of the brain.* Development. *This is a non-hypothesis driven project which immediate steps are: a) Inclusion of de novo PD patients; b) Application of a protocol of evaluations and treatment recommendations; c) Obtaining and maintenance of biological samples; d) Elaboration of a data base to be released on the net; e) Design and start of different studies to be performed simultaneously; and f) Brain donation. The study will be carried out by the Consorcio Parkinson across the country. Retrospective and prospective studies to be addressed in the future are of quite diverse nature, from clinical to molecular.* [REV NEUROL 2006; 43: 366-73]

Key words. Cohort. Genetics. Neuroimaging studies. Parkinson's disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo crónico y progresivo de etiología desconocida. Afecta a un 2% de las personas mayores de 65 años y en un 10-15% de los casos comienza antes de los 40 años. Atendiendo a datos de diversos estudios epidemiológicos, puede estimarse que cerca de 100.000 personas sufren esta enfermedad en España y que cada año se realizan 8.000 nuevos diagnósticos (incidencia de 20 casos nuevos/100.000 habitantes/año). Al no conocerse la etiología, no existen tratamientos curativos ni preventivos [1]. Sin embargo, existen tratamientos farmacológicos que, al menos inicialmente, son altamente eficaces en el alivio de los síntomas de la enfermedad. Desafortunadamente, su eficacia disminuye con el tiempo de progresión de la enfermedad y, además, aparecen una serie de efectos adversos que son tan invalidantes como los propios síntomas de la EP (fenómenos *on-off*, discinesias, psicosis, etc.). En consecuencia, al cabo de varios años desde el diagnóstico, más del 70% de los pacientes ven notablemente alterada su calidad de vida al sufrir una intensa incapacidad que no puede mejorarse con los fármacos disponibles. A pesar de esta aparente homogeneidad clínica y evolutiva, la EP es un proceso de etiología, clínica y tratamiento muy heterogéneos [1].

En el año 2000, un grupo de investigadores de EE. UU. dedicados al estudio de la EP elaboró una agenda de investigación. Entre otras cosas, en esa agenda se resaltaba la importancia de disponer de registros de pacientes: 'Para la realización de la gran mayoría de estudios genéticos y epidemiológicos, la constitución de un registro de pacientes y su disponibilidad en la red (página web) debe ser una prioridad urgente. Para ello hace falta un esfuerzo cooperativo de diferentes grupos. [...] Es importante señalar que la genética influye no sólo en el riesgo de desarrollar EP, sino también en la respuesta al tratamiento. Esta razón es de suficiente importancia como para considerar oportuno recoger y almacenar muestras biológicas de tal modo que puedan realizarse análisis retrospectivos de grupos de pacientes adecuadamente estudiados desde el punto de vista clínico, para determinar si han existido grupos que han evolucionado y han respondido a fármacos de una determinada manera según su *background* genético'.

En los últimos años se están destinando ingentes cantidades de recursos personales y económicos a la creación de potentes plataformas tecnológicas para que, en un futuro, puedan realizarse estudios a gran escala de genes, polimorfismos (SNP) o proteínas. Paradójicamente, se está invirtiendo muy poco en el

Aceptado tras revisión externa: 19.06.06.

Comité ejecutivo: G. Linazasoro (Centro de Investigación Parkinson, Policlínica Gipuzkoa, San Sebastián. Coordinador Proyecto VIP), P. Martínez-Martín (Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Coordinador Proyecto ELEP), J. Kulisevski (H. Santa Creu i Sant Pau, Barcelona), M. Aguilar (H. Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona). Miembros: F. Valdeoriola (H. Clínic i Provincial, Barcelona); A. Rojo (H. Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona); N. van Blercom (Policlínica Gipuzkoa, San Sebastián); L. Vela (Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid); A. Bergaretxe (H. Bidasoa, Hondarribia, Guipúzcoa); R. Luquin (Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, Navarra); A. Castro, A. Sesar (H.U. Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña); L. Menéndez-Guisasola, C. Salvador (H. Central de Asturias, Oviedo, Asturias); M. Blázquez, S. González (H. General de Asturias, Oviedo, Asturias); J.M. Fernández (H. Civil, Basurto, Vizcaya); J. López del Val (H.C.U. Zaragoza, Zaragoza); F. Miquel (H. Vall d'Hebron, Barcelona); A. Bayés (Clínica Teknon, Barcelona); J.A. Burguera (H. La Fe, Valencia); J. Chacón (H. Virgen

Macarena, Sevilla); C. Durán (H. Infanta Cristina, Badajoz); J.C. Martínez-Castrillo (H. Ramón y Cajal, Madrid); P. García-Ruiz (Fundación Jiménez Díaz, Madrid); J. Duarte, A. Mendoza, F. Rodríguez (H. Clínic, Segovia); F. Vivancos, M. Pondal (H. La Paz, Madrid); J. Vaamonde (H. Alarcos, Ciudad Real); J. Benito-León (H. Móstoles, Móstoles, Madrid); V. Campos (H. Virgen de la Victoria, Málaga); S. García-Muñozguren (H. Albacete, Albacete); M.J. Catalán (H. Clínic, Madrid); A. Palomino, P. Mir, M. Carballo (H. Virgen del Rocío, Sevilla); A. Múñez, A. Ortega (H. Virgen de las Nieves, Granada); C. Leiva, M. Álvarez (H. Alicante, Alicante); I. Posada (H. 12 de Octubre, Madrid); J. Balseiro (H. Getafe, Getafe, Madrid); E. Cubo, B. Frades, J. Forjaz, S. Arroyo (Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid).

Correspondencia: Dr. Gurutz Linazasoro, Centro de Investigación Parkinson. Policlínica Gipuzkoa. Parque Tecnológico de Miramón, 174. E-20009 San Sebastián (Guipúzcoa). E-mail: glinazasoro@terra.es

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

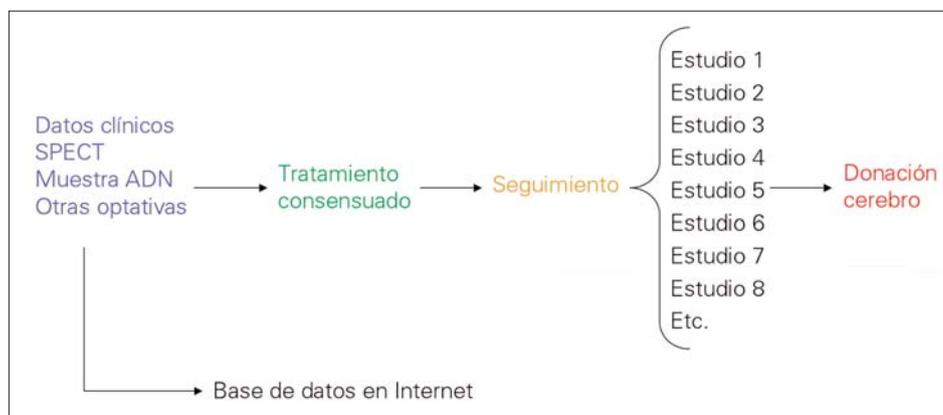


Figura. Proyecto VIP.

material que esas plataformas deben analizar: muestras biológicas procedentes de personas afectas de enfermedades concretas que se hayan estudiado desde el punto de vista clínico con gran meticulosidad para profundizar en el conocimiento de la patología en cuestión y evitar sesgos en la interpretación de los resultados. En otras palabras, las plataformas tecnológicas perderán valor como herramientas de conocimiento de aspectos etiopatogénicos de cualquier enfermedad si no se dispone del material adecuado para su estudio. Una de las maneras más eficientes de solventar estos problemas y aprovechar estos avances biotecnológicos es disponer de muestras biológicas de cohortes de pacientes bien caracterizados desde el inicio de los síntomas, hecho infrecuente en la EP.

El proyecto VIP pretende ser el primer paso de un proyecto de futuro de gran envergadura científica. Para ello se propone crear y disponer de una cohorte de pacientes con EP estudiados y tratados del modo más uniforme y protocolizado posible desde el inicio de los síntomas (evitando así los sesgos inherentes a la heterogeneidad de la enfermedad), de los cuales se obtendrá el mayor número de muestras biológicas posibles y en los que se llevarán a cabo evaluaciones clínicas y de neuroimagen seriadas [2,3]. Además, se realizarán de modo paralelo estudios de la más variada naturaleza (clínicos, neuropsicológicos, neuroimágenes, farmacogenéticos, etc.). El punto final es la obtención del tejido cerebral para llevar a cabo estudios patológicos, inmunocitoquímicos, moleculares... En definitiva, se trataría de una cohorte multipropósito. Esta metodología de trabajo constituye un excelente ejemplo de investigación translacional, tan demandada por los pacientes y por la sociedad en general [4].

Los recientes avances técnicos han propiciado grandes descubrimientos. Esto ha dado lugar al diseño de proyectos de gran envergadura, entre los que cabría destacar el proyecto Genoma Humano o el HapMap para conocer todos los posibles haplotipos [5]. Estos descubrimientos han impulsado la práctica de recoger muestras y datos de manera sistemática, incluso antes de conocer con exactitud cómo van a utilizarse, lo que ha dado lugar a que un proyecto pueda plantearse como basado en descubrimientos y no basado en hipótesis concretas [6,7]. Esto ha suscitado una cierta polémica entre grupos de investigadores que apoyan una u otra modalidad (*discovery-driven* frente a *hypothesis-driven approaches*), pero aunque los proyectos no basados en hipótesis concretas sean a veces difíciles de comprender e incluso de creer, lo cierto es que constituyen el mejor modo de tomar ventaja de las plataformas de análisis que esos

descubrimientos ponen en nuestras manos. El proyecto VIP se correspondería con un proyecto *discovery-driven* y el análisis de muchos de los datos recogidos se llevaría a cabo de modo retrospectivo cuando se encuentren disponibles los equipamientos (y conocimientos) necesarios para su realización [8]. Por ejemplo, para realizar estudios de farmacogenética deberá esperarse a que el proyecto HapMap esté finalizado y se conozcan todos los haplotipos y SNP contenidos en el genoma humano [9-11]. También, el análisis molecular de las muestras de tejido cerebral

sufrirá importantes variaciones en los próximos años con el desarrollo de la tecnología de *gene arrays* [3,12] o de la espectrometría de masas para los estudios de proteómica. En estos casos, siempre podrán realizarse análisis retrospectivos de los resultados obtenidos e ir incorporando nuevas metodologías técnicas y diseños de estudios.

Los estudios genéticos serán uno de los pilares del proyecto VIP. Como reconoce Collins [8], 'given the millions of human genomic polymorphisms, the best way forward is probably through the replication of large-scale clinical trials of uniformly treated and evaluated patients. These trials should incorporate comprehensive and rigorous pharmacogenomic studies, coupled with preclinical experimental models that reinforce genotype-phenotype clinical associations'. En otras palabras, la cohorte será esencial en este aspecto. Además, es importante resaltar y tener presente la siguiente reflexión, mitad filosófica, mitad científica: tras la publicación del genoma humano, uno de los retos de la ciencia (y de la humanidad) para los próximos años es conocer el papel de los genes en diferentes enfermedades, estableciendo correlaciones genotipo/fenotipo. Finalmente, la farmacogenómica cambiará nuestro modo de ejercer la medicina [9,10]. Por lo tanto, esta cohorte tendrá un indudable valor en el futuro, puesto que permitirá analizar estos y otros objetivos.

En definitiva, el proyecto VIP tiene mucho sentido en la EP por su gran heterogeneidad y porque, hoy en día, todavía existen muchos aspectos desconocidos sobre ella.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Los registros de pacientes y los estudios longitudinales de grandes cohortes de pacientes proporcionan información clave para conocer la evolución clínica de cualquier enfermedad. El proyecto VIP presenta las siguientes peculiaridades:

- Se incluirán pacientes con EP *de novo*.
- Se evaluarán y tratarán de la manera más protocolizada y uniforme posible para, de este modo, evitar el mayor número de sesgos.
- Los datos estarán disponibles para los investigadores en la red.
- Se obtendrá el cerebro de los pacientes cuando fallezcan.

La creación de esta cohorte multipropósito, además de profundizar en el conocimiento sobre la evolución clínica de la EP, permitirá:

- Realizar simultáneamente estudios de diversa naturaleza (clínicos y básicos), con objetivos concretos.
- Crear una red de investigadores implicados en este y otros proyectos de naturaleza similar: para desarrollar el proyecto VIP se ha creado el Consorcio Parkinson, que también desarrollará el proyecto ELEP [13]. Es previsible que, una vez lanzado el proyecto, se incorporen más investigadores y se faciliten mucho los estudios a realizar al automatizarse con el paso del tiempo.
- Sensibilizar a los pacientes y asociaciones sobre la necesidad de donar muestras y órganos.

En definitiva, se pretende tener a punto y poner a disposición de la comunidad científica un material en el que poder llevar a cabo, de modo translacional e integrado, estudios a todos los niveles de la investigación biomédica.

METODOLOGÍA

Como es consustancial a todo proyecto *discovery-driven*, el VIP es un proyecto abierto, en el que se irán fijando objetivos nuevos de acuerdo con los conocimientos y descubrimientos que vayan ocurriendo en los próximos años, pero siempre con la seguridad de disponer de una información exhaustiva y pormenorizada sobre la clínica y la evolución de la EP con la cual establecer las correlaciones pertinentes. La figura resume el proyecto VIP.

Tamaño muestral y selección de pacientes

Para disponer de una muestra representativa de la EP, se estima que 300 pacientes es un número suficiente, aunque todo lo que exceda esta cifra será beneficioso y, por tanto, se incluirán en la cohorte. Se utilizarán los criterios de Gelb para incluir a los pacientes en el estudio [14].

Protocolo de estudio

Se invitará a los pacientes a participar en el proyecto VIP tras informarles de la naturaleza del estudio, de sus ventajas e inconvenientes. Se les ofrecerá un documento de consentimiento informado *ad hoc*. Se recogerán muestras biológicas que se mantendrán en condiciones estandarizadas (congelador de -80°C). Las muestras se enviarán a un laboratorio centralizado para su almacenamiento. Se realizará una evaluación clínica completa, según se detalla en la base de datos adjunta (anexo 1). Se realizará un SPECT con determinación semicuantitativa de captación del transportador sináptico de dopamina (DaT-SCAN) para conocer el estado de la vía nigroestriada y controlar la progresión de la EP con el paso del tiempo [15]. La adquisición y el análisis de los datos del DaT-SCAN se realizará de manera protocolizada (anexo 2). Este es el protocolo mínimo básico que se repetirá con una periodicidad anual durante un tiempo indefinido. De manera optativa, y ya de acuerdo con objetivos específicos de subestudios planteados por diferentes investigadores, se realizarán estudios neuropsicológicos, neurofisiológicos o de otra naturaleza.

Recomendación consensuada de tratamiento

No es obligatorio seguir este protocolo y, de hecho, siempre se tomarán decisiones de acuerdo con la práctica clínica habitual de cada uno. El esquema básico es el habitualmente seguido por todos los neurólogos y recomendado en las guías al uso [16-18].

El primer paso depende en gran medida de la afectación funcional derivada de los síntomas y signos parkinsonianos y consiste en no indicar ningún tratamiento o bien iniciar terapia dopaminérgica. En este último caso se recomienda una pauta de tratamiento que depende sobre todo de la edad del paciente, aunque el neurólogo valorará otras eventualidades como el grado de afectación, la angustia o depresión acompañantes, las características sociofamiliares, etc. Por lo tanto, sin olvidar estas circunstancias personales, como norma general podría recomendarse:

- *Menores de 70 años*: no comenzar con levodopa, sino con alguno de los otros fármacos dopamiméticos (los inhibidores de la monoaminoxidasa, el amantadine y los agonistas dopaminérgicos se encuadran en esta categoría) hasta el máximo tolerado. Si la mejoría es insuficiente, se añadirá levodopa en cualquiera de sus formulaciones en dosis flexibles según las necesidades, pero tratando de no superar los 400 mg/día.
- *Mayores de 70 años*: comenzar con levodopa en cualquiera de sus formulaciones en dosis flexibles según las necesidades. Si la mejoría es insuficiente, se añadirá algún fármaco dopamimético.

Siempre se constatará el motivo del incremento de dosis (síntoma molesto, necesidad subjetiva o empeoramiento objetivo) o de la adición de nuevos tratamientos.

Manejo de la base de datos

Todos los datos clínicos, genéticos y de neuroimagen (incluidas las propias imágenes) se tratarán informáticamente. Cada investigador tendrá acceso a los datos mediante un código. Todo el procedimiento se llevará a cabo de acuerdo con las más estrictas normas de la Ley de Protección de Datos actualmente vigente. La explotación estadística de los datos será realizada por expertos bioestadísticos según la metodología de establecimiento de hipótesis y predicciones y el tratamiento simultáneo de datos clínicos, genéticos e imágenes.

CONCLUSIONES

En la EP faltan estudios longitudinales protocolizados, probablemente por su elevado coste, en todos los sentidos del término: tiempo, dedicación y dinero. Es cierto que, en los últimos años, muchos clínicos han comenzado a recoger muestras biológicas variadas de pacientes con EP. El problema es que si estos pacientes no han sido, ni van a ser, seguidos de una manera adecuada, el valor de los estudios que vayan a realizarse con posterioridad se reduce notablemente [3], y este fenómeno es muy común en la EP, precisamente por su heterogeneidad. Los estudios sobre la confirmación patológica del grado de certeza diagnóstica de pacientes diagnosticados clínicamente de EP en vida, ponen de manifiesto estas limitaciones [19-21].

El proyecto VIP permitirá conocer muchos aspectos clínicos y evolutivos relevantes sobre la EP. Además, los diferentes materiales biológicos (sangre y tejido cerebral, ampliable a otros tejidos si fuera preciso) serán muy importantes para llevar a cabo investigaciones básicas sobre farmacogenómica, mecanismos de muerte celular, mecanismos de acción de fármacos, patogenia de las complicaciones motoras y psiquiátricas, base molecular de la demencia asociada a la EP, etc. Por este motivo, se espera contar con la inclusión de grupos de investigadores básicos a medida que avance el proyecto.

Hasta donde llega nuestro conocimiento, no existe una cohorte de características similares en el mundo: pacientes *de novo* evaluados de modo protocolizado, tratados de modo comparable, con evaluación de neuroimagen funcional y obtención de muestras biológicas en el momento del diagnóstico. En Noruega, identificaron 232 pacientes con EP a partir de un estudio poblacional y han realizado seguimientos periódicos que, en la actualidad, se aproximan a los 10 años [22]. Así han obtenido datos interesantes sobre la progresión de la EP y sobre la incidencia de trastornos cognitivos. En California han identificado 162 pacientes procedentes de áreas rurales en un estudio poblacional [23]. Al día de hoy, han definido sus características demográficas y se seguirá a los pacientes en los siguientes años. En Cambridge han establecido una cohorte de 120 pacientes diagnosticados de manera consecutiva [24]. Su mera descripción ha servido para definir di-

ferentes formas evolutivas de la enfermedad que dan idea de la marcada heterogeneidad clínica del proceso, si bien no coincide totalmente con observaciones previas basadas en estudios poblacionales [25]. Esta cohorte se seguirá en los próximos años.

El incremento del conocimiento sobre la EP tendrá importantes repercusiones sociosanitarias. Por ejemplo, la farmacogenómica puede resultar en tratamientos a la carta, con la consiguiente optimización de recursos terapéuticos. Además, y como viene siendo habitual desde hace décadas, el mejor conocimiento en la EP puede originar en avances en otras enfermedades neurodegenerativas, como Alzheimer, Huntington o esclerosis lateral amiotrófica. Asimismo, es probable que de este proyecto puedan surgir biomarcadores (genotipo de riesgo para EP o genotipos de respuesta a fármacos) o productos patentables (*arrays* de genes o polimorfismos...).

ANEXOS

Anexo 1. Base de datos (las exploraciones optativas van en cursiva).

¿Se ha explicado el proyecto al paciente y ha firmado el consentimiento informado? Si afirmativo, continúe con el protocolo.	Sí	No
Médico responsable:		
Código identificador: iniciales del hospital (3 letras) y número de paciente de ese hospital para este proyecto. Ej. HSP-1 (Hospital Sant Pau-paciente 1).		
1. Iniciales		
2. Fecha de nacimiento		
3. ¿Es varón?	Sí	No
4. ¿Es diestro?	Sí	No
5. ¿Más de 14 años de escolarización?	Sí	No
6. ¿Ha vivido en ambiente rural durante las primeras cuatro décadas de su vida?	Sí	No
7. ¿Trabaja o ha trabajado en contacto con posibles tóxicos?	Sí	No
8. ¿Trabaja o ha trabajado en labores de alta exigencia de habilidad manual?	Sí	No
9. ¿Su historia laboral es potencialmente relevante para su EP?	Sí	No
10. ¿Consume tóxicos de manera habitual?	Sí	No
¿Es potencialmente relevante para su EP?	Sí	No
En caso afirmativo, especificar tóxico, dosis y duración		
11. ¿Toma fármacos habitualmente?	Sí	No
¿Es potencialmente relevante para su EP?	Sí	No
En caso afirmativo, especificar fármaco, dosis y duración del tratamiento		
12. Enfermedades previas o asociadas potencialmente relevantes para su EP	Sí	No
13. Historia familiar potencialmente relevante para su EP	Sí	No

HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

1. Fecha de comienzo		
2. Edad al comienzo de los síntomas		
3. Fecha de diagnóstico		
4. Síntomas/signos de comienzo		
Temblor de reposo	Sí	No
Temblor postural	Sí	No
Temblor ortostático	Sí	No
Rigidez	Sí	No
Dolor	Sí	No
Lentitud	Sí	No
Torpeza	Sí	No
Trastorno de la marcha	Sí	No
Inestabilidad	Sí	No
Depresión	Sí	No

Otros (especificar)	Sí	No
5. Topografía de los síntomas/signos		
Extremidad superior derecha	Sí	No
Extremidad superior izquierda	Sí	No
Cuello	Sí	No
Extremidad inferior derecha	Sí	No
Extremidad inferior izquierda	Sí	No
Cara	Sí	No
Otra (especificar)	Sí	No
6. Síntomas premotores		
Personalidad parkinsoniana	Sí	No
Estreñimiento	Sí	No
Hiposmia	Sí	No
Trastorno de conducta REM	Sí	No
Otros (especificar)	Sí	No
7. Cumple criterios diagnósticos de Gelb	Sí	No
8. Forma de la enfermedad		
Tremórica		
Clásica		
Rígidoacinetica		
Alteración postural/de la marcha		

PECULIARIDADES CLÍNICAS (comentario)

ESCALAS DE EVALUACIÓN CLÍNICA (las escalas se administrarán en *off*, y cuando haya fluctuaciones se pasarán en *on* y *off*)

- Escala de Hoehn y Yahr
- UPDRS I
- UPDRS II
- UPDRS III
- UPDRS IV
- Escala de Schwab y England
- SCOPA motor
- SCOPA cognitivo
- SCOPA disautonomía
- SCOPA psiquiátrico
- SCOPA dolor
- SCOPA sueño
- SCOPA QoL
- PDQ-39
- Escala de Hamilton

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- 1. Pruebas farmacológicas

<i>Test de levodopa</i>	Sí	No	Ropirinol	Sí	No
<i>Fecha de realización</i>			Pramipexol	Sí	No
<i>Dosis</i>			Cabergolina	Sí	No
<i>Latencia</i>			Rotigotina	Sí	No
<i>Magnitud</i>			Amantadine	Sí	No
<i>Duración</i>			Selegilina	Sí	No
<i>Test de apomorfiná</i>	Sí	No	Rasagilina	Sí	No
<i>Fecha de realización</i>			Anticolinérgicos	Sí	No
<i>Dosis</i>			Terapia combinada (especificar)		
<i>Latencia</i>			Otros (especificar)		
<i>Magnitud</i>			Dosis total recomendada (ponerlo tras cada fármaco)		
<i>Duración</i>			Frecuencia de dosificación (ponerlo tras cada fármaco)		
			¿Participa en algún ensayo clínico?	Sí	No
2. Neuroimagen estructural			Describir		
<i>Resonancia magnética</i>	Sí	No			
<i>Tomografía axial computarizada</i>	Sí	No			
<i>Normal</i>	Sí	No	VISITAS ANUALES		
<i>Lesiones vasculares</i>	Sí	No	1. Tratamiento actual		
<i>Atrofia cortical</i>	Sí	No	Levodopa	Sí	No
<i>Atrofia fosa posterior</i>	Sí	No	Levodopa Retard	Sí	No
<i>Atrofia placas cuadrigéminas</i>	Sí	No	Levodopa/entacapone	Sí	No
<i>Alteraciones de señal en ganglios basales</i>	Sí	No	Bromocriptina	Sí	No
			Lisuride	Sí	No
3. Neuroimagen funcional (DaT-SCAN)			Pergolide	Sí	No
<i>Fecha de realización</i>			Ropirinol	Sí	No
<i>Captación en putamen derecho</i>			Pramipexol	Sí	No
<i>Captación en putamen izquierdo</i>			Cabergonina	Sí	No
<i>Captación en caudado derecho</i>			Rotigotina	Sí	No
<i>Captación en caudado izquierdo</i>			Amantadine	Sí	No
<i>Adjuntar informe e imágenes</i>			Selegilina	Sí	No
			Rasagilina	Sí	No
4. Neurofisiología	Sí	No	Anticolinérgicos	Sí	No
<i>Normal</i>			Terapia combinada (especificar)		
<i>Anormal (describir)</i>			Otros (especificar)		
			Dosis total		
5. Neuropsicología	Sí	No	Frecuencia de dosificación		
<i>Normal</i>					
<i>Anormal (describir)</i>			2. ¿Presenta complicaciones relacionadas con el tratamiento?	Sí	No
			En caso afirmativo, presenta:		
6. SPECT cardíaco	Sí	No	a) Fluctuaciones motoras simples		
<i>Normal</i>			<i>(wearing-off, acinesia de la mañana temprano)</i>	Sí	No
<i>Anormal (describir)</i>			Fecha de comienzo		
			Gravedad		
7. Ecografía SNc	Sí	No	Leves		
<i>Normal</i>			Moderadas		
<i>Anormal (describir)</i>			Graves		
			b) Fluctuaciones motoras complejas		
8. Test de olfacción	Sí	No	<i>(on-off, retraso en inicio del on)</i>	Sí	No
<i>Normal</i>			Fecha de comienzo		
<i>Anormal (describir)</i>			Gravedad		
			Leves		
9. Estudio genético (recogida de muestra de ADN)	Sí	No	Moderadas		
<i>Fecha de extracción</i>			Graves		
<i>Código de identificación (n.º de paciente del estudio)</i>			c) Discinesias de pico o beneficio de dosis (corea)	Sí	No
<i>Proceder con la muestra (consignar fechas de envío)</i>			Fecha de comienzo		
<i>Envío directo a laboratorio central</i>			Gravedad		
<i>Almacenamiento en congelador y envío diferido de varias muestras</i>			Topografía		
			d) Discinesias bifásicas (movimientos rítmicos alternantes en extremidades inferiores)	Sí	No
			Fecha de comienzo		
			Gravedad		
			Topografía		
			e) Distonía de los periodos <i>off</i> (distonía pie)	Sí	No
			Fecha de comienzo		
			Gravedad		
			Topografía		
TRATAMIENTO (se procurará seguir las pautas recomendadas y consensuadas en función de la edad de inicio, la gravedad de los síntomas y las necesidades personales)			Puntuación total en la escala de discinesias de Goetz		
<i>Fecha de comienzo</i>					
<i>Fármaco</i>			f) Fluctuaciones no motoras		
Levodopa	Sí	No	Fecha inicio		
Levodopa Retard	Sí	No			
Levodopa/entacapone	Sí	No			
Bromocriptina	Sí	No			
Lisuride	Sí	No			
Pergolide	Sí	No			

				Otros (especificar)		Sí	No
Gravedad				Defina las características de cada tratamiento			
Acatisia	Sí	No		Fármaco 1			
Parestesias	Sí	No		Dosis total			
<i>Freezing</i>	Sí	No		Frecuencia de dosificación			
Caídas	Sí	No		Fármaco 2			
Disartria	Sí	No		Dosis total			
Dolores	Sí	No		Frecuencia de dosificación			
Cansancio, astenia	Sí	No		Fármaco 3			
Ataques de pánico	Sí	No		Dosis total			
Cambio en estado de ánimo	Sí	No		Frecuencia de dosificación			
3. ¿Sufre alteraciones del sueño?	Sí	No		Fármaco 4			
Fecha inicio				Dosis total			
Gravedad				Frecuencia de dosificación			
Insomnio de primera fase	Sí	No		Fármaco 5			
Insomnio de segunda fase	Sí	No		Dosis total			
Despertares múltiples	Sí	No		Frecuencia de dosificación			
Pesadillas, sueños vividos	Sí	No		7. Pruebas complementarias			
Alteración de conducta en fase REM	Sí	No		a) Neuroimagen funcional (DaT-SCAN)			
Síndrome de piernas inquietas	Sí	No		Captación en putamen derecho			
Movimientos periódicos de piernas	Sí	No		Captación en putamen izquierdo			
Hipersomnia diurna	Sí	No		Captación en caudado derecho			
4. ¿Sufre síntomas de afectación del sistema nervioso autónomo?	Sí	No		Captación en caudado izquierdo			
Fecha de inicio				¿Se realiza alguna otra prueba complementaria?		Sí	No
Gravedad				Si afirmativo, especifique motivo y cumplimente la que proceda			
Ortostatismo (mareo, cansancio)	Sí	No		Empeoramiento clínico o nuevos síntomas		Sí	No
Síncope	Sí	No		Estudio especial		Sí	No
Disfunción genitourinaria	Sí	No		b) Neuroimagen estructural		Sí	No
Hipersudoración	Sí	No		Normal			
Sialorrea	Sí	No		Anormal (describir)			
Otros	Sí	No		c) Neurofisiología		Sí	No
5. ¿Presenta síntomas neuropsiquiátricos?	Sí	No		Normal			
Fecha inicio				Anormal (describir)			
Gravedad				d) Neuropsicología		Sí	No
Deterioro cognitivo	Sí	No		Normal			
Alteraciones conductuales tipo delirios, agitación, agresividad, conductas estereotipadas, <i>punding</i>	Sí	No		Anormal (describir)			
Alucinaciones visuales	Sí	No		e) SPECT de plexos cardíacos		Sí	No
Alucinaciones auditivas	Sí	No		Normal			
Depresión	Sí	No		Anormal (describir)			
Hipomanía	Sí	No		8. ¿Participa en algún ensayo clínico o tratamiento no convencional?		Sí	No
Fluctuaciones en el nivel de conciencia	Sí	No		En caso afirmativo, descríbalos:			
Fluctuaciones en el nivel cognitivo	Sí	No		9. Escalas de evaluación clínica (las escalas se administrarán en <i>off</i> , y cuando haya fluctuaciones se pasarán en <i>on y off</i>)			
Comentarios a la situación clínica				Escala de Hoehn y Yahr			
6. ¿Se realiza algún cambio en el tratamiento?	Sí	No		Escala de Schwab y England			
Si afirmativo, especifique la razón:				SCOPA motor			
Empeoramiento clínico/nuevos síntomas				SCOPA cognitivo			
Estudio especial				SCOPA disautonomía			
Indique el nuevo tratamiento tras esta visita				SCOPA psiquiátrico			
Levodopa	Sí	No		SCOPA dolor			
Levodopa Retard	Sí	No		SCOPA sueño			
Levodopa/entacapone	Sí	No		SCOPA QoL			
Bromocriptina	Sí	No		PDQ-39			
Lisuride	Sí	No		Escala de Hamilton			
Pergolide	Sí	No		10. Abandono			
Ropirinol	Sí	No		Fecha			
Pramipexol	Sí	No		Causa probable			
Cabergonina	Sí	No		11. Fallecimiento			
Rotigotina	Sí	No		Fecha			
Amantadine	Sí	No		Causa probable			
Selegilina	Sí	No		Necropsia		Sí	No
Rasagilina	Sí	No					
Entacapone	Sí	No					
Tolcapone	Sí	No					
Anticolinérgicos	Sí	No					
Anticolinesterásicos	Sí	No					
Antidepresivos	Sí	No					
Benzodiacepinas	Sí	No					
Neurolépticos atípicos	Sí	No					

Anexo 2. Protocolos.

Normales

Técnica de imagen de SPECT

Las imágenes deberán adquirirse utilizando gammacámaras de dos cabezales correctamente calibradas, equipadas con colimadores de orificios paralelos de alta resolución, usando un fotopico de 159 keV y una ventana de energía de $\pm 10\%$. El muestreo angular no debe ser menor de 120 cortes en 360° . El radio de rotación debe ser lo más pequeño posible (normalmente 11-15 cm). El tamaño de la matriz y los factores de zoom serán seleccionados previamente para proporcionar un tamaño de píxel adecuado. Se obtendrá un mínimo de 750 k cuentas por corte para conseguir imágenes óptimas. Estos parámetros serán supervisados por los coordinadores del estudio, los cuales podrán introducir las modificaciones que consideren oportunas, con el fin de mejorar la calidad de las imágenes.

Cada sistema tomográfico debe ser capaz de adquirir y reconstruir estudios de SPECT produciendo cortes transversos que proporcionen una visualización clara del estriado (cabeza del núcleo caudado y putamen).

Se determinarán los parámetros óptimos de adquisición y reconstrucción de estudios de SPECT con DaT-SCAN, mediante la utilización de un maniquí (Alderson).

Los parámetros de adquisición y el algoritmo de reconstrucción no se describen en este documento, si bien se encontrarán completamente precisados en una hoja estándar en cada uno de los centros participantes antes del inicio del estudio.

Las imágenes se almacenarán en un ordenador, se grabarán en formato DOCOM 3.0 y se enviarán al centro coordinador (HCPB) para su evaluación y cuantificación.

Evaluación semicuantitativa

Se utilizará el programa QuantiSPECT® v. 1.1 (Mirada Solutions Ltd.) para cuantificar la captación estriatal de DaT-SCAN de los estudios realizados.

DLB

Adquisición de las imágenes

Con el fin de simplificar la correlación y la evaluación de las imágenes de SPECT con DaT-SCAN obtenidas en los distintos centros durante el estudio, el especialista en medicina nuclear de cada centro evaluará un grupo de imágenes empleando los parámetros del maniquí, de acuerdo con las especificaciones de las cámaras de SPECT recomendadas.

La adquisición de las imágenes se efectuará con una gammacámara con varios cabezales o un sistema multidetector de corte único. Cada gammacámara tendrá capacidad para obtener imágenes SPECT y producir cortes transversales, incluida la visualización clara del cuerpo estriado (cabeza del núcleo caudado y putamen).

Las imágenes se obtendrán no antes de 3 horas y no más tarde de 6 horas después de la inyección de DaT-SCAN. El SPECT con DaT-SCAN se realizará con una de las cámaras enumeradas a continuación: SMVDSTX I iDual Head, Siemens ECAMDual Head, Siemens MultiSPECT 3, Elscint Helix HRDual Head, GE Millennium VG o GE Millennium VG Hawkeye. Existen otras cámaras válidas (p. ej., Philips Irix), pero se consultará con antelación al departamento técnico de imagen con el fin de confirmar que el equipo garantiza una resolución espacial y una sensibilidad adecuadas para generar imágenes de la máxima calidad.

A continuación, se indican algunos de los procedimientos de preparación de los sujetos y las cámaras:

- Hora de la tomografía: 36 horas después de la inyección.
- Posición del sujeto: decúbito supino, prono, lateral.
- Radio mínimo de rotación: 13-17 cm, equidistantes de la cabeza.

- Alta resolución o preferentemente colimador de haz en abanico.
- Resolución energética: 159 keV de 20% con 3% de compensación al alza.
- Matriz de 128×128 .
- Tamaño del píxel: 3-4 mm.
- Tiempo por imagen: 15 s aproximadamente, dependiendo de las cuentas.
- Duración total: 30-45 min.
- Rotación: 360° .
- Número de imágenes: 128.

Evaluación semicuantitativa

Para el análisis semicuantitativo se obtendrá una evaluación basada en el análisis de una RDI (regiones izquierda y derecha del estriado, núcleo caudado y putamen). La justificación de tal evaluación radica en la suposición de que la captación de DaT-SCAN por el estriado es proporcional a la disponibilidad de transportadores presinápticos de dopamina, por lo que se puede utilizar para calcular el número de neuronas dopaminérgicas nigroestriales existentes en el encéfalo.

La cantidad total de marcador en el cuerpo estriado se compone de: a) Ligando unido al transportador de la dopamina; y b) Ligando de unión inespecífica (incluido el ligando libre).

Se efectuará la siguiente corrección para el DaT-SCAN de unión inespecífica: se resta la captación por unidad de superficie en una región de referencia de la captación de actividad total registrada (tras la corrección de la zona en la RDI del estriado). Una región de referencia adecuada será cualquiera desprovista de centros de unión del transportador de dopamina, pero que reciba un suministro igual de marcador por el compartimento vascular. La región de referencia utilizada será la corteza occipital. En un protocolo EEI aparte, se facilitarán más detalles para la selección de las RDI.

Se utilizará una plantilla estándar con RDI correspondientes al núcleo caudado, al putamen y a la corteza occipital en los tres cortes, con 5 mm de diferencia, mostrando la máxima captación de DaT-SCAN. La plantilla se obtendrá de la base de datos del MNI305 (Montreal Neurological Institute) y de los mapas de probabilidad de las estructuras (aceptados por el Consorcio Internacional de Cartografía Cerebral).

Para todas las regiones se empleará una escala global con respecto al tamaño del cerebro. Se colocará la plantilla en cada imagen de forma que el borde anterior de la RDI del caudado se corresponda con el borde anterior de la región derecha e izquierda del cuerpo caudado, determinado visualmente. En este punto se aceptará y se fijará la posición de la RDI occipital (derecha e izquierda). A continuación, se desplazarán las RDI del caudado hacia los lados para que el conjunto de la RDI englobe al caudado determinado visualmente. La RDI del putamen se colocará adyacente a la del caudado, mediante un traslado similar lateral.

Para analizar los datos se empleará el paquete informático QuantiSPECT.

El análisis semicuantitativo tiene como objetivo determinar los parámetros siguientes de cada sujeto:

- Razón entre la captación específica e inespecífica en la RDI del estriado, el núcleo caudado y el putamen.
- Razón de la captación específica en la RDI del estriado, el núcleo caudado y el putamen.
- Razón de la captación específica en el caudado en comparación con el putamen ipsolateral.

Todas las evaluaciones se realizarán en ambos hemisferios.

El programa informático determinará:

- Razones radioactivas.
- Razones entre captación específica e inespecífica.
- Índices de unión al receptor.

BIBLIOGRAFÍA

- Koller WC, Tse W. Unmet medical needs in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62 (Suppl 1): 1-8.
- Clayton D, McKeigue PM. Epidemiological methods for studying genes and environmental factors in complex diseases. *Lancet* 2001; 358: 1356-60.
- Burton PR, Tobin MD, Hopper JL. Key concepts in genetic epidemiology. *Lancet* 2005; 366: 941-51.
- Steinman RM, Szalavitz M. Patients have been too patients with basic research. *Cerebrum* 2002; 4: 15-26.
- McCarroll SA, Hadnott TN, Perry GH, Sabeti PC, Zody MC, Barrett JC, et al, International HapMap Consortium. Common deletion polymorphisms in the human genome. *Nat Genet* 2006; 38: 86-92.
- Roses AD. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet* 2000; 355: 1358-61.
- Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 2004; 429: 464-9.
- Collins F. The case for a US prospective cohort study of genes and environment. *Nature* 2004; 429: 474-7.
- VV. AA. Neurogenetics/Neurogenomics 2001. *Arch Neurol* 2001; 58: 1739-90.
- Cowan WM, Kandel ER. Prospects for neurology and psychiatry. *JAMA* 2001; 285: 594-600.
- The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature* 2003; 426: 789-96.
- Greenberg DA. Microarrays, markers of disease and the myth of 'non-hypothesis-driven' research. *Ann Neurol* 2001; 50: 695-6.
- Grupo ELEP. Estudio longitudinal de pacientes con enfermedad de Parkinson (ELEP): objetivos y metodología. *Rev Neurol* 2006; 42: 360-5.
- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33-9.
- VV. AA. Dopamine transporter imaging. *Mov Disord* 2003; 18 (Suppl 7): S1-80.
- Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología. Guías de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 1999; 14 (Supl 5): 1-92.
- Task Force of the MDS. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002; 17 (Suppl 4): 1-166.
- Albin RL. Practice parameters for Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66: 966-7.
- Koller WC. The diagnosis of Parkinson's disease. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2146-7.
- Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism: a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 275-8.
- Hughes AJ, Daniel SE, Killford L, Lees AJ. Accuracy of the clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinical pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181-4.
- Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Progression of motor impairment and disability in Parkinson disease. A population-based study. *Neurology* 2005; 65: 1436-41.
- Kang GA, Bronstein JM, Masterman DL, Redelings M, Crum JA, Ritz B. Clinical characteristics in early Parkinson's disease in a central California population-based study. *Mov Disord* 2005; 20: 1133-42.
- Lewis SJG, Foltynie T, Blackwell AD, Robbins TW, Owen AM, Barker RA. Heterogeneity of Parkinson's disease in the early clinical stages using a data driven approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 343-8.
- Schrag A, Quinn N, Ben-Shlomo Y. Heterogeneity of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 275-6.

CREACIÓN Y PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO LONGITUDINAL DE UNA COHORTE MULTIPROPÓSITO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON DE RECIENTE DIAGNÓSTICO: PROYECTO VIP

Resumen. Introducción. La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa muy heterogénea desde el punto de vista etiológico, clínico y terapéutico, lo que dificulta la interpretación de resultados de estudios transversales. Son necesarios los registros de pacientes y los estudios longitudinales de cohortes bien caracterizadas desde el punto de vista clínico y terapéutico. Objetivo. Creación de una cohorte multipropósito compuesta de 300 pacientes con EP de reciente diagnóstico y no tratados, para su evaluación y tratamiento de un modo uniforme y protocolizado. Esta cohorte se seguirá de manera longitudinal y el proyecto finalizará con la donación del cerebro. Desarrollo. Se trata de un proyecto non-hypothesis driven cuyos pasos inmediatos son: a) Inclusión de pacientes con EP de reciente diagnóstico y no tratados; b) Protocolización de las evaluaciones (clínicas y pruebas complementarias) y recomendaciones de tratamiento; c) Obtención y conservación de muestras biológicas; d) Elaboración de una base de datos e implementación en la red; e) Diseño y puesta en marcha de diferentes estudios de modo simultáneo; y f) Donación de cerebro. El proyecto será llevado a cabo por el Consorcio Parkinson en todo el país. Los estudios a realizar en el futuro, de manera prospectiva y retrospectiva, son de diversa índole (clínicos, genéticos, de neuroimagen, moleculares...). [REV NEUROL 2006; 43: 366-73]

Palabras clave. Cohorte. Enfermedad de Parkinson. Genética. Neuroimagen.

CRIAÇÃO E PROTOCOLO DE SEGUIMENTO LONGITUDINAL DE UMA COORTE MULTIPROPÓSITO DE DOENTES COM DOENÇA DE PARKINSON DE DIAGNÓSTICO RECENTE: PROJECTO VIP

Resumo. Introdução. A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa muito heterogénea do ponto de vista etiológico, clínico e terapêutico, o que dificulta a interpretação de resultados de estudos transversais. São necessários os registos de doentes e os estudos longitudinais de coortes bem caracterizadas do ponto de vista clínico e terapêutico. Objectivo. Criação de uma coorte multipropósito composta de 300 doentes com DP de diagnóstico recente e não tratados, para a sua avaliação e tratamento de um modo uniforme e protocolizado. Esta coorte será seguida de modo longitudinal e o projecto finalizar-se-á com a doação do cérebro. Desenvolvimento. Trata-se de um projecto non-hypothesis driven cujos passos imediatos são: a) Inclusão de doentes com DP de diagnóstico recente e não tratados; b) Protocolização das avaliações (clínicas e exames complementares) e recomendações de tratamento; c) Obtenção e conservação de amostras biológicas; d) Elaboração de uma base de dados e implementação na internet; e) Criação e execução de diferentes estudos de modo simultâneo; e f) Doação do cérebro. O projecto será levado a cabo pelo Consórcio Parkinson em todo o país. Os estudos a realizar no futuro, de modo prospectivo e retrospectivo, são de diversa índole (clínicos, genéticos, de neuroimagem, moleculares...). [REV NEUROL 2006; 43: 366-73]

Palavras chave. Coorte. Doença de Parkinson. Genética. Neuroimagem.