



11233 7  
70

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

SELEGILINE VS PLACEBO, ESTUDIO DOBLE  
CIEGO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA  
P R E S E N T A :  
DR. SALVADOR MORALES HERNANDEZ

ASESOR: DR. CARLOS CUEVAS GARCIA.



**IMSS**

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

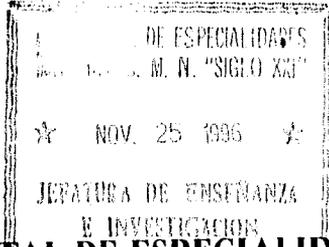


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**

**"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."**

**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**Dr. Niels Wachter Rodarte**  
**Jefe de Enseñanza e Investigación**

**Dr. Carlos Cuevas Garcia**  
**Jefe del Servicio de Neurología**  
**Asesor de Tesis**

## **DEDICATORIA**

## CONTENIDO

1.0	Introducción. 1
1.1	Marco Teórico. 1
1.1.1	Mecanismo de acción. 1
1.1.2	Datos farmacocinéticos. 3
1.1.3	Toxicidad. 4
1.1.3.1	Toxicidad aguda. 4
1.1.3.2	Toxicidad subaguda. 4
2.1	Carcinogénesis. 5
2.2	Mutagénesis. 5
2.3	Toxicología reproductiva. 6
2.4	Resumen de estudios toxicológicos. 8
2.5	Interacciones. 10
2.6	Dosis. 10
3.0	Enfermedad de Parkinson. 11
3.1	Características clínicas y tratamiento. 12
4.0	Estudios clínicos. 20
4.1	Estudios doblemente a ciegas. 23
4.2	Efectos secundarios. 26
5.0	Identificación del problema. 27
6.0	Protocolo. 28
6.1	Planteamiento del problema. 28
6.2.1	Objetivos generales. 28
6.2.2	Objetivos particulares. 28
6.3	Hipótesis. 29
6.4	Programa de trabajo (Material y métodos). 29
6.4.1	Pacientes. 30
6.4.2	Criterios de inclusión. 30
6.4.3	Criterios de no inclusión. 30
6.4.4	Criterios de exclusión. 32
6.5	Métodos de asignación de pacientes. 33
6.6	Material de investigación. 33
6.6.1	Selegiline. 33
6.6.2	Placebo. 33
6.7	Criterios de eficacia. 33
6.8	Criterios de tolerancia. 34
7.0	Desarrollo del estudio. 34
7.1	Visita 0
7.2	Visita 1
7.3	Visita 2

## **CONTENIDO (continuación)**

7.4	Visita 3
7.5	Visita 4
7.6	Visita 5
7.7	Visita 6
7.8	Fin del estudio. 38
8.0	Terminaciones. 39
9.0	Efectos adversos. 40
10.0	Métodos de evaluación. 41
11.0	Análisis de resultados. 41
12.0	Consideraciones éticas. 42
13.0	Centro donde se realizó el estudio. 42
14.0	Resultados. 43
15.0	Discusión. 44
16.0	Conclusión. 46

### **Anexos**

**Escala de Hoehn y Yahr (modificada). 47**  
(apéndice A)

**Escala unificada para la Enfermedad de Parkinson UPDRS. 48,49,50,51,52**  
(apéndice B)

**Escala modificada de Schwab and England para las actividades diarias. 53**  
(apéndice C)

**Examen del estado mental. 54,55**  
(apéndice D)

**Escala de Hamilton para la Depresión. 56,57**  
(apéndice E)

**Lista de efectos adversos. 58,59,60**  
(apéndice F)

**Gráfica 1 (Grupos Selegiline y Placebo). 61**  
(apéndice G)

**Bibliografía. 62,63,64,65**

## RESUMEN

SELEGILINE VS PLACEBO, ESTUDIO DOBLE CIEGO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Dr. Salvador Morales Hernández.

Neurología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

**ANTECEDENTES CIENTIFICOS:** El clorhidrato de Selegiline es un inhibidor selectivo de la Monoaminoxidasa B, fue desarrollado en Hungría en 1964 y demostró que aumenta la cantidad intersináptica de dopamina iniciando su utilización como coadyuvante en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson (EP).

**OBJETIVOS:** Determinar la eficacia y tolerancia del Selegiline en pacientes con EP.

**MATERIAL Y METODOS:** Es un estudio piloto, prospectivo, longitudinal, cuasiexperimental, aleatorio, paralelo controlado con placebo, y doblemente a ciegas, con un seguimiento de 6 semanas, se incluyeron 20 pacientes externos de ambos sexos, con edades de 50 a 80 años y que firmaron carta de aceptación, con historia de EP estratificados de acuerdo a la escala de Hoehn y Yahr estadios 2,3 y 4 valorados en periodos de "on" y "off"; los pacientes debieron estar recibiendo Levodopa con respuesta menor a la óptima y tener una calificación por lo menos de 60 puntos en lenguaje, temblor, rigidez, bradicinesia, estabilidad postural y marcha, de acuerdo a la escala unificada UPDRS.

**RESULTADOS:** La comparación de "buenas y malas" respuestas en los dos grupos se hizo por medio de la  $X^2$  de Mantel-Haenszel. Del grupo Selegiline 8 pacientes (80%) mostraron buena respuesta con disminución en la puntuación de la escala UPDRS (gráfica). 2 pacientes (20%) evidenciaron pocos cambios; el grupo Placebo se mantuvo arriba de la basal de 60 puntos después de la segunda semana de tratamiento. La significancia estadística fue con una  $P < 0.05$ .

**CONCLUSIONES:** El Selegiline mostró ser eficaz y bien tolerado como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con EF de reciente inicio y respuesta subóptima a la Levodopa.

ABSTRACT

SELEGILINE VS PLACEBO A DOUBLE BLIND TRIAL IN PARKINSON'S DISEASE.

SALVADOR MORALES-HERNANDEZ M.D.  
NEUROLOGY DEPARTMENT, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS.

BACKGROUND: Selegiline is a selective inhibitor of monoaminoxidase type B (MAO-B); increases dopamine in intersynaptic space. It was developed in 1964 at Hungary. It has been used as combined therapy in Parkinson's disease (PD).

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and tolerance of Selegiline treatment in patients with PD.

METHODOLOGY: The study was prospective, randomized, double blind, parallel trial and was followed by six weeks period. We included twenty ambulatory patients, between 50 and 80 years, both sex, the participation was accepted by written consent from the patients with PD (Hoehn and Yahr grades II-IV) in "on" and "off" periods. All the patients were in a Levodopa therapy with bad response, and had 60 points qualification at least in language, tremor, rigidity, bradykinesia, instability in posture and deambulation according with UPDRS score.

RESULTS: The response in both groups were compared by  $\chi^2$  of Mantel-Haensel test. The Selegiline group 8 patients (80%) shown good response (UPDRS score); 2 patients (20%) with few changes. The Placebo group was kept with bad response after two weeks treatment. The statistics significance was  $P < 0.05$ .

CONCLUSION: Selegiline treatment was well tolerated and there were no severe side effects as combined treatment in bad response patients in a Levodopa therapy.

# SELEGILINE VS PLACEBO, ESTUDIO DOBLE CIEGO EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

## 1.0 INTRODUCCION.

### 1.1 Marco teórico.

El clorhidrato de selegiline es un inhibidor selectivo de la Monoaminoxidasa B (MAO-B). Su nombre químico es el clorhidrato de selegiline, (R)-(-)-N-2-dimetil-N-2-propinilfenil-etilamina, feniletilamina en hidrocloreuro. Su fórmula molecular es  $C_{13}H_{17}N$  y tiene un peso molecular de 223.75.<sup>1</sup>

#### 1.1.1 Mecanismo de acción.

El selegiline fue desarrollado por J. Knoll<sup>2</sup> en 1964 en Hungría como inhibidor de la MAO-B, a partir de las observaciones que se habían efectuado de la iproniazida, un antituberculoso que mejoraba el talante en estos pacientes. Posteriormente se identificó que el efecto antidepressivo se debía a la inhibición de la MAO. Esta enzima participa en la síntesis de monoaminas biogénicas a partir de la tirosina, (dopamina DA, noradrenalina NA y serotonina 5-HT). Los primeros fármacos de este grupo fueron la tranilcipromina, fenelzina y pargilina, que tienen la desventaja de producir crisis hipertensivas en pacientes normotensos que ingieren dieta alta en tiramina. Al demostrar que aumentaban la cantidad intersináptica de dopamina se empezaron a utilizar experimentalmente en el

tratamiento de la enfermedad de Parkinson, esta práctica se abandonó debido a los múltiples efectos colaterales y a las restricciones dietéticas que conlleva su administración, sin embargo tuvo un buen efecto terapéutico.

Johnston en 1967 identificó dos isoenzimas de la MAO<sup>3</sup>, la primera abunda en el tracto gastrointestinal y su inhibidor selectivo es la clorgilina, la identificó como tipo A y sus sustratos son la NA, la adrenalina y la tiramina. La segunda se encuentra principalmente en el encéfalo y en las plaquetas, su inhibidor selectivo es el selegiline y sus sustratos son la dopamina, la feniletilamina, ambas enzimas se encuentran en igual cantidad en el hígado.

El mecanismo de acción del selegiline no se conoce a fondo, se han propuesto tres teorías.

1.- Aumento de la actividad dopaminérgica por diferentes caminos.

a) Aumento del depósito intraneuronal de la dopamina al inhibir de forma selectiva e irreversible a la MAO-B, neutralizando al grupo prostético de la enzima.

b) Aumento de la actividad dopaminérgica en el receptor postsináptico al bloquear la recaptura de la dopamina extraneuronal.

c) Al bloquear a los autorreceptores se inhibe el mecanismo de retroalimentación para la dopamina.

2.- Por medio de sus metabolitos anfetamina y metanfetamina

aumenta la actividad de 5 hidroxitriptamina (5-HT), NA y acetilcolina (ACh), substancia P y otros neuropéptidos que

influyen en la enfermedad de Parkinson.

3.- Esta teoría se relaciona con su actividad antidepressiva, si bien la dosis que se utiliza como coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson<sup>4,5</sup> es de 10mg no se ha demostrado que el aumento de ésta ofrezca mayor beneficio, la dosis utilizada en el tratamiento de la depresión la supera en gran medida (40mg). Además esto se contradice ya que el fármaco AGN 1135<sup>6</sup> un inhibidor selectivo de la MAO-B que no se metaboliza a anfetamina, parece ser tan efectivo como el selegiline para la enfermedad de Parkinson.

#### 1.1.2 Datos Farmacocinéticos.

Seguido de la administración por vía oral, se encuentran tres metabolitos activos: el metildeprenil con vida media (V.M.) plasmática de 2.0 hrs, anfetamina (V.M. 17.7 hrs) y metilamfetamina (V.M. 20.5 hrs)<sup>7</sup>, después de 48 hrs estos metabolitos se encuentran en un 45% tanto en valores séricos como urinarios, se calcula que el estado estable se alcanza en 7 días y la regeneración del sistema MAO-B<sup>13</sup> en 2 semanas ya que los efectos farmacológicos pueden observarse por éste tiempo después de suspender el medicamento. En cuanto a sus efectos colaterales se han encontrado que puede producir en un porcentaje pequeño de pacientes, hipomanía, agitación

psicomotora, alucinaciones, reactivación de enfermedad ácido péptica, disquinesias, y existe un porcentaje de 10% de pacientes que no exhiben respuesta terapéutica.

### 1.1.3 Toxicidad.

#### 1.1.3.1 Toxicidad aguda.

Se realizaron estudios de toxicidad aguda en ratones, ratas y perros<sup>9,9,10</sup>, a los que se les administraron selegiline por vía oral e intravenosa, de ambos sexos. La dosis letal media se obtuvo por medio de la administración del medicamento por vía subcutánea, oral, intravenosa e intraperitoneal. Fue de 200mg/kg. Los signos clínicos de la dosis letal media fueron ataxia, piloerección, disnea, hiperpnea agresión y convulsiones. Los hallazgos histopatológicos incluyeron edema pulmonar, irritación en el sitio de la inyección, necrosis de la corteza renal (250mg/Kg). Los animales murieron entre unas horas y una semana después de la administración.

#### 1.1.3.2 Toxicidad subaguda.

Se estudiaron los efectos de selegiline a dosis de 80mg/kg que se les administraron a 20 (10) ratas hembras y 10 ratas machos y se les compararon con un grupo de control que recibió placebo. La mortalidad del grupo fue de 60% al noveno día, los síntomas fueron hiperpnea, agitación y reacciones tipo anfetamínico después de 20 minutos a 3 horas. La ganancia de peso fue 50% menor que en el grupo control. Se encontró elevación de transaminasa glutámico oxalacética (TGO)

sérica. Al término del estudio se realizó una batería de exámenes de laboratorio que incluyeron biometría hemática, química sanguínea y examen de orina y estudios histopatológicos de algunos órganos. Solo se encontró una prevalencia alta de parásitos en los animales tratados.

Se realizó un segundo estudio a las siguientes dosis 0, 10, 30 y 90mg/kg/diarios<sup>11</sup>. Se tomaron exámenes de laboratorio y conductuales.

El grado de mortalidad fue mayor en el sexo masculino a dosis de 30mg/kg, algunos murieron de edema pulmonar. En el sexo masculino ocurrieron piloerección y convulsiones esporádicas, mientras que en las hembras se presentaron conducta estereotipada y pérdida de pelo a las dosis de 10mg/kg, disnea, piloerección, exoftalmo, agresión y signos clínicos de edema pulmonar con 30mg/kg. Se encontraron disminución de los valores de calcio sérico, sodio, proteínas totales, creatinina, triglicéridos e incremento de cloruro urea, TGO y transaminasa glutámico pirúvica (TGP). No hubo evidencia de daño estructural específico. No se presentaron efectos tóxicos con la dosis de 10mg/kg sólo efectos secundarios leves<sup>12</sup>.

### 2.1 Carcinogénesis.

En estudios carcinogénéticos llevados al cabo en ratas y ratones, no se encontraron aumento de la frecuencia de tumores atribuibles a selegiline<sup>6</sup>.

### 2.2 Mutagénesis.

Se realizaron tres estudios acerca de las propiedades mutagénicas del selegiline en cepas diploides, heterocigotas y heteroalélicas de *Saccharomyces cerevisiae*<sup>14</sup>.

En un estudio in vitro realizado con y sin activación metabólica del gen en estudio. No se observó aumento en la mutación en comparación con un control positivo MNNG.

Así mismo se estudiaron los efectos de la aplicación de orina de ratones que recibieron selegiline a dosis de 1,3 y 10mg/kg IV, con y sin pretratamiento con B-glucoronidasa. El selegiline y sus metabolitos no produjeron aumento en el porcentaje mutagenicidad.

El tercer experimento consistió en colocar los organismos indicadores dentro de la cavidad peritoneal de ratones pretratados con selegiline a dosis de 1,3 y 10mg/kg IV por 5 días consecutivos. El porcentaje de mutagenicidad fue claramente elevado en el grupo control positivo, el grupo tratado con selegiline no mostró aumento en la mutación.

### 2.3 Toxicología Reproductiva.

Se realizó un estudio del efecto del selegiline en la toxicología reproductiva en ratas preñadas, a las que se les administraron selegiline desde el día 6 al 15 de embarazo<sup>15</sup>. Un estudio preliminar había mostrado que las dosis de 36 y 45mg/kg producía disminución del peso en las madres. La dosis de 45mg/kg se presentó disminución de la talla de los productos, esto sugirió supresión del crecimiento fetal y

aumento de la muerte intrauterina. Por lo tanto la dosis mayor no fué probada.

En el estudio formal, se utilizaron dosis de 12 y 36mg/kg de peso. Se observó disminución en la ingesta de la dieta y disminución del peso corporal, directamente proporcional a la dosis. No hubo indicaciones de toxicidad a la dosis de 4mg/kg, sin embargo el peso medio fetal fué menor que en le grupo control, y solo estadísticamente significativo a la dosis más alta. Se observó un gran aumento del porcentaje de malformaciones congénitas, pero la distribución del grupo, (3 controles, 8 a 4 mg., 3 a 12 mg, y 5 a 36 mg) no indicó una relación con el tratamiento o la dosis. En ausencia de otras anomalías menores o variaciones en el esqueleto, estas malformaciones no pueden ser atribuidas definitivamente al selegiline.

Otro estudio evaluó el efecto de las dosis de 4,16 y 64mg/kg/día de selegiline en ratas en los periodos de desarrollo perinatal y postnatal.

Murieron 17 de 24 ratas entre el día 17 al 22 de embarazo, con la dosis de 64mg. Todos los productos de las madres sobrevivientes murieron durante los primeros 4 días de vida. A la dosis de 16mg/kg/día se observó una leve disminución de la ingesta de alimento y ganancia de peso en las madres, y disminución de peso al nacer en los productos, que resultó equivalente. Al final del periodo de 21 días de lactancia,

permaneció vivo, un número menor significativo de productos. No hubieron efectos relacionados con la dosis de 4mg/kg/día. Los efectos del selegiline en los estudios de reproducción indican una toxicidad definida a la dosis de 45mg/kg/día o mayor. Dosis menores de 12,16, y 36mg/kg/día causaron cambios relacionados con la dosis en el consumo materno de la dieta y disminución de peso en los productos, pero no hubo indicación de malformaciones relacionadas con la dosis.

#### 2.4 Resumen de estudios toxicológicos.

Los estudios de toxicología mostraron que la toxicidad aguda del clorhidrato de selegiline es baja. En los estudios de perros y ratas, en los que se utilizaron dosis altas de selegiline, los principales efectos colaterales fueron cambios conductuales. Estos cambios están probablemente asociados con los efectos farmacológicos del selegiline.

Después de suspender el fármaco, la conducta de los animales, regresó a la normalidad, sin síntomas de abstinencia. Selegiline no tiene potencial mutagénico y las pruebas toxicológicas no demostraron efectos potenciales clínicos relevantes. Selegiline demostró un amplio margen de seguridad con una  $DL_{50}$  aproximadamente 300 a 500 veces mayor de la utilizada para la inhibición de la MAO-B en el hombre, Tabla I.

TABLA I

VALORES DE LA DL 50 EN ESTUDIOS DE TOXICIDAD AGUDA

ESPECIE	VIA DE ADMINISTRACION	SEXO	DL50 MG/KG	DL50 MG	INDICE TER**
RATA	VO*	M	420	272-535	3734
	SC*	M	146.1	110-194	1544
	SC*	F	112.3	80.8-142	1307
	VC*	F	107.4	77-167	1241
	IV	F	69.9	61.7-79	453
	IV	M	74.1	71.4-81	523
GATUN	VO*	M	445.1	363-545	3101
	VO*	F	165.1	137-162	1679
	SC*	M	596	461-760	1471
	SC*	F	170	152-217	1197
	IV	M	194.6	153.4-258	956
	IV	F	50.6	41.1-62	361
	IP*	M	240	250	1279
PERRO	VO*	M/F	200	200	1139

\*OBSERVACION SUBSECUENTE EN UN PERIODO DE 24 A 168 HORAS.

\*\* RESPECTO A 0.14MG/KG/DIA EN EL PACIENTE.

EL INDICE TERAPeutICO ESTA CALCULADO AL DIVIDIR LA DL50 DE LA RATA O GATUN POR 0.14 MG/KG QUE REPRESENTA LA DOSE DE 1MG/KG EN HUMANO.

## 2.5 Interacciones.

No se le conocen interacciones, al menos no graves con los medicamentos con los que se asocia<sup>16</sup>, tomando en consideración que los pacientes con enfermedad de Parkinson, la polifarmacia es la regla, ya que para su terapéutica, la sinergia medicamentosa es deseable.

## 2.6 Dosis.

En cuanto a las recomendaciones de dosificación, se sugiere administrar 5mg en la mañana y 5 en la tarde<sup>17</sup>, fijando como límite las 17:00hrs ya que puede producir aumento en la latencia del sueño.

Esta dosis es la fijada como terapéutica para la enfermedad de Parkinson y se puede asociar con ansiolíticos e hipnóticos. En el caso del tratamiento de la depresión endógena, reactiva y

atípica la dosis es de 40mg diarios, los pacientes a tratarse no deben presentar ideación suicida, por el aumento del impulso vital que produce este medicamento, también a estas dosis puede asociarse con ansiolíticos e hipnóticos, sobre todo en pacientes que tienen ansiedad asociada a su cuadro depresivo.

### 3. Enfermedad de Parkinson.

#### 3.1 Características clínicas y de tratamiento.

La enfermedad de Parkinson fue descrita como parálisis agitante por James Parkinson en 1817 como la asociación de temblor, rigidez y bradicinesia, posteriormente Charcot le agregó al cuadro clínico la pérdida postural y se asoció al cuadro de demencia, al que se le llamó demencia subcortical, que después se reconoció como enfermedad de cuerpos de Lewy. No se conoce su etiología precisa, en un tiempo se invocó un factor hereditario que no ha podido comprobarse, se ha asociado a virus lentos, tóxicos del ambiente, factor vascular sin poderse comprobar del todo. Probablemente la predisposición genética para adquirir la enfermedad asociada a las otras causas por lo que actualmente se considera poligénica<sup>18</sup>.

La Enfermedad de Parkinson es el prototipo de las enfermedades degenerativas del SNC, la sintomatología secundaria a la pérdida de neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia nigra, de sus axones y proyecciones

al estriado puede ser mejorada con la administración de LVD, sin embargo el carácter poligénico de la enfermedad posiblemente sea la causa que con el tiempo dicha terapia sustitutiva se vuelva ineficaz.

A raíz de los estudios de Langston y Cols<sup>28</sup> ( 7 pacientes que desarrollaron parkinsonismo posterior a la administración IV de heroína sintética, se detectó que una sustancia similar al 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina MPTP) se propuso la hipótesis de que una sustancia químicamente parecida al MPTP podría estar en el medio ambiente y desarrollar parkinsonismo en los pacientes, esta hipótesis se vió reforzada posteriormente con estudios en monos<sup>43,44</sup> en los que se demostró que el MPTP destruía selectivamente a neuronas dopaminérgicas ocasionando los signos clásicos de la enfermedad, con cierta reversibilidad posterior al transplante neural.

La teoría del carácter lesional del MPTP se vió también fuertemente apoyada por los hallazgos en pacientes que vivían en áreas rurales, expuestos a pesticidas (paracuat) estructuralmente relacionados al MPTP y que desarrollaron parkinsonismo y en donde se ha postulado el efecto neurotóxico por inhibición del complejo I de la cadena respiratoria en el interior de la membrana mitocondrial; este aumento en el estrés oxidativo con formación de radicales libres producto de la peroxidación lipídica en los ganglios basales, pudiera explicar parte de la etiopatogenia de la EP, sin embargo el

mecanismo preciso no esta plenamente establecido<sup>45</sup>.

En resumen, la etiología precisa de EP es un tanto "especulativa" y multifactorial, incluye una serie de alteraciones a nivel de ganglios basales principalmente de caracter degenerativo, con una combinación de factores ambientales en pacientes con predisposición genética para desarrollar la enfermedad (Tabla II).

#### TABLA II CAUSAS DE PARKINSONISMO.

---

##### I. Parkinsonismo idiopático.

- Enfermedad de Parkinson.
- Formas esporádicas.
- Formas familiares.

##### II. Parkinsonismo secundario.

Inducido por drogas:

- Bloqueadores de receptores de dopamina (Neurolépticos, antieméticos como la metoclopramida).
- Depletors de dopamina (reserpina, tetrabenazina).
- Bloqueadores de los canales de calcio (Flunarizina, cinnarizina, diltiazem).
- Litio.

-Metil-dopa.

Hemiatrofia-Hemiparkinsonismo.

Hidrocefalia:

-Hidrocefalia de presión normal.

-Hidrocefalia no comunicante.

Hipoxia.

Infecciosas:

-SIDA.

-Enf. de Jakob-Creutzfeldt.

-Por hongos.

-Enf. de inclusión hialina citoplasmática.

-Parkinsonismo postencefalítico.

-Panencefalitis esclerosante subaguda.

Metabólicas.

-Degeneración hepatocerebral adquirida (insuficiencia hepática crónica).

-Parkinsonismo hipocalcemia.

Parkinsonismo paraneoplásico.

Siringomesencefalia.

II Parkinsonismo secundario.

Toxinas.

-Disulfuro de carbono.

-Monóxido de carbono.

-Cianide.

-Disulfiram.

-Etanol.

-Manganeso.

-Metanol.

-1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP).

Trauma.

Tumor.

Vascular.

-Infartos múltiples.

-Enf. de Bingswanger.

Síndromes -Parkinson Plus.

-Parkinsonismo/Enf. Alzheimer

-Degeneración gangliónica cortico-basal.

-Enfermedad de cuerpos de Lewy difusa.

-Atrofia sistémica múltiple.

Síndrome de Shy-Drager.

Atrofia olivopontocerebelosa esporádica.

Degeneración estriadonigra.

-Parkinsonismo/Demencia/Esclerosis lateral amiotrófica.

-Atrofia palidial progresiva.

-Parálisis supranuclear progresiva.

IV Enfermedades heredodegenerativas.

-Lipofuscinosis ceroides.

-Enf. de Gerstmann-Strausler-Scheinker.

-Atrofia olivopontocerebelosa esporádica familiar.

-Enf. de Hallervorden-Spatz.

- Enf. Huntington.
- Distonía con respuesta a levodopa.
- Enf. de José Machado (Heredoatáxia Azoreana).
- Citopatías mitocondriales con necrosis estriada.
- Neuroacantocitosis.
- Síndrome de demencia talámica.
- Enf. de Willson.
- Parkinsonismo y distonía ligada a X.

---

La edad de inicio puede variar desde los 30 a los 80 años. Forma parte del capítulo de las enfermedades degenerativas con movimientos anormales en donde también se clasifica la Corea de Huntington. Su prevalencia no se conoce en México, pero representa el 10% de la consulta de la especialidad neurológica. El cuadro clínico es el de una enfermedad progresiva, incapacitante, invalidante, que sólo se controla. Su diagnóstico es eminentemente clínico, los síntomas son temblor de reposo de 6Hz, con bradicinesia y rigidez, posteriormente aparecen los otros síntomas como inestabilidad postural, sialorrea, dermatitis seborrética, falta de movimientos de los brazos durante la marcha, para vestirse, para comer, etc.

Se conocen dos formas clínicas principales, la primera en la que existe predominio del temblor reciben tratamiento principalmente a base de anticolinérgicos del tipo de

biperideno (Akineton tabs. 2mg 2-12mg/dia) y trihexifenidilo (Artane tabs. 5mg 5-30mg/dia) , el primero es un agonista MI muscarínico y el segundo probablemente M3.

En los pacientes en los que predomina el temblor esta indicado el uso de los anticolinérgicos, debiendose utilizar la menor dosis efectiva y vigilando estrechamente sus efectos adversos como resequedad de mucosas, retención urinaria, pudiendo ocasionar también desorientación y confusión principalmente en el paciente senil.

Cuando los pacientes no toleran adecuadamente los anticolinérgicos es posible utilizar Amantadina (Symmetrel caps.100mg, 100a 300mg/dia, no disponible en México) este medicamento tiene un efecto anticolinérgico medio, disminuye el temblor, la rigidez y bradicinesia por un incremento en la liberación de dopamina en el sistema nigroestriado<sup>46</sup>.

La segunda forma clínica es la rigidoacínética, en donde la terapéutica empleada es a base de agonistas dopaminérgicos del tipo de levodopa que es agonista tanto para receptores D1 como D2 postsinápticos, este medicamento se expende asociado con inhibidores de la carboxilasa (Sinemet) en proporción 10.1, este fármaco representa el primer intento de la terapéutica de una enfermedad neurológica en base a su mecanismo fisiopatológico, ejemplos recientes de este enfoque medicamentoso es la introducción de agonistas gabaérgicos para

el tratamiento de la epilepsia.

La administración de levodopa sola o combinada con carbidopa o benzeracida<sup>19</sup> no esta exenta de efectos colaterales, los cuales se presentan a corto plazo; los primeros se caracterizan por alucinaciones, agitación psicomotora, enfermedad ácido péptica e hipersensibilidad a la levodopa, los segundos se presentan entre 3 y 5 años de administración continua y se caracterizan por tolerancia a la dosis efectiva que obliga al clínico a aumentar esta en cantidad y en frecuencia de administración.

Además de que los pacientes presentan disquinesias y movimientos coreiformes que lo incapacitan, otro de los efectos que se presentan son los de "on-off" que se caracterizan por marcar la diferencia en cuanto a la sintomatología cuando el medicamento inicia su efecto terapéutico y cuando lo termina, y "wearing off" que consiste en que el efecto terapéutico se desvanece más pronto que lo esperado para el mismo paciente.

Aunque el principal tratamiento de la EP es la terapia de remplazo con levodopa (LVD) existe controversia en cuando iniciarla, hay quienes optan por dar el medicamento en etapas tempranas de la enfermedad argumentando que es el tratamiento más efectivo y que los efectos secundarios estan más relacionados a la progresión de la enfermedad, que al propio efecto acumulativo (tóxico) de la LVD después de varios años de tratamiento<sup>47,48</sup>.

Una estrategia racional para iniciar LVD es el utilizar la menor dosis efectiva, la intención es mejorar el estado clínico del paciente con el menor grado de efectos secundarios por LVD, como serian, intolerancia gástrica e hipotensión. Se recomienda utilizar LVD sola o asociada a carbidopa o benserazida (inhibidores periféricos de la dopa-descarboxilasa), con esta asociación se inhibe la enzima dopa-descarboxilasa a nivel periférico, pero no en el cerebro, con lo que se disminuye substancialmente la dosis requerida de LVD y por tal los efectos secundarios.

Para evitar los abandonos de tratamiento por intolerancia puede iniciarse Levodopa con Carbidopa ( Sinemet 100/10, 100/25, 250/25) media tableta dos veces al dia y hacer incrementos c/tercer dia según respuesta clínica.

La otra opción de terapia sustitutiva es utilizar Levodopa con Benserazida (Madopar 100/25) con el mismo criterio terapéutico<sup>46,47,48,49</sup>.

En pacientes que presentan intolerancia a la LVD o importantes fluctuaciones clínicas esta indicado el uso de agonistas dopaminérgicos como la Bromocriptina (Parlodel tabs 2.5mg 7.5-40mg/dia) o el Pergolide (Permax tabs. 0.05, 0.25 y 1mg 0.5-6mg/dia) agonistas D2,D3 y menos efecto en receptores D4 y D5. Se deben vigilar estrechamente sus efectos secundarios (Similares a los de la LVD) como náusea, vómito, anorexia, hipotensión ortostática, alteraciones psiquiátricas,

acroparestesias por espásmo digital, exacerbación de enfermedad ácido péptica, angina, decoloración de la piel y fibrosis pulmonar y retroperitoneal esto último principalmente en pacientes con tratamiento prolongado con bromocriptina<sup>16</sup>.

#### 4.0 Estudios Clínicos

El selegiline está indicado como coadyuvante en el manejo de los pacientes con Enfermedad de Parkinson<sup>20,21,22,23,24,25,26</sup>. Ha demostrado su utilidad terapéutica tanto en la Enfermedad de Parkinson recién diagnosticada, debido a que permite retrasar el inicio de la levodopa hasta 8 meses después de iniciada la sintomatología.

En el verano de 1982 apareció una epidemia de Parkinsonismo en algunos adultos jóvenes incluso adolescentes<sup>28</sup>, durante la cual se quedaron prácticamente congelados de un día para otro. Fueron diagnosticados en su inicio como esquizofrenia catatónica e histeria, como ocurrió en el siglo pasado. Una investigación clínica más extensa demostró que se trataba de Parkinson juvenil. Aún cuando esta entidad no es desconocida, nunca fue tan frecuente, ni tan grave. Posteriormente se descubrió que estos pacientes habían probado un opioide sintético, que supuestamente tiene los mismos efectos que la heroína. William Langston y sus colaboradores descubrieron que se trataba de la metil fenil tetrahidropiridina<sup>29</sup>.

Aquellos afectados por esta droga, mostraban todos los signos

y síntomas de la Enfermedad de Parkinson, de una gravedad, que no se observa comunmente en la Enfermedad de Parkinson común. Afortunadamente también mostraron una gran sensibilidad a la levodopa, con dosis pequeñas, sin embargo también fueron muy sensibles a los efectos colaterales es decir, periodos "on-off" de instalación rápida, impredecibles, con una ventana terapéutica muy reducida.

Los estudios con tomografía por emisión de positrones, en los que se les administra fluorodopa, han demostrado que un paciente con Enfermedad de Parkinson de intensidad media, tiene un 5% de dopamina útil en la sustancia negra, los pacientes con encefalitis letárgica o secundario a la administración de MPTP solo tienen el 0.1%.

Este descubrimiento permitió crear modelos experimentales de ésta enfermedad<sup>43,44</sup>, y así desarrollar nuevos fármacos que sean más específicos para el tratamiento de esta.

El MPTP se metaboliza a metil-fenil-piridium MPP, que es un radical libre altamente tóxico para las neuronas de la sustancia negra.

Este paso se encuentra mediado en condiciones normales por la MAO-B.

Este descubrimiento ha podido dilucidar más información acerca de la etiología de la enfermedad. Existe la idea de que tanto el MPTP como otras sustancias afines sean metabolizadas a MPP, y que existen como tóxicos industriales. La Enfermedad

de Parkinson es ahora más frecuente que cuando la descubrieron en 1817, y se ha encontrado una relación directa, por ejemplo en individuos que han bebido agua de pozos cerca de plantas industrializadoras.

Se requiere que falte el 80% de las células de la sustancia negra para que aparezcan los síntomas. Por lo tanto resulta útil la administración de un inhibidor de la MAO-B en etapas tempranas de la enfermedad.

La evidencia de que el selegiline tiene efecto sintomático, ha sido demostrada en los estudios aleatorios doblemente a ciegas en los que se ha comparado selegiline contra placebo, en pacientes que estaban recibiendo levodopa con carbidopa  
29,30,31,32

<sup>33,34,35,36</sup>. El selegiline demostró ser superior a placebo, al disminuir la calificación de las escalas de la UPDRS y aumentar la de las Actividades Diarias. Además se redujo el tiempo de Off. Se observaron otros efectos benéficos como reducción de la akinesia al final de la dosis, disminución del temblor y de la sialorrea, mejoría del lenguaje y de la habilidad para vestirse, en comparación con las condiciones basales del paciente.

La incapacidad, mejoró significativamente, y se pudo reducir la dosis de levodopa desde 6 al 50%. El efecto más claro de selegiline es en la reducción de las fluctuaciones clínicas y prolongación del efecto de la levodopa.

#### 4.1 Estudios doblemente a ciegas

Los resultados de los estudios controlados doblemente a ciegas se resumen en la siguiente tabla (III).

### SELEGILINE EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON ESTUDIOS DOBLE CIEGO.

TABLA III

ESTUDIO	PACIENTES	DOSIS	DURACION	RESPUESTA
Lees	41	10mg	1 mes	+/-
Stern	85	10mg	1 mes	++
Lander	60	10mg	1 mes	nm
Schaachter	17	10mg	1 mes	nm
Eisler	9	10mg	1 mes	++
Presthus	40	10mg	2 meses	+/-
Brodersen	19	10mg	2 meses	++

Fischer	27	10mg	1 mes	+
Golbe	33	10mg	2 meses	++
Liberman	33	10mg	2 meses	+/-
Sivertsen	38	10mg	2 meses	++

---

nm= no mencionado + buena respuesta - sin respuesta

Los resultados de los estudios clínicos <sup>37,38,39</sup>, demuestran que selegiline en combinación con levodopa y carbidopa es efectivo para mejorar los síntomas cardinales de la Enfermedad de Parkinson, como bradicinesia, acinesia y rigidez. El desempeño global mejora y la dosis diaria de levodopa puede reducirse tanto como un 30%.

Además, el selegiline ha demostrado un beneficio sintomático en pacientes en estadios intermedios de la enfermedad, al controlar las fluctuaciones clínicas secundarias al tratamiento con levodopa, como "on-off", "wearing-off", acinesias nocturnas y matutinas.

En administración durante estadios 1 y 1.5 de Hoehn y Yahr,

selegiline tiene efecto sintomático, permitiendo retrasar la instalación de levodopa hasta más de 12 meses, además del efecto protector por la disminución de producción de radicales libres. Este efecto fue claramente descrito en el estudio multicéntrico Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism (DATATOP)<sup>40,41</sup>, iniciado en 1987 de un total de 800 pacientes divididos en 4 grupos, el primero recibió placebo, el segundo selegiline más placebo, el tercero alfa-tocoferol más placebo y el cuarto alfa-tocoferol más selegiline. Los resultados de éste estudio demuestran que existe un efecto sustancial, de selegiline al retrasar el desarrollo de la Enfermedad de Parkinson, esto fué confirmado por un periodo bastante extendido de tiempo, se traduce en un retraso de casi 9 meses en promedio para desarrollar la incapacidad que hace que el paciente necesite levodopa. Estos beneficios están asociados con mejoría en el desempeño motor después de que se inicia el selegiline y empeoramiento cuando se suspende.

En los resultados del estudio Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism (DATATOP), se reporta que se ha identificado un efecto sintomático en los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson, estadios 1, 1.5 de Hoehn y Yahr, que permitieron retrasar la administración de levodopa 12 meses, en un 50% de los casos, además de un efecto protector, que al parecer disminuye el daño de las neuronas estriales, causado por radicales libres que se producen por el

metabolismo de la dopamina (6-HODA, MPTP y MPP). Este efecto fue claramente definido contra los grupos control que recibían placebo o tocoferol.

#### 4.2 Efectos Secundarios

Los efectos secundarios y adversos que se han observado a lo largo de más de 20 años de administración del selegiline en Europa en la terapéutica de la Enfermedad de Parkinson, tanto en estudios doblemente a ciegas y abiertos<sup>38,39,40,41</sup>, y en Estados Unidos de Norteamérica desde 1989 en que se registró ante la Food and Drug Administration, se reporta que puede producir reactivación de enfermedad ácido péptica en pacientes que previamente presentaban este problema, náusea, vómito y anorexia. Alteraciones del ritmo cardiaco, tanto hipotensión ortostática como hipertensión sin relación a la ingesta de tiramina que es común en los inhibidores de la MAO inespecíficos del tipo de isocarboxacida. Entre las alteraciones conductuales se encontraron confusión, alucinaciones, agitación psicomotora y ansiedad, insomnio y somnolencia. Estos efectos colaterales siempre se presentaron cuando se utilizó como coadyuvante en la terapia con levodopa.

En los estudios doblemente a ciegas que comparaban selegiline solo contra placebo para determinar el efecto sintomático en etapas tempranas de la Enfermedad de Parkinson, sólo se reportan: náusea, arritmias cardiacas, como contracciones ventriculares prematuras, taquicardia supraventricular,

bradicardia y varios grados de bloqueo aurículo ventricular, no se presentaron cambios en la presión arterial relacionados con el tratamiento. En cuanto a los resultados de laboratorio solo se encontraron elevaciones de la TGP por arriba de 36U de la TGO por encima de 43U. Un solo paciente presento alucinaciones.

TABLA IV EFECTOS SECUNDARIOS DE SELEGILINE CON LEVODOPA  
 LEVODOPA SOLA 1414 PAC. SELEGILINE +LVD 381 PAC.

Nausea	2.5%	0.30%
Mareo	6.0%	0.05%
Calambres	7.0%	0.03%
Diskinesias	18.5%	0.15%
Confusión	15.5%	0.10%
Alucinaciones	5.2%	0.21%
Depresión	15%	----

### 5.0 Identificación del Problema

La levodopa como se mencionó anteriormente, representa la terapéutica ideal para la Enfermedad de Parkinson, sin embargo tiene una vida útil en el paciente de 3 a 5 años, por la pérdida neuronal de la propia enfermedad, y por tanto la pérdida de la eficacia del fármaco al no existir más receptores.

El selegiline en base a los estudios efectuados en otros países, ha demostrado tener efecto protector, y sintomático en

estadios tempranos de la enfermedad y como coadyuvante de la levodopa en estadios más tardíos, porque permite reducir la dosis de levodopa y disminuir las fluctuaciones clínicas.

Este medicamento no ha sido probado en la población mexicana, pero podemos extrapolar que tendrá el mismo comportamiento que en otras poblaciones.

## 6.0 Protocolo.

### 6.1 Planteamiento del problema.

¿Es el selegiline un fármaco eficaz y bien tolerado en los pacientes con Enfermedad de Parkinson de reciente inicio y respuesta subóptima a la levodopa?

## 6.2 Objetivos.

### 6.2.1 Objetivos Generales.

Determinar la eficacia y tolerancia del selegiline en pacientes con Enfermedad de Parkinson.

### 6.2.2 Objetivos Particulares.

a. Determinar la eficacia del tratamiento coadyuvante con selegiline en pacientes con enfermedad de Parkinson de reciente inicio y respuesta subóptima a la L-dopa.

b. Determinar la tolerancia del tratamiento coadyuvante con selegiline en pacientes con Enfermedad de Parkinson de reciente inicio y respuesta subóptima a la L-dopa.

### 6.3 Hipótesis

6.3.1 Hipótesis Alternativa: El tratamiento coadyuvante con selegiline es eficaz al mejorar la respuesta clínica en pacientes con Enfermedad de Parkinson de reciente inicio y respuesta subóptima a levodopa.

6.3.2 Hipótesis Alternativa: El selegiline es bien tolerado por los pacientes con Enfermedad de Parkinson, que están recibiendo tratamiento con levodopa.

6.3.3 Hipótesis nula: El tratamiento coadyuvante con selegiline no mejora la respuesta clínica en pacientes con Enfermedad de Parkinson de reciente inicio y respuesta subóptima a la levodopa.

Se define como EFICACIA para los fines de éste estudio como la mejoría de la respuesta clínica, expresada en la calificación de la escala de la UPDRS (Apéndice A).

Se define como TOLERANCIA para fines de éste estudio a la ausencia o poca intensidad de los efectos adversos secundarios a la administración de selegiline.

Se define como RESPUESTA SUBOPTIMA, a la obtenida con dosis crecientes de levodopa sin que exista una mejoría clínica evidente expresada en la calificación de la escala UPDRS.

### 6.4 Programa de trabajo (Material y Métodos).

Será un estudio piloto, prospectivo, longitudinal, cuasiexperimental aleatorio, controlado con placebo, con

seguimiento de 6 semanas por sujeto estudiado.

#### 6.4.1 Pacientes.

Se incluirán un total de 20 pacientes, 10 para el grupo selegiline y 10 para el grupo placebo, la duración del estudio será de 6 semanas.

#### 6.4.2 Criterios de Inclusión.

I Pacientes externos.

II Ambos sexos.

III Edad entre 50 y 80 años.

IV Criterios diagnósticos:

Los pacientes deberán tener historia de Enfermedad de Parkinson. Se estratificarán de acuerdo a la escala de Hoehn y Yahr en 2,3 y 4, ambos durante períodos "on y off". Estos datos se deberán recabar durante la primera visita, mediante historia clínica y el examen neurológico.

Los pacientes deberán estar recibiendo levodopa con carbidopa o benzeracida y estar obteniendo respuesta menor a la subóptima y en los cuales el aumento de la dosis diaria total de levodopa no ofrezcan mayor beneficio. Deberán tener una calificación por lo menos de 60 en lenguaje, temblor, rigidez, bradicinesia, estabilidad postural y marcha de acuerdo a la escala unificada UPDRS.

#### 6.4.3 Criterios de no inclusión.

I Pacientes que esten recibiendo neurolépticos, alfametil

dopa, amantadina, trazodona, antidepresivos tricíclicos, haloperidol, cualquier fenotiazina, otros inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), etc.

II Pacientes con fenómenos "on-off" cíclicos de instalación rápida, no predecibles o con acinesia paradójica en el pico de la dosis.

III Pacientes con cardiopatías caracterizadas por angina inestable, insuficiencia cardiaca descompensada, infarto al miocardio en los últimos 6 meses, historia de taquiarritmias, neumopatías, nefropatías, hipertensión arterial, diabetes mellitus, neuropatía autonómica, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades gastrointestinales no controladas.

IV Pacientes con riesgo de enfermedad psiquiátrica o con mal pronóstico.

V Pacientes que consuman drogas o con alcoholismo crónico intenso.

VI Pacientes con cáncer diagnosticado dos años anteriores al estudio, a cualquier nivel.

VII Pacientes con alteración de los parámetros básicos de laboratorio con biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, pruebas de función hepática, que se solicitarán en la visita 0.

VIII Pacientes que no puedan ser vistos en el horario requerido por el protocolo.

IX Pacientes incapaces de comprender los procedimientos del

estudio.

#### 6.4.4 Criterios de Exclusión.

- I Pacientes que decidan no continuar con el estudio.
- II Pacientes que durante el estudio deban recibir tratamiento a base de neurolépticos, alfa metil dopa, trazodona, antidepressivos tricíclicos, otros inhibidores de la MAO, etc.
- III Pacientes que durante el estudio desarrollen cardiopatías caracterizadas por angina inestable, insuficiencia cardiaca descompensada, infarto al miocardio, taquiarritmias, neumopatías, hipertensión arterial, diabetes mellitus, neuropatía autonómica, insuficiencia hepática, cualquier enfermedad gastrointestinal no controla y nefropatías.
- IV Pacientes que durante el estudio desarrollen fenómenos On-off cíclicos de instalación rápida, no predecibles o con acinesia paradójica en el pico de la dosis.
- V Pacientes que durante el estudio desarrollen una enfermedad psiquiátrica incapacitante.
- VI Pacientes que durante el estudio consuman drogas o abusen de alcohol en forma intensa.
- VII Pacientes que durante el estudio se les diagnostique cancer a cualquier nivel.
- VIII Pacientes que durante el estudio desarrollen alteraciones en los exámenes de laboratorio, con valores dos veces por arriba de lo normal.
- IX Serán excluidos del estudio los pacientes que presenten

deterioro de su enfermedad en base a la calificación de la UPDRS.

#### 6.5 Método de Asignación de Pacientes

Los pacientes que llenen los criterios de inclusión serán asignados a los grupos de selegiline o placebo de acuerdo a un esquema aleatorio. Los números no serán reasignados, incluso si el paciente no recibió el fármaco a estudiar, las visitas serán semanalmente.

#### 6.6 Material de Investigación.

##### 6.6.1 Selegiline.

Botellas que contengan 20 tabletas de selegiline de 5mg cada una. Se requerirá tratamiento para 42 días, el tratamiento total será de 84 tabletas.

##### 6.6.2 Placebo.

Botellas que contengan tabletas de placebo de igual apariencia y número de aquellas que contengan selegiline.

#### 6.7 Criterios de Eficacia.

Para evaluar la eficacia dentro de este ensayo terapéutico se utilizarán las escalas UPDRS, Hoehn y Yahr y actividades diarias de Schwab and England. Durante la evaluación inicial se le otorgará al paciente una calificación de acuerdo a las manifestaciones clínicas, la mejoría será evaluada en las visitas subsiguientes y se expresará como la disminución de la calificación de acuerdo a la basal. Por ejemplo, si la calificación inicial fue de 60, se espera que la calificación

posterior cuando el paciente ya esté tomando el medicamento sea de 45.

#### 6.8 Criterios de tolerancia.

Se definirá a la tolerancia para términos de este estudio, a la ausencia o poca gravedad de los efectos adversos que se presenten durante la administración de selegiline. Estos serán definidos de acuerdo a la Lista de Efectos Adversos, y se calificará de la siguiente manera: Duración, Intensidad y acción emprendida para corregirlo.

#### 7.0 Desarrollo del Estudio

##### 7.1 Visita 0 (dos semanas antes).

- 1.- Obtenga la forma de consentimiento firmada por el paciente antes de iniciar cualquier procedimiento relacionado con el estudio.
- 2.- Revise los criterios de inclusión y exclusión para determinar la elegibilidad.
- 3.- Obtenga historia clínica y neurológica completas.
- 4.- Complete la exploración física incluyendo registro de la presión arterial, pulso, (tanto de pie como sentado), altura y peso.
- 5.- Aplicar las escalas de evaluación (Hoehn y Yahr, UPDRS, Hamilton, Schwab and England, Examen Mental).
- 6.- Completar examen neurológico.
- 7.- Registrar la terapéutica empleada, con atención especial al esquema de horario y dosificación de levodopa, agonistas

D2 y anticolinérgicos, y sus efectos colaterales y adversos. Anotar cualquier otra terapéutica empleada, por ejemplo: Antidepresivos tricíclicos, hipnóticos, hipoglucemiantes orales, antihipertensivos, antiagregantes plaquetarios, etc. con dosis, tiempo de administración y efectos adversos, en el último mes.

8.- Efectuar pruebas de laboratorio: BHC, QS, EGO, yPFH, se aceptarán las que se realizaron dos semanas antes del estudio.

9.- Realizar ECG.

10.- Instruir al paciente acerca de la Tarjeta de registro diario.

#### 7.2 Visita 1

1.- Explicar al paciente el procedimiento para registro de dos veces por semana de los periodos "off" y su anotación en la tarjeta de registro, darle una tarjeta.

2.- Registrar la presión arterial y pulso, sentado y después de que ha permanecido de pie 2 minutos.

3.- Anotar los efectos colaterales de la terapéutica empleada.

4.- Prescribir levodopa con carbidopa a las dosis que se haya estado administrando al paciente y anotarlo.

5.- Dar al paciente la botella de selegiline o placebo y las instrucciones para su dosificación, la primera dosis a las 8:00am y la segunda a las 12:00pm., advertirle que nunca la debe de tomar después de las 17:00 horas.

6.- Instruir al paciente acerca de la necesidad de regresar

todo el fármaco que no haya utilizado y su tarjeta de registro. Todas las tarjetas serán contadas y devueltas al monitor.

7.- Aplicar escalas (UPDRS y Actividades Diarias).

#### 7.3 Visita 2

1.- Aplicar escalas de evaluación (UPDRS y Schwab an England).

2.- Registrar la presión arterial y pulso del paciente tanto de pie como sentado y anotar en la hoja especial.

3.- Escribir cualquier cambio de dosis de levodopa y periodos "off" de acuerdo con la tarjeta de registro del paciente.

4.- Anotar efectos adversos si los hubiere.

5.- Prescribir levodopa con carbidopa a las dosis establecidas.

6.- Dar al paciente el fármaco para la siguiente semana.

7.- Dar al paciente una tarjeta nueva.

8.- Instruir al paciente acerca de regresar todo el fármaco no utilizado.

9.- Programar una nueva visita en una semana.

#### 7.4 Visita 3

1.- Aplicar escalas de evaluación (UPDRS y Schwab and England)

2.- Registrar la presión arterial y pulso del paciente tanto de pie como sentado y anotar en la hoja especial.

3.- Escribir cualquier cambio de dosis de levodopa y periodo "off" de acuerdo a la tarjeta de registro del paciente.

4.- Anotar efectos adversos si los hubiere.

- 5.- Prescribir levodopa con carbidopa a las dosis establecidas
- 6.- Dar al paciente el fármaco para la siguiente semana.
- 7.- Dar al paciente una tarjeta de registro nueva.
- 8.- Instruir al paciente acerca de regresar todo el fármaco utilizado.
- 9.- Programar una nueva visita en una semana.

#### 7.5 Visita 4

- 1.- Aplicar escalas de evaluación (UPDRS y Schwab and England)
- 2.- Registrar la presión arterial y pulso del paciente tanto de pie como sentado y anotar en la hoja especial.
- 3.- Escribir cualquier cambio de la dosis de levodopa y el periodo "off" de acuerdo con la tarjeta de registro del paciente.
- 4.- Anotar efectos adversos si los hubiere.
- 5.- Prescribir levodopa con carbidopa a las dosis establecidas
- 6.- Dar al paciente el fármaco para la siguiente semana.
- 7.- Dar al paciente una tarjeta de registro nueva.
- 8.- Instruir al paciente acerca de regresar todo el fármaco no utilizado.
- 9.- Programar una nueva visita en una semana.

#### 7.6 Visita 5

- 1.- Aplicar escalas de evaluación (UPDRS y Schwab and England)
- 2.- Registrar la presión arterial y pulso del paciente tanto de pie como sentado y anotar en la hoja especial.
- 3.- Escribir cualquier cambio de dosis de levodopa y el

periodo "off" de acuerdo con la tarjeta de registro del paciente.

- 4.- Anotar efectos adversos si los hubiere.
- 5.- Prescribir levodopa con carbidopa a las dosis establecidas.
- 6.- Dar al paciente el fármaco para la siguiente semana.
- 7.- Dar al paciente una tarjeta de registro nueva.
- 8.- Instruir al paciente acerca de regresar todo el fármaco no utilizado.
- 9.- Programar una nueva cita en una semana.

#### 7.7 Visita 6

- 1.- Aplicar escalas de evaluación (UPDRS y Schwab and England)
- 2.- Registrar la presión arterial y pulso del paciente tanto de pie como sentado y anotar en hoja especial.
- 3.- Escribir cualquier cambio de dosis de levodopa y periodos "off" de acuerdo con la tarjeta de registro del paciente.
- 4.- Anotar efectos adversos si los hubiere.
- 5.- Prescribir levodopa con carbidopa a las dosis establecidas.
- 6.- Dar al paciente el fármaco para la siguiente semana.
- 7.- Dar al paciente una tarjeta de registro nueva.
- 8.- Instruir al paciente acerca de regresar todo el fármaco no utilizado.
- 9.- Programar una nueva visita en una semana.
- 10.- Realizar BHC, QS, PFH, EGO, y ECG.
- 11.- Anotar en la forma de llenado especial.

#### 7.8 Fin del estudio

- 1.- Completar la hoja de llenado especial, de fin del estudio.
- 2.- Encierre en un círculo una sola respuesta, 00 significa que completó el estudio de forma satisfactoria, en caso contrario, marque la respuesta correcta.
- 3.- En caso de que el estudio se haya suspendido por efecto adverso, anotar lo en la forma correspondiente.
- 4.- Si el paciente murió dentro de los 30 días después de la última dosis del medicamento, especifique la fecha y la causa de la muerte.
- 5.- Escriba toda la información pertinente a la causa de la muerte en una hoja aparte.
- 6.- Se requiere la firma del investigador en la hoja de fin del estudio, en la que certifica que ha revisado todos los datos concernientes, que contiene este documento.

#### 8.0 Terminaciones

El medicamento en estudio se suspenderá por cualquiera de las siguientes razones:

- A. Solicitud del paciente de suspender el fármaco.
- B. Decisión del investigador de suspender el fármaco.
- C. Decisión del monitor clínico de suspender el fármaco y/o el estudio.
- D. Intolerancia significativa del fármaco por el paciente.

En el caso de que el estudio se suspenda por cualquier razón, el paciente deberá acudir a una visita final, si es posible.

En esta visita se regresará todo el fármaco no utilizado.

Cualquier efecto adverso, deberá notificarse por escrito y por teléfono a la mayor brevedad posible.

#### 9.0 Efectos Adversos

Todos los efectos adversos deberán ser registrados y notificados utilizando la hoja adjunta junto con los detalles acerca de la duración, intensidad, medidas que se tomaron para corregir la situación con respecto al fármaco probado y la evolución del paciente. El investigador deberá evaluar si se trata de un efecto relacionado con el fármaco probado o no y si éste fue serio.

Todos los resultados de laboratorio y gabinete anormales y que sean considerados por el investigador como de significado clínico deberán también ser reportados, así como las medidas tomadas para corregirlo, con respecto al fármaco probado.

En caso de muerte, se deberá reportar inmediatamente al monitor clínico por teléfono aún cuando no tenga relación con el fármaco probado, el reporte deberá contener la siguiente información:

- A. Fármaco investigado, incluyendo la dosis diaria total y su duración.
- B. Condiciones preexistentes y medicamentos concomitantes, incluyendo la dosis diaria total y su duración.
- C. Nombre y dirección del investigador.
- D. Iniciales del paciente.
- E. Sexo.

F. Fecha de nacimiento.

G. G. Enfermedad tratada.

H. Duración del síntoma que causó la muerte.

I. Causa de muerte.

J. Opinión del investigador si se debió al fármaco estudiado o no.

#### 10.0 Métodos de Evaluación

Para la evaluación del paciente se utilizarán las siguientes escalas:

1.- Escala de Hoehn y Yahr para la estadificación de la enfermedad. (Apéndice A)

2.- Escala Unificada de la UPDRS para el grado de incapacidad al inicio del estudio y su evolución durante éste. (Apéndice B)

3.- Escala de Schwab and England para las actividades diarias. (Apéndice C)

4.- Examen mental. (Apéndice D)

5.- Escala de Hamilton para la depresión. (Apéndice E)

6.- Hoja de recolección de efectos adversos. (Apéndice F)

7.- Los resultados de las escalas se anotarán en hoja especial de recolección de datos de cada una de ellas.

#### 11.0 Análisis de los Resultados

Tomando en cuenta la estratificación, la comparación univariada de los grupos de selegiline y placebo se hará por medio de la  $X^2$  de Mantel- Haenszel (variables discretas) y

análisis de varianza (variables continuas).

La comparación de "buenas" y "malas" respuestas en los dos grupos de estudio se hará por medio de la  $\chi^2$  de Mantel-Haenszel.

La exploración de los factores predictores de "buena" respuesta se hará por medio de regresión logística múltiple.

El nivel de significancia estadística será de P0.05.

#### 12.0 Consideraciones Eticas

Este protocolo fué revisado el 15-02-1994 y aprobado el 23-02-1994 (029/94, registro 947160149) por los Comités de investigación del Centro Médico Nacional Siglo XXI, además estuvo reglamentado por los principios de Helsinski y la Buena Práctica Médica, los pacientes firmaron carta de aceptación, además de firmar otra persona responsable (un familiar cercano).

#### 13.0 Centro donde se realizó el estudio

Departamento de Neurología Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. I. M. S. S.

Investigadores: Dr. Carlos Cuevas García

Jefe del Servicio y Profesor Titular

Dr. Salvador Morales Hernández

Residente del 4º en Neurología

Responsable del estudio.

#### 14.0 Resultados.

La comparación de "buenas y malas" respuestas en los dos grupos estudiados se hizo por medio de la  $X^2$  de Mantel-Haenszel.

Del grupo Selegiline 8 pacientes (80%) mostraron buena respuesta, con disminución de la puntuación en la escala de la UPDRS en las valoraciones en "on", 2 pacientes (20%) se mantuvieron con pocos cambios clínicos respecto a la basal (grafica 1 apendice G).

Solo un paciente del grupo Selegiline presentó efecto adverso atribuible al medicamento en estudio, manifestado por calor y rubor facial mismo que remitió totalmente al disminuir la dosis a 2.5mg en los horarios establecidos.

La significancia estadística en el grupo Selegiline fue con una  $P < 0.05$ .

Los pacientes del grupo Placebo mostraron discreta mejoría clínica en las primeras dos semanas, dicha mejoría solo fue evidente en el estado de ánimo, situación que se vio reflejada en la disminución de la puntuación de la UPDRS, sin embargo en las siguientes cuatro semanas la puntuación de las valoraciones en "on" estuvieron por arriba de la basal de los 60 puntos (grafica 1 apendice G).

## 15.0 Discusión.

En nuestro estudio participaron 20 pacientes, 16 hombres y 4 mujeres, la media de la edad fué de 64.1 años, todos firmaron carta de consentimiento.

Se programaron visitas semanales habiendo previamente establecido los periodos "on" "off" de cada paciente y ajustandonos a sus horarios.

Todos los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, se les realizó historia clínica y exploración neurológica completa, en cada visita se les aplicaron las escalas de Hoehn y Yar, UPDRS, Hamilton, Schwab-England y Examen Mental.

Nuestro estudio aunque pequeño por el número de pacientes y corto por las 6 semanas de administración monitorizada del Selegiline es similar a otros estudios previamente publicados (Tabla III).

Lo consideramos innovador ya que el Selegiline no habia sido probado en EP de población Mexicana (al menos en forma controlada a nivel Institucional).

Pudimos corroborar que el Selegiline tiene un efecto sintomático, igual que lo demostrado en otros estudios<sup>29,30,31,32,33,34,35,36</sup>. Dicho efecto sintomático se vio reflejado por disminución en la puntuación de la UPDRS en el grupo Selegiline a partir de la segunda semana.

Debido al tipo de estudio, al tiempo de evaluación y al tamaño de la muestra es imposible demostrar el efecto neuroprotector del Selegiline<sup>23,24,25,50</sup>.

Todos los pacientes concluyeron el estudio, de los efectos adversos solo pudimos corroborar calor y rubor facial en un solo paciente, no encontramos fluctuaciones significativas en la frecuencia cardiaca ni en la presión arterial tampoco ningún otro efecto adverso ( apéndice F) como se han reportado en estudios previos<sup>7,11,12,16,22,25,38,42</sup>.

Los estudios de laboratorio al final del estudio no mostraron diferencias significativas con respecto a la basal, por lo que no pudimos corroborar alteración de la BHC, QS, ES, PFH, PFR y EGO como se han reportado en otros estudios, tanto en modelos animales como en humanos <sup>20,21,22,23,24,25</sup>, con lo anterior podriamos considerar que el Selegiline es seguro y poco tóxico a nivel hematológico, hepático, cardiovascular y genitourinario, pero debemos tener en cuenta que nuestro estudio es pequeño y corto por lo que deben tomarse con reserva dichos resultados, debiendose realizar estudios prospectivos más grandes para poder aseverar que el Selegiline es seguro e inocuo. Podemos informar es que el Selegiline es bien tolerado por los pacientes y que es factible un efecto neuroprotector por disminución de radicales libres (efecto antioxidante) por lo reportado en estudios previos<sup>40,41,42,50</sup>.

También podemos informar que al igual que en otros

estudios<sup>23,24,25,26,41,42</sup>. el asociar Selegiline a Levodopa, permite reducir la dosis de LVD en más de un 30%, con lo que disminuyen los efectos adversos por LVD, se reducen las fluctuaciones clínicas ("off" impredecibles), se reduce el porcentaje de diskinesias (< del 5% del día en el grupo Selegiline) y permanecen por más tiempo en "on".

#### 16.0 Conclusión.

El Selegiline mostró ser eficaz y bien tolerado como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson de reciente inicio y respuesta subóptima a la levodopa.

El Selegiline mostró ser clínicamente significativo, pero para que tenga significancia estadística hacen falta estudios prospectivos con un mayor número de pacientes, y un mayor tiempo de evaluación del medicamento<sup>41</sup>.

## **ESCALA DE HOEHN Y YAHR (MODIFICADA)**

- Estadio 0 sin signos de enfermedad
- Estadio 1 enfermedad unilateral
- Estadio 1.5 enfermedad unilateral con afección axial.
- Estadio 2 enfermedad bilateral sin pérdida del balance postural
- Estadio 2.5 enfermedad bilateral de poca intensidad con recuperación de la postura después de la prueba.
- Estadio 3 enfermedad bilateral, con alguna inestabilidad postural, físicamente independiente
- Estadio 4 gran incapacidad, permanece con la habilidad de caminar o permanecer en pie sin ayuda
- Estadio 5 permanece en silla de ruedas o en cama

**ESCALA UNIFICADA PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON  
(UPDRS)**

**Instrucciones:**

*Esta escala está diseñada para registrar la información acerca de los síntomas del paciente y su funcionamiento. Con excepción del examen motor, las tareas se califican de acuerdo a la información disponible para el examinador, basados tanto en la observación clínica como en lo referido por el paciente, en la semana anterior inmediata. El examen motor deberá ser calificado de acuerdo al estado del paciente en el momento de la consulta. Es conveniente anotar el tiempo transcurrido desde la última dosis de cualquier medicamento antiparkinsoniano.*

**1. Examen motor, conducta y talante**

	0	1	2	3	4
1. Trastorno intelectual	ninguno	leve alteraciones de la memoria con recolección parcial de eventos	alteración de la memoria con desorientación y poca dificultad para manejar problemas complejos, funciona en casa con ayuda ocasional	gran alteración de la memoria con desorientación para tiempo y a menudo de lugar, gran alteración para resolver problemas	grán pérdida de la memoria con orientación solo para persona, incapaz de efectuar juicios o resolver problemas, requiere mucha ayuda para su cuidado personal, no puede permanecer solo.
2. Alteraciones del pensamiento (debido a demencia o a intoxicación medicamentosa)	ninguno	ensoñaciones	alucinaciones "benignas" con retención de la introspección	alucinaciones de ocasionales a frecuentes o ilusiones sin introspección puede interferir en las actividades diarias	alucinaciones persistentes psicosis florida
3. Depresión	ninguna	periodos de tristeza o culpa más frecuentes de lo normal, nunca más de un día	depresión persistente (una semana o más)	depresión persistente con síntomas vegetativos insomnio, anorexia, pérdida de peso y del interés	depresión persistente con síntomas vegetativos o ideación o intento suicida
4. Motivación e iniciativa	normal	menos animado que en general más pasivo	pérdida de la iniciativa o desinterés en actividades electivas	pérdida de la iniciativa o desinterés en actividades diarias	pérdida completa de la motivación

**ANEXO B**

**II. Actividades de la vida diaria (determinación para on y off)**  
**Se califican cada apartado para los periodos on y off por separado**

	0	1	2	3	4
5. Lenguaje	normal	levemente afectado sin dificultad para ser entendido	moderadamente afectado, algunas veces se le pide que repita las oraciones	gran afeccción, frecuentemente se le pide que repita as oraciones	no se le entiende la mayor parte del tiempo
6. Salivación	normal	exceso de saliva en la boca, sobre todo en la noche	exceso de saliva en cantidad media con salida mínima	gran exceso de de saliva con salida por la boca	requiere de pañuelo constantemente
7. Deglucion	normal	se ahoga raramente	se ahoga ocasionalmente	requiere dieta blanda	requiere sonda nasogástrica o gastrostomía
8. Escritura	normal	lenta o pequeña	lenta o pequeña se entienden todas las letras	no todas las letras son legibles	no son legibles la mayoría de de las letras
9 Manejo de cubiertos	normal	lento y torpe no requiere ayuda	puede cortar la mayoría de los alimentos, requiere alguna ayuda	la comida debe ser cortada por alguien puede alimentarse lentamente	requiere ser alimentado
10. Vestido	normal	algo lento, no requiere ayuda	asistencia ocasional, con los botones y las mangas	requiere considerable ayuda, puede realizar algunas cosas solo	requiere ayuda total
11. Higiene	normal	algo lento, no requiere ayuda	requiere ayuda para bañarse o es muy lento en su aseo personal	requiere ayuda para bañarse averse, peinarse e ir al baño	requiere sonda de Foley y otras ayudas mecánicas
12. Movimiento al estar acostado	normal	algo lento y torpe, no requiere ayuda	puede voltearse en la cama solo y ajustar sus cobertores pero con gran dificultad	puede iniciar el movimiento pero no completarlo	requiere ayuda total
13. Caídas	no	raramente	ocasionales menos de una al día	en promedio una al día	más de una al día
14. Parálisis en la marcha	no	raramente	ocasional	frecuente	caídas frecuentes desde la parálisis
15. Marcha	normal	poca dificultad puede mover los brazos o tender a arrastrar los pies.	dificultad moderada, requiere poca ayuda.	gran dificultad requiere ayuda.	no puede caminar

	0	1	2	3	4
16. Temblor	ausente	leve y no frecuente	moderado puede molestar al paciente	severo interfiere en muchas actividades	interfiere en la mayoría de las actividades
17. Síntomas sensitivos relacionados al Parkinson	ninguno	ocasional, parestesia, disestesia y poco dolor	frecuente parestesia y disestesia	sensaciones dolorosas frecuentes	dolor intolerable

### III.- EXAMEN MOTOR

*Se califica a cada apartado en base al estado del paciente durante el examen, las visitas subsecuentes deben ser a la misma hora del día y con intervalos similares entre las dosis.*

18. Lenguaje	normal	leve pérdida de la expresión, dicción o volumen	aprosodia	gran alteración con dificultad para ser entendido	no se le entiende.
19. Expresión	normal	hipomimia mínima	disminución de la expresión facial	hipomimia moderada	fascies inexpresiva
20. Temblor de reposo	ausente	leve y no frecuente	moderado en amplitud y persistente o moderado en amplitud pero intermitente.	moderado en amplitud presente la mayor parte del tiempo.	gran amplitud presente la mayor parte del tiempo.
21. Temblor de acción postural	ausente	leve, presente durante la acción	moderado en amplitud se presenta durante acción	moderado en amplitud se presenta al fijar la articulación y durante la acción.	gran amplitud interfiere con la alimentación.
22. Rigidez*	ausente	leve o sólo se detecta cuando se activa por imitación y otros movimientos.	leve a moderado	gran rigidez, se obtienen todos los arcos de movimiento	gran dificultad, los arcos de movimiento se obtienen con dificultad
23. Golpes con el dedo**	normal	lento, con reducción en la amplitud	lento, se fatiga pronto, puede detener el movimiento	gran afcción dificultad, frecuente para iniciar el movimiento.	no puede completar la tarea.

\* Rigidez, calificado en la movilidad pasiva de las articulaciones mayores con el paciente relajado en posición sentado, el signo de rueda dentada no debe ser tomado en cuenta.

\*\* Golpes con el dedo, el paciente golpea el pulgar con el índice en sucesión rápida con la mayor amplitud posible, se explora cada mano por separado.

\*\*\* Movimientos de las manos, el paciente abre y cierra las manos en sucesión rápida con la mayor amplitud posible, se explora cada mano por separado.

	0	1	2	3	4
24. Movimientos de las manos***	normal	lento, con reducción en la amplitud	lento, se fatiga pronto, puede detener el movimiento	gran afcción dificultad, frecuente para iniciar el movimiento.	no puede completar a tarea.
25. Movimientos de las manos alternos y rápidos*	normal	lento, con reducción en la amplitud	lento, se fatiga pronto, puede detener el movimiento	gran afcción dificultad, frecuente para iniciar el movimiento.	no puede completar a tarea.
26. Agilidad con los pies.**	normal	lento, con reducción en la amplitud	lento, se fatiga pronto, puede detener el movimiento	gran afcción dificultad, frecuente para iniciar el movimiento.	no puede completar a tarea.
27. Levantarse de la silla	normal	lento, puede requerir más de un intento	se empuja a si mismo con os brazos sobre el asiento	tiende a caer hacia atrás y puede tratar de levantarse más de una vez pero lo logra sin ayuda.	incapaz de levantarse
28. Postura	erecto normal	ligeramente encorvado puede ser normal para una persona anciana	definitivamente anormal, puede inclinarse hacia algún lado.	muy inclinado con xilosis puede inclinarse hacia algún lado.	flexion marcada con anomalía de la postura extrema.
29. Marcha	normal	camina lentamente puede acortar los pasos no hay marcha festinante o propulsiva.	camina con dificultad pero requiere poca ayuda, puede haber poca marcha festinante, pasos cortos o propulsión.	gran trastorno de la marcha, requiere de asistencia	no puede caminar ni con ayuda
30. Estabilidad postural****	normal	retropulsión, se recupera sin ayuda	ausencia de reflejo postural puede caer si no lo detiene el examinador.	muy inestable, tiende a perder el balance espontáneo.	incapaz de permanecer de pie

\* Movimientos de las manos alternos y rápidos, movimientos de pronación-supinación de las manos, vertical u horizontal con la mayor amplitud posible, ambas manos simultáneamente.

\*\* Agilidad con los pies, el paciente golpea el tañón, en el suelo en rápida sucesión levantando todo el tiempo, la amplitud debe ser de 3 pulgadas (7.5 mm).

\*\*\* Levantarse de la silla, el paciente intenta levantarse de una silla con respaldo de madera o metal con los brazos cruzados sobre el pecho.

\*\*\*\* Estabilidad postural, respuesta al desplazamiento súbito posterior producido al empujar por los hombros al paciente mientras éste se encuentra parado con los ojos abiertos y los pies ligeramente separados, se prepara al paciente.

	0	1	2	3	4
31 Bradicinesia del cuerpo	ninguna	lentitud mínima se les da a los movimientos un carácter deliberado es posible la amplitud reducida.	lentitud con pocos movimientos que son definitivamente anormales. la amplitud está reducida	moderada lentitud con poca amplitud del movimiento	lentitud marcada con poca amplitud del movimiento
Bradicinesia del cuerpo e hipocinesia, se combinan lentitud, duda al iniciar el movimiento, disminución del movimiento de los brazos, poca amplitud y disminución de los movimientos en general.					
<i>IV.- Complicaciones de la terapia (en la semana pasada)</i>					
<i>1.- Disquinesias</i>					
Qué proporción está presente durante el día (Información Histórica).					
32. Duración	ninguna	1-25% del día	26-50% del día	51-75% del día	76-100% del día
Que tan incapacitantes son las disquinesias? (Información histórica, puede ser modificado durante el examen).					
33. Incapacidad	no incapacitante	poca Incapacidad	Incapacidad moderada	gran Incapacidad	completamente incapacitante
Que tan dolorosas son las disquinesias					
34. Disquinesias dolorosas	no hay	leve	moderada	severa	incapacitante
35. Distoria temprana	no	si			
<i>B.- Fluctuaciones clínicas</i>					
36. Los periodos off son predecibles de acuerdo al tiempo de la última dosis.					
	no	si			
37. Los periodos off son predecibles de acuerdo al tiempo de la última dosis					
	no	si			
38. Alguno de los periodos off sobreviene repentinamente por ejemplo en segundos?					
	no	si			
39. Qué proporción del día se encuentra el paciente en período "off" en promedio?					
	ninguna	1-25% del día	26-50% del día	51-75% del día	76-100% del día
40. El paciente tiene anorexia, náusea o vómito.					
	no	si			
41. El paciente presenta alteraciones del sueño, por ejemplo hipersomnia o somnolencia?					
	no	si			
42. El paciente presenta hipotensión ortostática?					
	no	si			

### ESCALA MODIFICADA DE SCHWAB AND ENGLAND PARA LAS ACTIVIDADES DIARIAS

100% Completamente independiente, es capaz de realizar todas las actividades sin lentitud, dificultad o alteración, esencialmente normal. no existe conocimiento de dificultad.
90% Completamente independiente, es capaz de realizar sus actividades con algún grado de dificultad y lentitud, puede tardarse el doble de tiempo, inicia a estar consciente de la dificultad.
80% Completamente independiente en la mayoría de las actividades, le toma el doble de tiempo realizarlas, existe consciencia de la dificultad y lentitud.
70% No es completamente independiente, existe mayor dificultad para realizar sus actividades, pueden tomarle de tres a cuatro veces en tiempo para realizarlas.
60% Alguna independencia, puede realizar sus actividades pero muy lentamente y con mucho esfuerzo, algunas son imposibles.
50% Más dependiente, necesita ayuda con la mitad de sus actividades, dificultad en todo.
40% Muy dependiente, requiere ayuda en todas sus actividades, realiza muy pocas solo.
30% Con esfuerzo, ocasionalmente realiza alguna actividad, muy poco solo.
20% No realiza nada solo, puede ser de alguna ayuda en algunas actividades, inválido.
10% Totalmente dependiente.
0% Las funciones vegetativas como deglución deben ser asistidas, incontinencia de esfínteres, vesical y rectal, se encuentra en cama.

Schwab RS, England AC Projection technique for evaluation surgery in Parkinson's disease, In: Gillingham FJ, Donaldson IML eds. Third Symposium of Parkinson's Disease. Edingburgh: E and S. Livingstone 152-157, 1969

**EXAMEN DEL ESTADO MENTAL**

*El examen del estado mental, se divide en dos secciones, la primera requiere solamente de respuestas verbales y explora orientación, memoria y atención; la calificación máxima es de 21 puntos. La segunda parte explora la habilidad para nombrar objetos, obedecer órdenes verbales y escritas, escribir una oración espontáneamente, copiar un polígono complejo similar a la figura de Bender-Gestalt, la calificación máxima es de 9 puntos. La calificación máxima total es de 30 puntos. No hay tiempo límite.*

NOMBRE: \_\_\_\_\_ EXAMINADOR: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

**ORIENTACION**

Pregunte:

Qué fecha es hoy? (año, mes, día y estación) ( ) 5  
En dónde estamos? (país, estado, lugar, piso) ( ) 5

**REGISTRO**

Nombre 3 objetos:

(libro, cuchara, flor) clara y lentamente, un objeto por segundo, pida al paciente que los repita se califica un punto por cada respuesta correcta. Repita las palabras hasta que las aprenda, hasta 6 ocasiones ( ) 3

**ATENCION Y CALCULO**

Solicite al paciente que reste 100 menos 7, deténgase en 5 sustracciones (93,86,79,72,65). Si el paciente no quiere o no puede, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés, la calificación es el número de letras en orden correcto. ( )

**MEMORIA**

Solicite al paciente que repita los 3 objetos antes enunciados. Un punto por cada objeto

**LENGUAJE**

Muestre al paciente un reloj y pregúntele que es. Repita para un lápiz. ( ) 2  
Repita lo siguiente: episcopal, metodista ( ) 1

Orden de tres pasos:

Tome un papel con su mano derecha, dóblelo por la mitad y póngalo en el piso. ( ) 3  
Escriba en un papel la frase CIERRE SUS OJOS en letra grande y clara, y pídale al paciente que haga lo que lee. ( ) 1  
Pídale que escriba una frase. ( ) 1  
Pídale que copie un dibujo (polígonos) ( ) 1

TOTAL \_\_\_\_\_

Estimación del estado de alerta durante el examen.

Alerta ( )  
Confusion ( )  
Estupor ( )  
Coma ( )

#### Anexo 4

### INSTRUCCIONES PARA LA ADMINISTRACION DEL EXAMEN DEL ESTADO MENTAL

#### ORIENTACION

1. Pregunte la fecha, y específicamente las partes omitidas durante el examen, por ejemplo:  
¿Puede decirme que mes es?  
Calificar un punto por cada respuesta correcta.
2. Pregunte el nombre del hospital (ciudad, estado, etc.)  
Califique un punto por cada respuesta.

#### REGISTRO

3. Preguntar al paciente si puede examinar su memoria. Mencione tres objetos no relacionados, clara y lentamente, uno por segundo. Después que los haya mencionado, solicítele que los repita. Esta primera repetición determina la calificación (un punto por cada objeto), continúe mencionándolos hasta 6 veces. Si no puede memorizar los tres, la memoria no puede ser explorada de forma significativa.

#### ATENCION Y CALCULO

4. Solicite al paciente que realice la sustracción de 100 menos 7. Deténgase en 5 sustracciones (93, 86, 79, 72, 65), califique el número de respuestas correctas. Si el paciente no puede o no quiere hacerlo, solicítele que deletee la palabra mundo al revés. La calificación se basa en el número de letras en orden correcto.  
Ejemplo: Odnum=5, donmu=2

#### MEMORIA

5. Pregunte al paciente si puede recordar los tres objetos que mencionó antes. Califique un punto por cada palabra.

#### LENGUAJE

6. Nominación. Muestre al paciente un reloj y pregúntele que es. Repita para un lapiz. Calificar un punto para cada objeto.
7. Repetición: Pídale que repita una oración después de usted. Solo se permite un intento. Calificación igual a 1.
8. Orden de 3 pasos. Porporcione al paciente una hoja de papel, pídale que lo tome en su mano derecha, lo doble por la mitad y lo ponga en el piso.
9. Lectura. Escriba en una hoja de papel la frase CIERRE SUS OJOS en letra grande y clara. Pida al paciente que lea y ejecute la orden. Se califica un punto.
10. Escritura: Dele al paciente una hoja de papel y pídale que escriba una frase. No dicte la frase, debe ser espontanea. Contendrá sujeto, verbo y complemento y tener sentido. No requiere ortografía y puntuación. Se califica con un punto.
11. Copia de un dibujo: En una hoja de papel en blanco dibuje dos pentágonos en intersección de una pulgada por lado, pídale que la copie exactamente. Deben estar presentes los 10 ángulos con 2 en intersección. Se califica con un punto. No tomar en cuenta temblor y rotación.
12. Estimación del estado de alerta.

**ESCALA DE HAMILTON PARA DEPRESION**

0	1	2	3	4
1. Talante deprimido Actitud triste, pesimismo acerca del futuro				
normal	tristeza	llanto ocasional	llanto frecuente	síntomas extremos
2. Culpa. Autorreprochs, siente que ha abandonado a la gente, ideas de culpa. La enfermedad actual es un castigo. Delirio de culpa. Alucinaciones de culpa.				
ausente	leve o trivial	moderada	moderada	severa
3. Suicidio: Siente que la vida no es valiosa. Desea estar muerto, ideación suicida, intento suicida.				
ausente	leve o trivial	moderada	moderada	severa
4. Insomnio inicial. Dificultad para iniciar el sueño				
ausente	leve o dudosa	presente		
5. Insomnio medio. El paciente se encuentra inquieto y alterado durante la noche, se despierta una o varias veces.				
ausente	leve o dudosa	presente		
6. Insomnio final. Se despierta en horas tempranas y no puede volver a dormirse.				
ausente	leve o dudosa	presente		
7. Trabajo en interesea. Sentimiento de incapacidad, apatía, indecisión y vacilación. Pérdida de interés en las aficiones. Actitud social deprimida. Disminución de la productividad, incapacidad para trabajar.				
ausente	leve o trivial	moderada	moderada	dejó de trabajar por la enfermedad actual
8. Lentitud. Lentitud del pensamiento, lenguaje y actividad.				
normal	poco retraso en la entrevista.	marcado retraso en la entrevista.	dificultad para la entrevista.	estupor
9. Agitación, inquietud asociada con ansiedad.				
ausente	leve o dudosa	presente		
10. Ansiedad, tensión e irritabilidad, preocupación, actitud aprehensiva, miedo.				
ausente	leve o trivial	moderada	moderada	severa
11. Síntomas somáticos de ansiedad. Gastrointestinal: Indigestión, meteorismo. Cardiovascular: Palpitaciones, cefaleas. Respiratorio, Genitourinario, etc.				
12. Gastrointestinal: Anorexia, constipación, sensación de plenitud abdominal				
ausente	leve o dudosa	presente		
13. Síntomas generales. Sensación de pesadez en extremidades, espalda o cabeza. Cefalea difusa, pérdida de energía y fatigabilidad.				
ausente	leve o dudosa	presente		
14. Génito-urinario: pérdida del interés sexual, alteraciones menstruales				
ausente	leve o dudosa	presente		

15. Hipocondría, preocupación acerca de la salud, actitud querellante, delirio hipocondríaco.				
ausente	leve o trivial	moderada	moderada	severa
16. Pérdida de peso				
ausente	leve o dudosa	presente		
17. Introspección				
intacta	pérdida parcial o dudosa	pérdida de la introspección		
18. Variación circadiana. Los síntomas empeoran en la mañana o en la noche. Anotarlo.				
ausente	leve o dudosa	presente		
19. Despersonalización e irrealidad. Sentimientos de irrealidad, ideas nihilistas, especificar.				
ausente	leve o trivial	moderada	moderada	severa
20. Síntomas paranoides, suspicacia, ideas de referencia, delirio de referencia y persecución, alucinaciones persecutorias (sin características depresivas).				
ausente	leve o trivial	moderada	moderada	severa
21. Síntomas obsesivos, pensamientos obsesivos y compulsiones contra los cuales el paciente lucha.				
ausente	leve o dudosa	presente		

Hamilton M. A. A rating Scale for Depression J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 23:56-62, 1960

## LISTA DE EFECTOS ADVERSOS

### Sistemas corporales

#### Neurológico

- . marcha
- . balance
- . coordinación
- . cefalea
- . disquinesias
- . dolor
- . estado mental
- . reflejos (superficiales y profundos)
- . sensoriales
- audición
- visión
- . nistagmus
- . fuerza muscular
- . tono muscular
- . control muscular involuntario
- . nervios craneales
- . alucinaciones
- . parasomnias
- . ilusiones
- . distonia
- . temblor
- . rigidez
- . otros (especifique) \_\_\_\_\_

### Cardíaco

- . disritmia
- . función cardíaca
- . isquemia
- . pericardio
- . otros (especifique) \_\_\_\_\_

### Circulatorio

- . hipertensión
- . hipotensión
- . flebitis/ trombosis/ embolia
- . edema
- . otros (especifique) \_\_\_\_\_

### Dermatológico

- . piel
- . local
- . alergia
- . alopecia
- . otros (especifique) \_\_\_\_\_

Infección (especifique sitio) \_\_\_\_\_

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

**Pulmonar**

- . disnea
- . edema pulmonar
- . neumonitis no infecciosa
- . Síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto
- . otros (especifique) \_\_\_\_\_

**Riñón/ vejiga**

- . creatinina
- . proteinuria
- . hematuria
- . BUN
- . cistitis hemorrágica
- . insuficiencia renal
- . otros (especifique) \_\_\_\_\_

**Hígado**

- . bilirrubinas
- . transaminasas (AST y ALT)
- . fosfatasa alcalina
- . examen clínico de hígado
- . otros (especifique) \_\_\_\_\_

**Hematológico**

- . leucocitos
- . eritrocitos
- . hematócrito
- . hemoglobina
- . plaquetas
- . granulocitos/bandas
- . linfocitos
- . otros (especifique) \_\_\_\_\_

**Gastrointestinal**

- . náusea
- . vómito
- . diarrea
- . estomatitis
- . esofagitis/disfagia
- . anorexia
- . hiperexia
- . otros (especifique) \_\_\_\_\_

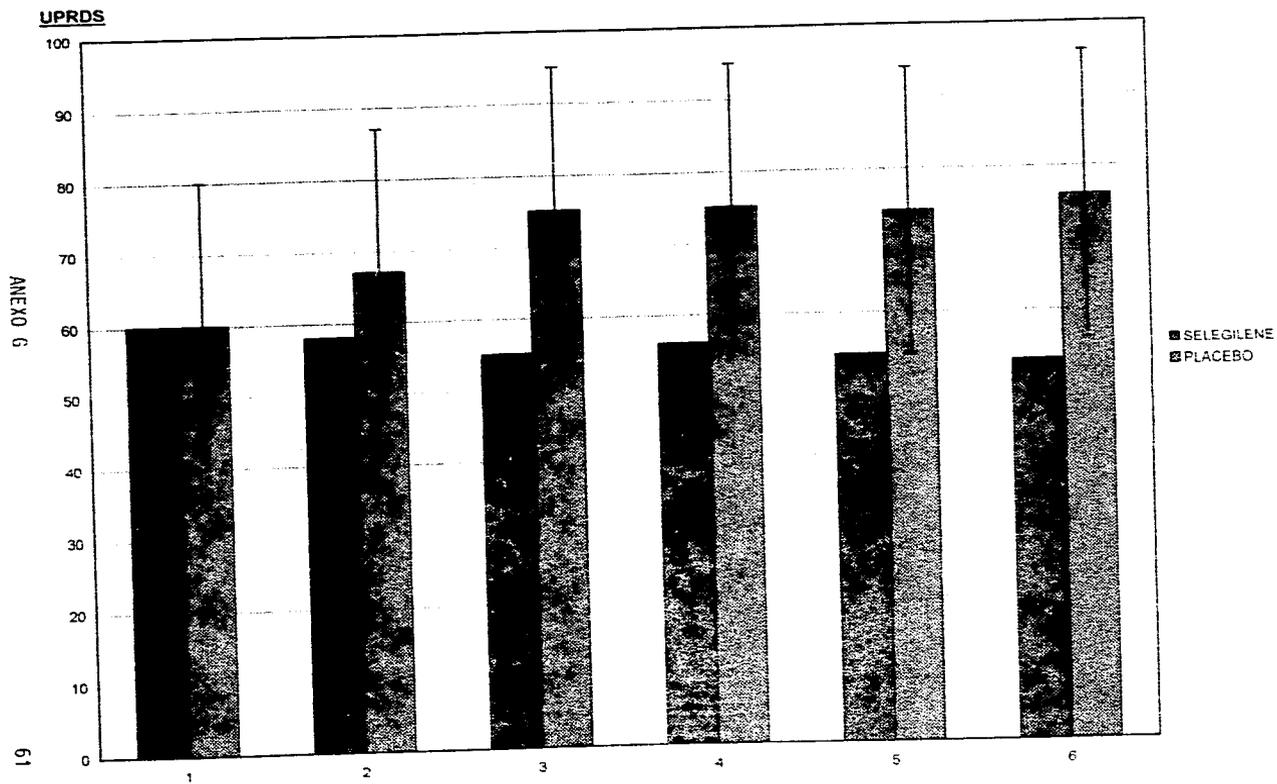
**Síntomas gripales**

- . fiebre en ausencia de infección
- . resfriado
- . mialgias/artralgias
- . sudoración
- . fatiga
- . otros (especifique) \_\_\_\_\_

**Metabolico**

- . Hiperglicemia
- . hipoglicemia
- . hipocalcemia
- . hiperclacemia
- . hiponatremia
- . hipokalemia
- . otros (especifique) \_\_\_\_\_

SEMANAS



## Bibliografia

- 1.- Tekes; Tothfalusil, Gaal J., Maguar K. Effect of MAO inhibitors on the uptake and metabolism of dopamine in rat and human brain. *Pol J Pharmacol Pharm* 1989;40:653-658.
- 2.-Knoll J. The possible mechanisms of action of L-Deprenyl in Parkinson's Disease. *J Neurol Transmission* 1978;43:177-198.
- 3.-Knoll J. Deprenyl (selegiline). The history of its development and pharmacological action. *Act Neurol Scand* 1983;95:57-80.
- 4.-M:D: Yahr R(0)0 Deprenyl and Parkinsonism. *J. Neurol Transm.* 1987. Suppl.25:512.
- 5.-Schulz R; Antonin K.H.;Hoffmann E; Jedrychowski M; Bieck P.R.;et;al. Tyramine Kinetics and sensitivity during monoamine oxidase inhibition by selegiline. *Clin-Pharmacol-Ther* 1989;528-536.
- 6.-Abdorubo A; Knoll J. Effect of various MAO-B inhibitors on rabbit arterial strip response to tyramine. *Pol J Pharmacol Semmelweis Univ. of Med. P.O.B. 370 H-1445 Budapest, Hungary.*
- 7.-Elswort J.D. Glover V. Reynolds G.P. Sandler M. Lees A.J. Phuapradit P. Shaw G.M. Kumar P. Deprenyl Administration in Man: A selective Monoamine Oxidase B inhibitor Without the "Chesse Affect". *Psychopharmacology* 1978;57:33-39.
- 8.-Gyarmanti S., Timar J., Knoll B., Knoll J. Serotonin-mediated behavior in rats chronically treated with (-) deprenyl. *Pol J Pharmacol Pharm* 1988;40:667-671.
- 9.-Dallo J., Kekka N., Knoll J. Ejaculatory behavior of sexually sluggish male rats treated with (-) deprenyl, apomorphine, bromocriptine and amphetamine. *Pol J Augt* 1989;146:634-638.
- 10.-Denes B. Greeff K., Tawfik H. Cardiovascular effects of (+) and (-) tranlycypromine compared to other monoamine oxidase inhibitors in animals studies. *Arzneim-Forsch* 1982;32:201-207.
- 11.-Muller Limmroth W. Effects of a new antiparkinson drug, Selegiline on psychomotor performance . *Arzneim-Forsch* 1985;35:998-1002.

12.-Timar J., Knoll B., Knoll J. Effect of (-) deprenyl (selegiline) on defferent behavioral changes induced by dopamine in theagonist in the rat. Pol J Pharmacol Semmelweis Univ. of Med. P.O.B.H.1445 Budapest Hungary.

13.-Salonen J.S. Determination of the amine meatabolites of selegiline in biological fluids by capillary gas chromatography. J Chromatogr Biomed-Appl 1990;527:163-168.

14.-Kando J.C. Kalunian D.A. Focus on selegiline; selective monoamine oxidase type B inhibitor. Hosp-Forml 1990;25:849-858.

15.-Greg M.E. Eldepryl in review (selegiline hydrochloride) III-Pharm 1990;52:15-17.

16.-Zornberg G.L., Bodkin J.A., Cohen B.M. Severe adverse interaction between pethidine and selegiline. Lancet 1991;337:246.

17.-Miller S.W. Parkinson's disease. NARD-J 1990;112:77-81.

18.-Harley D. Eldepryl: giving levodopa a helping hand. Mims Mag 1989;16:87-88.

19.-Lindstrom J.M. Parkinson's disease and treatment. ND Pharm 1990;3:6-8.

20.-Lieberman A., Gopinathan G., Neophytides A. Hiesinger E., Nelsom J., Walker R., Goodgoth A. Deprenyl in the treatment of Parkinson's disease. A specific type B monoamine oxidase inhibitor. NY State J Med 1984;84:13-16.

21.-Bergamaso G., Florella D., Leotta A., Riccio L. Scarzella and L Terenzil. Bromocriptine (BC) plus Deprenyl in "de novo" Parkinson's patient: A preliminar report. J Neurol 1985;232:185.

22.-Scanda E., Tarczy M. Clinical evaluation of deprenyl (selegiline) in the treatment of Parkinson's disease. Act Neurol Scand 1983;95:117-122.

23.-Ahlskog J.E. Parkinson's disease update on pharmacologic options to slow progression and treat syntoms. Hosp Formul 1992;27:146-152,161-163.

24.-Fuller M.A., Tolbert S.R., Selegiline:Initial or adjunctive therapy of Parkinson's disease. DICP Ann Pharm 1991;25:36-40.

- 25.-Birmayer W. Deprenyl(selegiline) in the treatment of Parkinson's disease. Act Neurol Scand 1983 Suppl 95:103-106.
- 26.-Yahr M., Mendoza M., Roros D., Bergmann K.J. Treatment of Parkinson's disease in early and late phases. Use of pharmacological agents with special reference to deprenyl (selegiline). Acta Neurol Scand 1983;95:95-102.
- 27.-Fuller R.W., Hemrick Luecke SK. High dose of MPTP overcomes the protective effect of selegiline against. J Pharm Pharmacol 1989;41:492-493.
- 28.-Langston JW, Ballard P A, Tetrad J W. Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,4,6-tetrahydropyridine (MPTP):seven cases. Neurology 1985;35:949-956.
- 29.-Starr C. Selegiline ready to go up against severe Parkinson's Drug Top 1989;18:132-133.
- 30.-Hussard D.A. Review of selected new drugs Part 2. Am-Drug 1990 suppl 202:98-100, 102,104,106.
- 31.-Clough CG. Parkinson's disease manangement. Lancet 1991;337:1324-1327.
- 32.-Wagner M.L. Manangement of Parkinson's patients with and without motor fluctuations. ASHP Midyear Clinical Meeting 1991;26:1-101.
- 33.-Forgacs K., Leasing on levodopa. Cam Pharm J 1991;124:188-190, 195-197,218-228.
- 34.-Broderser P., Philbert A., Gulliksen G., Stigard A. The effect of L-Deprenyl on on-off phenomena in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 1985;71:494-497.
- 35.-M.D. Yahr Overview of present day treatment of Parkinson's disease J Neurol Transm 1979;43:2270-238.
- 36.-U.K. Rinne., Siitola T., Sonninen V. L-Deprenyl treatment of on-off phenomenna in Parkinson's disease. J Neural Trans 1978;43:252-262.
- 37.-Frankel J., Kempseter P., Stibe C., Eatough V. A double blind, controlled od high-dose L-Deprenyl in the treatment of Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 1989;12:5:448-451.

- 38.-Lieberman A., Gopintham G. Neophytides A. son Hoo Fco. deprenyl versus placebo in Parkinson's disease; a double-blind study. NY state J Med 1987;89:646-649.
- 39.-Silvertsen B., Dupont E., Mikketsen., Mogensen P., Rasmussen C. Selegiline and levodopa in early or moderately advanced Parkinson's disease: A double blind controlled short- and long term study. Acta Neurol Scand 1989;126:147-152.
- 40.-The Parkinson Study Group. Effect of Deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. N. england J Med 1989;321:1363-1364.
- 41.-The Parkinson's study Group. Effect of tocopherol and deprenyl in the progression of disability in early Parkinson's disease. N Engl J Med 1993;328:176-83.
- 42.-Langston JW, Forno LS, Robert CS, Irwin I. Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl,1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the monkey. Brain Res 1984;292:390-394.
- 43.-Redmond DE, Roth RH, Elsworth JD. Fetal neuronal grafts in monkey given methylphenyltetrahydropyridina. Lancet 1986;1:1125-1127.
- 44.-Bankiewicz KS, Plunkett RJ, Jacobowitz DM, et al. The effect of fetal mesencephalon implant on primate MPTP-induced parkinsonism. J Neurosurg 1990;72:231-244.
- 45.-Jenner P, Schapira AHV, Marsden CD. New insights into the cause of parkinson's disease. Neurology 1992;42:2241.
- 46.-Jancovik J, Marsden CD. Therapeutic strategies in parkinson's disease. In Jancovik J, Tollosa E (eds) Parkinson's Disease and Movement Disorders, 2nd ed. Baltimore, william and Wilkins 1993.
- 47.-Marham CH, et al. Long-term follow-up of early dopa treatment in parkinson's disease. Ann Neurol 1986;19:365.
- 48.-Cedarbaum JM, et al. "Early" initiation of levodopa treatment does not promote the development of motor response fluctuations, dyskinesias, or dementia in parkinson's disease. Neurology 1991;41:622.
- 49.-Nutt JG, et al. Effect of long-term therapy on pharmacodynamics of levodopa. Relation off effect. Arch Neurol 1992;49:1123.

50.-Juncos JL, et al. Does selegiline have a sunclinical  
therapeutic effect on Parkinson's disease ? Neurology 1992;42  
(Suppl 3):357.

"IMPRESA RANGEL"  
Portal Sto. Domingo 12.  
TEL. 521 67 98.