

Experiencia con el uso de la rivastigmina en pacientes con enfermedad de Parkinson y trastornos cognitivos

Experience with the use of rivastigmine in patients with Parkinson's disease and cognitive disorders

Ferrer Olmedo,^{*,†} Soto María Cristina,^{*} Ferrer Yenny,[‡] Ferrer Arelis,[‡]
Ferrer Yuseppi,[¶] Hernández Armando,^{*} Pachano Freddy,[¶] Muñoz-Cabas Diego,[¶] Noguera Omaira[¶]

^{*} Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Maracaibo. Maracaibo Venezuela.

[†] Instituto de Investigaciones Biológicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Venezuela.

[‡] Departamento de Salud Pública Integral, Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Venezuela.

[¶] Departamento de Sistema de Atención Odontológica, Facultad de Odontología Universidad del Zulia. Venezuela.

[¶] Departamento de Neurología. Hospital "Dr. Pedro García Clara" Ciudad Ojeda, Venezuela.

[¶] Escuela de Medicina, Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Venezuela.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La enfermedad de Parkinson es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central, con una prevalencia aproximada de 1% en personas mayores de 65 años y ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres y en raza blanca mayor que en las otras.

OBJETIVO: Determinar la efectividad de la rivastigmina en los trastornos cognitivos de pacientes con enfermedad de Parkinson.

MÉTODOS: Estudio descriptivo basado en la experiencia clínica en una muestra de 36 pacientes con enfermedad de Parkinson que asisten a la consulta de neurología del Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela, durante el periodo enero-junio de 2010; divididos en dos grupos, el primero conformado por 18 pacientes tratados con rivastigmina en parches de 10 cm² durante 24 semanas y, el segundo, 18 pacientes a quienes se les administró una tableta vitamínica. Se les aplicó el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) o escala de Folstein antes y después del procedimiento.

RESULTADOS: La distribución en cuanto a edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, puntuación en MMSE y UPDRS-III fueron estadísticamente similares. Inicialmente el MM fue inferior de 24 puntos, lo que señala alteración cognitiva grave o moderada en los pacientes evaluados en ambos grupos. Se observó que la edad promedio, tiempo de evolución de la enfermedad y puntuación total UPDRS-III fueron estadísticamente similares en los dos grupos de pacientes; al final del estudio en los tratados con rivastigmina. Al comparar el resultado del MMSE al final del estudio, los tratados con rivastigmina mostraron mayor promedio en la puntuación de la orientación, concentración y cálculo y, memoria, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.0004$; respectivamente).

CONCLUSIÓN: La rivastigmina transdérmica es una alternativa útil en el manejo de los trastornos cognitivos del paciente con enfermedad de Parkinson. Debido a que este es un estudio descriptivo, sus resultados deben ser interpretados con precaución.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, trastornos cognitivos, rivastigmina.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Parkinson's disease is a degenerative disorder of the central nervous system with a prevalence of approximately 1% in people over 65 years and slightly more common in men than in women and in Caucasians than in the other.

OBJECTIVE: To determine the effectiveness of rivastigmine of cognitive disorders in patients with Parkinson's disease.

Correspondencia: Diego Muñoz Cabas.
Calle 67 con Av. 16, Maracaibo, Venezuela.
Correo electrónico: Diego_smc77@hotmail.com

Artículo recibido: Agosto 21, 2013.
Artículo aceptado: Septiembre 20, 2013.

METHODS: Descriptive study based on clinical experience in a sample of 36 patients with Parkinson's disease attending the Neurology Clinic of the University Hospital of Maracaibo, Venezuela, during the period January to June 2010, divided into two groups, the first consisting of 18 patients treated with rivastigmine in patches of 10 cm² for 24 weeks, and the second, 18 patients who were given a vitamin tablet. They were administered the MMSE or Folstein Scale (MMSE) before and after the procedure.

RESULTS: The distribution in terms of age, sex, duration of disease, MMSE score (MM) and the UPDRS-III were statistically similar. Initially the MM was less than 24 points, indicating moderate or severe cognitive impairment in patients evaluated in both groups. It was noted that mean age, the duration of disease and UPDRS-III total score were statistically similar in the 2 groups of patients at study in patients treated with rivastigmine. When comparing the results of the MMSE at the end of the study, patients treated with rivastigmine showed higher mean score orientation, concentration and calculation and memory, with statistically significant differences ($p < 0.01$, $p < 0.01$ and $p < 0.0004$).

CONCLUSION: That transdermal rivastigmine is a useful alternative in the management of cognitive disorders of patients with Parkinson's disease. Because this is a descriptive study, these results should be interpreted with caution.

Key words: Cognitive disorders, Parkinson's disease, rivastigmine.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por trastornos motores, pero que cursa además con disautonomía, trastornos del sueño y alteraciones cognitivas.¹⁻⁵ Estos trastornos pueden presentarse en grado variable. En algunos pacientes se han reportado trastornos cognitivos específicos mientras que en otros la presencia de un deterioro más generalizado reporta un cuadro demencial. Por tanto, la demencia o el deterioro irreversible de las funciones intelectuales, incluyendo memoria, cognición y percepción, se observan en aproximadamente 30% de los pacientes con EP.^{5,6}

Por otro lado, las bases fisiopatológicas de la demencia en EP son controvertidas. Diversas líneas de evidencia sugieren que las deficiencias dopamínergicas contribuyen al deterioro intelectual, sin embargo, en algunos casos se encuentra que la pérdida dopamínérgica se acompaña de deficiencias colinérgicas y de otros neurotransmisores, lo que refleja anormalidades neuroquímicas que explican los trastornos intelectuales.^{7,8}

Varios estudios demuestran la importancia de las alteraciones cognitivas en los pacientes con EP. Cassinelli, *et al.* (2004), expresaron la relación que existe entre los síntomas motores y deterioro cognitivo asociado a EP, en una muestra de 50 pacientes a quienes se evaluó su función mental y motora. Los resultados demostraron una clara disminución de las funciones cognitivas paralelas con los síntomas motores, concluyendo que los pacientes presentaban un deterioro motor y cognitivo en el cual cada variable parece tener alta codependencia.⁹

La evidencia actual sugiere que el rendimiento cognitivo en pacientes con EP disminuye progresivamente con la edad, aunque el declinar de estas funciones es mayor que en sujetos sin la enfermedad.^{10,11} De igual forma, se ha señalado que esta entidad es multifactorial e involucra un proceso neurodegenerativo a múltiples poblaciones de neuronas colinérgicas de regiones corticales y subcorticales, cuya magnitud se correlacionaría con la gravedad de síntomas cognitivos.

Son dos las enzimas que degradan la acetilcolina en el cerebro humano: la acetilcolinesterasa (ACE) y la butirilcolinesterasa (BCE). Existen evidencias de que la actividad de la ACE decrece con la pérdida de neuronas corticales, lo que produce incremento de la BCE, por lo que un inhibidor de la ACE y BCE es ventajoso para el tratamiento y prevención de los síntomas cognitivos.¹²

Existen diferentes fármacos utilizados para tratar el déficit cognitivo de entidades neurodegenerativas, con la enfermedad de Alzheimer como el paradigma clásico.¹³ Entre estos fármacos se encuentra la rivastigmina, un colinérgico inhibidor de la acetilcolinesterasa que aumenta las concentraciones del neurotransmisor acetilcolina en diversas regiones cerebrales.¹⁴⁻¹⁶ La rivastigmina se encuentra en el grupo de los "carbamatos anticolinérgicos", con una relación química cercana con la neostigmina. La principal diferencia de la rivastigmina es que es una amina terciaria y no una sal de amonio como las otras. Si bien se la conoce como un inhibidor reversible de la colinesterasa, se utiliza mucho más el término pseudo reversible, ya que sus efectos se mantiene mucho más tiempo que lo que se mantiene el medicamento en plasma.¹⁴

McKeith, *et al.* (2000) realizaron un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en 14 pacientes con EP y deterioro cognitivo. Se utilizó la escala mini-mental state examination (MMSE) de Folstein, la escala subjetiva de deterioro basada en información del cuidador (CIBIC+) y la evaluación motora mediante subescala motora de UPDRS (del inglés: Unified Parkinson's Disease Rating Scale), el periodo de seguimiento alcanzó las diez semanas. Se obtuvo mejoría de 2.1 puntos en MMSE en el grupo estudio, *versus* 0.3 puntos en el grupo placebo, mientras el puntaje en escala CIBIC+ fue de 3.3 en grupo tratado contra 4.1 puntos en grupo placebo, no hubo deterioro motor según escala UPDRS. En cuanto a los efectos adversos de la rivastigmina en estos pacientes los más frecuentes fueron náuseas, vómitos y temblor.¹⁷

De igual forma, Wesnes, *et al.* (2005), en un estudio doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo en 487 pacientes con demencia asociada a la enfermedad de Parkinson, eva-

luaron la atención en el sistema cognitivo, antes y 24 semanas después del uso de la rivastigmina, observando importantes beneficios en todos los aspectos de la atención: atención sostenida, atención centrada, consistencia de la respuesta y velocidad de procesamiento.¹⁸

Wesnes, *et al.* realizaron en 2007 un estudio aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, esta vez para estudiar los efectos de la rivastigmina en la demencia asociada con la enfermedad de Parkinson y función cognitiva y en la cual concluye que la rivastigmina mejoró significativamente dicha función, las quejas neuropsiquiátricas y las actividades de la vida diaria.¹⁹ Asimismo, Oertel, *et al.*, (2008) en un estudio aleatorio doble ciego, controlado con placebo en 541 (362 asignados al azar a la rivastigmina, 179 con placebo) pacientes con enfermedad de Parkinson y trastornos cognitivos demostraron mejoría clínica en los síntomas de la demencia, incluyendo la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria.²⁰

Teniendo en cuenta tal información y la ausencia de estudios nacionales y regionales sobre este contexto, se realizó la presente investigación para determinar la efectividad del uso de la rivastigmina en los trastornos cognitivos en pacientes con enfermedad de Parkinson.

MÉTODOS

Éste es un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal, basado en la experiencia clínica del manejo de pacientes con EP que asisten a consulta especializada de movimientos anormales del Servicio de Neurología del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo, durante el periodo enero a junio de 2010. La selección de la muestra se realizó mediante muestreo no probabilístico; quedó representada por los pacientes con EP que presentaron trastornos cognoscitivos. Fueron incluidos los pacientes masculinos o femeninos con edades igual o mayor de 55 años con enfermedad de Parkinson, excluyendo pacientes con otros diagnósticos neurológicos, trastornos psiquiátricos e historia de consumo de drogas o alcohol.

Se distribuyó la muestra de 36 pacientes con enfermedad de Parkinson en dos grupos. Un número de 18 pacientes fueron tratados con rivastigmina en parches transdérmicos 10 cm² durante un periodo de 24 semanas, mientras que a 18 pacientes se les administró una tableta diaria por vía oral de componente multivitamínico, con el fin de establecer comparaciones en la mejoría de las funciones cognitivas con ausencia de la rivastigmina. Se solicitó su consentimiento informado para participar en el estudio.

Se realizó evaluación clínica neurológica consistente en historia clínica conformada por anamnesis y examen físico minucioso con énfasis en la esfera neurológica, posteriormente se aplicó la escala UPDRS-III. Para el estudio del estado cognitivo se aplicó el MMSE. Es importante mencionar que los médicos que ejecutaron la debida evaluación neuropsicológica no tenían conocimiento de la información clínica previa de los pacientes, es decir, no sabían los que pertenecían al grupo de la rivastigmina y grupo comparativo.

El diagnóstico de EP se realizó según los criterios clínicos propuestos por la *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*:

1. Presencia de síndrome parkinsoniano: bradicinesia asociada a rigidez o temblor de reposo o inestabilidad postural.
2. Cumplimiento de criterios de exclusión para la EP: historia de ictus repetidos con progresión escalonada, historia de traumatismo craneal repetido, historia de encefalitis o crisis oculógiras, tratamiento neuroléptico o con depleción de monoaminas, más de un familiar afectado remisión sostenida, manifestaciones estrictamente unilaterales después de tres años, parálisis supranuclear de la mirada, signos cerebelosos, alteración autonómica precoz y grave, demencia grave precoz, signo de Babinski, tumor cerebral o hidrocefalia, respuesta negativa a dosis altas de levodopa (excluida la malabsorción) y exposición a mptp u otra neurotoxina.
3. Criterios adicionales de apoyo: inicio unilateral, temblor de reposo, afectación progresiva, asimetría persistente, respuesta excelente a la levodopa (70-100%), corea grave inducida por la levodopa, respuesta a la levodopa durante al menos cinco años y curso clínico de diez años o más.

Para la recolección de datos se diseñó un instrumento tipo encuesta validado por tres expertos, quedando estructurado de la siguiente manera: edad actual, sexo, edad de inicio y tiempo de evolución de la enfermedad, tratamiento recibido, resultados del UPDRS-III y del MMSE registrados al inicio y seis meses de tratamiento.

La interpretación de la información permitió reflejar cifras absolutas, porcentajes, medias aritméticas y desviación estándar, presentada en tablas mediante el programa estadístico SPSS versión 17.0. Para estimar las diferencias entre los grupos se utilizó χ^2 (en el caso de variables nominales) y t de Student para muestras independientes (en el caso de las variables numéricas), se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

La investigación fue sometida a evaluación por la Comisión de Ética del centro hospitalario, quienes calibraron su apego a las declaraciones mundiales de la experimentación en animales y seres humanos, entre ellas la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Para determinar la efectividad de la rivastigmina en el tratamiento de los trastornos cognitivos se estudiaron 36 pacientes, quienes fueron incluidos en estudio de 24 semanas de eduración, de los cuales 18 fueron aleatorizados a rivastigmina (parches de 10 cm por 24 horas) y 18 pacientes conformaron el grupo comparativo. Las características de la muestra se presentan en la *tabla 1*, donde se observa que entre ambos grupos la distribución por edad, tiempo de evolución de enfermedad, puntuación en MMSE y el UPDRS-III fue estadísticamente similar.

En la *tabla 2* se presenta la relación de la evaluación del MMSE entre los pacientes tratados con rivastigmina y los que

Tabla 1. Características de la muestra.

	Grupos de pacientes estudiados		p
	Con rivastigmina n = 18	Comparativo n = 18	
Edad (años)	63 ± 4.2	62 ± 8.5	NS
Tiempo de evolución de la enfermedad (años)	8.6 ± 4.1	7.5 ± 2.5	NS
MMSE (puntos)	20 ± 1.1	20 ± 1.3	NS
UPDRS-III (total)	19 ± 2.3	21 ± 3.3	NS

NS: No significativo.

Tabla 2. Resultados del MMSE en pacientes con EP tratados en rivastigmina y grupo comparador.

Funciones evaluadas	Grupos		p
	Con rivastigmina	Comparativo	
Núm. de casos	18	18	
Orientación (10 puntuación máxima)	5.5 ± 1.0	6.0 ± 1.2	NS
Fijación (3 puntuación máxima)	2.5 ± 0.8	2.8 ± 0.4	NS
Concentración y cálculo (10 puntuación máxima)	4.3 ± 1.7	5.2 ± 2.6	NS
Memoria (3 puntuación máxima)	1.5 ± 0.2	2.0 ± 1.2	NS
Compresión del Lenguaje (9 puntuación máxima)	7.0 ± 1.2	7.8 ± 2.3	NS

NS: No significativo.

Tabla 3. Resultados del MMSE en pacientes con EP al inicio y final del tratamiento con rivastigmina.

Funciones evaluadas MMSE	Al inicio	Grupo con rivastigmina	p
		Al final	
Núm. de casos	18	18	
Orientación (10 puntuación máxima)	5.5 ± 1.0	7.6 ± 2.2	0.0008
Fijación (3 puntuación máxima)	2.5 ± 0.8	2.8 ± 0.5	NS
Concentración y cálculo (10 puntuación máxima)	4.3 ± 1.7	6.8 ± 2.5	0.001
Memoria (3 puntuación máxima)	1.5 ± 0.2	2.5 ± 0.5	0.0001
Compresión del lenguaje (9 puntuación máxima)	7.0 ± 1.2	7.8 ± 1.5	NS
Puntuación total	20 ± 1.2	23 ± 1.3	0.0001

NS: No significativo.

recibieron la tableta vitamínica, en los primeros el promedio en la orientación fue 5.5 ± 1.0 puntos y en los segundos 6.0 ± 1.2 puntos, fijación 2.5 ± 0.8 y 2.8 ± 0.4 puntos, concentración y cálculo 4.3 ± 1.7 y 5.2 ± 2.6 puntos, memoria 1.5 ± 0.2 y 2.0

± 1.2 puntos, compresión del lenguaje 7.0 ± 1.2 y 7.8 ± 2.3 puntos.

En la *tabla 3* se presenta la relación de la evaluación del MMSE al inicio y al final del estudio, entre los pacientes trata-

dos con rivastigmina, evidenciándose que al final del estudio la orientación obtuvo un promedio de 7.6 ± 2.2 puntos, estadísticamente significativo ($p < 0.0008$), asimismo, la evaluación de la concentración y cálculo mostró un promedio 6.8 ± 2.5 puntos ($p < 0.001$) y la memoria un promedio 2.5 ± 0.5 puntos ($p < 0.0001$), la puntuación final fue de 23.0 ± 1.3 puntos ($p < 0.0001$). Al final los cambios en el promedio de la puntuación en la fijación y en la compresión del lenguaje fueron no significativos.

En la *tabla 4* se presenta el resultado de la escala de Folstein al final del estudio, entre los pacientes del grupo rivastigmina y grupo comparativo, evidenciándose que el grupo rivastigmina mostró mayor promedio en la puntuación de la orientación, concentración y cálculo y, memoria, con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.0004$) en comparación con el otro grupo.

DISCUSIÓN

Los neurólogos dedicados al estudio y tratamiento de la EP advierten en los últimos años un mejor control de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los problemas motores que han suscitado múltiples simposios y reuniones y para los que hoy en día existen mejores tratamientos que hace unas décadas, lo que ha dado paso a manifestaciones no motoras como principal fuente de incapacidad en la enfermedad de EP avanzada. Entre ellas, la demencia o deterioro cognitivo es la más grave, por su prevalencia y sus devastadoras consecuencias.^{9,10,20,21}

Varios estudios han encontrado que la mayoría de los pacientes presentan un déficit ejecutivo aislado o en combinación con otras alteraciones cognitivas, como déficit de memoria o de atención selectiva. En general, la alteración de las funciones ejecutivas se señala como la disfunción cognitiva más característica.^{5,6,8} El desarrollo de demencia tiene una repercusión significativa en la evolución natural de la EP y se ha demostrado que se asocia a una progresión más rápida de la discapacidad.²²

En el presente trabajo se evidenció que la edad promedio de los pacientes fue de 63 años para ambos grupos, con un promedio de evolución de la enfermedad de 8.5 para el grupo en el cual se utilizó la rivastigmina y 7.5 para el grupo comparativo, tal como es reportado en la literatura.^{10,23,24} Con respecto al deterioro cognitivo, tal situación se refleja en el estudio donde inicialmente el promedio en la puntuación del MMSE fue inferior de 24 puntos, lo que señala alteración cognitiva grave o moderada en pacientes evaluados de ambos grupos. Igualas características fueron encontradas por Schitt, *et al.* (2010) donde, en un estudio también en 24 semanas, encontraron alteraciones de las funciones ejecutivas antes de iniciar tratamiento.²⁵

Inicialmente también se observó que la edad promedio, el tiempo de evolución de la enfermedad y la puntuación total UPDRS-III fueron estadísticamente similares entre ambos grupos de pacientes, estos datos son relevantes al momento de evaluar los resultados, ya que no hubo ventaja entre los que pudieran influir en los mismos. Se observa además cómo al inicio del estudio los pacientes de ambos grupos presentaron alteraciones importantes en la orientación temporal y espacial, concentración, cálculo y memoria, demostrado por la baja puntuación en MMSE. Igualas datos estadísticos en grupos controles y pacientes con tratamiento con rivastigmina fueron reportados por Poewe, *et al.* (2006) al realizar su estudio de aplicación de rivastigmina en pacientes con demencia asociada a EP.²⁶

Rodríguez, *et al.* (2010) concluyeron que las alteraciones cognitivas en la EP son: atención, funciones ejecutivas, memoria, concentración, lenguaje, apraxia, entre otros.²⁷ En el caso de la observación a las 24 semanas de tratamiento con rivastigmina, los pacientes mostraron mejoría clínicamente significativa en promedio de 3 puntos (MMSE), notándose respuesta favorable en las áreas más afectadas, como la orientación temporal y espacial, concentración, cálculo y memoria, tales efectos también se notaron en el grupo que no recibió el medicamento, lo que es similar a lo hallado en la literatura. Lo anterior es coincidente con lo encontrado por Cummings, *et*

Tabla 4. Resultados del MMSE al final del estudio entre pacientes tratados con rivastigmina y grupo comparador.

Funciones evaluadas MMSE	Con rivastigmina	Grupos	Comparativo	p
N.º de casos	18		18	
Orientación (10 puntuación máxima)	7.6 ± 2.2		6.2 ± 0.9	0.01
Fijación (3 puntuación máxima)	2.8 ± 0.5		2.8 ± 0.4	NS
Concentración y cálculo (10 puntuación máxima)	6.8 ± 2.5		5.4 ± 0.3	0.02
Memoria (3 puntuación máxima)	2.5 ± 0.5		2.0 ± 0.2	0.0004
Compresión del lenguaje (9 puntuación máxima)	7.8 ± 1.5		7.5 ± 2.0	NS

NS: No significativo.

al. (2007), en su estudio reportaron que los pacientes tratados con rivastigmina, mostraron un poder de atención superior al de aquellos que recibieron placebo, así como mejorías en su calidad de vida. A su vez observaron que rivastigmina mejoró la capacidad de escritura en 30% de los casos.²⁸

De igual manera, en un estudio aleatorio doble ciego, controlado con placebo en 541 (362 asignados al azar a la rivastigmina, 179 con placebo) pacientes con enfermedad de Parkinson y trastornos cognitivos, demostraron mejoría clínica en los síntomas de la demencia, incluyendo la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria.²⁰ Mientras que Chitnis, et al. (2009) reportaron que los pacientes tratados con este fármaco obtuvieron mejoría de 2.1 puntos en MMSE en el grupo de estudio versus 0.3 puntos en el placebo.²⁹

Siguiendo en la misma línea, autores como Almaraz, et al. (2009), diseñaron un ensayo controlado aleatorizado (n = 541), mostrando que en comparación con el placebo, la rivastigmina mejoró (media, 8,6 mg/d) significativamente las puntuaciones en escalas cognitiva.³⁰ Otro hallazgo interesante, compatible por lo planteado por Kulisevsky (2013) es que ninguno de los pacientes tratados con rivastigmina (parche) presentaron efectos adversos, sin embargo, estudios reportan efectos secundarios colinérgicos, concluyendo que la severidad es menor que los beneficios clínicos de la rivastigmina en los pacientes con EP y trastornos cognitivos.³¹

Recientemente, Darreh, et al. (2010) concluyeron que los principales eventos adversos reportados con el tratamiento con rivastigmina son de naturaleza gastrointestinal. Sin embargo, el parche transdérmico reduce estos efectos secundarios, lo que permite a más pacientes acceder a mayores dosis terapéuticas; situación demostrada en la presente investigación.^{15,32}

En relación con el perfil de seguridad de la rivastigmina, en general es favorable y la tolerabilidad ofrecida por el parche sugiere que la administración transdérmica puede ser la mejor manera de administrar este fármaco en pacientes con EP y trastornos cognitivos. En concordancia con Moustafa (2013), la terapia para demencia asociada a EP es eficaz, segura y tolerable y presenta pocos efectos adversos cuando su uso es vía transdérmica, mejorando las funciones cognitivas en los pacientes durante las 24 semanas de tratamiento sin alterar sus síntomas motores.

En consecuencia, es necesario estudiar una muestra con mayor número de casos, a fin de observar cambios en las tendencias observadas y precisar mejor los valores significativos encontrados; asimismo, es recomendable extender el periodo de tiempo del trabajo para ampliar los resultados de esta investigación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que no existe conflicto de interés alguno.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran la ausencia de fuentes de financiamiento para el desarrollo de este trabajo de investigación.

REFERENCIAS

- Ostrosky F. Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2000; 30: 788-96.
- Iranzo A. Parkinson disease and sleep: sleep-wake changes in the premotor stage of Parkinson disease; impaired olfaction and other prodromal features. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 373-85.
- Kulisevsky J, Luquin M, Arbelo J, Burguera J, Carrillo F, Castro A, et al. Advanced Parkinson's disease: Clinical characteristics and treatment. Part II. *Neurologia* 2013; 20: 118-7.
- Pascual A, Press D. Trastornos cognitivos y comportamentales en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 1999; 29: 15-27.
- Moustafa A, Krishna R, Eissa A, Hewedi D. Factors underlying probabilistic and deterministic stimulus-response learning performance in medicated and unmedicated patients with Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2013; 27: 498-510.
- Fernández R, Pagonabarraga J, Martínez S, Pascual B, Campolongo A, Kulisevsky J. Parkinson's disease-cognitive rating scale: Psychometrics for mild cognitive impairment. *Mov Disord* 2013; 19: 1002-8.
- Cummings J. Depression and Parkinson's disease: A review. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 443-54.
- Kulkantakorn K, Tanyakitpisal P, Towanabut S, Dejthevaporn C, Rangseekajee P, Pongpakdee S, et al. Rivastigmine patch for treatment of Alzheimer's disease in clinical practice in Thailand. *Psychogeriatrics* 2013; 13: 1-8.
- Cassinelli D, Santibáñez R. Relación entre manifestaciones motoras y deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. *Rev ecuat neurol* 2004; 13: 123-9.
- Sánchez J, Sayago A. Variables asociadas al deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2001; 32: 107-111.
- Errea J, Ara B. Deterioro cognoscitivo en la enfermedad de Parkinson: factores de riesgo asociado. *Rev Neurol* 1999; 28: 439-443.
- Alonso E, Esteban E, Trujillo C, Lara G, Roussó T, Cordero A. Alteraciones específicas de la atención en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2003; 36: 1015-8.
- Agüera L, Ramos M, Gobart A. Estudio comparativo de la efectividad y tolerabilidad de un procedimiento de escalado lento de dosis de rivastigmina en pacientes con demencia tipo Alzheimer leve o moderada: estudio SCALEX. *Rev Neurol* 2008; 46: 517-24.
- Farlow M. Update on Rivastigmine. *Neurologist* 2003; 9: 230-4.
- Blesa R, Boada M, Martínez C, Gil D, Almagro D, Gobart A. Evaluación de la conveniencia del cambio de vía de administración de rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Neurol* 2011; 26: 145-51.
- Siddiqui M, Waqstaff A. Rivastigmine: in Parkinson's disease dementia CNC Drugs 2006; 20: 739-47.
- McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: A randomised, double-blind placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031-6.

18. Wesnes K, McKeith I, Edgar C, Emre M, Lane R. Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 1654-6.
19. Wesnes K. Rivastigmine tartrate with a focus on dementia associated with Parkinson's disease. *Drugs Today* 2007; 43: 349-59.
20. Kordower J, Olanow C, Dodia H, Chu Y, Beach T, Adler C, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain* 2013; 136: 2419-31.
21. Grinberg L, Rub U, Alho A, Heisen H. Braistem pathology and non-motor symptoms in PD. *J Neurol SCI* 2010; 15: 81-8.
22. Emre M. Treatment of Dementia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism Real Dosird* 2007; 13: S457-61.
23. Aarsland D, Kurt M. The Epidemiology of Dementia associated with Parkinson disease *J Neurol Sci* 2010; 15: 18-22.
24. Micheli F. Enfermedad de Parkinson. En: Micheli F, Nogués MA, Asconapé J, Fernández M, Biller J (eds.). *Tratado de Neurología Clínica*. 1ra Ed. Panamericana; 2002, p. 501-30.
25. Schmitt F, Farlow M, Meng X, Tekin J. Efficacy of Rivastigmine on executive function in patients with Parkinson's disease dementia. *CNC Neurosci Ther* 2010; 16: 330-6.
26. Poewe W, Wlters E, Emre M, Onofri M, Hsu C, Tekin S, et al. Express Investigators. *Mov Disord* 2006; 21: 456-61.
27. Rodríguez I, Cabo I, Bellas P, Sebriant E. Trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson, *Rev Neurol* 2010; 50: 533-9.
28. Cummings J, Winblad B. Un parche de rivastigmina para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y la demencia con enfermedad de Parkinson. *Expertos Neurother Rev* 2007; 7: 1457-63.
29. Chitnis S, J Rao. Rivastigmina en la demencia de la enfermedad de Parkinson. *Drogas Metab Toxicol* 2009; 5: 941-55.
30. Almaraz C, Conductor B, Woodruff K, Caselli B, Demaerschalk A, Caviedes D. La eficacia de rivastigmina para los síntomas cognitivos en la enfermedad de Parkinson con demencia. *Neurologist* 2009; 15: 234-7.
31. Moretti R, Torre P, Volotti C, Antonello RM, Pizzolato G. Rivastigmine and Parkinson dementia complex. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 817-29.
32. Darreh S, Jelic V. La seguridad y tolerabilidad del tratamiento con rivastigmina transdérmica y oral en la enfermedad de Alzheimer y la demencia con enfermedad de Parkinson. *Expert Opinon Drug Safety* 2010; 9: 167-76.