



Revista Internacional de
Acupuntura

www.elsevier.es/acu



Original

Estudio comparativo de la eficacia de la terapia habitual para la enfermedad de Parkinson más acupuntura auricular permanente frente a la terapia habitual sin acupuntura



Ulrich Werth y Alfredo Muñoz Gaona*

Centro de Medicina Neuro-Regenerativa, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de agosto de 2017

Aceptado el 26 de marzo de 2018

On-line el 14 de abril de 2018

Palabras clave:

Enfermedad de Parkinson

Acupuntura auricular

R E S U M E N

Objetivo: En esta investigación clínica se pondrá a prueba la eficacia del tratamiento de rutina en la enfermedad de Parkinson (EP) junto con la acupuntura auricular permanente frente al tratamiento de rutina sin acupuntura. El trabajo tiene como objetivo principal comparar la eficacia a 12 meses del tratamiento farmacológico más acupuntura con agujas permanentes frente al tratamiento farmacológico sin acupuntura, mediante las puntuaciones obtenidas en una Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).

Material y métodos: La población de la investigación clínica está constituida por pacientes en tratamiento farmacológico para la EP. ¿De dónde se extrajo la muestra? Los participantes de la investigación son pacientes diagnosticados de EP que se encuentran bajo tratamiento farmacológico. Los puntos de inserción de las agujas son individualizados. Se implantan entre 100 y 120 agujas, tantas como los síntomas lo requieran. Los pacientes que reciben el proceso de no acupuntura tendrán un procedimiento idéntico, con el mismo número de agujas, pero sin que ninguna aguja penetre permanentemente en las orejas.

Resultados: Debido al reducido número de la muestra (N = 32), no ha sido posible realizar el análisis estadístico pertinente para evaluar cuán significativas son las diferencias que se presentan entre ambos grupos. En su lugar, se realiza un análisis descriptivo de las variables. Dichos resultados indicaron que las agujas Forever Needle confieren una mayor estabilidad al tratamiento farmacológico de la EP y presentan una mejora respecto a las complicaciones en el tratamiento y menos modificaciones en el tratamiento (reducciones, aumentos, inclusión de nuevos fármacos).

Conclusiones: Se concluye que en esta investigación no queda establecida la eficacia de las agujas permanentes (Forever Needle) en comparación con la eficacia obtenida en el grupo sin implantación permanente.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alfredo@weracu.org (A. Muñoz Gaona).

<https://doi.org/10.1016/j.acu.2018.03.002>

1887-8369/© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Comparative study of the efficacy of the usual therapy for Parkinson's disease plus auricular acupuncture and the usual therapy without acupuncture

A B S T R A C T

Keywords:

Parkinson's disease
Auricular acupuncture

A clinical study is performed to compare the efficacy of the routine treatment in Parkinson's disease (PD) plus permanent auricular acupuncture versus routine treatment without acupuncture. The main aim of the study is to compare the efficacy at 12 months of pharmacological treatment plus acupuncture with permanent needles versus pharmacological treatment with no acupuncture, using the scores obtained on a unified Parkinson's disease rating scale and pharmacological treatment. The study population consisted of patients diagnosed with Parkinson's disease and on pharmacological treatment. The insertion of the needle points were individualised, with between 100 and 120 needles being inserted, or as many as the symptoms required. The patients that received the non-acupuncture process would have an identical procedure, with the same number of needles but with none of the needles permanently inserted in the ears. Due to the reduced sample number (n=32), it was not possible to perform the appropriate statistical analysis to evaluate any significant differences between the two groups, with a descriptive analysis of the variables being performed instead. The results indicated that permanent needles (*Forever Needles*), leads to a greater stability of the pharmacological treatment for PD, and showed an improvement as regards the complications in the treatment (reductions, increases, inclusion of new drugs). On the other hand, it is concluded that the efficacy of the *Forever Needles*, compared to those of the group without permanent insertion for the treatment of PD, could not be established in this study.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo crónico que lleva a una incapacidad progresiva, como consecuencia de la destrucción de las neuronas de la sustancia negra encargadas de la producción de dopamina¹⁻³. Las causas todavía se desconocen, aunque se sospecha que la EP tiene una etiología multifactorial de naturaleza tanto genética como ambiental⁴.

La EP es la segunda causa más común de síndrome neurodegenerativo en Europa y afecta a más de 1 de cada 1.000 habitantes. Suele ser más común en aquellos que han sobrepasado los 60 años, pero también puede diagnosticarse en la cuarentena⁵. Concretamente, en España la prevalencia estimada para mayores de 65 años es de 1,26 a 1,5%⁶⁻⁹.

Sintomatología

Las técnicas complementarias en el estudio de la EP —como la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) con DaTSCAN® y la gammagrafía cardíaca— han ayudado en el diagnóstico etiológico de la EP¹⁰. No obstante, la anamnesis sigue siendo la principal fuente de información para conseguir un diagnóstico preciso⁵.

La EP se caracteriza por la lenta aparición (de modo asimétrico) de 4 elementos principales^{4,5}: temblor en reposo,

rigidez (o hipertonia parkinsoniana), bradicinesia y alteración de reflejos posturales.

Tratamiento habitual

Las principales opciones de tratamiento de la EP son farmacológicas y quirúrgicas¹¹. La levodopa se ha utilizado con éxito desde su descubrimiento como sustituto de la dopamina y todavía es el fármaco de preferencia. Ha demostrado reducir la discapacidad motora, aunque presenta problemas a largo plazo; especialmente en relación con la respuesta motora, la aparición de discinesias y una aparente neurotoxicidad¹².

Las dosis orales de levodopa provocan una estimulación discontinua de los receptores dopaminérgicos en el estado de depleción de dopamina que se produce en la EP, a diferencia de lo que se produce en condiciones fisiológicas, donde hay una concentración estable de dopamina en el estriado. Las fluctuaciones motoras incluyen 2 fenómenos: a) "on-off", y b) períodos normales que se alternan bruscamente con períodos de acinesia (pérdida de movimiento). Hay que tener en cuenta la aparición de efectos secundarios parkinsonianos no motores que influyen en la calidad de vida de los pacientes y en su entorno familiar. Entre ellos se encuentran los siguientes: movimientos involuntarios; cambios en la lucidez mental; alteraciones del comportamiento o del estado anímico; comportamiento delirante; mareos; alucinaciones; pérdida de las funciones mentales; náuseas y vómitos, y confusión o desorientación graves.

En cuanto a las opciones de tratamiento, una reciente revisión de 61 ensayos clínicos informó de que las que presentaron

una mayor eficacia en la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud eran el tratamiento farmacológico con rasagilina y la intervención quirúrgica, bien mediante palidotomía bilateral o bien mediante la estimulación cerebral profunda (DBS, del inglés *deep brain stimulation*)¹³. Complementariamente, los agonistas dopaminérgicos más modernos se mostraron eficaces a la hora de mejorar la calidad de vida en diversos escenarios con respecto a la EP con fluctuaciones motoras¹⁴. Hasta un 90% de los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad indicó una mejora subjetiva de su calidad de vida valorada a través de un único ítem¹⁵.

Otras terapias

La diversidad de síntomas asociados a la EP y a su abordaje afectan tanto a la funcionalidad como a las expectativas del individuo acerca de su bienestar físico, social y mental: todos ellos aspectos fundamentales de la calidad de vida relacionada con la salud. Por lo tanto, en consonancia con el desarrollo del nuevo modelo biopsicosocial de la medicina, la valoración de estos aspectos tan trascendentes para la vida del paciente se ha ido incorporando progresivamente a la práctica clínica y a la investigación¹¹.

En ausencia de un tratamiento curativo, el objetivo de la intervención terapéutica en la EP es el alivio de los síntomas y la neutralización de sus efectos sobre la calidad de vida relacionada con la salud. En este contexto, las terapias complementarias han ganado aceptación y popularidad en la última década tanto entre los pacientes como entre los clínicos¹⁶⁻¹⁸. Así, se estima que en la actualidad forman parte de los cuidados médicos de más de 100 millones de europeos¹⁹, siendo la acupuntura una de las 3 formas más populares de terapia alternativa^{20,21}.

Siguiendo esta tendencia, recientemente se ha publicado una revisión sobre la mejora de los síntomas y la calidad de vida cuando se practica la musicoterapia, la hidroterapia, la acupuntura o el ejercicio físico con programas de rehabilitación, fisioterapia, terapia neuromuscular y taichí y *Qigong*²¹. En cuanto a la acupuntura, 2 estudios abiertos (sin grupo control) describieron mejoría en la puntuación total del cuestionario de calidad de vida PDQ-39 (39-Item Parkinson's Disease Questionnaire) y de las dimensiones de sueño y descanso del perfil de impacto de la enfermedad (SIP, del inglés *Sickness Impact Profile*)^{22,23}. En contraste, un estudio doble ciego no encontró diferencias significativas entre la acupuntura y el procedimiento control en relación con la función motora, o en las actividades de la vida diaria —Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale [UPDRS]) y PDQ-39—; lo que podría explicarse por la escasez de la muestra o, según apuntan los autores, debido a la falta de eficacia de los puntos de acupuntura seleccionados²⁰. El metaanálisis de 2 ensayos clínicos aleatorizados que compararon acupuntura más tratamiento farmacológico frente a solo el tratamiento farmacológico, y el metaanálisis de 2 ensayos que testaron acupuntura frente a no-tratamiento, sugirieron un efecto positivo de la acupuntura respecto a los síntomas de EP, aunque los autores concluyeron que se necesitan ensayos más restrictivos y con un mayor número de pacientes para extraer conclusiones firmes²⁴.

La acupuntura como terapia para la enfermedad de Parkinson

Desde hace años se ha venido postulando que la inserción de agujas provoca la liberación de endorfinas y que promueve el flujo sanguíneo local²⁵. Recientemente se ha confirmado mediante técnicas de imagen (SPECT y PET) que en pacientes que reciben levodopa y acupuntura se detecta, por un lado, un incremento del flujo sanguíneo regional en los ganglios basales, el cerebelo y los lóbulos frontal y occipital del hemisferio más afectado y, por otro, un incremento del metabolismo de la glucosa en el tálamo, el cerebelo, y los lóbulos parietal, occipital y temporal; a diferencia de lo que ocurre en los pacientes tratados solo con levodopa^{26,27}.

Paralelamente, experimentos en animales han permitido detectar un incremento de distintos agentes neuroprotectores, tales como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés *brain-derived neurotrophic factor*), el factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF, el inglés *glial derived neurotrophic factor*) y la ciclofilina. Además, la terapia con acupuntura disminuye el número de procesos de muerte celular y atenúa el proceso de estrés oxidativo sobre las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra^{28,29}.

La acupuntura de implantes auriculares permanentes

La acupuntura de implantes auriculares permanentes se distingue de otras formas de acupuntura en que se sustenta en la estimulación periférica del cerebro (PBS, del inglés *peripheral brain stimulation*): una técnica cuyas variantes se han aplicado en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas durante más de 10 años y que no implica cirugía ni tiene efectos secundarios graves³⁰.

Desarrollada a partir de la acupuntura auricular, la acupuntura de implantes auriculares permanentes consiste en la implantación bajo la piel de la oreja de agujas de titanio de 2 mm; lo que permite la estimulación continuada de los puntos de acupuntura seleccionados. Como el titanio no reacciona con el tejido adyacente, las agujas se insertan de forma permanente evitando además el riesgo de infección que supone la repetición de las sesiones. Hasta el momento se estima que desde el año 2002 se ha tratado con este procedimiento a unos 2.300 pacientes con EP en España, Alemania y Suiza.

El Dr. Werth centra su terapia en los que cree que actúan sobre la sustancia negra mediante factores neurohumorales, los cuales habrían sido previamente estimulados por los receptores subcutáneos de la oreja.

A la espera de una investigación en profundidad del mecanismo de la PBS, una de las hipótesis que se baraja actualmente es que la estimulación neuronal permanente de esta región del cerebro actúa sobre las neuronas dopaminérgicas (o al menos suple de alguna manera su función) quizá mediante la relocalización de células madre desde otras partes del cerebro hasta dicha zona del núcleo basal, donde se transformarían en células productoras de dopamina³¹.

En imágenes tomadas mediante SPECT con DatSCAN® se ha detectado la activación de la zona de la sustancia negra después de su aplicación, lo que sugiere que la estimulación mediante acupuntura auricular permanente permitirá

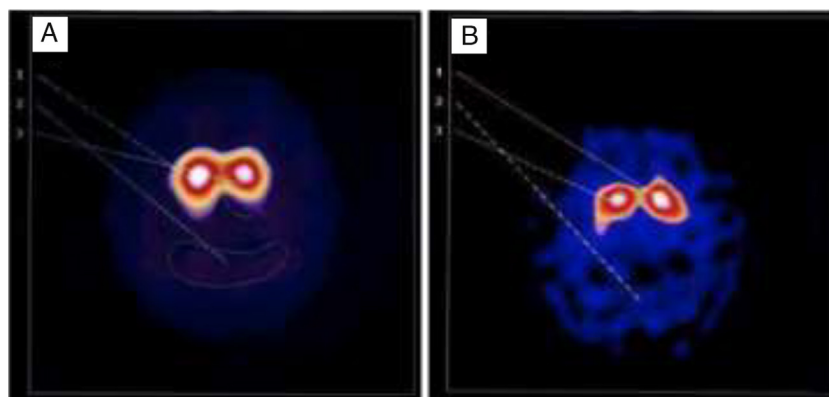


Figura 1 – Imágenes del cerebro de un paciente modelo tomadas mediante SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único) con DaTSCAN® en las que se observan la activación de los receptores dopaminérgicos del cuerpo estriado (una región subcortical de los ganglios basales) antes (A) y después (B) de la terapia con acupuntura auricular permanente. A: se observa que el putamen es completamente inexistente (falta la característica forma de mariposa); tomada en diciembre 2006. B: la parte izquierda del putamen ya es totalmente normal y la parte derecha está alcanzando la normalidad; tomada en julio 2007.

restablecer un cierto equilibrio en el circuito neuronal de los ganglios basales (fig. 1).

En consecuencia, muchos de los pacientes pueden reducir la dosis de fármacos para la enfermedad en el curso de unos meses, como ha demostrado un análisis de coste-efectividad de la terapia³². Para este estudio retrospectivo, 214 pacientes completaron una encuesta sobre la gravedad de los síntomas, las variables demográficas, la duración de la enfermedad y la toma diaria de medicación para tratar los síntomas de la EP. Este estudio de coste-eficacia confirmaba los datos sobre la eficacia de la terapia de acupuntura auricular permanente obtenidos en un estudio anterior, sin grupo control, que se desarrolló bajo la supervisión de la profesora Henneber, especialista en terapias psiquiátricas y coordinadora y responsable del Área de Parkinson de la Clínica de Especialidades de Bad Nauheim en Alemania (comunicación personal). Para comprobar la eficacia de la terapia de acupuntura auricular permanente se recogieron las puntuaciones de la UPDRS y del PDQ-39 de 20 pacientes durante 12 semanas posteriores a la inserción de las agujas. En cuanto a los resultados del PDQ-39, estos demostraron una mejora en la percepción de calidad de vida por parte de los pacientes que resultó estadísticamente significativa a 4, 10 y 12 semanas ($p < 0,05$; test de Wilcoxon).

De manera similar, un estudio realizado por el profesor Teschmar, del Instituto de Medicina Deportiva de la Universidad de Leipzig, mostró mejoras discretas en el grupo tratado con implantes auriculares respecto a un grupo control³³. Para este ensayo, pacientes en tratamiento farmacológico se asignaron aleatoriamente a 2 grupos (30 en cada uno). Se examinó semanalmente a todos los participantes mediante la UPDRS, el test de motricidad de Schoppe y el cuestionario de calidad de vida PDQ-39.

En conclusión, las evidencias preliminares obtenidas hasta ahora en 3 ensayos independientes (así como la propia experiencia clínica del Dr. Werth) apuntan a que el tratamiento habitual —junto con la utilización de implantes permanentes

de titanio— podría suponer una mejora a nivel funcional y de calidad de vida de los pacientes con EP y podría reforzar la eficacia del tratamiento habitual.

Diseño y justificación de la investigación clínica

Antecedentes

En la bibliografía se describen numerosos problemas metodológicos a la hora de plantear ensayos aleatorizados con control-placebo en medicina complementaria y alternativa. Estos problemas se consideran inherentes a los tratamientos y se deben, en gran parte, al desconocimiento sobre los mecanismos biológicos que sustentan muchas de estas terapias³⁴. Por tanto, la falta de un grupo control apropiado es también un desafío importante para los ensayos sobre la eficacia de la acupuntura en el tratamiento de diversas enfermedades^{35,36}.

Por un lado, es posible que, cuando se utiliza en el grupo control la inserción subcutánea de agujas en otros puntos distintos a los específicos para la EP, esta inserción tenga, hasta cierto punto, un efecto placebo. Cristian et al²⁰, tras acometer uno de los pocos ensayos ciegos aleatorizados sobre pacientes con EP, advirtieron de un posible efecto de “no acupuntura” debido a la inserción de agujas y recomendaron incluir un grupo control que no recibiera acupuntura³⁷.

Por otro lado, la acupuntura auricular permanente sigue un procedimiento individualizado con el objetivo de obtener el máximo beneficio para cada paciente. Cuando se intenta estandarizar el método, insertando las agujas siempre en el mismo sitio, se corre el riesgo de perder efectividad en el tratamiento. Además de invalidar el objetivo final de mejora de los pacientes, la pérdida de efectividad tendría como consecuencia la incapacidad de determinar con certeza si la terapia de acupuntura mejora el estado de los pacientes; tal como ocurrió en el mencionado ensayo ciego aleatorizado²⁰.

Diseño de la investigación clínica

Como se ha comentado anteriormente, en los estudios sobre el tratamiento para la EP mediante el uso de agujas permanentes se realizó un seguimiento de entre 4 y 12 semanas. Aunque los análisis han mostrado diferencias significativas en cuanto a la evolución favorable de los pacientes, se cree necesario llevar a cabo una investigación clínica que muestre evidencias de mejoría por más tiempo y describa a qué pacientes se dirige la mejoría. De esta forma, se considera importante conocer cuál es la curva de mejoría en un rango de tiempo superior y con una mayor diversidad de pacientes.

Para ello se distinguen 3 variables que hay que analizar: la evolución de los síntomas después de la terapia de acupuntura auricular permanente; la cantidad de medicación que toman los pacientes y si esta se llega reducir con la terapia, y las curvas de mejoría de los pacientes.

Por lo tanto, en el diseño que se expone se ha preferido incluir un grupo control con agujas Sham (no acupuntura) y, además, teniendo en cuenta que las agujas se insertan de manera permanente, se ha decidido ampliar el tiempo de observación de los pacientes respecto a otros ensayos para intentar así diluir el posible efecto placebo de la terapia.

Un tema que requiere observación detallada en la presente investigación clínica es la cantidad de medicación para la EP que un paciente necesita a lo largo del tratamiento. Esto es importante por 2 razones: la primera es que normalmente la medicación tiene efectos secundarios y provoca efectos no deseados en los pacientes y la segunda es comprobar si el tratamiento ayuda a reducir progresivamente la cantidad de medicación y, por lo tanto, la disminución de la medicación requerida sería un indicador de que la terapia tiene efectos sobre la evolución favorable de la EP del paciente.

Conforme a la legislación española vigente, el plan de investigación clínica y sus enmiendas han de ser evaluadas y aprobadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y por los comités éticos de investigación clínica participantes, el comité ético de investigación clínica que aprobó el plan de investigación clínica y sus enmiendas fue el Comité Ético Autonómico de Estudios Clínicos de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Comunitat Valenciana.

Justificación de la investigación clínica

Son varias las evidencias que demuestran el efecto positivo de la terapia de acupuntura con agujas permanentes a nivel motor y en la mejora de la calidad de vida^{32,33}. Más aún, hasta



Figura 3 – Ampliación (1 #x 100) de una aguja de titanio.

el momento, se ha tratado a más de 2.300 personas siguiendo este procedimiento sin que se hayan observado efectos adversos graves.

En definitiva, la gravedad de la enfermedad y su creciente incidencia en los países desarrollados justifica la búsqueda de otras terapias —complementarias a las ya existentes— para el tratamiento de las personas afectadas por la EP. Así, esta investigación clínica prospectiva se realiza con objeto de investigar la eficacia y la seguridad de la acupuntura auricular permanente en pacientes en tratamiento farmacológico de la EP.

Material y método

Grupo A (grupo de tratamiento)

Las agujas Forever Needle son agujas permanentes para acupuntura auricular, diseñadas para estar en contacto con los tejidos durante un largo plazo (superior a 30 días) y fabricadas por la empresa Sedatelec. Se implantan en el pabellón auricular y son de uso único.

En las figuras 2 y 3 se muestra la aguja (a) compuesta de titanio sin aleaciones de grado 42 (peso: $3,4 \pm 0,1$ mg) que se encuentra en el interior de un inyector de plástico (b) que asegura una colocación fácil y precisa. El inyector está formado por 2 partes: la guía de la aguja de polietileno (c) y el vástago del pistón de acero inoxidable (d) de grado médico 3 AISI 302. El tapón (e) hace la función de sujetar la parte móvil y aplicar fuerza para empujar el vástago del pistón (fig. 4).

Medidas:

- Aguja (a): longitud, 2,2 +0/-0,2 mm; diámetro, 0,8 +0/-0,02 mm.
- Inyector (b): longitud, 32 mm; diámetro, 7 mm.

El extremo del inyector se coloca en el punto del pabellón auricular donde se desea implantar la aguja y se presiona a fondo (fig. 5).

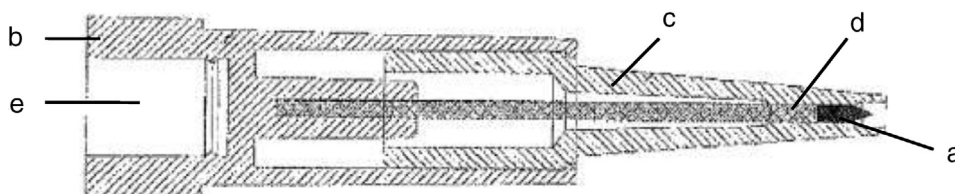


Figura 2 – Diseño del producto. Aguja (a) compuesta de titanio sin aleaciones de grado 42 (peso: $3,4 \pm 0,1$ mg) que se encuentra en el interior de un inyector de plástico (b) que asegura una colocación fácil y precisa. El inyector está formado por 2 partes: la guía de la aguja de polietileno (c) y el vástago del pistón de acero inoxidable (d) de grado médico 3 AISI 302. El tapón (e) hace la función de sujetar la parte móvil y aplicar fuerza para empujar el vástago del pistón.

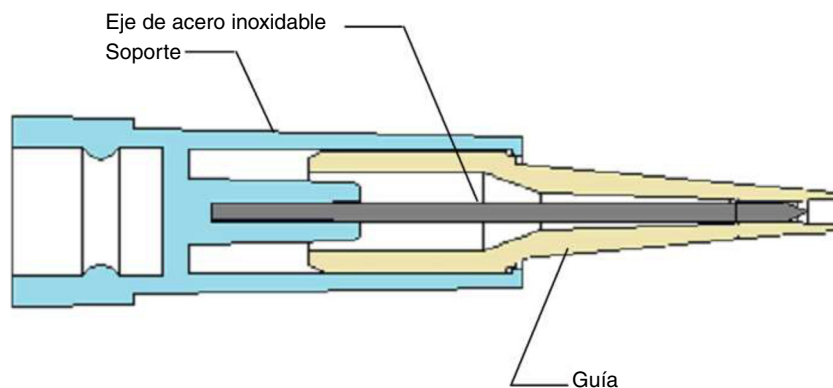


Figura 4 – Diseño de aguja Sham.



Figura 5 – Lugar de aplicación del producto.

Grupo B (grupo control sin acupuntura, con agujas Sham)

El producto Sham está destinado a ser utilizado por médicos que practican la acupuntura auricular en el marco de una investigación clínica específica.

Es un producto de tipo placebo destinado a probar la eficacia de las agujas Forever Needle diseñadas y fabricadas por la empresa Sedatelec.

El producto Sham es un producto invasivo que permanece en contacto con los tejidos durante 1-3 s.

Las agujas de no acupuntura (agujas Sham) son un dispositivo idéntico a las agujas Forever Needle, salvo en los siguientes puntos:

- No contienen aguja implantable de titanio médico de grado 4.
- El vástago del inyector es más largo, de 20,7 mm (+0,00/-0,20 mm), de tal manera que el dispositivo completo en ambas agujas (Sham y Forever Needle) mide lo mismo y, por tanto, es distinguible a simple vista.
- El extremo del vástago finaliza en punta, con una inclinación de 45°.

El producto Sham está compuesto por una guía de polietileno y un botón pulsador (fig. 4) constituido de:

- Un eje de acero inoxidable de grado médico con un extremo acabado en punta fina.
- Un soporte de polietileno.

Los participantes del grupo B recibirán terapia con no acupuntura.

En el caso de los pacientes que reciban el proceso de no acupuntura, el procedimiento será idéntico a los pacientes que sí la reciben. Se aplica el mismo número de agujas Sham (de 100 a 120), pero sin que se implante ninguna aguja en las orejas del paciente, sino que se aplican produciendo microperforaciones en las zonas en las que corresponda en función del padecimiento y de la sintomatología de cada paciente.

El producto Sham es idéntico a las agujas Forever Needle en términos de diseño, proceso y medio de fabricación; de modo que puede unirse a la familia de producto de las agujas Sedatelec. Dichos elementos permiten considerar el proceso de esterilización por radiación gamma a 25 J/kg y es eficaz para los productos Sham.

Resumen del plan de investigación clínica

Objetivos de la investigación clínica

El objetivo principal es comparar la eficacia, a los 12 meses, del tratamiento farmacológico más acupuntura con agujas permanentes frente al tratamiento farmacológico con no acupuntura, mediante su evaluación por la UPDRS.

Diseño de la investigación clínica

Investigación clínica con producto sanitario de carácter prospectivo, unicéntrico, de ámbito nacional y aleatorizado en 2 grupos:

- Grupo A (grupo experimental): formado por pacientes en tratamiento farmacológico de la EP y acupuntura con agujas permanentes.
- Grupo B (grupo control): formado por pacientes en tratamiento farmacológico de la EP y no acupuntura (agujas Sham).

El paciente acudirá a visitas presenciales, durante las que los pacientes serán evaluados por el neurólogo externo (coinvestigador) en su consulta para obtener la puntuación de la UPDRS.

El neurólogo externo enviará las calificaciones de la UPDRS y además desconocerá en todo momento a qué grupo (experimental o control) pertenece cada paciente. Aunque tras un corto intervalo de tiempo las agujas de acupuntura no son detectables a simple vista (solo a través de rayos X o resonancia magnética), todos los pacientes de la investigación clínica deberán cubrir sus orejas en las visitas presenciales al neurólogo externo programadas tras la implantación.

Por otro lado, tanto el investigador principal como el neurólogo externo recogerán la evolución del tratamiento farmacológico que recibe cada paciente en cada visita (tanto presencial como telefónica); lo que permitirá evaluar adecuadamente el estadio de la EP y el estado de salud del paciente.

Tratamiento y asignación de este

El tratamiento realizado con las agujas Forever Needle es lo que el Dr. Werth denomina "estimulación neuroregenerativa". Su objetivo es la estimulación de células normales o enfermas para que produzcan más dopamina, restaurando de este modo la función dopaminérgica estriatal. Los puntos de acupuntura se asignaron en función del malestar del paciente, y la intensidad según los puntos de reflexología del Dr. Nogier.

Tras seleccionar a los pacientes se procederá a su aleatorización al azar.

Los pacientes se asignarán (1:1) al azar a uno de estos 2 grupos:

- Grupo experimental (grupo A): aproximadamente 31 pacientes.
- Grupo control (grupo B): aproximadamente 31 pacientes.

En el caso de los pacientes que reciban el proceso de no acupuntura (grupo B), el procedimiento será idéntico a los pacientes que sí la reciben; con el mismo número de agujas Sham (de 100 a 120), pero sin que se implante ninguna aguja en las orejas del paciente: se aplicarán produciendo microperforaciones en las zonas en las que corresponda en función del padecimiento y de la sintomatología de cada paciente.

Población del estudio para la investigación clínica

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de EP idiopática confirmado por un neurólogo.
- EP sintomática con una duración de entre 1 y 15 años antes de entrar en el estudio.
- Edad de entre 30 y 75 años en el momento del diagnóstico.

Criterios de exclusión:

- Discapacidades motoras importantes (ajenas a la EP).
- Enfermedades psiquiátricas como:

- Depresión clínicamente diagnosticada (se considerará depresión grave tener 30 puntos o más en la escala de Beck), ansiedad generalizada, fobia social, etc.
- Demencia cortical con o sin amnesia, afasia, o cualquier otro síntoma típico de Alzheimer.
- Parkinsonismo (síndromes parkinsonianos), fenómenos aislados, síndrome cerebeloso.

Resultados

La población requerida para encontrar diferencias significativas, considerando un 10% de abandonos, era de 62 pacientes (31 por grupo). Finalmente, el número de pacientes reclutados fue de 47, de los que se aleatorizó a 42. El número de pacientes que finalizó la investigación clínica conforme al plan de investigación clínica fue de 32:

- Sujetos reclutados: 47.
- Sujetos aleatorizados: 42.
- Sujetos que finalizaron el ensayo conforme al plan de investigación clínica: 32.
- Sujetos que se retiran voluntariamente: 10.

El reducido número de pacientes no permitió realizar el análisis estadístico establecido para determinar la significación estadística. En su lugar, se recogen las descriptivas de las variables.

Análisis principal de eficacia

Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson

Proporción de pacientes con reducción $\# > 20\%$ en la UPDRS a los 12 meses (tabla 1).

La proporción de pacientes con reducción $\# > 20\%$ en la UPDRS a los 12 meses fue la misma en ambos grupos: 52,38% (11 de 21 pacientes).

Análisis secundarios de eficacia

Cambio en la Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson total

En el cambio en la UPDRS total es importante resaltar que, dado que la distribución de la variable no es normal, los cálculos no se han podido realizar con medias (tabla 2).

Tabla 1 – Porcentaje de pacientes con reducción $\# > 20\%$ en la Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson a los 12 meses

Grupo	Reducción $\# > 20\%$		Todos N (%)
	No n (%)	Sí n (%)	
Agujas	10 (47,62)	11 (52,38)	21 (100,00)
Agujas Sham	10 (47,62)	11 (52,38)	21 (100,00)
Todos	20 (47,62)	22 (52,38)	42 (100,00)

Tabla 2 – Cambio en la Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson total

Variable	Límite inferior	Diferencia	Límite superior
Cambio UPDRS total	-26,8182	7,69231	42,2222

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Como el intervalo contiene el valor 0, se deduce que no hay diferencias entre grupos ($p < 0,05$).

Cambios en las medicaciones para la enfermedad de Parkinson

Todos los pacientes del grupo de agujas entraron con medicación para la EP y la continuaron hasta el final de la investigación clínica; mientras que en el grupo de agujas Sham, 4 de los pacientes no entraron con medicación (tabla 3).

En el grupo de agujas hay 5 pacientes que reportan 1 medicación desde el principio y la continúan durante toda la investigación clínica, 6 pacientes que reportan 2 medicaciones y 7 que reportan 3 (tabla 3).

En el grupo de agujas Sham, hay 5 pacientes que reportan 1 medicación desde el principio y la continúan durante toda la investigación clínica, 5 pacientes que reportan 2 medicaciones y 4 que reportan 3 desde el principio y la continúan durante toda la investigación clínica (tabla 3).

El porcentaje de pacientes que redujeron (tabla 4) y aumentaron (tabla 5) la medicación en algún punto de la investigación clínica fue mayor en el grupo de agujas Sham frente al grupo de agujas (19,05 frente a 4,76% y 42,86 frente a 28,57%, respectivamente).

Un paciente (4,76%) del grupo de agujas redujo la medicación en algún momento de la investigación clínica, mientras que en el grupo de agujas Sham hubo 4 pacientes (19,05%) con reducción (tabla 4).

En el grupo de agujas hubo 6 pacientes (28,57%) que aumentaron la medicación en algún momento de la investigación clínica. Sin embargo, en el grupo de agujas Sham aumentaron la medicación 9 pacientes (42,86%) (tabla 5).

También fue mayor el porcentaje de pacientes que iniciaron medicación en algún punto de la investigación clínica y la mantuvieron hasta el final del ensayo: grupo de agujas Sham frente a grupo de agujas (15,0% frente a 9,52%).

En el grupo de agujas hubo 1 paciente (4,76%) que inició otra medicación durante la investigación clínica. Sin embargo, en el

Tabla 4 – Número de pacientes que reducen la medicación en algún punto de la investigación clínica

Grupo	Reducción de la medicación		Todos N (%)
	No n (%)	Sí n (%)	
Agujas	20 (95,24)	1 (4,76)	21 (100,00)
Agujas Sham	17 (80,95)	4 (19,05)	21 (100,00)
Todos	37 (88,10)	5 (11,90)	42 (100,00)

Tabla 5 – Número de pacientes que aumentan la medicación en algún punto de la investigación clínica

Grupo	Aumento de la medicación		Todos N (%)
	No n (%)	Sí n (%)	
Agujas	15 (71,43)	6 (28,57)	21 (100,00)
Agujas Sham	12 (57,14)	9 (42,86)	21 (100,00)
Todos	27 (64,29)	15 (35,71)	42 (100,00)

Tabla 6 – Pacientes que inician medicación en algún punto de la investigación clínica y la mantienen hasta el final de la investigación clínica con producto sanitario

Grupo	Inicio de la medicación		Todos N (%)
	No n (%)	Sí n (%)	
Agujas	20 (95,24)	1 (4,76)	21 (100,00)
Agujas Sham	17 (80,95)	4 (19,05)	21 (100,00)
Todos	37 (88,10)	5 (11,90)	42 (100,00)

grupo de agujas Sham iniciaron nueva medicación 4 pacientes (19,05%) (tabla 6).

Discusión y conclusiones globales

Descriptiva de variables durante la investigación clínica

En todos los 42 pacientes aleatorizados, el número total de agujas fue 120 en ambas orejas. Únicamente 2 pacientes perdieron agujas (7 y 8 agujas, respectivamente).

Escala Unificada para la Enfermedad de Parkinson

A la entrada en la investigación clínica, los valores totales fueron similares; con un estado clínico ligeramente peor en el grupo de agujas Sham.

Tabla 3 – Número de pacientes que entran con medicación y la continúan hasta fin de la investigación clínica

Grupo	Pacientes según n.º de medicaciones por paciente					Todos N (%)
	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	5 n (%)	
Agujas*	5 (23,81)	6 (28,57)	7 (33,33)	3 (14,29)	0 (0,00)	21 (100,00)
Agujas Sham	5 (29,41)	5 (29,41)	4 (23,53)	2 (11,76)	1 (5,88)	17 (100,00)
Todos	10 (26,32)	11 (28,95)	11 (28,95)	5 (13,16)	1 (2,63)	38 (100,00)

* En el grupo agujas hay 5 pacientes que reportan 1 medicación desde el principio y la continúan durante toda la investigación clínica y 7 que reportan 3.

En el transcurso de la investigación clínica, el estado mejoró en ambos grupos; aunque la mejora fue superior en el grupo de agujas Sham.

Únicamente en 1 de las 4 subescalas (complicaciones del tratamiento), la mejora fue mayor en el grupo de agujas frente al de agujas Sham.

Conclusiones

Los resultados muestran que en ambos grupos se observó una mejoría, aunque solo en el grupo tratado con implantes permanentes no se ha incrementado la medicación. Los resultados se corresponden con los ensayos anteriores que muestran que el tratamiento con acupuntura permanente ayuda a estabilizar al paciente con EP y evita tanto la progresión de su sintomatología como el aumento de la medicación^{32,33}. Aunque el número de pacientes en la investigación no ha sido suficiente para llevar a cabo un análisis estadístico más completo, se ha observado que, a lo largo del tiempo, el factor del elemento placebo se ha reducido; ya que se puede observar cómo los pacientes mejoran al inicio y con el paso del tiempo recaen³⁴. En otras investigaciones se ha visto cómo la acupuntura ayuda a reducir los síntomas, aunque para mantener sus efectos se requieren visitas complementarias²⁴⁻²⁸. No obstante, con el tratamiento de acupuntura permanente (el cual se realiza en una sola sesión) los resultados son estables. En futuras investigaciones será necesario averiguar durante cuánto tiempo se puede mantener (o incluso reducir) la medicación, y si la estimulación con agujas Sham no ha sido la causa de la mejoría de los pacientes.

#x = símbolo de multiplicación

#> = símbolo mayor o igual

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Anexo. — Otras partes implicadas

• Responsable de la fabricación y distribución de las agujas Forever Needle y de las agujas Sham:

Sedatelec S.A.

ZI de La Mouche, Chemin des Mûriers, 69540 Irigny, Francia

Telf. + 33 472 66 33 22

Fax: +33 478 50 89 03

<http://www.sedatelec.com>

• Responsable de la bioestadística de la investigación clínica y diseño del cuaderno de recogida de datos electrónico:

Mixestat S.L.

Travessera de Gràcia 15, Planta 4.ª, Puerta 1.ª, 08021 Barcelona, España

Telf. +34 609 186 818

<http://www.mixestat.com>

• Organización investigadora contratada:

Lidesecc S.L.

Gran Vía 40, Planta 6.ª, Puerta 4.ª, 28013 Madrid, España

Telf. +34 91 360 48 75

Fax: +34 91 360 48 76

www.lidesecc.com

BIBLIOGRAFÍA

- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181-4.
- Kumar V, Abbas A, Fausto N, Mitchell R. Robbins, Patología Humana. 8.ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2008.
- Piédrola-Gil G. Medicina Preventiva y Salud Pública. 10.ª ed. Barcelona: Salvat-Masson; 2003.
- Kulisevsky J, Aguilar-Barberá M, Calopa-Garriga M, Martí-Domenech MJ, Pascual Sedano BM. Enfermedad de Parkinson. Guía terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología. Barcelona: Sociedad Catalana de Neurología; 1999.
- Ruiz-Martínez J, Arratibel-Echarren I, Gorostidi-Pagola A, Bergareche A, Martí-Massó JF. El temblor: actualidad y controversias. *Rev Neurol*. 2009;48 Supl 1:S37-41.
- Clavería LE, Duarte J, Sevillano MD, Pérez-Sempere A, Cabezas C, Rodríguez F, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Cantalejo, Spain: a door-to-door survey. *Mov Disord*. 2002;17:242-9.
- Bergareche A, De La Puente E, López de Munain A, Sarasqueta C, De Arce A, Poza JJ, et al. Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism. A door-to-door survey in Bidasoa, Spain. *J Neurol*. 2004;251:340-5.
- Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology*. 2004;62:734-41.
- Fernández-Martínez M, Castro-Flores J, Pérez-de las Heras S, Mandaluniz-Lekumberri A, Gordejuela M, Zarranz JJ. Prevalencia de la demencia en mayores de 65 años en una comarca del País Vasco. *Rev Neurol*. 2008;46:89-96.
- Lorenzo-Bosquet C, Hernández-Vara J, Castell-Conesa J, Miquel-Rodríguez F. Neuroimagen funcional mediante SPECT en la enfermedad de Parkinson y los parkinsonismos. *Rev Neurol*. 2008;46:430-58.
- Frades-Payo B, Forjaz MJ, Martínez-Martín P. Situación actual del conocimiento sobre calidad de vida en la enfermedad de Parkinson: I. Instrumentos, estudios comparativos y tratamientos. *Rev Neurol*. 2009;49:594-8.
- Zappia M, Nicoletti A, Muñoz SD, Tapia-Núñez J. Reconsideraciones en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con levodopa: evidencias farmacodinámicas. *Rev Neurol*. 2009;49:33-40.
- Martínez-Martín P, Deuschl G. Effect of medical and surgical interventions on health-related quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:757-65.
- GallagherDA A, Schrag A. Impact of newer pharmacological treatments on quality of life in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2008;22:563-86.
- Devos D. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:993-1000.
- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA*. 1998;280:1569-75.
- Kessler RC, Davis RB, Foster DF, Van Rompay MI, Walters EE, Wilkey SA, et al. Long-term trends in the use of complementary and alternative medical therapies in the United States. *Ann Intern Med*. 2001;135:262-8.
- Fisher P, Ward A. Complementary medicine in Europe. *BMJ*. 1994;309:107-11.
- Calabresi P, Picconi B, Parnetti L, Di Filippo M. A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the

- critical dopamine-acetylcholine synaptic balance. *Lancet Neurol.* 2006;5:974-83.
20. Cristian A, Katz M, Cutrone E, Walker RH. Evaluation of acupuncture in the treatment of Parkinson's disease: a double-blind pilot study. *Mov Disord.* 2005;20:1185-8.
 21. Rajendran PR, Thompson RE, Reich SG. The use of alternative therapies by patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 2001;57:790-4.
 22. Eng ML, Lyons KE, Greene MS, Pahwa R. Open-label trial regarding the use of acupuncture and yin tui na in Parkinson's disease outpatients: a pilot study on efficacy, tolerability, and quality of life. *J Altern Complement Med.* 2006;12:395-9.
 23. Shulman LM, Wen X, Weiner WJ, Bateman D, Minagar A, Duncan R, et al. Acupuncture therapy for the symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17:799-802.
 24. Lee MS, Shin BC, Kong JC, Ernst E. Effectiveness of acupuncture for Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord.* 2008;23:1505-15.
 25. Helms JM. An overview of medical acupuncture. *Altern Ther Health Med.* 1998;4:35-45.
 26. Huang Y, Jiang X, Zhuo Y, Wik G. Complementary acupuncture in Parkinson's disease: a spect study. *Int J Neurosci.* 2010;120:150-4.
 27. Huang Y, Jiang X, Zhuo Y, Tang A, Wik G. Complementary acupuncture treatment increases cerebral metabolism in patients with Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 2009;119:1190-7.
 28. Joh TH, Park HJ, Kim SN, Lee H. Recent development of acupuncture on Parkinson's disease. *Neurol Res.* 2010;32 Suppl 1:5-9.
 29. Park HJ, Lim S, Joo WS, Yin CS, Lee HS, Lee HJ, et al. Acupuncture prevents 6-hydroxydopamine-induced neuronal death in the nigrostriatal dopaminergic system in the rat Parkinson's disease model. *Exp Neurol.* 2003;180:93-8.
 30. Williams JA, Imamura M, Fregni F. Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine. *J Rehabil Med.* 2009;41:305-11.
 31. Perry LDr. Ulrich Werth Makes a Good Point. *Journal of Longevity.* 2008;14:58-9.
 32. Schmidt K, Rychlik R, Köberlein J, Kiencke P. [Innovative therapy of peripheral brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease - an early pharmacoeconomic evaluation]. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement.* 2009;14:204-12.
 33. Teschmar E. [Efficacy and Safety of Auricular Implants for the Treatment of Parkinson's disease]. *dPV-Nachrichten.* 2004:88.
 34. Lewith G, Barlow F, Eyles C, Flower A, Hall S, Hopwood V, et al. The context and meaning of placebos for complementary medicine. *Forsch Komplementmed.* 2009;16:404-12.
 35. Hopwood V, Lewith G. Acupuncture trials and methodological considerations. *Clinical Acupuncture and Oriental Medicine.* 2003;3:192-9, 2003.
 36. Moore A, McQuay H. Acupuncture: not just needles? *Lancet.* 2005;366:100-1.
 37. Lam YC, Kum WF, Durairajan SS, Lu JH, Man SC, Xu M, et al. Efficacy and safety of acupuncture for idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *J Altern Complement Med.* 2008;14:663-71.