

ARTÍCULO DE REVISIÓN

TRATAMIENTO CLÍNICO-QUIRÚRGICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON, SUS RIESGOS Y BENEFICIOS

CLINICAL AND SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE, ITS RISKS AND BENEFITS

Marian Amanda Vázquez Núñez^{1*}, Erika Solange Ruiz Domínguez¹, Amanda Rodríguez Chaviano², Deanna Collazo Cuellar³

¹Estudiante de cuarto año de la carrera de Medicina. Alumna ayudante en la especialidad de Cirugía General. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

²Estudiante de sexto año de la carrera de Medicina. Interna vertical en Cirugía General. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

³Especialista de I grado en Cirugía General. Profesor asistente. Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima".

Correspondencia*: marian.vazquez@nauta.cu

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson es la segunda afección neurodegenerativa con mayor prevalencia y actualmente no tiene cura, pero se puede controlar eficazmente. Por lo tanto, el tratamiento tanto clínico como quirúrgico se encuentra dirigido únicamente a mejorar los síntomas derivados de la pérdida y muerte neuronal. Para la realización de esta revisión se tuvo como objetivo general describir los riesgos y beneficios de la utilización del tratamiento clínico y quirúrgico en los pacientes con enfermedad de Parkinson. Se utilizó un total de 15 bibliografías entre ellas artículos de alto impacto a nivel nacional e internacional. Se concluye que el tratamiento farmacológico más exitoso lo constituye el uso de levodopa pues permite reemplazar la dopamina faltante. Sin embargo, su uso prolongado provoca efectos indeseables por lo que es necesario utilizar como alternativa del tratamiento quirúrgico para lograr un bienestar mantenido en el tiempo.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, estimulación cerebral profunda, enfermedad neurodegenerativa, tratamiento clínico-quirúrgico

ABSTRACT

Parkinson's disease is the second most prevalent neurodegenerative condition and currently has no cure but it can be effectively controlled. Therefore, both clinical and surgical treatment has been directed to improve the symptoms derived from neuronal loss and death. The main objective of this review was to describe the risks and benefits of the use of clinical and surgical treatment in patients with Parkinson's disease. It is a total of 15 bibliographies including high impact articles at national and international level. It is concluded that the most successful pharmacological treatment in the use of levodopa so that the missing dopamine can be replaced. However, its prolonged use causes undesirable effects so it is necessary to use as an alternative surgical treatment to achieve a well-being over time.

Key words: Parkinson's disease, deep brain stimulation, neurodegenerative disease, clinical-surgical treatment

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento cerebral cobra cada vez más auge a nivel mundial, destacándose dentro de sus causas las enfermedades neurodegenerativas y en este grupo, la enfermedad de Parkinson.¹

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda afección neurodegenerativa con mayor prevalencia en el mundo después de la enfermedad de Alzheimer. Se caracteriza por ser de curso lento manifestada por lo general alrededor de los 60 años de edad, existiendo también casos de inicio, anterior a los 50 años.²

La misma se relaciona con la pérdida de células pigmentadas de la sustancia negra reticulada, la cual produce un déficit acelerado de un neurotransmisor llamado dopamina. Debido a este fenómeno, la EP puede generar desórdenes de los movimientos motores.³

Los signos cardinales de EP son aquinesia (ausencia sustancial de movimientos), temblor en estado de reposo, rigidez, aumento de la tensión muscular y resistencia al movimiento (rigidez en "dientes de sierra") e inestabilidad de la postura por pérdida del equilibrio, que lleva a frecuentes caídas y algunos otros síntomas que incluyen disartria y bradicinesia.²

En el año 2016 se reportaron 553 muertes por Parkinson, estando dentro de las primeras 20 causas de muerte, de ellas 344 pertenecientes al sexo masculino; significó una reducción del total de defunciones en el 2015, en el cual se estimó en 571, con igual predominio en el sexo masculino.⁴

Actualmente, se utiliza como tratamiento el reemplazo de la sustancia faltante (dopamina) con un fármaco precursor de ella (levodopa). Esto no disminuye la velocidad de pérdida neuronal, aunque presenta efectos secundarios, sobre todo a largo plazo, y los pacientes están destinados a tomar la medicación de por vida, lo que hace que estos efectos sean muy frecuentes.⁵

Debido a que los efectos secundarios de los medicamentos representan un problema para los pacientes, el tratamiento quirúrgico es una alternativa, ya que la cirugía contribuye a una adecuada respuesta a los medicamentos, a la

disminución de los efectos adversos, también a la reducción de los síntomas y por consiguiente al mejoramiento de la calidad de vida.⁶

La estimulación cerebral profunda (ECP) es el tratamiento más común y exitoso para los pacientes que padecen enfermedad de Parkinson avanzada. Ha sido aplicada en distintas estructuras cerebrales, como el globus pallidus internus y el núcleo subtalámico, y se ha constatado mejoría significativa de los síntomas en los pacientes. El procedimiento quirúrgico comprende la planeación del objetivo, el ajuste de un marco estereotáxico, exposición de la corteza, aseguramiento del electrodo y estimulación de estructuras vecinas.³

El trasplante celular de diversas fuentes (embrionarias o adultas) ha sido propuesto como terapia para los daños producidos en el sistema nervioso central, con resultados prometedores en ensayos pre-clínicos y clínicos. La infusión de células madre autólogas de la médula ósea ha ofrecido resultados alentadores y cuenta con el potencial para ayudar a la regeneración de los tejidos mediante un procedimiento mínimamente invasivo y con pocas complicaciones. Sin embargo, no ha sido posible todavía pronosticar el éxito que tendrían estos tratamientos con células madre autólogas.⁵

Uno de los mayores retos en países en vías de desarrollo es la implementación de estas terapias por varias limitantes, entre las que se incluyen el costo de la terapia, la falta de profesionales formalmente entrenados, la no aplicación de protocolos en la selección de pacientes y las dificultades en el seguimiento a largo plazo, que representan un gran riesgo para obtener los resultados deseados en cada paciente.⁷

Nuestro objetivo estuvo enfocado en describir los riesgos y beneficios del tratamiento clínico y quirúrgico de la enfermedad de Parkinson.

DESARROLLO

Actualmente la EP no tiene cura, pero sí se puede controlar eficazmente. Se conocen muchos aspectos del proceso neurodegenerativo subyacente a la enfermedad, pero los tratamientos que lo modifican todavía están en fase

experimental. Por lo tanto, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson actual se dirige únicamente a mejorar los síntomas derivados de la pérdida y muerte neuronal. En algunos casos el tratamiento va dirigido tanto al control de los síntomas motores o no pues a veces estos últimos son incluso más incapacitantes.⁸

Tratamiento de los síntomas no motores

La enfermedad de Parkinson afecta a muchas estructuras cerebrales. En los últimos años se ha tenido en cuenta los síntomas no motores de los pacientes, pues se ha demostrado que estos a largo plazo interfieren mucho en su calidad de vida. Es muy importante identificarlos y poner tratamiento para su alivio y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento es muy diverso y varía de un paciente a otro.⁸

Los síntomas no motores son:⁸

Trastornos del sueño (insomnio y somnolencia).

Trastornos autonómicos (estreñimiento, hipotensión ortostática, urgencia miccional e impotencia).

Trastornos de ánimo y conducta (depresión, ansiedad, apatía, e irritabilidad).

Trastorno cognitivo (deterioro cognitivo o demencia, alucinaciones y delirios).

Otros: dolor, fatiga, sialorrea.

Los fármacos más frecuentemente utilizados para el tratamiento de estos síntomas son:⁸

Benzodiacepinas como clonazepam y lorazepam.

Antidepresivos: los más utilizados en la enfermedad de Parkinson son los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) como, por ejemplo, mirtazapina, sertralina, trazodona; o los inhibidores de la recaptación de serotonina o noradrenalina, como la venlafaxina. Se utilizan para la depresión y ansiedad. Los principales efectos secundarios son: alteración del apetito, pesadillas y alteración de la libido.⁸

Anticolinesterásicos: son fármacos que inhiben la recaptación de acetilcolina, aumentando la concentración de esta en el cerebro. Están aprobados para su uso en la enfermedad de Alzheimer. En la EP tienen contrastada eficacia

tanto para el control de los síntomas cognitivos como para el control de los síntomas conductuales como alucinaciones y delirios. Para estos últimos son especialmente útiles y evitan el uso de sedantes mayores en muchos casos. Sus principales efectos secundarios son gastrointestinales, confusión y aumento del temblor. El más utilizado es la rivastigmina, pero también se usan el donepezilo y la galantamina. Todos son vía oral, excepto la rivastigmina, en la que también existe una forma de administración transdérmica en parche.⁸

Neurolépticos: son fármacos antidopaminérgicos que permiten el control de los síntomas psicóticos, bien como efectos secundarios de los fármacos o bien secundarios al deterioro cognitivo del paciente. El principal efecto secundario es que producen parkinsonismo. El fármaco más utilizado por su equilibrio entre efecto antipsicótico y efecto parkinsonizante es la quetiapina. El menos parkinsonizante es la clozapina, pero tiene riesgo de agranulocitosis y requiere analíticas muy frecuentes. Otros fármacos que se utilizan pero que empeoran mucho los síntomas motores son la risperidona u olanzapina.⁸

Toxina botulínica: se puede utilizar para el tratamiento de la sialorrea inyectándola en las glándulas salivales y para el tratamiento de la distonía que pueden tener algunos pacientes.⁸

Tratamiento de los síntomas motores:

El tratamiento de referencia usado es con el precursor de dopamina levodopa o L-Dopa (Mercuri & Bernardi, 2005). Este precursor se metaboliza en dopamina por la acción de la dihidroxi-fenilalanina descarboxilasa. El tratamiento con L-Dopa, mejora la calidad de vida de los pacientes tras aliviar los síntomas motores asociados a la depleción dopaminérgica.²

La levodopa se combina con la carbidopa, que evita la conversión prematura de la levodopa en dopamina fuera del cerebro, lo que previene o disminuye los efectos secundarios como las náuseas o aturdimiento (hipotensión ortostática).²

Con los años, a medida que la enfermedad progresa, el beneficio de la levodopa puede volverse menos estable. Además, los pacientes pueden experimentar movimientos involuntarios (discinesia) después de tomar dosis más altas de levodopa.²

Principales efectos secundarios de la levodopa:

1. Digestivos: algunos pacientes tienen náuseas y vómitos. Para evitarlos, se recomienda que, si se toma antes de las comidas se haga con un poco de alimento, o que se tome a la hora de la comida, aunque esto puede reducir de modo significativo la cantidad de droga que llega al cerebro, pues las proteínas interfieren con el transporte de levodopa a través de la pared intestinal y de la barrera he. La administración de domperidona (Motilium®, 10 o 20 mg antes de cada comida, en jarabe o comprimidos) es muy eficaz para reducir estos síntomas, y se puede iniciar 2-3 días antes de comenzar la levodopa, o cuando ya se ha iniciado esta medicación. Si los síntomas persisten, se debe cambiar a otro preparado de levodopa con otro tipo de inhibidor. Otra opción es añadir más carbidopa hasta 150-200 mg/día.²
2. Hipotensión postural: es un efecto secundario infrecuentemente sintomático de la levodopa que puede aparecer precozmente. Se produce debido mecanismos centrales y periféricos. Lo más frecuente es que haya un descenso de la tensión arterial de decúbito a bipedestación sin repercusión clínica.²
3. También al inicio la levodopa puede producir cambios mentales, pero suelen ser más frecuentes en pacientes con alteraciones mentales preexistentes o demencia.²
4. Alteraciones del sueño: pesadillas, insomnio o somnolencia diurna. La aparición de esta clínica indica que la dosis de levodopa es excesiva, y se debe intentar su reducción al nivel anterior.²
5. Movimientos involuntarios (de tipo coreico o discinesias) a largo plazo.²

Infusión de carbidopa-levodopa. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos aprobó un medicamento llamado «Duopa» en 2015. Este medicamento está compuesto por carbidopa

y levodopa. Sin embargo, se administra a través de una sonda de alimentación que lleva el medicamento en gel directamente al intestino delgado.²

Duopa ha sido elaborado para pacientes en etapas más avanzadas de la enfermedad de Parkinson que aún responden a la carbidopa-levodopa pero que fluctúan mucho en su respuesta. Dado que Duopa se inyecta de manera continua, los niveles en sangre de los dos medicamentos se mantienen constantes.²

La colocación de la sonda requiere de un breve procedimiento quirúrgico. Los riesgos asociados con la sonda son desprendimiento de la sonda e infecciones en la zona de infusión.²

Agonistas de dopamina. A diferencia de la levodopa, los agonistas de dopamina no se transforman en dopamina. En cambio, imitan los efectos de la dopamina en el cerebro. los fármacos son:

- Bromocriptina: fue el primer agonista aprobado para la práctica clínica en 1974. Es un potente agonista de los receptores D2 de la dopamina, y leve antagonista D1. Su vida media es de 3 a 6 horas. Las dosis usadas en el tratamiento inicial de la EP pueden ser bajas (hasta 10 mg/día), moderadas (10-30 mg/día), y altas (30-60 mg/día). Se ha comprobado su eficacia a corto plazo, pero su eficacia a largo plazo (más de 6 meses) es limitada y menor que la levodopa, y la mayoría de pacientes requieren la adición de levodopa para controlar los síntomas. Se ha reportado la menor incidencia de discinesias y fluctuaciones motoras en los pacientes tratados precozmente con bromocriptina en comparación con los tratados con levodopa.⁹
- Lisuride: estimula los receptores D2 y en menor grado los D1 y también interactúa con el sistema serotoninérgico. Vida media: 1-2 horas. Se trata de una droga hidrosoluble que puede usarse (en casos excepcionales) en bomba de infusión parenteral. Se ha mostrado efectivo para la EP en monoterapia. Rango de dosis: 1-4 mg/día.¹⁰
- Pergolide: potente agonista D2 y más débil agonista D1 que posee una larga vida media, de 15 a 42 horas. Como coadyuvante a la

levodopa, se ha asociado con un mejor control de las fluctuaciones motoras. Ensayos clínicos realizados a doble ciego contra placebo han demostrado su eficacia en monoterapia en estadios iniciales. Hay un estudio abierto a corto plazo que muestra que en monoterapia es igualmente efectivo que la levodopa, y está en marcha un estudio comparativo contra levodopa doble ciego a largo plazo en pacientes de novo. Rango de dosis: 2-5 mg/día.¹⁰

- Apomorfina: fue el primer agonista dopaminérgico sintetizado. Estimula los receptores D1 y D2. Únicamente se usa por vía subcutánea (jeringa o bolígrafo inyector) como agente de rescate en los periodos 'off' severos debido a su rápido efecto, pero de corta duración (su vida media es de 0.5 horas). Rango: 3-10 mg/dosis, 1-6 dosis/día (no se recomiendan más de 30 mg/día). También se usa en el síndrome de discontinuación de la levodopa, y para diferenciar la EP de otros síndromes parkinsonianos. En España no hay ninguna especialidad farmacéutica autorizada con apomorfina (se encuentra en fase de registro) se comercializa en ampollas de 10 mg (Apokinin®), o se puede conseguir a través de medicación extranjera si se prefiere en bolígrafo inyector.¹⁰
- Ropinirole: agonista dopaminérgico no ergolíno, que estimula selectivamente los receptores D2 y D3. Vida media: 3-10 horas. Se ha mostrado efectivo en el tratamiento de las fluctuaciones motoras no controladas óptimamente con levodopa. Comparado con placebo, es superior como monoterapia en fases iniciales de la EP. En estudios a largo plazo comparativos con levodopa, una tercera parte de los pacientes se mantiene en monoterapia. Rango de dosis: 3-24 mg/día.⁹
- Pramipexol: al igual que el ropinirole, se trata de un agonista selectivo D2 y D3 (con mucha mayor afinidad D3) no ergolíno. Su vida media es de 8-12 horas. Se ha señalado su posible efecto beneficioso sobre el temblor, mayor que otros agonistas. Asimismo, es efectivo en monoterapia en la EP inicial, y en estadios avanzados en combinación con levodopa. Rango de dosis: 2-5 mg/día.⁹

Estos medicamentos no son tan eficaces como la levodopa para tratar los síntomas. Sin embargo, duran más tiempo y pueden usarse con la levodopa para atenuar los efectos a menudo irregulares de la levodopa.^{9,10}

Ventajas de los agonistas dopaminérgicos: los alimentos o los aminoácidos plasmáticos no interfieren en su efecto clínico, como ocurre con la levodopa. En trabajos no controlados se apreció una menor frecuencia de discinesias en pacientes tratados en monoterapia o con la asociación de agonistas más levodopa a dosis bajas, hecho apoyado por trabajos experimentales. También se ha señalado un posible efecto neuroprotector en estudios de laboratorio. Las posibles ventajas de la estimulación selectiva de los diferentes tipos de receptores dopaminérgicos no se han objetivado clínicamente.^{9,10}

Inconvenientes de los agonistas dopaminérgicos: en general deben introducirse lentamente, por lo que su acción beneficiosa tarda más tiempo en aparecer. Su efectividad sintomática es menor que la levodopa.¹⁰ Principales efectos secundarios de los agonistas dopaminérgicos: la incidencia de efectos adversos es mayor que en el caso de la levodopa, e incluye náuseas, vómitos, epigastralgia e hipotensión postural, en especial al inicio del tratamiento y que tienden a disminuir con el tiempo.

Suelen agravar las discinesias inducidas por levodopa. Igualmente pueden originar alteraciones mentales del tipo de confusión y alucinaciones en cualquier momento durante el curso del tratamiento, resultado de la estimulación central dopaminérgica. Los agonistas también pueden afectar al sistema cardiorrespiratorio, con disnea, angor pectoris y arritmias cardíacas, que pueden obligar a la suspensión del fármaco para su resolución. La apomorfina subcutánea produce con frecuencia nódulos fibróticos subcutáneos en las zonas de inyección.¹⁰

Inhibidores de la enzima monoamino oxidasa tipo B (MAO-B). Estos medicamentos son la selegilina y la rasagilina. Ayudan a evitar la disolución de la dopamina en el cerebro inhibiendo la enzima monoamino oxidasa tipo

B (MAO-B). Esta enzima metaboliza la dopamina en el cerebro. Los efectos secundarios pueden comprender náuseas e insomnio.^{9,10}

Ventajas de la selegilina: en estadios iniciales puede retrasar unos meses el inicio de la levodopa y potenciar su efecto clínico. En fases avanzadas como adyuvante a la levodopa puede reducir las fluctuaciones motoras y aumentar el tiempo 'on', ahorra levodopa (aunque no se ha demostrado que sea beneficioso), y tiene un potencial efecto neuroprotector en la EP.¹⁰ Inconvenientes de la selegilina: la neuroprotección no se ha podido establecer clínicamente de forma clara, no es útil a medio plazo en monoterapia, y no está libre de efectos secundarios.¹⁰

Principales efectos secundarios de la selegilina: náuseas, estreñimiento, vértigo, cefalea, excitación, síntomas de ortostatismo y, raramente, síndrome confusional y alucinaciones.^{9,10}

Cuando se agregan a la carbidopa-levodopa, estos medicamentos aumentan el riesgo de alucinaciones. Estos medicamentos no suelen usarse en combinación con la mayoría de los antidepresivos o ciertos narcóticos debido a las reacciones potencialmente graves, aunque poco frecuentes.⁹

Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). La entacapona (comtan) es el principal medicamento de esta clase. Este prolonga moderadamente el efecto de la terapia con levodopa bloqueando una enzima que disuelve la dopamina.^{8,9}

Ventajas de los inhibidores de la COMT: pueden aumentar el tiempo 'on' y reducir el tiempo 'off' en pacientes fluctuantes con una disminución de las dosis totales diarias o del número de tomas de levodopa, son de fácil titulación, y aumentan la biodisponibilidad de levodopa en el cerebro.¹⁰ Inconvenientes de los inhibidores de la COMT: por su potenciación de la levodopa producen efectos secundarios dopaminérgicos, en especial aumento de las discinesias. El tolcapone produce una diarrea intolerable en un 5-6% de los pacientes, y se ha relacionado con la producción de hepatitis fulminante. No se han comunicado casos de

toxicidad hepática por entacapone en los estudios pre- y post-comercialización.^{9,10}

Anticolinérgicos. Estos medicamentos se usaron durante muchos años para ayudar a controlar el temblor asociado con la enfermedad de Parkinson. Actualmente se dispone de varios medicamentos anticolinérgicos, como la benztropina o el trihexifenidilo.^{8,9}

Efectos secundarios: son frecuentes. Sus efectos periféricos son conocidos: boca seca, retención urinaria, dificultad para la acomodación ocular, alteración sudoral y estreñimiento. Los efectos a nivel del SNC consisten en cambios mentales como disminución de memoria, confusión, psicosis y alucinaciones, por lo que se deben evitar en pacientes ancianos donde es muy frecuente este tipo de toxicidad. Se postula que los anticolinérgicos no deberían darse nunca en pacientes con alteraciones mentales ni usarse en pacientes mayores de 60 años a menos que el resto de drogas antiparkinsonianas hayan sido inefectivas.¹⁰

Amantadina. Brinda alivio a corto plazo de los síntomas de la enfermedad de Parkinson leve y en la etapa temprana. También puede administrarse con la terapia de carbidopa-levodopa durante las etapas finales de la enfermedad de Parkinson para controlar los movimientos involuntarios (discinesias) inducidos por la carbidopa-levodopa.^{9,10}

Ventajas de la amantadina: podría jugar un papel para el tratamiento inicial de la EP, sobre todo cuando la bradicinesia es un problema. Si se quiere retrasar el inicio de levodopa varios meses, la amantadina es una muy buena opción como droga antiparkinsoniana. Su papel como antagonista N-metil-D-aspartato ha hecho que sea recomendado como un fármaco útil en el tratamiento y prevención de las discinesias. Inconvenientes de la amantadina: eficacia sintomática limitada. Tiene un efecto mínimo en el temblor parkinsoniano, y su acción beneficiosa parece declinar con el transcurso de los meses. Efectos secundarios: suelen ser leves, transitorios y reversibles: edemas maleolares, livedo reticularis y boca seca. También pueden producir signos de toxicidad dopaminérgica (confusión y

alucinaciones). Su excreción es renal, por lo que su toxicidad es más frecuente cuando hay una insuficiencia renal.¹⁰

Puntos de controversia en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson:

1. Que la levodopa sea neurotóxica y contribuya a la progresión de la enfermedad por su capacidad de generar radicales libres (peróxido de hidrógeno) en el paso de levodopa a dopamina, lo que puede inducir estrés oxidativo y aumentar el daño de la sustancia negra. De hecho, hay estudios recientes que señalan que puede ser neurotrófica.¹⁰
2. Que la selegilina enlentezca la progresión de la enfermedad de Parkinson en fases precoces. No se ha demostrado clínicamente un efecto neuroprotector, pero hay estudios que indican que puede disminuir las necesidades de levodopa a largo plazo en pacientes iniciales.¹⁰
3. Que deba retrasarse el comienzo de la terapia con levodopa: aunque existen indicios racionales, se han esgrimido razones teóricas para retrasar su administración, como las complicaciones a largo plazo de la enfermedad (discinesias y fluctuaciones). No existen datos concluyentes sobre los beneficios de retrasar el inicio de la levodopa o disminuir las dosis de levodopa con el empleo de otros fármacos.^{9,10}
4. Tampoco se ha demostrado el argumento opuesto, es decir, no hay consenso sobre que los factores determinantes para el desarrollo de fluctuaciones y discinesias sean la severidad de los signos motores en el momento del inicio de la levodopa (severidad de la denervación dopaminérgica) y la evolución de la enfermedad, por lo que no habría razón para retrasar el inicio de levodopa en pacientes con incapacidad significativa.^{9,10}
5. Que la prolongación de la estimulación dopaminérgica (o estimulación más constante y regular de los receptores dopaminérgicos) que se obtiene con los preparados retardados de levodopa o la combinación precoz de levodopa y un agonista dopaminérgico pueda retrasar a largo plazo la aparición de fluctuaciones motoras y discinesias.¹⁰
6. Que los agonistas dopaminérgicos actualmente disponibles difieran significativamente en sus efectos clínicos debido a su diferente

estructura química y capacidad de estimular diferentes receptores.¹⁰

7. Que los agonistas dopaminérgicos tengan un efecto neuroprotector al minimizar la formación de metabolitos oxidativos potencialmente tóxicos.¹⁰
8. Que la neurocirugía funcional (palidotomía, estimulación palidal y subtalámica) sea capaz de proporcionar una mejoría duradera de la mayoría de los síntomas en pacientes con enfermedad avanzada y de conseguir una disminución efectiva a largo plazo del tratamiento de reemplazo dopaminérgico. La evidencia es todavía incompleta pero ya existen trabajos que apuntan datos positivos en ambos sentidos.⁹

Procedimientos quirúrgicos:

Las operaciones neuroquirúrgicas solo están indicadas en pacientes muy determinados (no más del 20% son buenos candidatos). Es el equipo de médicos y neurólogos el que debe seleccionar tales candidatos, después de un estudio detallado y riguroso. Las técnicas habituales son:⁷

Irreversibles:

Consisten en lesionar quirúrgicamente ciertos núcleos del cerebro que funcionan de forma exagerada en la enfermedad de Parkinson, reduciendo temblores excesivos, rigidez y discinesias importantes secundarias a la ingesta de levodopa. Este tipo de intervenciones prácticamente no se realizan en la actualidad.^{7,11}

Variantes de la técnica: talamotomía, palidotomía, subtalamotomía.

Talamotomía: es la destrucción quirúrgica de las células de una parte del cerebro llamada tálamo. Es una lesión irreversible con efectos secundarios permanentes que, en ocasiones, puede tener efectos adversos que alteren otras funciones como la capacidad de hablar o la de moverse. Se realiza únicamente en un lado del cerebro. Entre 1946 y 1967 se realizaron más de 210.000 talamotomías.¹³

Palidotomía: es la destrucción quirúrgica de células específicas de la parte del cerebro llamada globo pálido. Es también, una lesión irreversible utilizada en casos de enfermedad

de Parkinson grave, que no responde al tratamiento farmacológico. En ocasiones, requiere una segunda intervención para conseguir los resultados que persigue. Esta intervención se puede realizar de manera bilateral, es decir, en ambas partes del cerebro.

13

Ventajas de la palidotomía: mejoría consistente en la discinesias contralaterales, y también pueden mejorar algunos síntomas parkinsonianos. Actualmente se consiguen buenos resultados con el uso de cirugía estereotáxica, resonancia magnética cerebral, y con el registro intraoperatorio con microelectrodos, pues permiten una mejor identificación de la zona a lesionar y reduce los efectos secundarios.¹³

Inconvenientes de la palidotomía: riesgo de hemorragia cerebral. Se trata de una técnica lesiva con riesgo de afectación de la cápsula interna y de las radiaciones ópticas. Las lesiones bilaterales se asocian con mayores efectos secundarios como disfunción cognitiva, disfagia y disartria. El lugar óptimo de lesión no está bien definido, la base de su beneficio clínico no se conoce del todo bien y, por último, la lesión de los ganglios basales puede limitar el beneficio de futuras terapias.¹³

Efectos adversos de la palidotomía: los efectos adversos más comunes son los visuales, en forma de alteraciones campimétricas (5%), y menos frecuentemente hematomas en el lugar de la lesión, hematoma subdural, crisis epilépticas e infecciones (3%). El riesgo de disartria, disfagia y alteraciones cognitivas desaconsejan la realización de lesiones bilaterales.¹³

Reversibles:

Consiste en estimular eléctricamente una serie de núcleos cerebrales, sin dañarlos, a través de la implantación de unos electrodos que, al activarse desde el exterior, modulan y controlan los síntomas parkinsonianos. Se conoce a esta técnica como “estimulación cerebral profunda”. El núcleo más frecuentemente estimulado es el subtálamo, aunque también es posible realizarlo en el globo pálido.⁷

Los mejores candidatos para estas técnicas neuroquirúrgicas son aquellos que cumplen los siguientes criterios de inclusión:⁷

Pacientes menores de 70 años.

Claro diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática.

Sin problemas cardíacos ni antecedentes vasculares.

Buena respuesta a la levodopa (actual e histórica).

Síntomas incapacitantes a pesar de farmacoterapia óptima.

Fluctuaciones motoras o discinesias incapacitantes.

Cognición normal (ausencia de demencia).

Expectativas realistas y buen soporte familiar.

Acceso a la programación de los estimuladores.

La estimulación cerebral profunda (ECP) consiste en la implantación de un electrodo en el núcleo subtalámico o globo pálido interno de forma unilateral o bilateral, conectado a través de una extensión a un generador de impulsos. Este sistema genera cambios en la fisiología del circuito gangliobasal y talamocortical a través de modificaciones en el patrón de oscilación, sincronización y descargas de estas redes neuronales.⁷

Los efectos de la misma son el resultado de la depleción de neurotransmisor de algunas de las poblaciones celulares estimuladas, lo que simularía el efecto logrado por la lesión de las mismas. De igual manera, vale la pena mencionar que estas intervenciones alivian síntomas específicos de la enfermedad sin alterar o comprometer otras funciones. Una explicación para esto es que los ganglios basales están conformados por diferentes estructuras que trabajan de manera paralela e interconectada entre sí, a modo de circuitos, existiendo una división espacial entre ellos, lo que permite, en algunos casos, la intervención específica sobre uno de ellos, sin alterar el funcionamiento de los otros.^{7,14}

Durante la cirugía, la actividad cerebral de las estructuras cerebrales puede ser capturada mediante microelectrodos exploratorios a través

de señales que se conocen como registros de microelectrodo.

Estas señales están compuestas por la suma de descargas de la población neuronal de un pequeño volumen próximo a la punta del electrodo y presentan un comportamiento no estacionario debido a la contribución de varios factores, como la propia variación de las descargas, que no son exactamente iguales ni exactamente regulares en su ritmo. A esto se añaden otros como la pulsación cortical causada por la actividad cardiaca o respiratoria, la reducción sistemática de la amplitud de un potencial de acción cuando la célula se dispara con alta frecuencia, el movimiento sistemático del electrodo desde el sitio original de registro y el ruido neuronal de fondo.⁷

Los efectos de la ECP pueden reducir el temblor, la rigidez, la lentitud, los episodios de desvanecimiento y las discinesias. Estos efectos pueden traducirse en mejoras en la realización de actividades de la vida diaria y la movilidad, independencia, autoestima y calidad de vida mejoradas. La escritura a mano puede mejorar, el habla puede fortalecerse y el andar puede mejorar. Algunas personas que se someten a cirugía de la ECP pueden experimentar una mejora significativa en la calidad del sueño. Se ha notado que muchos pacientes con EP suben de peso luego de la cirugía, y se atribuye a veces a la reducción de las discinesias.¹⁴

A pesar de que ECP ha mostrado efectividad en el tratamiento de síntomas motores producto de esta desincronización eléctrica entre las estructuras del estriado, no existe total claridad acerca de los mecanismos por los cuales opera. No se sabe si las células eléctricamente estimuladas son de actividad aferente, eferente o una combinación de ambas.¹⁵

Se ha propuesto incluso que ECP ejerce estimulación bidireccional en las neuronas, de manera que se inducen potenciales de acción que viajan simultáneamente en dirección al axón y en dirección al soma celular. Como consecuencia, la estimulación eléctrica ejercería inhibición de la actividad glutamatérgica proveniente de la corteza, mientras que a su vez se eliminaría la

actividad patológica de la neurona restableciendo la actividad normal de la misma, generando excitación a las proyecciones de la neurona o fibras cercanas al núcleo estimulado.¹⁴

La ECP ha mostrado ser altamente eficaz en reducir deficiencias motoras relacionadas a EP tales como temblor y bradiquinesia. Si bien la ECP mejora significativamente la calidad de vida de los pacientes, hay síntomas a largo plazo que esta intervención no logra revertir.¹⁵

Implante neuronal:

Una de las alternativas terapéuticas que ha sido explorada y que en cierto sentido aún se puede considerar experimental es la técnica de trasplante o implante neuronal. Los implantes iniciales eran realizados con células cromafines de la médula suprarrenal, generalmente de los propios pacientes. La investigación básica mostró que las células implantadas tenían una mejor sobrevivencia cuando eran colocadas en el interior de los ventrículos cerebrales que cuando eran implantadas directamente dentro del sistema nervioso, por lo general dentro del cuerpo estriado. Sin embargo, su valor efectivo en la inclusión y mejoramiento en los circuitos funcionales en cuerpo estriado, o en la comunicación entre éste y otras estructuras del circuito cortico-estriado-talámico-cortical, no ha sido realmente evidenciada con este tipo de trasplantes.²

La utilización de autoimplantes de neuronas obtenidas a partir del ganglio cervical, también mostró poca integración con el tejido cerebral y una corta sobrevivencia del implante luego de la cirugía, lo cual desestimuló este tipo de trabajos desde una perspectiva clínica.²

Una segunda oleada de investigación se suscitó desde la última década del siglo XX, gracias al advenimiento de los estudios con células madre pluri y multipotentes. Igual que en el caso de los implantes de células cromafines de médula suprarrenal, en los implantes de células madre, es importante tomar en consideración el rol de los factores de crecimiento ya que existe la posibilidad de que, por un lado, la proliferación y la diferenciación del implante tome una dirección

inadecuada o de que, por otro lado, los implantes no sobrevivan.²

Gran parte de la investigación actual se ha centrado en desarrollar nuevas formas de obtención de líneas celulares; de esa forma, varias técnicas diferentes han sido empleadas para EP. Se han empleado células madre progenitoras de neuronas (NPCs) o células madre neuronales (NSCs), derivadas de células madre obtenidas de tejido embrionario. Previo al implante, estas células son tratadas in vitro con algunos factores tróficos tales como factor de crecimiento derivado de la glía o citoquinas 2, los cuales conducen a las mayores tasas de supervivencia post implante, con alguna mejoría de los síntomas comportamentales. También se ha reportado que este procedimiento asegura el crecimiento neurítico hacia las dianas adecuadas.¹⁵ Uno de los factores que parece ayudar mucho al mantenimiento del implante, así como a la inclusión funcional de los implantes es el factor transcripcional Pitx3. Cuando éste está sobreexpresado en las NSCs, el implante se comporta mejor y hay una mayor recuperación funcional posterior.²

El actual estado de avance en el diseño de protocolos de implante de células madre, conjuntamente con la disminución de las limitaciones basadas en juicios éticos y morales, hace prever que ésta sea, quizás, la técnica de mayor desarrollo en el futuro y tal vez en ella podamos encontrar la cura definitiva, no sólo para EP sino para muchas otras enfermedades que aquejan a la humanidad.²

CONCLUSIONES

El envejecimiento cerebral cobra cada vez más auge a nivel mundial, destacándose dentro de sus causas las enfermedades neurodegenerativas y en este grupo, la enfermedad de Parkinson. La enfermedad de Parkinson es la segunda afección neurodegenerativa con mayor prevalencia en el mundo y actualmente no tiene cura, pero sí se puede controlar eficazmente. Por lo tanto, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se dirige únicamente a mejorar los síntomas derivados de la pérdida y muerte neuronal.

En algunos casos el tratamiento va dirigido tanto al control de los síntomas motores como al de los no motores pues a veces estos últimos son incluso más incapacitantes. Se utiliza como tratamiento el reemplazo de la sustancia faltante con un fármaco precursor de ella. Debido a que los efectos secundarios de los medicamentos se convierten en un problema para los pacientes, el tratamiento quirúrgico es una alternativa, ya que la cirugía contribuye a una adecuada respuesta a los medicamentos y a la disminución de los efectos adversos de estos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neri-Nani GA. Síntomas motores de la enfermedad de Parkinson. Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría [Internet]. 2017 [citado 12 Oct 2018]; 45(2): [aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revneun/eupsi/nnp-2017/nnp172c.pdf>
2. Hurtado F, Cárdenas MAN, Cárdenas FP, León LA. La Enfermedad de Parkinson: Etiología, Tratamientos y Factores Preventivos. Univ. Psicológica [Internet]. 2016 [citado 13 Oct 2018];15(5): [aprox. 21 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-92672016000500012&lng=en&nrm=iso&tln g=es
3. Vargas Cardona HD, Álvarez MA, Orozco Gutiérrez Á. Representación óptima de señales MER aplicada a la identificación de estructuras cerebrales durante la estimulación cerebral profunda. Tecnum [Internet]. 2015 [citado 12 Oct 2018];19(45): [aprox. 15 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-921X2015000300002&lng=en&nrm=iso&tln g=es
4. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de la Salud, 2017. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2018.
5. Jorquiera-Johnson T. Terapia celular en la enfermedad de Parkinson y los factores que influyen en su éxito. Horiz Med [Internet].

- 2015 Oct [citado 14 Oct 2018];15(4): [aprox. 16 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2015000400007&lng=es
6. Vargas Cardona H, Álvarez López M, Ángel Orozco A. Estimación de la propagación eléctrica cerebral generada por la DBS en pacientes con enfermedad de Parkinson de la región sur-occidente de Colombia. Ingeniería y Desarrollo. Universidad del Norte [Internet]. 2016 [citado 12 Oct 2018];34(1): [aprox. 17 p.]. Disponible en: <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/ingenieria/article/view/6831/8971>
7. Rueda-Acevedo M, Bastidas Benavides J, Bareño Silva J. Efectividad de la estimulación cerebral profunda de núcleo subtalámico en pacientes con enfermedad de Parkinson: experiencia en Antioquia. Acta Neurol Colomb [Internet]. 2014 Jul [citado 20 Oct 2018];30(3): [aprox. 17 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482014000300003&lng=en&nrm=iso&tln g=es
8. Mínguez-Mínguez S. Calidad de vida y adherencia al tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson. Duazary: Revista Internacional de Ciencias de la Salud [Internet]. 2015 [citado 21 Oct 2018];12(2): [aprox. 10 p.]. disponible en: <http://revistas.unimagdalena.edu.co/index.php/duazary/article/view/1470>
9. Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C, Sánchez-Ferro A, Obeso JA. Actualización en la enfermedad de parkinson. Rev Med Clin Condes [Internet]. 2016 [citado 12 Oct 2018]; 27(3): [aprox. 15 p.]. Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S0716864016300372/1-s2.0-S0716864016300372-main.pdf?_tid=cf0187dd-8ca5-4c98-b360-9afba160277b&acdnat=1540935639_6993ce9470e4e7a987cef033003b20c7
10. Strauss I, Kalia SK, Lozano AM. Where are we with surgical therapies for Parkinson's disease? Parkinsonism Relat Disord. 2014 Jan;20 Suppl 1:S187-91. doi: 10.1016/S1353-8020(13)70044-0. Review. PubMed PMID: 24262178.
11. Grayson M. Parkinson's disease. Nature. 2016 Oct 27;538(7626):S1. doi:10.1038/538S1a. PubMed PMID: 27783582.
12. Antoniades CA, Rebelo P, Kennard C, Aziz TZ, Green AL, FitzGerald JJ. Pallidal Deep Brain Stimulation Improves Higher Control of the Oculomotor System in Parkinson's Disease. J Neurosci. 2015 Sep 23;35(38):13043-52. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2317-15.2015. PubMed PMID: 26400935; PubMed Central PMCID:PMC4579373.
13. Udupa K, Chen R. The mechanisms of action of deep brain stimulation and ideas for the future development. Prog Neurobiol. 2015 Oct;133:27-49. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.08.001. Epub 2015 Aug 19. Review. PubMed PMID: 26296674.
14. Wakeman DR, Redmond DE Jr, Dodiya HB, Sladek JR Jr, Leranth C, Teng YD, Samulski RJ, Snyder EY. Human neural stem cells survive long term in the midbrain of dopamine-depleted monkeys after GDNF overexpression and project neurites toward an appropriate target. Stem Cells Transl Med. 2014 Jun;3(6):692-701. doi: 10.5966/sctm.2013-0208. Epub 2014 Apr 17. PubMed PMID: 24744393; PubMed Central PMCID: PMC4039459.

Cita del artículo:

Vázquez Núñez MA, Ruiz Domínguez ES, Rodríguez Chaviano A, Collazo Cuellar D. Tratamiento clínico-quirúrgico en pacientes con Enfermedad de Parkinson, sus riesgos y beneficios. INMEDSUR [Internet]. Nov 2018-Feb 2019; 1 (1): 33-43.