

Capítulo 2. Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson

Chapter 2. Treatment of Parkinson's Disease

Grupo de trastornos del movimiento de la Asociación Colombiana de Neurología

Una vez se ha hecho el diagnóstico de la Enfermedad de Parkinson, se debe tomar la decisión de tratar o no la enfermedad, y si el tratamiento está indicado, qué medicamentos usar. Actualmente se puede dividir el tratamiento en cuatro categorías:

a. Preventiva (neuroprotección): dirigida a interferir la causa de muerte de las células de la sustancia nigra, para intentar prevenir la progresión de la enfermedad. Aunque se han realizado estudios con este fin, los estudios han concluido que actualmente no hay evidencia de que algún medicamento sea neuroprotector en la Enfermedad de Parkinson.

b. Sintomática: dirigida a restaurar la función dopaminérgica estriatal con medicamentos dopaminérgicos.

c. Cirugía: busca interferir en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad a través de diferentes técnicas quirúrgicas (lesión o estimulación).

d. Restauradora: busca aportar nuevas células o estimular células normales o enfermas. No existe ninguna terapia aprobada que logre la neurorestauración. En este sentido, la implantación de células madre aún se encuentra en etapa de investigación, con resultados por establecer, por lo cual NO está indicada en ninguna de las fases de la Enfermedad de Parkinson.

Dado que hoy día solo disponemos de terapia sintomática farmacológica y cirugía, solo revisaremos estos dos aspectos.

2.1. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Cuando los síntomas de la enfermedad se presentan, debe haberse perdido al menos un 80% del total de células de la sustancia nigra para que al putamen no llegue la dopamina. El hecho de que en la Enfermedad de Parkinson se conserve la célula del estriado, en la que se encuentran los receptores dopaminérgicos, permite una terapéutica sustitutiva con medicamentos dopaminérgicos (1).

El objetivo de la terapia sintomática es mejorar la incapacidad funcional (lentitud en las tareas motoras, dificultad para la marcha, etc.). El tratamiento debe ser individualizado y depende de las características de cada paciente. En general, hay acuerdo en la idea de que un tratamiento sintomático se debe comenzar cuando el paciente comienza a experimentar

incapacidad funcional. El objetivo no es eliminar todos los síntomas y signos, lo cual usualmente no es posible, o requerir altas dosis de medicación, sino mantener una situación funcional aceptable del paciente, adaptado a las necesidades de cada uno.

El tratamiento se podría dividir en tres categorías: no farmacológico, farmacológico y quirúrgico. Los principios generales del tratamiento son:

- Mantener al paciente funcionalmente independiente tanto tiempo como sea posible
- Individualizar el tratamiento según su edad, estado mental, grado de alteración funcional, expectativas laborales y sociales, y respuesta inicial al tratamiento en etapas más avanzadas de la enfermedad
- Mantener al paciente activo, móvil, y con un adecuado apoyo psicosocial
- Tratar síntomas no motores asociados

2.1.1. Tratamiento no farmacológico: no hay que olvidar el apoyo dado por parte de fisioterapia, con terapia de rehabilitación integral; ésta le permitirá al paciente mayor independencia en sus actividades básicas diarias. El concejo nutricional es importante para que el paciente aprenda a manejar la interferencia que puede ocasionarse entre la levodopa y las proteínas de la dieta, así como a dar un manejo nutricional del reflujo gastroesofágico, del retardo del vaciamiento gástrico en algunos pacientes, del estreñimiento y de la disfagia en estadios avanzados. Por otra parte, el apoyo psicológico al paciente y a su familia es de suma importancia a lo largo de la enfermedad.

2.1.2. Tratamiento farmacológico: existe una serie de medicamentos útiles en el manejo sintomático de la enfermedad de Parkinson, se describen a continuación (2-5):

AGENTES DOPAMINÉRGICOS

LEVODOPA

Asociada a un inhibidor de la descarboxilasa, (carbidopa o benzerazide):

Preparaciones de formulación estándar:

- Levodopa/carbidopa 250/25mg y 100/25mg, Levodopa/benzerasida 200/50mg

Preparaciones de formulación retardada (algunas no disponibles en Colombia):

- Sinemet Retard (200/50), Sinemet Plus Retard (100/25), Madopar Retard (200/50).

Esta formulación es útil en cualquier etapa de la enfermedad.

VENTAJAS:

- Es el agente anti-parkinsoniano más eficaz
- Virtualmente útil en todos los pacientes y en cualquier estadio de la enfermedad
- Mejora la incapacidad y prolonga la capacidad laboral y la independencia

DESVENTAJAS:

- Complicaciones motoras (discinacias, y fluctuaciones motoras)
- Efectos adversos a nivel neuropsiquiátrico (confusión, psicosis)
- Sedación
- No es útil respecto de las características no dopaminérgicas de la enfermedad

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS**No ergolínicos:**

Pramipexol ER de liberación retardada tab x 0.325mg, 0,75mg, 1.5mg, 3mg y 4.5 mg.

- Dosis hasta 4,5 mg/día

Rotigotina parche x 4mg, 6mg y 8 mg.

- Dosis hasta 16 mg/día

Ropinirol (No disponible en Colombia).

Apomorfina (No disponible en Colombia).

Ergolínicos:

Bromocriptina: tabs x 2.5 mg.

Se requieren dosis altas entre 15 y 60/mg día. (En caso de uso, es necesario hacer vigilancia estricta de valvulas cardíacas y serosas, actualmente no se considera de primera elección).

VENTAJAS:

- Efecto antiparkinsoniano como monoterapia y como coadyuvante

- Reducción de riesgo de complicaciones motoras relacionadas a L-dopa
- Efecto «ahorrador» de L-dopa

DESVENTAJAS:

- Efectos adversos relacionados con ergot (fibrosis pulmonar y valvular cardíaca, eritromelalgia, dolor)
- Efectos adversos dopaminérgicos (náuseas, emesis, ortostatismo)
- Efectos adversos neuropsiquiátricos (alucinaciones, psicosis, impulsividad, síndrome de disregulación dopaminérgica)
- Somnolencia diurna excesiva
- Edema de miembros inferiores
- No elimina la necesidad de uso de L-dopa
- No son útiles respecto de las características no dopaminérgicas de la enfermedad

ANTICOLINÉRGICOS

Biperideno estándar : tab x 2 mg. Amp x 5 mg/ml

Biperideno de liberación retardada tab x 4 mg

Trihexifenidilo: tab x 2 y 5 mg (no disponible en Colombia)

El biperideno esta restringido para tratar únicamente el temblor en pacientes jóvenes (menores de 60 años), hay que tener precaución por riesgo de déficit cognitivo, dependencia y abuso.

VENTAJAS:

- Efecto principalmente en el control del temblor
- Acción periférica (que puede ser útil en sialorrea)

DESVENTAJAS:

- Relativamente inefectivos para las características incapacitantes de la enfermedad
- Efectos adversos a nivel cognoscitivo, visual y esfínteres
- Pueden presentarse efecto de rebote al suspender el medicamento

AMANTADINA

Amantadina tab x 100 mg

- Manejo de discinesias a dosis altas entre 300 y 400 mg/día, por un lapso de hasta 9 meses

VENTAJAS:

- Discreto efecto antiparkinsoniano en etapas iniciales de la enfermedad
- Control de discinesias en algunos pacientes

DESVENTAJAS:

- Efectos antiparkinsonianos muy limitados
- Efectos adversos a nivel cognoscitivo y psiquiátrico
- Livedo reticularis y edema
- Se puede desarrollar tolerancia y efecto de rebote

INHIBIDORES DE LA MAO-B

- En etapas iniciales de la enfermedad y en etapa avanzada, se utiliza para prolongar el tiempo «ON» como coadyuvante al tratamiento dopaminérgico

Rasagilina tab x 0,5 mg y 1 mg, dosis máxima 1 mg/día

Selegilina tab x 5 g dosis máxima 10 mg/día

VENTAJAS:

- Efecto antiparkinsoniano como monoterapia en etapa inicial
- Se reducen las fluctuaciones motoras y aumentan periodos «ON» como coadyuvante de L-dopa
- Efecto «ahorrador» de la L-dopa
- Una sola dosis diaria para rasagilina
- Es bien tolerada y tiene un buen perfil de efectos adversos especialmente para rasagilina
- Su inicio temprano provee mejores efectos no alcanzados con el inicio tardío, sugiere efecto enlentecedor de la enfermedad con Rasagilina (aún en estudio)

DESVENTAJAS:

- Modesto efecto antiparkinsoniano
- Efectos adversos por metabolitos (anfetaminas o metanfetaminas) para la selegilina

INHIBIDORES DE LA COMT

- En fluctuaciones motoras de la enfermedad
- No indicados en etapas iniciales

Entacapone tab x 200 mg.

Combinado con levodopa carbidopa

Stalevo tab x 50/12,5/200, 75/18,75/200, 100/25/200mg, 125/31,25/200mg, 150/37,5/200 mg, 200/50/200 mg (Hasta 10 tomas/día, excepto con la presentación de 200 de levodopa mg, máximo 7 tomas/día)

VENTAJAS:

- No requiere titulación

- Disminuye tiempo «OFF», aumenta tiempo «ON» y aumenta la respuesta a la L-dopa en pacientes con fluctuaciones motoras
- Mejoría aceptable en escalas de calidad de vida

DESVENTAJAS:

- Efectos adversos dopaminérgicos
- Coloración de la orina

2.1.2.1. MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN LA ETAPA INICIAL**INHIBIDORES DE LA MONOAMINO OXIDASA B**

Son medicamentos que aumentan la vida media de la dopamina en la sinapsis, disminuyendo su degradación. Tanto la Selegilina como la Rasagilina tienen evidencia clase 1 de utilidad como monoterapia en Enfermedad de Parkinson inicial, demoran el uso de levodopa al menos un año, especialmente la Rasagilina. Producen una mejoría moderada y son eficaces la Enfermedad de Parkinson con síntomas leves. No hay evidencia sobre la utilidad de estos medicamentos en la prevención de complicaciones motoras. Tienen un buen perfil de seguridad y no requieren monitoría específica. Se recomienda precaución para usar la Selegilina en pacientes con demencia, enfermedad cardíaca o hipotensión ortostática (2, 5-8).

La dosis usual de selegilina es de 5 a 10 mg día y la de rasagilina es de 0.5 a 1 mg día.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Estos medicamentos simulan la acción de la dopamina en los receptores postsinápticos. Se dividen en dos grupos:

- a. Ergolínicos: derivados del Ergot. Entre ellos están: bromocriptina, cabergolina, pergolida y lisuride. Su principal problema es su relación con fibrosis valvular cardíaca, lo que obliga a hacer uso cauteloso de estos, en especial de la cabergolina y de la pergolida. Actualmente se recomienda usar estos medicamentos como último recurso, informar al paciente sobre los riesgos cardíacos, con monitoría ecocardiográfica anual, debiendo ser suspendidos si se demuestran cambios patológicos valvulares no presentes al inicio de tratamiento con estos medicamentos.
- b. No Ergolínicos: entre ellos se encuentran el Pramipexol, Ropirinol y rotigotina (parches), Piribedil y apomorfina. Tienen un perfil de efectos secundarios diferentes y ofrecen mejor respuesta sintomática.

Estos medicamentos son útiles como terapia de inicio para la Enfermedad de Parkinson leve- moderada, pueden mantenerse como monoterapia, con buena calidad de respuesta hasta por 3 años en promedio, antes de ser necesario adicionar levodopa. Se ha demostrado que previenen las complicaciones motoras de la levodopa y también son útiles para su tratamiento (Evidencia Clase 1 para los agonistas disponibles en el país); sin embargo, tienen efectos secundarios en alrededor del 20% de las personas que los usan, siendo necesario suspenderlos o limitar la dosis en un número importante de los pacientes. Se deben usar a las dosis adecuadas para obtener la respuesta buscada; si se usan subdosificados, pueden llegar a empeorar los síntomas de la Enfermedad de Parkinson. Es importante monitorear efectos secundarios como somnolencia con episodios súbitos de sueño, alteraciones comportamentales como juego patológico, hiposexualidad, pornografía, compras compulsivas, y conductas obsesivas anormales “punding”. Para su inicio se hacen incrementos graduales de la dosis hasta llegar a dosis terapéutica, para lograr tolerancia a efectos secundarios. Es importante anotar que la mala respuesta, efectos adversos, o no tolerancia a un agonista, no predice el resultado con otro diferente (2, 5, 8-10).

Las dosis terapéuticas de los agonistas dopaminérgicos disponibles en Colombia son:

- Bromocriptina: 15-45 mg/día, en tres tomas al día
- Pramipexol: 1.5 a 4.5 mg, una sola toma al día (está disponible en tab de liberación prolongada)
- Rotigotina (parches): 4 a 16 mg/día (8 mg/día para Enfermedad de Parkinson inicial y 16 mg/día para Enfermedad de Parkinson avanzada).

LEVODOPA

La levodopa, en combinación con un inhibidor periférico de la dopamina decarboxilasa (carbidopa o benzerazida), se considera el medicamento más potente y seguro para mejorar los síntomas motores de la Enfermedad de Parkinson (Evidencia clase 1) al ser comparado con cualquier otro de los medicamentos disponibles. En etapas tempranas de la enfermedad se indica su uso en las siguientes condiciones, ya sea en monoterapia o como complemento de otra terapia que venga tomando el paciente:

- Cuando no se logre mejoría con los fármacos mencionados previamente, no se debe esperar mucho tiempo para tomar esta decisión en especial si está comprometida la funcionalidad del paciente. No se debe tener miedo de las complicaciones motoras, ya que éstas también tienen relación directa con el tiempo de evolución y severidad de la enfermedad.

- Cuando, con el tiempo, por la evolución natural de la enfermedad de Parkinson, se pierda la respuesta a los tratamientos previamente mencionados, no se recomienda suspender el agonista dopaminérgico, ya que este puede ayudar a reducir la dosis total de levodopa.
- Cuando la Enfermedad de Parkinson es tan severa que no se espera buena respuesta con otros tratamientos se debe iniciar con levodopa.

Como recomendaciones para prevenir complicaciones motoras (especialmente disquinesias), se recomienda no superar los 400 mg de levodopa al día y se debe fraccionar en varias dosis al día. Sin embargo, el estudio poblacional de tratamiento de la Enfermedad de Parkinson en el Reino Unido, que fue destacado en el Congreso de la Movement Disorders Society en Australia en 2013, recomienda restringir la dosis de Levodopa en las fases iniciales a 8.9 mg/Kg al día; es decir, alrededor de 300 a 400 mg/día y con titulación lenta y gradual, especialmente en la población geriátrica, y evitar ascensos por encima de 9 mg/Kg al día en la fase inicial. También se debe intentar demorar su uso para prevenir complicaciones motoras, siempre y cuando se pueda ofrecer buen control sintomático al paciente con otras terapias; es decir, nunca se debe comprometer la funcionalidad y calidad de vida del paciente para demorar su introducción. Es muy importante recordar que la progresión de la enfermedad de Parkinson es otro factor de riesgo para desarrollar complicaciones motoras (2, 5, 8-10).

ANTICOLINÉRGICOS

Aunque han sido usados por muchos años, la evidencia muestra que pueden ser útiles en monoterapia (Evidencia clase 2), pero su efecto es leve y no se ha logrado demostrar que sean mejores que otros medicamentos. Además, inducen deterioro cognitivo en pacientes mayores. Su efecto sobre el temblor, que era su principal indicación, no es consistente en los diferentes estudios. Dado su bajo poder y el alto riesgo de efectos adversos no es recomendable su uso en EP inicial, aunque podría llegar a considerarse en paciente muy jóvenes con síntomas leves y predominio de temblor (2, 5, 11).

AMANTADINA

Aunque se ha demostrado que este medicamento puede generar mejoría de los síntomas (Evidencia clase 2), tiene una baja potencia y rápidamente los pacientes requieren que se introduzca un segundo fármaco. Aunque es útil, otros medicamentos pueden dar mejor efecto y tener mejor perfil de seguridad. Hoy en día se considera que su mayor utilidad está en el manejo de las disquinesias asociadas a levodopa (2, 5, 12, 13).

PAUTAS PARA EL TRATAMIENTO INICIAL DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (2, 5, 14)

MANEJO INICIAL

1. En pacientes menores de 65 años y que tienen poca incapacidad (estadios I y II de Hoehn y Yahr), se podría iniciar un periodo de tratamiento en monoterapia con IMAOs o agonistas dopaminérgicos, de preferencia los no ergolínicos por el perfil de efectos secundarios y rehabilitación física y ocupacional según sea el caso. Esto, buscando estabilizar o mejorar los síntomas durante un tiempo (meses o años) y retrasar el inicio de levodopa hasta que el agonista no controle satisfactoriamente la enfermedad. La gran mayoría de pacientes requerirán adicionar levodopa a su pauta terapéutica según la progresión de la enfermedad.
2. En pacientes mayores de 65 años y en todos aquellos para los que, por una u otra razón, se desee conseguir la mejoría sintomática en un tiempo breve, o se desee que esta mejoría sea rápida (discapacidad moderada a

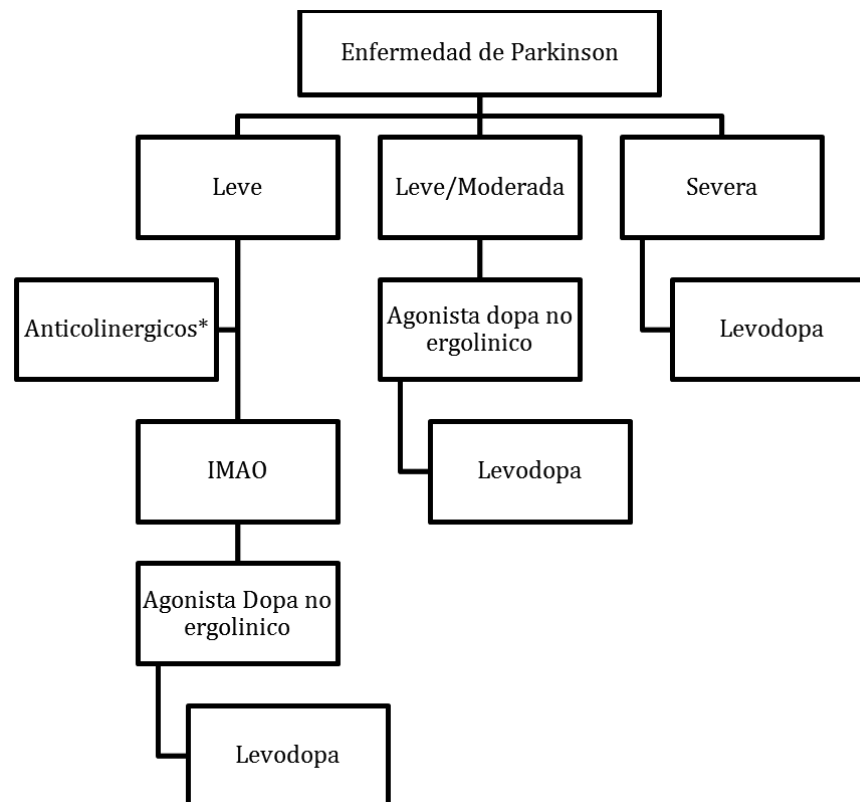
severa de acuerdo a criterio clínico), deberían comenzar el tratamiento con levodopa, que se debe titular hasta la dosis mínima efectiva y tolerada en cada paciente. En los primeros años de tratamiento se requieren tres o más tomas diarias. Según la respuesta al tratamiento, una vez estabilizado el paciente, se puede adicionar un agonista dopaminérgico, lo que permitirá un ahorro en las dosis de levodopa. En ocasiones hay necesidad de adicionar bloqueadores periféricos de la dopamina para mejorar la tolerancia a la levodopa (Domperidona).

Según la evidencia clínica se recomienda seguir con el siguiente esquema de tratamiento inicial (Figura 3).

2.1.2.2. TRATAMIENTO DE LA FASE AVANZADA DE LA ENFERMEDAD

2.1.2.2.1. COMPLICACIONES MOTORAS EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

En el manejo de la Enfermedad de Parkinson avanzada



*Los anticolinérgicos se encuentran restringidos en pacientes mayores de 65 años y pacientes menores de 65 años con quejas cognitivas; su uso está limitado a pacientes menores de 65 años, con temblor refractario y sin quejas cognitivas.

Figura 3. Esquema de tratamiento inicial

emergen situaciones clínicas que generan un desafío para el médico tratante. Dentro de éstas, hay unas que no son modificables con la terapia (inestabilidad postural, deformidades, discapacidad generalizada) y otras que se encuentran bajo el grupo de complicaciones motoras que pueden eventualmente responder al manejo farmacológico (15). Las complicaciones motoras se pueden dividir en 2 categorías: fluctuaciones motoras (estado «OFF») y disquinesias, y por otro lado, aparecen las fluctuaciones no motoras (sensoriales/ comportamentales/ autonómicas). La frecuencia de las complicaciones motoras es aproximadamente del 40 al 50% después de 4-6 años de tratamiento con L-Dopa, siendo hasta un 90% después de los 8 años (16). Adicionalmente, algunos pacientes con Enfermedad de Parkinson avanzada experimentan fluctuaciones espontáneas tanto motoras como no motoras que no se relacionan con el tiempo de administración de la medicación. Como se describió, la presencia de fluctuaciones es casi invariable en el contexto de la Enfermedad de Parkinson; tanto así que la ausencia de las mismas puede sugerir que el paciente puede estar cursando con un síndrome parkinsoniano atípico y no con Enfermedad de Parkinson idiopática (17).

Las fluctuaciones motoras en la Enfermedad de Parkinson avanzada se definen como los beneficios variables y en ocasiones no tan predecibles del tratamiento farmacológico con L-Dopa para combatir los síntomas cardinales de bradiquinesia, rigidez y temblor (15). El estado «ON» se define como la mejoría de los síntomas con la terapia dopaminérgica, mientras que el estado «OFF» se define como la reaparición de síntomas parkinsonianos cuando el efecto de la medicación se disminuye (*wearing-off*).

La respuesta a la dosis de L-Dopa se puede dividir en tres etapas: primero, el beneficio inicial o de inicio de dosis, cuando el paciente percibe la primera mejoría al fármaco; segundo, el periodo de máxima mejorías de los síntomas parkinsonianos, que es llamado beneficio de pico de dosis y, tercero, cuando el beneficio del medicamento se comienza a perder, lo cual es llamado fin de de dosis. Las fluctuaciones motoras pueden ocurrir en cualquiera de las tres etapas.

En las fases iniciales de la Enfermedad de Parkinson, la respuesta clínica a una dosis única de L-Dopa puede mantener su efecto por mucho tiempo, a pesar de que la vida media de este fármaco solo sea de 60 a 90 minutos. Este efecto se denomina respuesta de larga duración a la L-Dopa (18). Este efecto de largo plazo puede extenderse hasta 4 semanas después de la última toma de L-Dopa, pero a medida que la enfermedad avanza ese efecto a largo plazo se reduce, dando la pauta para la aparición de las fluctuaciones en la respuesta. En la Enfermedad de Parkinson avanzada, la respuesta a la L-Dopa se transforma en respuesta a corto plazo (17) y en ese momento el paciente percibe la primera fluctuación motora que es el *wearing-off* predecible, la pérdida del efecto de largo plazo a la L-Dopa (Tabla 1).

Tabla 1. Fluctuaciones motoras

Fluctuaciones Motoras

Wearing-off (predecible) incluida aquinesia matutina

«OFF» súbito

«OFF» impredecible

Super «OFF»

Falla de dosis, respuesta parcial, respuesta retradada (Delayed «ON»)

Congelamiento «ON» u «OFF» (bloqueos motores)

Dicinesias: Pico de dosis, Bifasicas, de beneficio, Distonia «OFF».

Los pacientes con Enfermedad de Parkinson avanzada también pueden experimentar «OFF» impredecibles o súbitos, sin relación con la administración del medicamento y en muchas ocasiones desencadenados por estrés emocional.

El incremento en la latencia de la respuesta entre la toma del medicamento y la aparición de los efectos benéficos de la L-Dopa se conoce como «ON» retrasado y la ausencia total de respuesta es la falla de dosis o NO-«ON». Estas características se pueden explicar frecuentemente por factores gastrointestinales, como la variabilidad de la absorción de la L-Dopa secundaria a la administración conjunta de aminoácidos dietarios que compiten por receptores similares, además de un vaciamiento gástrico alterado secundarios a la comida, la edad y por la misma enfermedad (19). Estos pacientes tendrán entonces una respuesta de «ON» insuficiente sobre todo al consumir comidas de alto contenido proteico. Incluso la erradicación del *helicobacter pylori* es recomendable para mejorar este proceso.

Por otro lado, algunos pacientes pueden experimentar un empeoramiento transitorio de los síntomas al inicio de la dosis, con una duración corta y generalmente indicando el inicio del efecto benéfico. Otros pacientes pueden experimentar una exacerbación o rebote de los síntomas al final de la dosis, que puede llegar a ser tan dramático y severo que genere un super «OFF».

Los bloqueos motores (congelamiento «ON» u «OFF») son otro problema que puede ocurrir y se definen como la dificultad transitoria para iniciar el movimiento voluntario. Estos episodios son particularmente evidentes en la deambulación; por ejemplo, al iniciar la marcha, al intentar realizar giros o al intentar atravesar una puerta estrecha. Estos episodios de bloqueos motores pueden ocurrir durante la realización de otras actividades, como hablar o escribir, pueden ser desencadenados por estrés emocional o ansiedad. Aunque son mucho más comunes durante el estado «OFF», también pueden aparecer en el estado «ON». Los bloqueos motores pueden ser tanto una manifestación de la enfermedad como

un efecto de la administración de altas dosis de L-Dopa, con un último efecto conocido como akinesia paradójica (20).

Aproximadamente al mismo tiempo que emergen las primeras fluctuaciones motoras, los pacientes con Enfermedad de Parkinson experimentan disquinesias, que son movimientos involuntarios inducidos por L-Dopa. Típicamente aparecen como una combinación de movimientos coreiformes, balismo y posturas distónicas. Las disquinesias pueden ocurrir en cualquiera de las etapas de la respuesta a la L-Dopa, aunque son mucho más frecuentes en el pico de beneficio de la dosis (disquinesias de pico de dosis), pueden igualmente ocurrir durante todo el estado «ON» (disquinesias de beneficio o square wave) o al principio y final de la dosis (disquinesias bifásicas) (21). Las disquinesias pueden ocurrir en la etapa «OFF» o como una fenómeno de wearing-off. En este caso, aparecen más frecuentemente posturas distónicas fijas en ocasiones asociadas a dolor, especialmente en las horas de la mañana (disonía matutina). Las disquinesias bifásicas son menos comunes, ocurren al inicio y al final de la dosis, afectan predominantemente las piernas, con movimientos balísticos y distonía.

Las fluctuaciones «ON»-«OFF», que se definen como la alternancia rápida, predecible o impredecible de estado «ON» a estado «OFF» aparecen con el progreso de la enfermedad, incluso hasta generar un efecto conocido como “yo-yo-ing”, con múltiples variaciones de estado «ON» a «OFF» y viceversa (15).

Estas fluctuaciones motoras se generan por una sumatoria de efectos relacionados con las propiedades farmacodinámicas y cinéticas de la L-Dopa en la presencia de neurodegeneración dopaminérgica nigroestriatal. En la Enfermedad

de Parkinson temprana, hay una relación lineal entre la dosis de L-Dopa y la respuesta anti parkinsoniana. En los estadios avanzados de la enfermedad, en los pacientes que experimentan fluctuaciones motoras la respuesta toma una forma de curva sigmoide en la cual están totalmente en estado «ON» o en estado «OFF» (22).

2.1.2.2. MANEJO DE LAS COMPLICACIONES MOTORAS

Las recomendaciones actuales para el manejo de las complicaciones motoras son tomadas de las guías clínicas más recientes de la Movement Disorders Society (2) y la European Federation of Neurological Societies/The Movement Disorder Society - European Section (EFNS/MDS-ES) (5).

Dado que en el país no están disponibles terapias como los sistemas de perfusión con levodopa/carbidopa intraduodenal, apomorfina, ni levodopa retard no se incluirán en los algoritmos a continuación.

ALGORITMOS DE MANEJO DE ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA, COMPLICACIONES MOTORAS

De la Figura 4 a 11.

2.1.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El éxito de la implantación del sistema de neuroestimulación en el cerebro es un proceso multifactorial que involucra tanto recursos técnicos como profesionales que inciden en el resultado final. La ausencia de colegios médicos en el país que reglamenten la práctica profesional ha llevado a que la

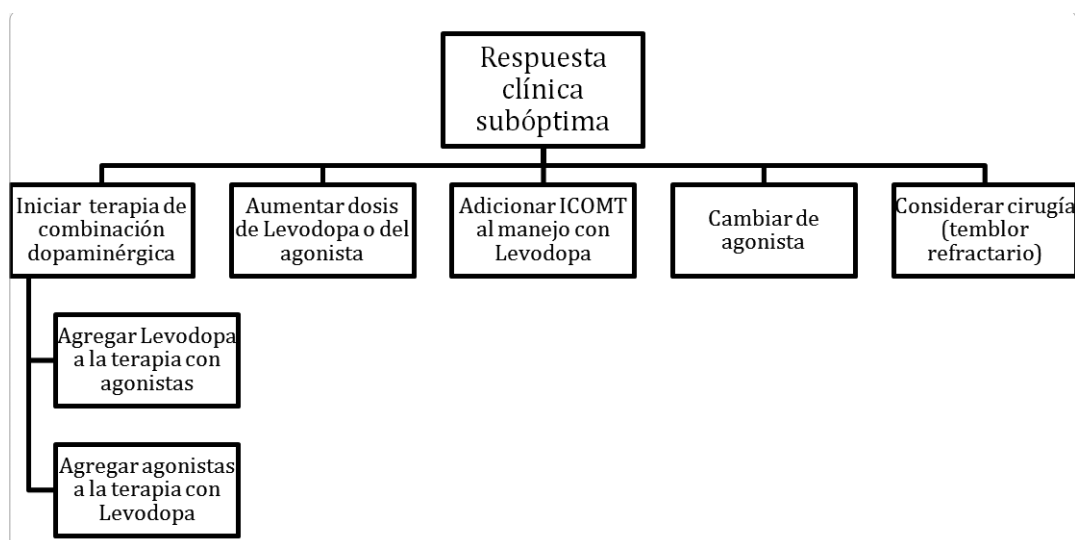


Figura 4. Respuesta clínica subóptima

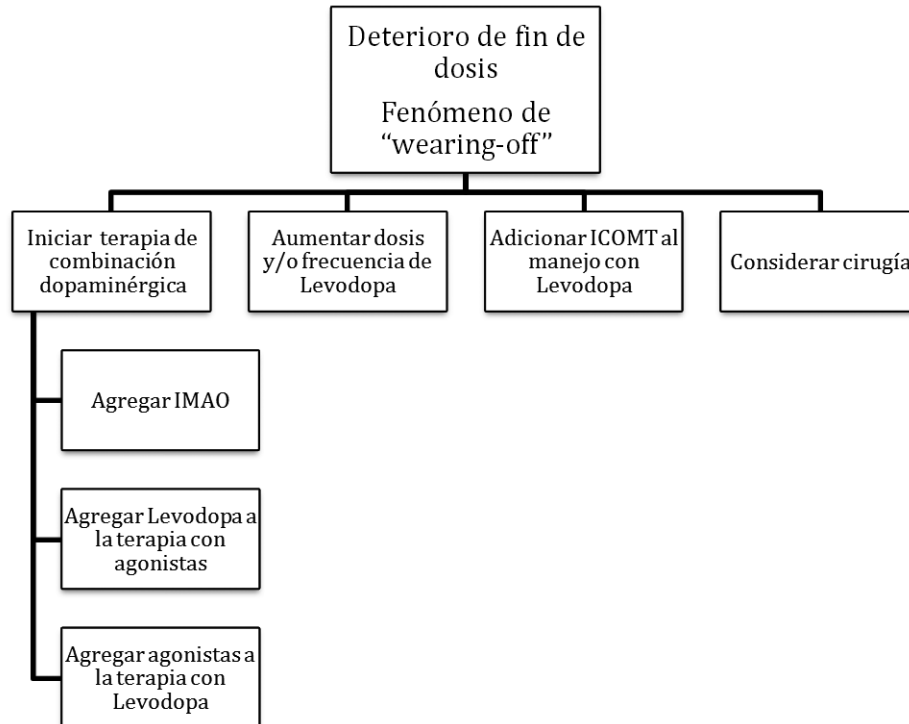


Figura 5. Deterioro de fin de dosis

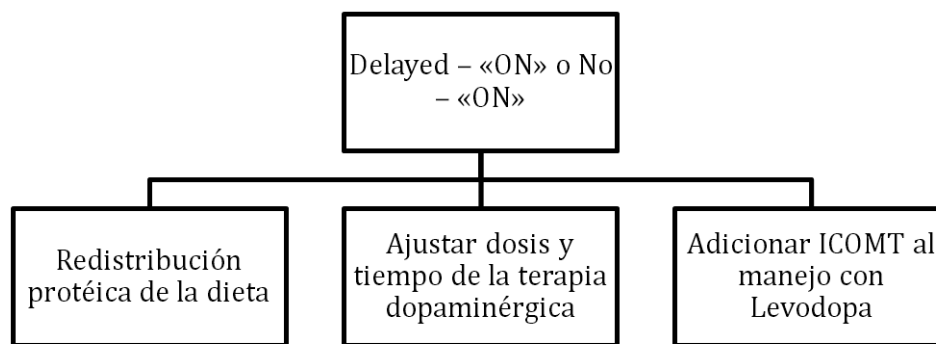


Figura 6. Delayed -«ON» o NO-«ON»

implementación de la Estimulación Cerebral Profunda (ECP) en el país, además de no obtener buenos resultados, también esté acompañada de falencias en su fundamentación científica y tecnológica. Esto lleva a que haya un número desconocido de todas las variantes de malos resultados, tanto como malos candidatos sometidos a cirugía, pacientes abandonados en su terapia, pacientes mal implantados o pacientes mal programados, por mencionar algunos casos.

La Asociación Colombiana de Neurología al ser consciente de la necesidad de establecer unas guías en Estimulación Cerebral Profunda, designó al comité de Movimientos Anormales para la elaboración de las mismas, contemplando tres objetivos principales:

1. Servir de referencia para la implementación de programas quirúrgicos en el país.

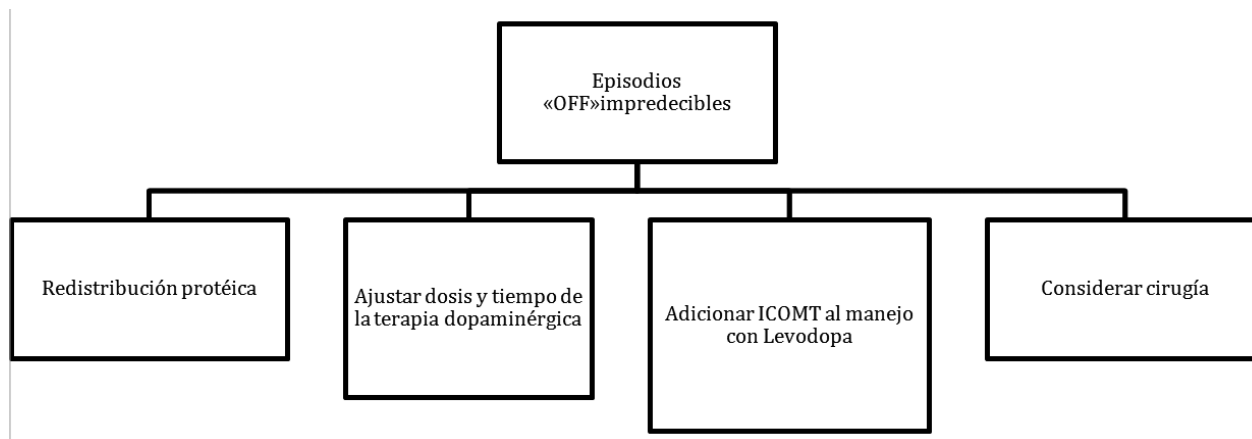


Figura 7. Episodios «OFF» impredecibles

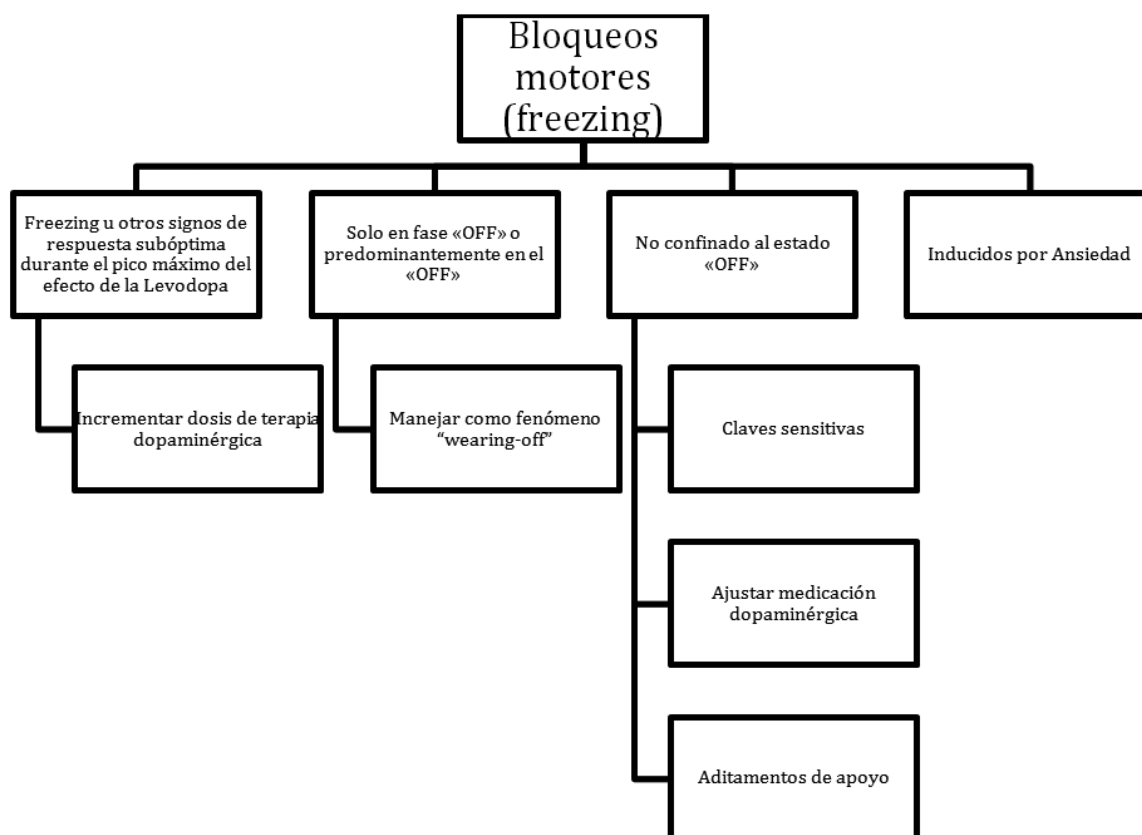


Figura 8. Bloqueos motores (freezing)

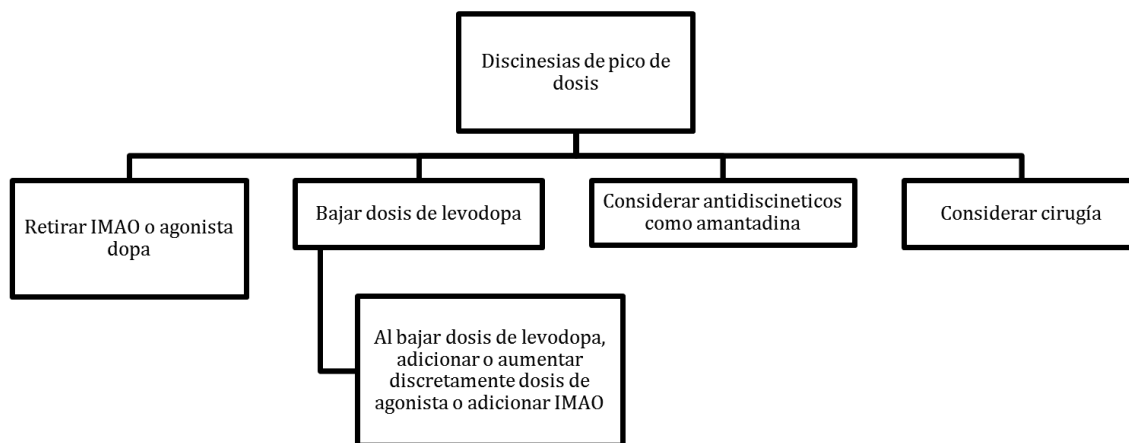


Figura 9. Discinesias de pico de dosis.



Figura 10. Discinesias bifásicas.

2. Servir de herramienta a los neurólogos del país para determinar cuándo y a dónde remitir un paciente con posibilidades de manejo quirúrgico.
3. Servir de referencia a los programas existentes para mejorar su infraestructura tecnológica y profesional.

Estas guías están basadas en la literatura médica disponible y en recomendaciones de las principales organizaciones académicas, como la Movement disorders Society(MDS), American Academy of Neurology(AAN) (2), European Federation of Neurological Societies (EFNS) (5).

2.1.3.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA CIRUGÍA FUNCIONAL EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La evolución de la Enfermedad de Parkinson es muy variable entre pacientes, por lo que hay que tener en cuenta la progresión de la enfermedad, la intensidad de síntomas, las características de los mismos, y el síntoma más predominante

e incapacitante, al momento de escoger la mejor opción de tratamiento para el paciente.

Más del 30% de las fallas de la ECP pueden deberse a una selección inapropiada de pacientes. La selección de pacientes debe estar basada en la evaluación de riesgo-beneficio individualmente para cada paciente en un centro que reúna un grupo interdisciplinario. Dicho grupo incluye neurólogo especialista en movimientos anormales, neurocirujano especialista en cirugía estereotáxica, neuropsicología y psiquiatría (23).

Los mejores resultados de la cirugía han sido reportados en pacientes con Enfermedad de Parkinson con complicaciones motoras y los siguientes elementos (24):

1. Excelente respuesta a la levodopa, entendida como una mejoría del 30% en la UPDRS en el test de levodopa, sin la presencia de síntomas axiales residuales.
2. Jóvenes.

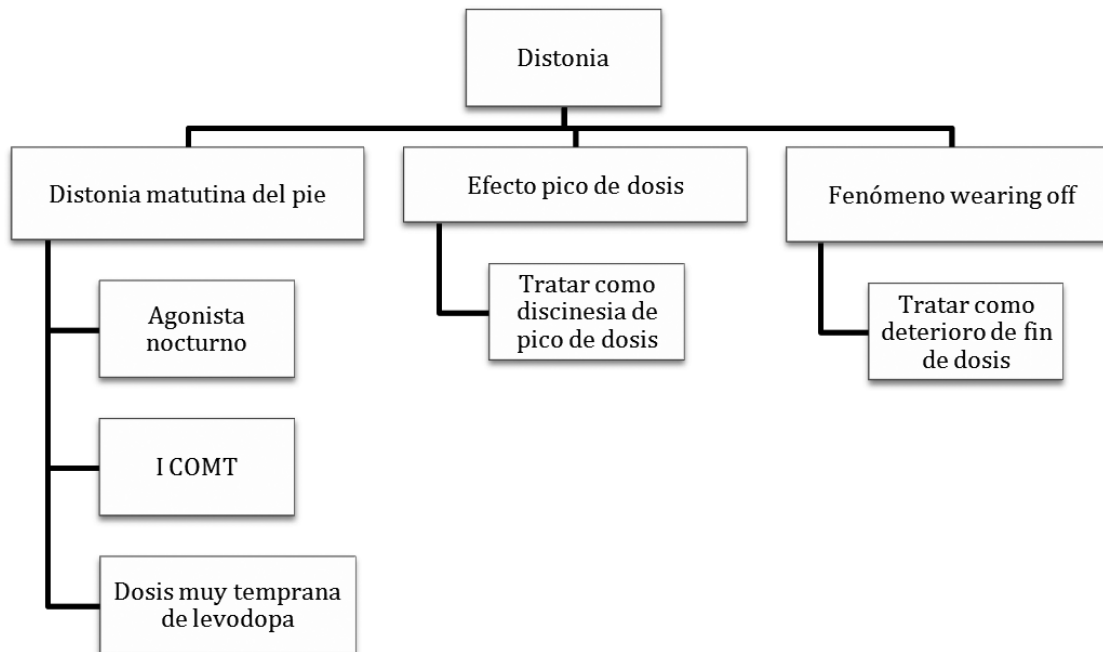


Figura 11. Distonia.

3. Ningún compromiso cognitivo, o compromiso cognitivo leve.
4. Ausencia de compromiso psiquiátrico o compromiso psiquiátrico bien controlado.

En la selección de paciente se valorarán:

Diagnóstico:

Pacientes que cumplan criterios de Enfermedad de Parkinson (ver sección 1.4.) avanzada, con complicaciones como fluctuaciones motoras, disquinesias o temblor sin respuesta farmacológica (25, 26). Los parkinsonismos diferentes a la Enfermedad de Parkinson (Parkinson plus o Parkinsonismos secundarios) no son buenos candidatos para estimulación cerebral profunda (27).

Edad:

Se ha considerado como edad límite 70 años de edad, dadas las comorbilidades inherentes a este grupo etario. No obstante, esta condición es relativa, pues evaluando riesgo beneficio en pacientes con Enfermedad de Parkinson que presentan temblor refractario, estos podrían ser candidatos en edades más avanzadas, siempre y cuando cumplan con las otras condiciones para el procedimiento y el grupo esté comprometido con el adecuado seguimiento del paciente (28).

Duración de la enfermedad:

Esta es también una condición relativa; se habla de por lo menos 5 años desde el diagnóstico, pero se han considerado cirugías tan tempranas como 4 años. Sin embargo, con evaluaciones menores a 5 años de evolución se corre el riesgo de ingresar a cirugía otros tipos de parkinsonismos (29).

Respuesta a levodopa:

Se ha considerado que la respuesta a la levodopa es el mejor predictor de respuesta a la cirugía. Se entiende como buena respuesta una mejoría en la UPDRS parte 3 del 30% como mínimo con el test de levodopa y que no haya presencia de síntomas axiales en el estado «ON» (30).

Deterioro cognitivo:

La demencia contraindica la cirugía, el deterioro cognitivo mínimo y los pacientes con deterioro cognitivo sin repercusión funcional pueden ser considerados para cirugía funcional (31).

Alteración psiquiátrica:

No hay una contraindicación clara; se recomienda si presenta algún desorden psiquiátrico estar compensado para optar por la cirugía. Sin embargo, se requiere que los pacientes sometidos a cirugía, especialmente en el núcleo subtalámico, tengan una vigilancia psiquiátrica especial, ya que pueden ser

propensos a depresión, suicidio, y otros cambios de comportamiento como discontrol de impulsos (32).

2.1.3.2. PAPEL DE NEUROCIRUGÍA

El tratamiento quirúrgico de la Enfermedad de Parkinson avanzada se ha convertido en una terapia estándar, aprobada por las diferentes entidades regulatorias tanto en Europa, como en Estados Unidos y Colombia.

Regla de los tercios en neuromodulación

La regla de los tercios tiene tres fases: 1) pre-operatoria, 2) cirugía y 3) post-quirúrgica. Cada una de éstas tiene un valor de un tercio del total del proceso, así que la suma de las tres fases corresponde a la unidad. Por esta razón, un mal manejo de una o más de las fases lleva a un mal resultado para el paciente.

Procedimiento de lesión cerebral

La cirugía de ablación cerebral se lleva a cabo mediante la técnica de estereotaxia: se coloca en la cabeza del paciente un marco de estereotaxia (de los cuales existen varios en el mercado), posteriormente se realizan imágenes de alta definición (TAC, RM), que después se procesan mediante un software de planificación para la localización adecuada del blanco a tratar. Los software de planificación pueden traer integradas imágenes de los diferentes atlas de estereotaxia (el más utilizado es el atlas de Schatellbrand y Warren, desarrollado en Alemania). Con estas imágenes se realiza una planeación de la cirugía, lo que incluye el blanco quirúrgico, la trayectoria y el punto de entrada.

En algunos centros se opta por hacer la resonancia magnética varios días antes de la cirugía y sobre ésta realizar la planeación quirúrgica, para hacer, el día de la cirugía, un TAC de cráneo con el marco de estereotaxia y fusionar las imágenes con la RM. En otros centros se hace directamente la resonancia magnética con el marco de estereotaxia y se realiza la planeación sobre ésta el día de la cirugía (33).

Posteriormente, se lleva al paciente a cirugía y mediante una técnica de neuroleptoanestesia se realiza el procedimiento con el paciente despierto, para poder interactuar con él y verificar los posibles efectos adversos, así como también los efectos deseados de control de las manifestaciones cardinales de la enfermedad. En cirugía se realiza una trepanación del cráneo y se ajusta el blanco quirúrgico planeado con la utilización de microregistro cerebral. Finalmente, se pasa el electrodo rígido de radiofrecuencia hasta el blanco establecido, se lleva a cabo una evaluación clínica con macro estimulación a través del electrodo y se determinan umbrales. Luego se realiza una lesión de prueba para verificar la aparición de

efectos secundarios y, si el paciente tolera esta prueba, se procede a realizar la lesión permanente.

El tamaño de la lesión por radiofrecuencia es dependiente del calibre del electrodo, el tiempo y la temperatura, por lo que es posible determinar qué tamaño de lesión se desea hacer según el blanco a tratar. Por norma general se recomienda no realizar lesiones bilaterales (33).

CIRUGÍA DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

El uso de la estimulación cerebral profunda fue aprobado por la FDA para uso en temblor (tálamo) en 1997, Enfermedad de Parkinson (GPi y NST) en 2002 y para distonía (GPi) en 2003.

Procedimiento:

La ECP se realiza mediante la misma técnica de localización estereotáctica utilizada en la ablación, pero en este caso, en lugar de realizar un daño permanente en el tejido, se implanta un electrodo con cuatro contactos eléctricos en su punta, que se conecta por una extensión al generador de pulso o marcapasos.

SELECCIÓN DEL BLANCO QUIRÚRGICO

Este ha sido un tema controversial durante años, pero actualmente se dispone de información que orienta la escogencia del blanco quirúrgico teniendo en cuenta algunos síntomas de la enfermedad, tanto motores como no motores. El globo pálido interno y el núcleo subtalámico son blancos quirúrgicos utilizados para el procedimiento de ECP; cada uno de estos núcleos tiene su indicación y es importante disponer de un equipo multidisciplinario entrenado y con conocimiento de la anatomía, la fisiología y la fisiopatología de estos núcleos para realizar adecuadamente la cirugía de parkinson (2, 34).

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

La estimulación cerebral es una opción terapéutica válida en los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson; la técnica quirúrgica varía de un centro a otro dependiendo de la experiencia del grupo y de sus herramientas tecnológicas.

Preparación preoperatoria

Los pacientes son advertidos de no recibir medicación como ácido acetilsalicílico o anticoagulantes, y a discontinuarlos con períodos de anticipación. Adicionalmente, estos pacientes deben suspender la medicación anti parkinsoniana la noche anterior o en la mañana, dependiendo de la severidad de la enfermedad. Por el riesgo de eventos tromboembólicos se administra heparina o enoxaparina, y en el preoperatorio se deben administrar antibióticos profilácticos.

Fijación del marco de estereotáxia

En la sala de cirugía se coloca el marco de estereotáxia, utilizando sedación y anestesia local, con monitorización por parte de anestesia, dependiendo del marco a usar (Leksell, marco de ZD, mundinger etc.). Se debe tener en cuenta que el marco sea paralelo a la línea canto meatal. Lo ideal de la utilización de un marco de estereotáxia es que sea durable, liviano y que sus fiducias sean compatibles tanto con TAC cerebral y RMN cerebral. Además, el neurocirujano debe conocer perfectamente el sistema estereotáxico que va a usar (35, 36).

TOMA DE IMÁGENES

Tomografía cerebral

La ventaja de la tomografía cerebral es la fidelidad y la rapidez con la que puede ser obtenida, los blancos cerebrales pueden ser visualizados directamente, aunque la imagen tenga una calidad inferior a la que se obtiene por resonancia magnética cerebral. Las ventajas principales del TAC son: los costos, su precisión, la ausencia de distorsión, y la rapidez. A pesar de esto, en la actualidad se utiliza la TAC de cráneo fusionada con la resonancia magnética para los procedimientos (36).

Resonancia cerebral

La cirugía puede llevarse a cabo directamente con RMN cerebral. La adecuada visualización de los núcleos en fast spin echo recovery y el estándar T2 hacen que sea en muchos centros la imagen de elección. Adicionalmente, para visualizar mejor los vasos corticales se podría incluir gadolinio en la secuencia T1. Estas imágenes se realizan en forma volumétrica.

La localización de manera indirecta del núcleo subtalámico puede hacerse a través de la comisura anterior y comisura posterior (AC-PC), teniendo en cuenta 12 mm lateral al punto medio de AC-PC, 4 mm posterior y 4 mm por debajo de la línea intercomisural, o tomando como referencia el núcleo rojo que parece ser la más acertada según algunos estudios (35, 36).

Localización fisiológica

La tendencia mundial es la utilización del micro registro para permitir un monitoreo muy preciso y delimitar los bordes del núcleo blanco. Esto, unido a la localización por imágenes a través de la estereotáxia, es la mejor forma de delimitar el núcleo para la cirugía de Parkinson. Una vez se determina el sitio ideal de implantación del electrodo, se introduce el electrodo cuadripolar y se realiza una prueba clínica, con macroestimulación para determinar efecto clínico y los umbrales de efectos adversos. Si es satisfactoria, el electrodo

se deja y se fija en esta posición, para lo cual debe haber consenso entre el neurocirujano y el neurólogo neurofisiólogo de movimientos anormales.

2.1.3.3. PAPEL DE NEUROLOGÍA

Hay dos tipos de evaluación intraoperatoria por parte del neurólogo: la evaluación clínica y la evaluación neurofisiológica.

Evaluación Clínica:

La evaluación clínica puede dividirse en: evaluación de los efectos clínicos de la Estimulación Cerebral Profunda (ECP), evaluación de efectos secundarios de la ECP, y detección de complicaciones por ECP.

- Efectos clínicos de la ECP: hace referencia a evaluación de la severidad de los síntomas motores durante la cirugía y a la interpretación de los mismos dependiendo de la manipulación del blanco quirúrgico y de la estimulación cerebral de prueba. Se dirigen a la evaluación de rigidez, bradicinesia y temblor intraoperatorio.
- Efectos secundarios de la ECP: evalúa la presencia de efectos secundarios como tetania por estimulación de cápsula interna, alteraciones oculomotoras, síntomas visuales, síntomas sensitivos y síntomas neuropsiquiátricos.
- Detección de complicaciones: se evalúan cambios como deterioro de estado de conciencia, confusión intraoperatoria y parestias de aparición aguda.

Requisitos profesionales para la realización de la evaluación: Manejo de UPDRS, entrenamiento en Cirugía Funcional de Trastornos del Movimiento.

Evaluación Neurofisiológica:

Los objetivos de la evaluación neurofisiológica son: lograr una implantación óptima del electrodo, reducir el riesgo de obtener un efecto subterapéutico de la estimulación y evitar efectos secundarios que limiten su uso clínico.

El solo uso de neuroimágenes y software de planeamiento no ofrece el nivel de precisión necesario para obtener un resultado óptimo en la cirugía. Factores como las inexactitudes del marco de estereotaxia, la distorsión de las neuroimágenes, los cambios cerebrales inducidos por la posición decúbite, la pérdida de LCR, los cambios de presión y el neumoencéfalo, hacen necesario el uso de herramientas neurofisiológicas que permitan corregir la trayectoria final del electrodo.

La neurofisiología intraoperatoria incluye la utilización de microestimulación, macroestimulación y microregistro cerebral.

- **Microregistro Cerebral**

Con el microregistro cerebral se identifican las diferentes subregiones del blanco quirúrgico a partir de la identificación de diferentes patrones de descarga del tejido neuronal. Es una herramienta utilizada en muchos centros del mundo y que, según lo informado, hasta en el 70% de los casos el sitio planeado de implantación difiere del sitio ideal, llevando a corregir la trayectoria definitiva del electrodo en muchos de estos casos (37, 38).

La realización de microregistro requiere de un extenso entrenamiento, que debe ser de al menos un año en un programa quirúrgico activo y bien establecido, lo cual limita el uso de este recurso a unos pocos centros quirúrgicos en el país. Ante esta limitación, puede optarse por otras evaluaciones neurofisiológicas como la macroestimulación con microelectrodo y con macroelectrodo, que en conjunto con unas buenas herramientas de planeación pueden llevar a un buen resultado. De otra forma, realizar microregistro sin el entrenamiento y credenciales adecuadas, lleva a plantear preguntas éticas importantes y responsabilidades profesionales del grupo quirúrgico.

La discusión en cuanto a si el microregistro aumenta el riesgo de sangrado cerebral ha perdido vigencia, dado que no hay datos que apoyen que exista mayor riesgo. En general, se considera que el sangrado es poco frecuente y no es significativamente mayor si se usa microregistro.

Requisitos técnicos para llevar a cabo el procedimiento: equipo de microregistro, microelectrodos.

Requisitos profesionales: Entrenamiento formal en neurofisiología intraoperatoria para Estimulación Cerebral Profunda en Trastornos del Movimiento.

- **Microestimulación**

La microestimulación se realiza con el mismo microelectrodo de microregistro, que tiene una superficie de estimulación reducida con una longitud de 7-10 micras y 2-4 micras de diámetro con una alta impedancia. Este diámetro limita la cantidad de corriente que se puede aplicar para despolarizar tejido por el riesgo de lesión, siendo posible estimular a un máximo de 100 microamperios. Por el área reducida de tejido neuronal que se puede despolarizar, la microestimulación en general no es útil para realizar evaluaciones clínicas a excepción de la evaluación de temblor en el tálamo y algunas veces de temblor por estimulación subtalámica.

La principal utilidad de la microestimulación es determinar los límites de la estructura a estimular y la ubicación de estructuras generadoras de efectos secundarios, complementando la información del microregistro cerebral (38).

Requisitos técnicos para realizar microestimulación: equipo de microregistro, microelectrodos.

Requisitos profesionales para el procedimiento: entrenamiento formal en neurofisiología intraoperatoria para Estimulación Cerebral Profunda en Trastornos del Movimiento.

- **Macroestimulación**

La macroestimulación puede llevarse a cabo con el electrodo de estimulación, con semi-microelectrodos o con electrodos de lesión; estos son electrodos de baja impedancia en virtud de su mayor área de estimulación. Un ejemplo es el electrodo de ECP que tiene una superficie de estimulación de 6 mm². El rango de estimulación varía entre 1-10 voltios y se evalúa tanto la presencia de mejoría clínica como la presencia de efectos secundarios, determinando así si el electrodo está en una posición adecuada. Si esto no sucede, se reubica el macroelectrodo según la información obtenida.

Una desventaja de la macroestimulación es que al pasarse el macroelectrodo se produce un efecto de microlesión que puede anular los síntomas en cirugía, perdiendo la posibilidad de evaluar el efecto clínico del electrodo. En este caso solo se evaluaría el umbral de efectos secundarios por estimulación de estructuras vecinas.

A pesar de ser menos preciso que el procedimiento con el microregistro, (el microregistro da una precisión de 0.1 mm o menos, mientras que la macroestimulación se disemina por algunos milímetros) es posible obtener un buen resultado quirúrgico (38).

Requisitos profesionales para el procedimiento: entrenamiento en Cirugía Funcional de Trastornos del Movimiento.

2.1.3.4. PROGRAMACIÓN DE ELECTRODOS INTRACEREBRALES

Una vez implantado el sistema de neuroestimulación, el paso final para obtener el beneficio terapéutico es la programación de los electrodos. Este es un proceso en que se evalúan tanto la respuesta clínica, como los efectos secundarios y la interacción con los medicamentos que toma el paciente.

La programación puede abarcar desde unas pocas citas, hasta una cita semanal por varios meses; debe ser realizada por un neurólogo, dado que, además de ajustarse la estimulación, se requieren la evaluación de los síntomas motores con la escala UPDRS, la evaluación de síntomas no motores, y demás aspectos clínicos de la Enfermedad de Parkinson que atañen el ejercicio profesional del neurólogo.

Simultáneamente al ajuste de la estimulación, los medicamentos dopaminérgicos se van ajustando con el riesgo de

aparición de síntomas no motores como ansiedad, depresión, ideación suicida, cambios de comportamiento, etc. Se debe indagar por estos efectos secundarios potenciales en cada control; de igual manera, se debe estar disponible en permanentemente en caso de síntomas motores que aparezcan en forma aguda, o en caso de aparición de síntomas no motores potencialmente riesgosos para la vida del paciente.

Los objetivos generales de la programación son (39):

1. Obtener la máxima supresión de síntomas
2. Minimizar efectos secundarios
3. Maximizar la vida de la batería

Los parámetros que se van a tener en cuenta son:

- Polaridad del electrodo
- Amplitud
- Frecuencia
- Ancho de pulso

A largo plazo, en cada visita del paciente se evalúan los síntomas motores y no motores, los medicamentos que toma, calidad de vida, síntomas que no responden a terapia dopaminérgica y planes de terapia física. Finalmente, se verifica la integridad del sistema y vida de la batería.

Requisitos profesionales para el procedimiento: neurólogo, entrenamiento en UPDRS y programación de electrodos intracerebrales para Trastornos del Movimiento.

2.1.3.5. COMPLICACIONES DE LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

Las complicaciones de este tipo de procedimientos de pueden clasificar en 3 tipos:

- Complicaciones quirúrgicas
- Complicaciones asociadas a la estimulación
- Complicaciones asociadas al hardware

COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS

Tanto la estimulación cerebral profunda como la lesión son procedimientos terapéuticos bien establecidos en los servicios de neurocirugía funcional; sin embargo, estos procedimientos no están exentos de complicaciones (40-42).

Hemorragia cerebral

La hemorragia es la complicación más seria de la cirugía de movimientos anormales. El riesgo de una hemorragia intracerebral en este tipo de cirugía varía del 3 al 10%. El accidente cerebro vascular es poco frecuente usando la Estimulación Cerebral Profunda, siendo más frecuente en los procedimientos por lesión tipo palidotomía.

La hemorragia asintomática es más común que la hemorragia sintomática, usualmente detectadas porque sistemáticamente a estos pacientes se les realiza imagen cerebral de control en el postoperatorio inmediato (43, 44).

Las recomendaciones para prevenir la hemorragia cerebral son:

1. Mantener una presión arterial media por debajo de 90 y la presión sistólica por debajo de 140 mm Hg.
2. Durante la planeación quirúrgica se debe evitar vasos sanguíneos en la trayectoria, igualmente debe evitarse pasar a través del ventrículo.
3. Durante la cirugía de Estimulación Cerebral Profunda o lesión del globo pálido hay que tener precaución a nivel del tracto óptico y de la fisura coroidea para impedir la lesión vascular arterial.
4. Tener precaución para evitar las maniobras de Valsalva durante el procedimiento o en el postoperatorio inmediato para disminuir el riesgo de sangrado.
5. La inserción debe realizarse de manera lenta para evitar el daño brusco de vasos durante el trayecto del sistema.
6. Limitar a menos de 8 tractos de microregistro.

Manejo de la hemorragia intracerebral

Una vez ocurre la hemorragia intracerebral durante el procedimiento quirúrgico, lo cual se sospecha por el deterioro de consciencia del paciente o la aparición de déficit neurológico, se debe detener la cirugía, verificar el sitio de sangrado, oxigenar adecuadamente al paciente y realizar un TAC cerebral simple. Dependiendo de la localización y del tamaño, usualmente se da espera con tratamiento expectante o tratamiento quirúrgico a los hematomas grandes y con efecto de masa que comprometen la vida del paciente de manera aguda.

Fístula de LCR

Es una complicación poco frecuente pero se puede presentar aumentando el riesgo de infecciones. Se debe prevenir al hacer la incisión en la duramadre en el sitio en donde se pasara la cánula y evitar el paso a través del ventrículo lateral.

Crisis convulsiva

Se han reportado en un 3.1% de las cirugías de Estimulación Cerebral Profunda, se recomienda la administración de anticonvulsivante solo si se presenta un episodio convulsivo. Estos generalmente ocurren durante la cirugía o en las primeras 24 horas tras la implantación (45).

Confusión

La confusión y episodios de desorientación constituyen un efecto adverso que usualmente es transitorio y se presenta en pacientes generalmente mayores con cirugías muy prolongadas, y cirugías bilaterales (46).

Infección

La infección es la complicación más frecuente relacionada con el sistema. Puesto que la implantación del electrodo introduce un cuerpo extraño al organismo, el riesgo de infección está entre el 3% y el 10%. Por lo general, la infección del sistema requiere su retiro y la utilización de antibiótico. No obstante, en infecciones superficiales se podría tratar de manera conservadora con observación estricta y antibiótico para evitar complicaciones como infecciones intracraneales tipo abscesos o meningitis. La técnica aséptica, la utilización de antibióticos profilácticos, los tiempos quirúrgicos cortos y que el paciente no tenga comorbilidades que puedan aumentar los riesgos de infección son la mejor manera de prevenir este tipo de complicación.

La erosión de la piel con infección con o sin infección ha disminuido secundariamente al mejoramiento de los perfiles de los conectores (47).

COMPLICACIONES DEL HARDWARE

La fractura del electrodo ocurre especialmente a nivel retro auricular y por debajo de la mastoides, generalmente por el movimiento de la cabeza y por los movimientos anor-

males de este tipo de paciente. La fractura de un electrodo podría requerir una revisión con la utilización de marco de estereotáxia para colocar nuevamente el electrodo cerebral.

La migración del electrodo puede ocurrir por una inadecuada fijación del electrodo al cráneo, en ocasiones se presenta por fractura de las extensiones o fractura del conector.

La disfunción del generador o la fuga de corriente son otras complicaciones, si bien son más raras, que pueden ocurrir (48).

COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA ESTIMULACIÓN

Debido a que los blancos en cirugía de Enfermedad de Parkinson son muy pequeños, se debe procurar una adecuada implantación del electrodo para evitar futuras reintervenciones, o efectos indeseables por la estimulación. Las complicaciones que pueden generarse por la estimulación son efectos de cápsula externa, parestesias persistentes, fotopsias persistente, alteraciones en el lenguaje, hipomanía, y cambios de comportamiento como agitación, humor, entre otros.

En general, la Estimulación Cerebral Profunda es un procedimiento relativamente seguro, las complicaciones serias con secuelas definitivas son raras; con la experiencia del grupo interdisciplinario, tanto en el acto quirúrgico como en la programación, disminuyen de manera importante las complicaciones para este tipo de procedimientos (48).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. OLANOW CW, WATTS RI, KOLLER WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): Treatment Guidelines. *Neurology*. 2001; 56(Suppl 5):S1-S88.
2. FOX S, KATZENSCHLAGER R, LIM SY, RAVINA B, SEPPI K, COELHO M, POEWE W, RASCOL O, GOETZ C, SAMPAIO C. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the Motor Symptoms of Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2011; 26(Suppl): S3-S41.
3. POEWE W. Treatments for Parkinson disease—past achievements and current clinical needs. *Neurology*. 2009; 72(Suppl 2):S65–S73.
4. WHEATLEY K, STOWE RL, CLARKE CE, HILLS RK, WILLIAMS AC, GRAY R. Evaluating drug treatments for Parkinson's disease: how good are the trials?. *BMJ*. 2002; 324:1508–11.
5. FERREIRA JJ, KATZENSCHLAGER R, BLOEM B, BONUCCELLI U, BURN D, DEUSCHL G, ET AL. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. 2013; 20:5–15.
6. PARKINSON STUDY GROUP. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Rasagiline in Levodopa-Treated Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations. The PRESTO Study. *Arch Neurol*. 2005; 62(2):241-248.
7. RASCOL O, BROOKS DJ, MELAMED E, OERTEL W, POEWE W, STOCCHI F, TOLOSA E, FOR THE LARGO STUDY GROUP. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2005; 365:947–54.
8. OLANOW CW, STERN MB, SETHI K. The scientific and clinical basis for the treatment of parkinson disease. *Neurology*. 2009; 72:S1-S136.
9. SHAPIRA A. Treatment Options in the Modern Management of Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2007; 64:1083-1088.
10. LEES AJ, KATZENSCHLAGER R, HEAD J, BEN-SHLOMO Y. Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology*. 2001; 57:1687-94.
11. COOPER JA, SAGAR HJ, DOHERTY SM, JORDAN N, TIDSWELL P, SULLIVAN EV. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. *Brain*. 1992; 115:1701-25.

12. SNOW BJ, MACDONALD L, MCAULEY D, WALLIS W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol.* 2000; 23:82-5.
13. RODNITZKY RL, NARAYANAN NS. Amantadine's role in the treatment of levodopa-induced dyskinesia. *Neurology.* 2014; 82(4):288-9.
14. FÉRNANDEZ W, ARANGO G. Movimientos Anormales: temblor esencial y Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. En: Consensos en neurología, guías de práctica clínica. Asociacion Colombiana de Neurología. Exilibris Editores SA. 2001.
15. FOX SH, LANG AE. Levodopa-related motor complications – phenomenology. *Movement Disorders.* 2008; 23(Suppl 3):S509-14.
16. AHLSSKOG JE, MUENTER MD. Frequency of levodopa – related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literatura. *Movement Disorders.* 2001; 16(3):448-458.
17. QUINN NP. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 1998; 51(Suppl 2):S25-S29.
18. OBESO JA, RODRIGUEZ-OROZ MC, CHANA P, LERA G, RODRIGUEZ M, OLANOW CW. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55(Suppl 4):S13-S20; discussion S1-S3.
19. LEE WY, YOON WT, SHIN HY, JEON SH, RHEE PL. Helicobacter pylori infection and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2008; 23(12):1696-16700.
20. FHAN S. The freezing phenomenon in parkinsonism. *Advances in neurology.* 1995; 67:53-63.
21. DEL SORBO F, ALBANESE A. Levodopa-induced dyskinesias and their management. *Journal of neurology.* 2008; 255(Suppl 4):32-41.
22. GRACE AA. Physiology of the normal and dopamine-depleted basal ganglia: insights into levodopa pharmacotherapy. *Movement Disorders.* 2008; 23(Suppl 3):S560-S569.
23. OKUNMS, TAGLIATIM, POURFARM, ET AL. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol.* 2005; 62(8):1250-1255.
24. MORGANTE L, MORGANTE F, MORO E, ET AL. How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? results of a questionnaire. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007; 13(8):528-531.
25. MORO E, VOLKMANN J, KÖNIG IR, ET AL. Bilateral subthalamic stimulation in Parkin and PINK1 parkinsonism. *Neurology.* 2008; 70(14):1186-1191.
26. LOHMANN E, WELTER ML, FRAIX V, ET AL. French Parkinson's Disease Genetics study group. Are parkin patients particularly suited for deep-brain stimulation? *Mov Disord.* 2008; 23(5):740-743.
27. SHIH LC, TARSY D. Deep brain stimulation for the treatment of atypical parkinsonism. *Mov Disord.* 2007; 22(15):2149-2155.
28. LANG AE, HOUETO JL, KRACK P, ET AL. Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord.* 2006; 21(suppl 14):S171-S196.
29. SCHÜPBACH WM, MALTETE D, HOUETO JL, ET AL. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2007; 68(4):267-271.
30. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord.* 2006; 21(suppl 14):S290-S304.
31. BRONSTEIN J, TAGLIATI M, ALTERMAN R, LOZANO A, ET AL. Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: An Expert Consensus and Review of Key Issues. *Arch Neurol.* 2011; 68(2):165-171.
32. VOON V, KRACK P, LANG AE, ET AL. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain.* 2008; 131(pt 10):2720-2728.
33. ROSENOW JM, REZAL AR. Surgical Technique and complication avoidance. In: Baltuch GH, Stern MB, eds. *Surgical Management of Movement Disorders.* Boca Raton: Taylor & Francis. 2005:45-62.
34. ANDERSON VC, BURCHIEL KJ, HOGARTH P, FAVRE J, HAMMERSTAD JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain Stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2005; 62:554-560.
35. COHEN DS, LUSTGARDTEN JH, MILLER E, KHANDLAG, GOODMAN RR. Effects of coregistration of MR to CT images on MR stereotactic accuracy. *J Neurosurg.* 1995; 82:772-779.
36. KONDZIOŁKA D, DEMPSEY PK, LUNSFORD LD, ET AL. A comparison between magnetic resonance imaging and computed tomography for stereotactic coordinate determination. *Neurosurgery.* 1992; 30:402-406.
37. GURIDI J, RODRIGUEZ-OROZ MC, RAMOZ E, LINAZASORO G, OBESO JA. Discrepancia entre la imagen y neurofisiología en estimulación cerebral profunda en el globo pálido medial y en el núcleo subtalámico en la enfermedad de Parkinson. *Neurología* 2001; 17(4):183-192.
38. GROSS RE, KRACK P, RODRIGUEZ-OROZ MC, REZAI A, BENAVID AL. Electrophysiological mapping for the implantation of Deep Brain Stimulators for Parkinson's disease and Tremor. *Movement Disorders.* 2006; 21(Suppl 14): S259-S283.
39. VOLKMANN J, HRZOG J, KOPFER F, DEUSCHL G. Introduction to the programming of Deep Brain Stimulators. *Movement Disorders.* 2002; 17(Suppl 3):S181-S187.
40. HARIZ MI. Complications of Deep Brain Stimulation surgery. *Movement Disorders.* 2002; 17:S162-S166.
41. KONDZIOŁKA D, WHITING D, GERMANWALA A, OH M. Hardware-related complications after placement of thalamic deep brain stimulator system. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2002; 79:228-233.
42. BERIC A, KELLY PJ, REZAI A, ET AL. Complications of deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2001; 77:73-78.
43. TERAO T, TAKAHASHI, YOKOSHI F, ET AL. Hemorrhagic complications of stereotactic surgery in patients with movement disorders. *J Neurosurg.* 2003; 98:1241-1246.
44. UMEMURA A, JAGGI JL, HURTIG HI, ET AL. Deep Brain stimulation for movement disorders: morbidity and mortality in 109 patients. *J Neurosurg.* 2003; 98:779-784.
45. OH MY, ABOSH A, KIM SH, LANG AE, LOZANO AM. Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery.* 2002; 50:1268-1274.
46. HABERLER C, ALESCH F, MAZAL PR ET AL. No tissue damage by chronic deep brain stimulation in parkinson disease. *Ann Neurol.* 200; 48:372-376.
47. FILY F, HAEGELEN C, TATTEVIN P, BUFFET-BATAILLON S, REVEST M, CADY A, MICHELET CH. Deep Brain Stimulation Hardware-Related Infections: A Report of 12 Cases and Review of the Literature. *CID.* 2011; 52:1020-1023.
48. LYONS KE, WILKINSON SB, OVERMAN J, ET AL. Surgical and Hardware complications of subthalamic stimulation. A serie of 160 procedures. *Neurology.* 2004; 63:612-616.