

Actualización

Enfermedad de Parkinson (parte II)

Resumen

En esta segunda entrega acerca de la enfermedad de Parkinson (EP) se definen los objetivos de manejo de la misma, así como las alternativas disponibles. Se aborda la utilidad de la neuroprotección, el manejo de la EP temprana y avanzada según la edad y otras características del paciente. Se describen alternativas no farmacológicas, farmacológicas (selegilina, L-dopa, amantadina, anticolinérgicos o agonistas dopaminérgicos) y la cirugía. La L-dopa sigue siendo un tratamiento de primera línea, pero es importante conocer sus efectos adversos y su manejo y en lo posible reservarla para mayores de 60 años. Se evalúan también las principales complicaciones no motoras de la EP como la demencia, la depresión, la psicosis y los trastornos autonómicos.

Granel A. Enfermedad de Parkinson parte II. Evid. actual. pract. ambul. 2005;8:117-119.

INTRODUCCION

El objetivo global del tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP) es que los pacientes consigan una funcionalidad cercana a la normal sin padecer los efectos adversos de las drogas. Cuando el diagnóstico es temprano y los síntomas no afectan la vida cotidiana el tratamiento farmacológico no es requerido. A medida que la EP progresa los síntomas se hacen cada vez más importantes y las drogas se hacen necesarias¹.

Si bien la mayor parte de las investigaciones en EP están enfocadas hacia el tratamiento farmacológico y quirúrgico, la rehabilitación cumple un papel fundamental. Clásicamente algunos problemas clínicos como las alteraciones de la voz y los problemas deglutorios tienen una pobre respuesta al tratamiento farmacológico. La fisioterapia es de gran ayuda para mejorar la fuerza y el tono muscular y mejorar el equilibrio. Los tratamientos fonoaudiológicos son fundamentales para evitar la aspiración y mejorar la comunicación.

El tratamiento de la EP precisa tanto de experiencia de manejo como de conocimiento; los pacientes requieren un seguimiento cercano ya que las prescripciones de drogas producen variaciones altamente individuales y deben ser probadas muchas veces a "ensayo y error" con el paciente.

Neuroprotección

No existen hasta ahora tratamientos que disminuyan la progresión de la enfermedad. La prevención primaria antes del desarrollo de la enfermedad no es posible ya que se desconoce un factor de riesgo o un marcador biológico que se relacione con el desarrollo de la EP y que además pudiera modificarse. En el futuro el conocimiento del genoma probablemente permitiría actuar en los raros casos de transmisión genética familiar.

La prevención secundaria podría tener lugar desde una óptica fisiopatológica actuando sobre las distintas vías que causan destrucción neuronal, en este sentido varias drogas se encuentran actualmente en fase de desarrollo e investigación. Una limitación de la investigación es que dada la historia natural de la enfermedad puede ser difícil determinar cuando el efecto beneficioso se relaciona con neuroprotección o con una mejoría sintomática².

En un estudio contra placebo la selegilina mostró una disminución de la necesidad de L-dopa, que inicialmente fue interpretado como neuroprotección³. Un reporte posterior mostró que cuando la selegilina se interrumpía las diferencias desaparecían, mostrando que la droga tenía un efecto sintomático pero no protector⁴. Estudios con Vitamina E y agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina no demostraron resultados favorables⁵.

Hay muchas esperanzas depositadas en que el desarrollo en los próximos años de estudios de neuroimágenes funcionales como el SPECT y la tomografía con emisión de positrones (PET) puedan mostrar con mayor exactitud grados de destrucción neuronal no evidentes clínicamente. Hasta ahora la interpretación de los resultados con estos métodos es controversial y se requiere de más tiempo para poder conocer mejor su significado.

Existen estudios experimentales donde se infunden a células de la glia derivadas de líneas neurotróficas. Un estudio aleatorizado no demostró mejoría y un estudio abierto con cinco pacientes a los que se les infundieron células en el putamen mostraron mejoría a un año de seguimiento².

Hasta ahora no hay evidencia de que ninguna droga o intervención genere protección y altere la historia natural de la enfermedad, pero existen muchas líneas de investigación en diferentes niveles.

Manejo de la enfermedad temprana

La L-dopa es la droga principal para el tratamiento de la EP, y más tarde o más temprano todos los pacientes la recibirán. El problema de la misma es el desarrollo de complicaciones, que a medida que la enfermedad progresa son tan incapacitantes como la enfermedad misma⁶. Clásicamente los resultados del seguimiento de diferentes estudios mostraron que las complicaciones se desarrollan a una tasa de 10% anual luego de comenzar tratamiento⁷.

De cualquier manera, datos de un estudio más reciente que comparaba formas de L-dopa usual contra L-dopa de acción prolongada mostraban tasas significativamente menores, de alrededor de 20% a cinco años⁸.

Parte del arte del tratamiento de la EP es decidir cuando introducir la L-dopa, si es muy precoz aumenta el riesgo de complicaciones y disminuye anteriormente la respuesta a la droga; si su inicio se retrasa mucho el progreso de la enfermedad generará complicaciones que podrían evitarse con la instalación de esta droga^{6,7}.

La conclusión es que si el paciente no está adecuadamente controlado con otras drogas el inicio de la L-dopa no debe retrasarse. La variable más importante a tener en cuenta para decidir cuando comenzar con L-dopa es la edad.

Pacientes menores de 60 años

La mayor expectativa de vida de estos pacientes hace que sea deseable retrasar el tratamiento con L-dopa, y en general se toleran mejor los efectos adversos de las drogas alternativas, especialmente en lo que concierne a la esfera cognitiva y psiquiátrica.

Una opción inicial en pacientes con síntomas mínimos es empezar con drogas como la selegilina, anticolinérgicos o amantadina⁹. Los tres tienen beneficios sintomáticos leves sobre la función motora. Los anticolinérgicos resultan especialmente útiles cuando el síntoma predominante es el temblor, mientras que la amantadina es preferible cuando predomina la rigidez y la bradiquinesia.

Cuando los síntomas no se logran controlar con estos medicamentos, o estos no son mínimos pero tampoco discapacitantes, se recomienda empezar con agonistas dopaminérgicos^{7,9}. Se debe empezar con dosis bajas y aumentarlas lentamente. Comparados con la L-dopa tienen menor incidencia de fluctuaciones pero la eficacia es menor y se asocian con otros efectos adversos como náuseas, hipotensión ortostática, alucinaciones, somnolencia y episodios agudos de sueño.

La domperidona, un antagonista dopaminérgico que no cruza la

barrera hematoencefálica, ayuda a disminuir los efectos colaterales de estas drogas. Existe una gran variabilidad individual a las respuestas y efectos adversos entre los distintos agonistas dopaminérgicos, por lo cual si uno no es tolerado se puede intentar con otro.

Estudios a largo plazo con bromocriptina muestran que un tercio de estos pacientes tienen buena respuesta y no requieren de la introducción de L-dopa por un plazo estimado entre dos a cinco años^{5,7}. No se sabe si los nuevos agonistas tendrán menos efectos adversos que los clásicos como la bromocriptina o el pergolide.

Pacientes mayores de 60 años

Los anticolinérgicos y la amantadina deben usarse con mucha precaución en este grupo etario. La mayoría de los pacientes deben comenzar con L-dopa, especialmente si hay evidencia de deterioro cognitivo. Un agonista dopaminérgico puede ser asociado si la respuesta inicial no es la esperada o surgen complicaciones de la L-dopa por lo que resulte conveniente disminuir la dosis.

Otro grupo de drogas que se pueden utilizar específicamente para disminuir la dosis de L-dopa, aumentando su biodisponibilidad, son los inhibidores de la Catecol-O Metil Transferasa (COMT) como el entacapone o el tolcapone. Se utilizan junto con la L-dopa y deben suspenderse si no se produce un beneficio sintomático dentro de las primeras tres semanas de tratamiento.

Ha habido reportes de insuficiencia hepática aguda con estas drogas por lo que requieren de monitoreo periódico de laboratorio.

Manejo de la enfermedad avanzada

La EP avanzada implica el manejo de las complicaciones del tratamiento con L-dopa y otros fenómenos no motores que no poseen un tratamiento farmacológico específico. En esta etapa de la enfermedad el manejo tiende a ser multidisciplinario. Se requiere tener experiencia para el manejo de las complicaciones de la L-dopa y conocimiento de las múltiples interacciones farmacológicas que se suscitan en esta etapa.

Por la posibilidad de las muchas complicaciones, es preciso un manejo individualizado que implica pruebas de "ensayo y error" con un elevado número de consultas.

Complicaciones de la L-dopa

Como señalamos anteriormente, las complicaciones tienen lugar paulatina pero irreductiblemente en los pacientes que utilizan L-dopa. Las complicaciones, predominantemente motoras, son de dos tipos:

1) Fluctuaciones

Consisten en los también llamados fenómenos "on-off". Durante los períodos "on" existe buen control de los síntomas, mientras que en la fase "off" aparece desmejoría marcada de los síntomas de EP relacionada con el fin de dosis de L-dopa. Inicialmente este problema puede ser manejado ajustando la posología y mejorando su absorción. Comidas ricas en proteínas disminuyen la absorción de L-dopa por lo cual la dieta debe estar durante todo el día correctamente balanceada. A medida que la enfermedad progresa estos ciclos de fluctuaciones con mayor o menor movilidad se hacen cada vez más cortos¹.

Una vez intentado al máximo el manejo de la dosis y posología pueden mejorarse las fluctuaciones cambiando a L-dopa de acción prolongada, y/o asociando al tratamiento otras drogas como los agonistas dopaminérgicos o los inhibidores de la COMT como el entacapone⁸. Los inhibidores de la COMT como el entacapone o tolcapone mejoran las fluctuaciones al aumentar la vida media de la L-dopa circulante. Finalmente los períodos "off" ocurrirán en forma impredecible y bruscamente, lo que se conoce como fenómenos "off".

2) Disquinesias

Las disquinesias son movimientos anormales de tipo coreicos, distónicos o mioclónicos. Inicialmente son predecibles y se producen al pico dosis de L-dopa, y cambios en la dosificación alivian los síntomas. Incluso inicialmente cuando son leves los pacientes prefieren tenerlas ya que la función motora en estos momentos está globalmente mejor. Posteriormente las disquinesias se producen al comienzo y al final del ciclo terapéutico y la ventana de tratamiento efectivo se hace más estrecha.

Si el paciente no se encuentra tratado con agonistas dopaminérgicos se recomienda añadirlos y al mismo tiempo disminuir la dosis de L-dopa. El agregado de amantadina también puede ser una opción para tratar este problema si se hace muy manifiesto. La selegilina y el entacapone pueden empeorar las disquinesias y deben ser suspendidos en estos casos.

Manejo de las complicaciones no motoras de la EP

Demencia

En el curso de la EP entre un 40 a un 70% de los pacientes desarrollarán demencia. Se define el término "demencia parkinson", para aquella que comienza antes de los dos años del diagnóstico de EP. Si esta se desarrolla antes o entre los dos años del diagnóstico de EP cumple criterios para "demencia con cuerpos de Lewy". Estos dos tipos de demencia tienen patrones neuropatológicos, clínicos y evolutivos similares, se diferencian de la Enfermedad de Alzheimer por asociarse a trastornos visuales, mayores alteraciones de la esfera de la atención, y menor compromiso de la memoria.

Dos ensayos clínicos controlados usando el inhibidor de la colinesterasa rivastigmina, uno en demencia por cuerpos de Lewy y el otro en demencia parkinson, mostraron mejoría en resultados medidos a través de escalas neuropsicológicas^{10,11}. Este beneficio es leve y sintomático, no modificando el curso natural de la enfermedad. De optarse por una prueba terapéutica, debe evaluarse individualmente en el curso del tratamiento si los beneficios del tratamiento con rivastigmina son más importantes que los efectos adversos colinérgicos como las náuseas, vómitos y el empeoramiento del temblor.

Psicosis

Este trastorno se debe habitualmente los efectos secundarios de la utilización de drogas como los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos. Su frecuencia aproximada en estadios avanzados es de alrededor del 20%, siendo los síntomas principales las alucinaciones visuales y la paranoia. El tratamiento era hace algunos años muy difícil ya que resultaba en un delicado equilibrio entre el control de los síntomas psicóticos con neurolepticos y el empeoramiento de los síntomas motores por sus efectos extrapiramidales. En los últimos años se desarrollaron los neurolepticos atípicos que carecen de estos efectos adversos e implicaron un cambio importante en el tratamiento. El primer paso en el tratamiento es suspender los agonistas dopaminérgicos y/o anticolinérgicos y manejarlos con la menor dosis posible de L-dopa suficiente como para mantener un control adecuado de los síntomas motores sin inducir manifestaciones psiquiátricas. Esto puede no resultar completamente posible y los pacientes precisarán de drogas antipsicóticas.

De este grupo de drogas la más estudiada es la clozapina. Tres ensayos clínicos mostraron su eficacia a corto plazo sin producir compromiso motor^{5,12}. Las dosis clínicamente útiles son menores a las usadas en esquizofrenia. Esta droga conlleva el riesgo de la agranulocitosis por lo cual debe usarse con cautela. Otras drogas como la olanzapina empeoran los síntomas motores¹³. La quetiapina no produce agranulocitosis ni empeora los síntomas motores pero no hay hasta ahora datos disponibles de ensayos clínicos. Hasta ahora la clozapina aparece como la mejor opción a utilizar.

Depresión

En el curso de la enfermedad alrededor del 40% de los pacientes con EP tendrán depresión. No está definido si la depresión es una manifestación reactiva frente a la discapacidad que ocasiona la enfermedad o es una alteración endógena de la EP. Resulta también un desafío clínico importante establecer un diagnóstico diferencial con las demencia.

Hay muy pocos ensayos clínicos que evalúen la respuesta de los antidepressivos en la EP. Una revisión sistemática pudo identificar solo dos estudios¹⁴. De ninguno de ellos pueden extraerse conclusiones valederas. El tratamiento de la depresión en la EP se basa en la asunción de que los antidepressivos tendrían el mismo efecto que en pacientes sin EP.

Con la evidencia disponible actualmente no se puede argumentar otra cosa a pesar que la EP presenta un sustrato neuroquímico especial y las interacciones farmacológicas podrían afectar de una u otra forma el tratamiento. Los inhibidores de la recaptación de la serotonina son las drogas más utilizadas dado su mejor perfil de efectos adversos; los antidepressivos tricíclicos pueden exacerbar la hipotensión ortostática¹⁵.

Trastornos Autonómicos

Los defectos autonómicos de la EP típicamente se producen en los estadios avanzados y como señalamos anteriormente esto constituye un diagnóstico diferencial con los síndromes parkinson plus. Sus manifestaciones tienen variación individual y su tratamiento es independiente a la L-dopa.

Los más frecuentes son la hipotensión ortostática, la constipación severa, la polaquiuria y la disfunción sexual eréctil^{5,15}.

Cada una de ellas irá apareciendo en mayor o menor medida durante el transcurso de la enfermedad.

El manejo de los trastornos autonómicos en la EP requiere de un manejo individual y en alguna medida artesanal, dependiendo del grado de compromiso y de la posible combinación de los mismos. Hay una disociación muy grande entre la necesidad de tratamientos para este espectro de trastornos y la evidencia disponible en estudios clínicos⁵.

La hipotensión ortostática puede manejarse disminuyendo la dosis de las drogas contra el parkinson, aumentando la ingesta de líquidos y sal, y si esta es muy resistente pueden añadirse fludrocortisona o midodrina. Si bien estas drogas son opciones a utilizar, no se dispone de ensayos clínicos bien diseñados que sustenten su utilización.

El manejo de la constipación implica aumentar la ingesta de fibras

así como suplementos de las mismas y utilizar drogas como la lactulosa.

Los síntomas urinarios pueden tratarse con drogas anticolinérgicas aunque estas pueden empeorar la constipación. Otra alternativa son los alfa bloqueantes, si bien pueden generar hipotensión. La disfunción sexual eréctil probó ser efectivamente tratada con sildenafil, aunque requiere de control de la presión arterial dado el riesgo de hipotensión¹⁶.

Tratamiento quirúrgico

La clave en la recomendación del tratamiento neuroquirúrgico reside en la selección cuidadosa del paciente así como del centro que realizará la intervención.

Los criterios para la selección son: pacientes que no pueden controlar la EP con medicación, comienzo de EP temprana (menor a 50 años), buena respuesta anterior a L-dopa, haber utilizado las drogas probadas disponibles por un neurólogo entrenado en EP, no padecer deterioro cognitivo, tener certeza de compromiso para realizar visitas posteriores de seguimiento y no padecer depresión o psicosis¹⁷.

Avances en el conocimiento de la neurofisiología de los ganglios de la base permitió identificar los objetivos del tratamiento quirúrgico para el tratamiento de la EP. Los principales son el globo pálido interno y los núcleos subtalámicos.

Hay dos tipos de intervenciones posibles: la ablación con microelectrodos de los núcleos considerados, o la estimulación cerebral profunda con microelectrodos. De las distintas opciones las más adecuadas son las estimulación cerebral profunda de los núcleos subtalámicos, globo pálido o tálamo dependiendo del espectro clínico del paciente. La ablación de los núcleos genera daño permanente y se asocia con mayor riesgo.

La colocación de microelectrodos no genera lesión porque produce cambios neuronales alrededor del electrodo por estimulación de alta frecuencia que se maneja desde el exterior como un marcapasos. La respuesta al tratamiento se va monitoreando y ajustando las distintas frecuencias de estímulos. Este tratamiento está aprobado por la FDA para su utilización en el tálamo¹⁸.

La estimulación del globo pálido interno y los núcleos subtalámicos han mostrado ser efectivos en reducir la bradiquinesia, la rigidez y las complicaciones disquinéticas de la L-dopa. Su mayor o menor efectividad para estos distintos trastornos va a depender de la exactitud donde el electrodo sea colocado.

A pesar del resurgimiento de este tipo de técnicas solo una porción muy pequeña de los pacientes serán candidatos óptimos, siendo la neurocirugía siempre una opción de último recurso.

Augusto Granel [Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires]

Referencias

1. Conley S, Kirchner J. Medical and surgical treatment of Parkinson's disease: Strategies to slow symptom progression and improve quality of life. *Postgrad Med* 1999;106(2):41-52
2. Shapira A, Olanow W. Neuroprotection in Parkinson Disease. Mysteries, Myths and Misconceptions. *JAMA* 2004; 291: 358-364
3. Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989;321:1364-71
4. Parkinson Study Group. Effect of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993;328:176-83
5. Rascol O, Goetz C, Koller W et al. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet* 2002;359:1589-98
6. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease : second of two parts. *N Engl J Med* 1998;339:1130-43
7. Mijasky JM, Martin WR, Suchowersky O, et al. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease an evidence based review. *Neurology* 2002;58:11-17
8. Block G, Liss C, Reines S. et al. for the CR FIRST study Group. Comparison of immediate release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease: a multicenter five year study. *Eur Neurol* 1997;37 (1):23-7
9. Olanow CW, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *American Academy of Neurology. Neurology* 1998;50 (3 suppl 3):S1-57
10. Mc Keith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised double blind international control trial. *Lancet* 2000; 356: 2031-36
11. Emre M, Aarland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509-18
12. Parkinson Study Group. Low dose clozapine for the treatment of drug induced psychosis in Parkinson disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 757-63
13. Goetz CG, Biasucci LM, Leurgans S. Olanzapine and clozapine: comparative effect on motor function and hallucinating PD patients. *Neurology* 2000;55: 789-94
14. Oertel WH, Hopplinger GU, Ceracheni T, et al. Depression in Parkinson's disease: an update. *Adv Neurol* 2001; 14:157-72
15. Samil A, Nutt J, Ransom B. Parkinson's disease, seminar. *Lancet* 2004;363: 1783-93
16. Hussain W, Brady SM, Swinn MJ. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrato in parkinsonism due to Parkinson's disease and multiple systemic atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:371-74
17. Eskandar EL, Cosgove GR, Shindou LA. Surgical treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 2001;286:3056-9
18. Deep Brain Stimulation for Parkinson's disease Study Group. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 345:956-63