

Multimed 2014; 18(1)

ENERO- ABRIL

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Opciones terapéuticas actuales para los trastornos del movimiento en la enfermedad de Parkinson.

New therapeutic options for Disorders Movement in Parkinson's disease

Arlines Alina Piña Tornés. ¹

1-Especialista de Segundo Grado en Neurocirugía. Máster en Urgencias Médicas. Máster en Neurociencias y biología del comportamiento. Asistente. Hospital General Universitario "Carlos Manuel de Céspedes", Servicio de Neurocirugía, Bayamo, Granma. E-mail: aalina@grannet.grm.sld.cu

RESUMEN

Los trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson, temblor y distonías, son algunas de las más comunes condiciones neurológicas que afectan a millones de pacientes. Aunque la medicación se ha mantenido como terapia para esta enfermedad, la neurocirugía ha jugado un papel importante en su manejo en los pasados 50 años. La cirugía es ahora una viable y segura opción para pacientes con enfermedad de Parkinson medicamente intratable, temblor esencial y distonías. El campo de la Neurocirugía Funcional ha sido ampliado y renacido en los últimos 20 años. Este desarrollo ha sido impulsado por el progreso en la neurobiología de los trastornos del movimiento, avances en las técnicas quirúrgicas, invención, desarrollo terapéutico y abordajes innovadores. El crecimiento en nuestro conocimiento de los circuitos neurales de la enfermedad ha determinado y refinado nuestros blancos quirúrgicos y nos guiará al descubrimiento de dianas adicionales para la exploración quirúrgica e investigaciones clínicas. La evolución de las herramientas y técnicas de la neurocirugía estereotáxica han facilitado abordajes

seguros y mínimamente invasivos que permiten a los neurocirujanos llegar a varias estructuras cerebrales con fiel exactitud. Esto, unido a los rápidos avances en la capacidad y tecnologías de las imágenes, jugarán un importante papel en mejorar nuestra capacidad para visualizar estructuras cerebrales con incomparable resolución. Las lesiones aprendidas desde la experiencia quirúrgica de los trastornos del movimiento están ya siendo aplicadas al tratamiento quirúrgico de trastornos psiquiátricos y otros trastornos neurológicos crónicos.

Descriptores DeCS: TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO; ENFERMEDAD DE PARKINSON; NEUROCIRUGÍA FUNCIONAL; ESTEREOTAXIA.

ABSTRACT

Movement Disorders, such as Parkinson's disease, tremor, and dystonia, are among the most common neurological conditions and affect millions of patients. Although medications are the mainstay of therapy for movement disorders, neurosurgery has played an important role in their management for the past 50 years. Surgery is now a viable and safe option for patients with medically intractable Parkinson's disease, essential tremor, and dystonia. The field of functional neurosurgery has witnessed a renaissance over the past 20 years. This development has been fueled by progress in the neurobiology of movement disorders, surgical technical advancements, therapeutic device developments and innovative approaches. The growth in our understanding of the neural circuitry of the disease has determined and refined our surgical targets and will guide the discovery of additional targets for surgical exploration and clinical research. The evolution of stereotactic surgical tools and techniques is facilitating safe and minimally invasive approaches that enable neurosurgeons to target various brain structures with reliable accuracy. This coupled with rapid advances in imaging technology and capabilities, will play an important role in improving our capability to visualize brain structures and function with unparalleled resolution. The lessons learned from movement-disorder surgical experience are already being applied to surgical treatment of psychiatric and other chronic neurological disorders.

Descriptores DeCS: *MOVEMENT DISORDERS; PARKINSON'S DISEASE; FUNCTIONAL NEUROSURGERY; STEREOTAXIS.*

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades degenerativas han constituido durante décadas un misterio para la Neurología. En los últimos años el descubrimiento de marcadores moleculares ha permitido la caracterización y clasificación de algunas de estas enfermedades catalogadas como trastornos del movimiento, y en especial de la enfermedad de Parkinson que afecta a gran parte de la población mundial.

La incidencia de este padecimiento es de 20 pacientes por 100.000 habitantes por año y salvo variaciones menores es similar en los países industrializados. El promedio de incidencia anual varía entre 7-19 pacientes por cada 100.000 habitantes. ⁽¹⁾ Esta dolencia se incrementa con la edad, la edad media de presentación para todas las formas de síndrome parkinsonianos es de 61.6 años, con una media de presentación para el idiopático de 62.4 años. La incidencia y la prevalencia está creciendo con la edad poblacional ⁽²⁾ alrededor del 1% de los mayores de 65 años van a estar afectados por ella. ⁽³⁾

El número de pacientes en los Estados Unidos fue estimado en 340 000 en el año 2005 y se predice que aumentará a 610 000 para el año 2030. ⁽²⁾ En el 2005 se calculó un estimado de 4.1 millones de personas con enfermedad de Parkinson en el mundo, en 25 años se predice que ascenderá a 8.7 millones. ⁽²⁾

La enfermedad de Parkinson es más frecuente en el varón, con una relación hombre/mujer de 3:2. Su prevalencia varía, desde 31 a 340 por 100.000 habitantes, según las diferentes series. Por término medio se considera que tiene una prevalencia de 160 pacientes por 100.000 habitantes y es ampliamente variable en función de la edad y área geográfica. ⁽²⁾

Por regla general, la enfermedad comienza entre los 40 y 70 años, con un pico de incidencia en la sexta década y una edad media de comienzo de 55 años. Sólo un 5-10% se presenta antes de los 40 años. Es muy infrecuente por debajo de los treinta años. Cuando aparece en edades inferiores a los 30 años se la denomina parkinsonismo juvenil, en la cual se presenta usualmente un patrón diferente de degeneración de la sustancia negra, con frecuencia en estas edades de causa secundaria o hereditaria. ⁽⁴⁾

La fisiopatología subyacente a la mayoría de estos trastornos está determinada por proteínas estructurales del tejido cerebral que sufren modificaciones en su

configuración, determinadas por una mutación genética o una noxa adquirida, que dificulta su catabolismo o eliminación, depositándose dentro de las células. Estas proteínas aberrantes ejercen una "atracción fatal" sobre otras proteínas semejantes y desencadenan una cascada de acontecimientos inmunoquímicos deletéreos, que concluyen en la destrucción celular. ⁽⁵⁾

Su etiología es desconocida, aunque se describe como multifactorial, y entre sus principales factores etiológicos se mencionan la susceptibilidad genética, disfunción mitocondrial, alteraciones de la glía y su capacidad neuroprotectora, aumento del estrés oxidativo y acumulación de hierro, aumento en la formación de productos glicosilados terminales, envejecimiento y tóxicos ambientales.

Al realizar esta revisión bibliográfica perseguimos el objetivo de actualizar los aspectos relacionados con las nuevas opciones terapéuticas para los trastornos del movimiento en la enfermedad de Parkinson.

MÉTODO

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura, mediante una búsqueda bibliográfica actualizada acerca del tema en estudios clínicos publicados o artículos pertinentes, entre 2000 y 2012 en las bases de datos electrónicas como Esbco, Hinari, Pubmed y Medline. Los términos utilizados para la búsqueda fueron movement disorders, Parkinson's disease, functional neurosurgery, stereotactic surgery; tanto en idioma inglés como en español.

DESARROLLO

Historia

La enfermedad de Parkinson fue descrita por primera vez por James Parkinson en 1817, en su "*An Essay on the Shaking Palsy*" ⁽⁶⁾, donde describió de forma meticulosa la "*shaking palsy*" o parálisis agitante como: "...movimiento tembloroso con fuerza muscular disminuida, en miembros en reposo, incluso apoyados, con una propensión a inclinar el tronco hacia adelante y a acelerar la marcha; la sensibilidad y el intelecto permanecen intactos...". En este libro, describió además la marcha festinante, el comienzo insidioso y curso progresivo terminando en la invalidez y la caquexia. Todos los pacientes eran varones, con edades entre 50 y 72

años. Charcot y Gowers ampliaron la observación de J. Parkinson añadiendo la existencia también de rigidez muscular, bradicinesia y seborrea e incluso la aparición de deterioro de funciones superiores. ⁽⁶⁾

La enfermedad de Parkinson es un proceso degenerativo, considerando a los cuerpos de Lewy su marcador morfológico. Es una enfermedad altamente incapacitante ocasionada por una deficiencia dopaminérgica secundaria a la degeneración de la sustancia negra.

Anatomía de los ganglios basales (gb)

La sustancia negra se divide en dos estructuras: la pars reticulada (SNr) y la pars compacta (SNc). La pars compacta contiene neuronas dopaminérgicas implicadas en la fisiopatología de conductas adictivas. La enfermedad de Parkinson se caracteriza por la muerte prematura de neuronas dopaminérgicas en la pars compacta. La pars reticulada es una de las principales fuentes de eferencias de los ganglios basales hacia el tálamo y el tronco cerebral. Desempeña fundamentalmente su papel mediante el neurotransmisor inhibitor ácido gammaaminobutírico (GABA). ⁽⁷⁾

Función de los ganglios basales

Son un grupo de núcleos de masa gris interconectados que participan en funciones motoras y no motoras, son muy importantes para el inicio y control de los movimientos voluntarios relacionados con la generación interna del movimiento, ⁽⁵⁾ en la ejecución automática, en la adquisición y retención de los programas motores. ⁽⁷⁾ La función no motora de los ganglios basales se relaciona con los procesos cognoscitivos y la emoción. Lesiones en estas áreas provocan alteraciones del movimiento, tales como coreas, atetosis, balismos, distonías y tics. ⁽⁵⁾

Además, la importancia de los GB en otras áreas diferentes al control motor tales como el aprendizaje, la planificación, la memoria de trabajo y la modulación de las emociones explicaría parte de las alteraciones de estas funciones que sobrevienen en enfermedades como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y otras. ^(8,9) La visión clásica de la estructura funcional de los GB sirve para explicar determinados trastornos del movimiento con distintas causas tales como el parkinsonismo inducido por denervación dopaminérgica del estriado, que mejora al eliminar el exceso de actividad del núcleo subtalámico (NST) o el globo pálido

interno GPi (mediante estimulación cerebral profunda). También sirve para comprender la corea inducida por levodopa en la enfermedad de Parkinson, la corea presente en la enfermedad de Huntington o la hemicorea secundaria a lesiones en el NST producidos por una salida inhibitoria deficiente del GPi al tálamo motor resultando en una excesiva facilitación talamocortical. ^(8,9)

Actividad dopaminérgica

Es uno de los más poderosos neurotransmisores que influencia el circuito motor, puede jugar un papel tanto excitatorio como inhibitorio en las neuronas estriales, dependiendo del subtipo de receptor de dopamina: D1 y D2. En general, las entradas dopaminérgicas al estriatum sirven para reducir las salidas de los ganglios basales y subsecuentemente desinhibe la actividad talamocortical. La actividad dopaminérgica puede además últimamente facilitar la actividad a través de las vías directas sobre las vías indirectas, pero esta hipótesis está aún bajo debate.

El NST es el único de los ganglios basales cuyas proyecciones son excitadoras y glutamatérgicas. Está altamente interconectado con el segmento externo del globo pálido. Es la diana terapéutica para la estimulación cerebral profunda en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson. Su lesión puede producir hemibalismo. ⁽⁸⁾

La visión actual comprende una mayor complejidad del modelo con cambios en el patrón de descarga espacial y temporal dependiendo de circunstancias y funciones específicas, conexiones recíprocas entre núcleos, proyecciones directas de la corteza motora al estriado y al NST, inervación dopaminérgica de todos los núcleos de los GB y el tálamo, circuitos moduladores y un sistema funcional de sincronización de las descargas neuronales en el NST y el GPi.

Patogenia

La patogenia es desconocida. El parkinsonismo es más común en el anciano y la edad avanzada es el factor de riesgo más importante en la etiología de esta enfermedad. Se han postulado otros factores de riesgo con interés patogénico: genéticos, ambientales, traumatismos, entre otros.

Factores genéticos

Aunque habitualmente tiene carácter esporádico, se han descrito familias con enfermedad de Parkinson heredada con carácter autosómico dominante, penetrancia incompleta y edad de inicio más precoz (45 años). Sin embargo, la incidencia similar entre gemelos monocigóticos y dicigóticos hace pensar que los factores genéticos no juegan un papel primordial. El ADN mitocondrial se ha implicado a través del déficit detectado en el complejo I de la cadena respiratoria en la sustancia negra y plaquetas de pacientes parkinsonianos. Se han identificado diferentes genes en la patogenia de la EP familiar, como el gen de la alfa-sinucleína y el gen de la parkina.

Factores ambientales

La intoxicación accidental de drogadictos por la autoinyección de MPTP (metil-fenil-tetrahidropiridina) da lugar a un cuadro de parkinsonismo muy similar al presente en la forma idiopática, pero con alteraciones anatomopatológicas diferentes.

El MPTP es un tóxico que, una vez oxidado por la MAO-B (monoaminoxidasa B) a su metabolito más activo MPP⁺ (metil-fenil-hidropiridina), bloquea la función mitocondrial (inhibe el complejo I de la cadena respiratoria) y produce degeneración del sistema nigro. El estudio de este mecanismo de lesión ha ayudado a conocer la patogenia de la forma idiopática.

Otras sustancias como el manganeso (Mn), aluminio (Al), arsénico (As), mercurio (Hg), zinc (Zn), pesticidas o herbicidas se han implicado en la patogenia. Los niveles de hierro en los ganglios basales se han descrito elevados en pacientes con enfermedad de Parkinson, postulándose que un exceso en los procesos oxidativos puede conducir a toxicidad celular suficiente para dar lugar a la enfermedad.

Anatomía patológica

En la enfermedad de Parkinson hay una pérdida neuronal con despigmentación y gliosis preferentemente en la porción compacta de la sustancia negra, aunque también pueden afectarse otros núcleos como locus coeruleus, núcleos del rafe, núcleo basal de Meynert, columnas intermediolaterales de la médula y ganglios simpáticos y parasimpáticos.

El marcador anatomopatológico más característico son los cuerpos de Lewy, inclusiones intracitoplasmáticas eosinófilas rodeadas por un halo periférico menos densamente teñido que se localizan especialmente en las neuronas de la sustancia negra, locus coeruleus, núcleo dorsal del vago, núcleo basal de Meynert y, con menor densidad, a nivel neocortical. Los cuerpos de Lewy derivan de elementos del citoesqueleto neuronal alterado y se tiñen con anticuerpos frente a ubiquitina.

Clasificación

En ausencia de unas bases genéticas y neuroquímicas suficientes, la clasificación de estos procesos se establece preferentemente atendiendo a criterios clínico-patológicos.

Enfermedad de Parkinson primaria o idiopática: Inicia con signos cardinales, que caracterizan a la enfermedad, de forma aislada, habitualmente asimétrica y prácticamente exclusiva.

Síndromes parkinsonianos o Parkinson-plus: Pacientes con enfermedades neurodegenerativas que afectan a diversas áreas del sistema nervioso, incluido el estriado, que se manifiestan por signos piramidales, cerebelosos, deterioro cognitivo y otros, en los que emergen en algún momento trastornos rígido-acinéticos, generalmente simétricos.

Parkinsonismos secundarios: Signos parkinsonianos que pueden aparecer en el curso de lesiones producidas en el cerebro por intoxicaciones, traumatismos, infecciones, tumores, etc. ⁽¹⁰⁾

Etiología

Estos síntomas incapacitantes aparecen usualmente en la sexta o séptima década de la vida y son debidos, en gran medida, a la reducción del contenido de dopamina en el estriado, causada por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la "pars compacta" de la sustancia negra. ^(7, 9,11) Se piensa que mientras los factores etiológicos pueden ser únicos (mutaciones en los genes de la α -synucleína o parkina; o en el genoma mitocondrial, etc.), ^(11,12) su patogénesis es el resultado de un conjunto de acontecimientos deletéreos encadenados (estrés oxidativo, depósito de hierro, óxido nítrico, acumulación de neurotóxicos, etc.).

Cuadro clínico

La enfermedad de Parkinson es el trastorno neurodegenerativo más común después de la enfermedad de Alzheimer. Sus síntomas cardinales incluyen: temblor, lentitud en el desarrollo de la actividad motora, rigidez y dificultad para el mantenimiento del equilibrio de carácter progresivo; y dentro de los síntomas no motores: dificultad en el aprendizaje, la planificación, la memoria de trabajo y la modulación de las emociones. ^(5,7)

El temblor de reposo es un movimiento oscilatorio distal a 4-6 Hz que afecta preferentemente a las manos, pero también puede afectar a labios, lengua, mandíbula y miembros inferiores. Rara vez afecta a la cabeza o cuerdas vocales. Típicamente es asimétrico al inicio. Constituye la forma de presentación más frecuente (60-70% de los pacientes) y puede permanecer como única manifestación de la enfermedad durante varios años. El temblor postural está presente en aproximadamente un 60% de los pacientes, asociado o no a temblor de reposo.

La bradicinesia consiste en una ralentización generalizada de los movimientos. Es la manifestación más incapacitante de la enfermedad. Resulta de la pérdida de los mecanismos dopaminérgicos inhibitorios al estriado e hipoactividad de las neuronas del globo pálido externo. Hay hipomimia facial, disminución de la frecuencia de parpadeo, lenguaje monótono e hipófono con fácil fatigabilidad, micrografía, dificultad para levantarse de la silla y girarse en la cama. La marcha es típica, con flexión anterior del tronco, a pequeños pasos, arrastrando los pies y con pérdida del braceo (marcha festinante).

La rigidez es un incremento de la resistencia a la movilización pasiva que predomina en la musculatura flexora. Es constante a lo largo del movimiento (rigidez plástica), aunque se produce el fenómeno de rigidez en rueda dentada, que se considera como la interferencia del temblor sobre la rigidez plástica durante la movilización pasiva del miembro (se trata de una explicación parcial dada la posibilidad de rueda dentada en pacientes sin temblor de reposo). Se produce por desinhibición palidal con incremento de la activación suprasegmentaria de los mecanismos reflejos espinales normales y, por lo tanto, un incremento en la descarga de las alfa-motoneuronas.

La inestabilidad postural se puede manifestar como propulsión (tendencia a desplazarse hacia delante) o retropropulsión (desplazamiento hacia atrás).

Los hallazgos oculares incluyen limitación en la supraelevación de la mirada y reflejo glabellar inagotable.

La disfunción autonómica se manifiesta por sialorrea, disfagia, estreñimiento, tendencia a la hipotensión, hipersudoración, nicturia y urgencia miccional. La nicturia es el síntoma más precoz y frecuente de la clínica urinaria.

Los trastornos no motores en la enfermedad de Parkinson incluyen cambios en la personalidad, deterioro de funciones superiores (en fases avanzadas de la enfermedad, lo contrario a lo que ocurre en los parkinsonismos secundarios, donde es más frecuente su aparición precoz), depresión, trastornos del sueño. ⁽¹³⁾

La aparición de los síntomas se debe al déficit de dopamina cerebral secundario a la degeneración de un núcleo cerebral (sustancia negra). Los pacientes con enfermedad de Parkinson suelen presentar una pérdida de agilidad y destreza manual para realizar movimientos manuales finos (escribir, afeitarse, batir un huevo, coser). Además, presentan una pérdida de expresividad facial, habla monótona, dificultad para levantarse de un asiento o para darse la vuelta en la cama. El signo más característico y la forma de presentación más frecuente de la enfermedad de Parkinson es el temblor.

Dentro de la enfermedad de Parkinson o Parkinson primario existen varios tipos de cuadros clínicos y diferentes pronósticos por lo que algunos autores han acuñado el término "*Parkinson's disease complex*",² para expresar mejor esta heterogeneidad en clínica, pronóstico y posiblemente etiología. Es preciso entonces, especialmente en los estudios clínicos y epidemiológicos, definir grupos clínicamente homogéneos. Estos dos grupos principales son: una forma con temblor como signo predominante que suele aparecer en pacientes más jóvenes y otra forma que comienza en edades más avanzadas, con predominio de la rigidez y la acinesia, y con aparición más frecuente y precoz de deterioro intelectual.

En los estadios avanzados de la enfermedad de Parkinson, las complicaciones relacionadas con los fármacos tales como: discinecias, fluctuaciones motoras y trastornos psiquiátricos hacen de esta una patología de difícil manejo evolutivo.

Correlación anatomopatológica

Se pueden establecer correlaciones entre los lugares anatómicos afectados y los hallazgos clínicos. La pérdida celular en la sustancia negra se correlaciona con la acinesia y rigidez (en parkinsonismos unilaterales, la sustancia negra afectada más intensamente es la contralateral). No hay área lesional clara relacionada con el temblor. La clínica autonómica se explica por la afectación de las columnas intermediolaterales de la médula espinal y los ganglios simpáticos y parasimpáticos. Los déficits cognitivos se relacionan con la lesión del núcleo basal de Meynert, locus coeruleus y probablemente por la afectación neocortical directa. La escasa respuesta de la inestabilidad postural al tratamiento con L-Dopa implica la participación lesional de estructuras no dopaminérgicas. Los fenómenos de congelación se han relacionado con defectos noradrenérgicos.

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson es básicamente farmacológico mediante la levodopa y los agonistas dopaminérgicos, con el fin de reemplazar el déficit de dopamina. Se dispone de varias de drogas capaces de aliviar los síntomas de enfermedad de Parkinson ⁽¹⁴⁾, pero su uso crónico a menudo se asocia con el debilitamiento progresivo de su eficacia y la aparición de efectos secundarios indeseables no controlables farmacológicamente. ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

A pesar del arsenal farmacológico disponible para el tratamiento de la enfermedad, pasados unos años, la mayoría de los pacientes presentan complicaciones motoras, en ocasiones difícilmente controlables con la medicación antiparkinsoniana. ⁽¹⁹⁻²¹⁾ Ocasionalmente, la medicación ajustada por un experto puede significativamente mejorar el funcionamiento de un paciente que no requiere cirugía.

No se dispone de ningún medio eficaz que detenga la progresión de la enfermedad, y el desarrollo de tratamientos preventivos está dificultado por el limitado conocimiento que existe sobre su etiología y patogénesis. Este hecho y el mejor conocimiento fisiopatológico han propiciado la revitalización de los tratamientos quirúrgicos.

Historia de los tratamientos quirúrgicos

Varios abordajes quirúrgicos, como la resección, lesión, estimulación y otros, han sido usados para tratar pacientes con trastornos del movimiento. Las craneotomías fueron ejecutadas para la resección de la corteza motora, pedúnculos cerebrales y una variedad de procedimientos lesionantes subcorticales. No fue hasta la introducción de la estereotaxia por Spiegel en 1947 y más tarde Leksell en 1949, que comenzaron a ser factibles las cirugías de lesiones más precisas, menos invasivas y más consistentes en varias localizaciones subcorticales.

El desarrollo de la estereotaxia guió a una variedad de procedimientos lesionantes de los núcleos grises basales y el tálamo para el tratamiento del temblor y la rigidez en los años 50 y 60. El tálamo motor y el blanco palidal situados en las porciones ventral y posterior del globo pálido interno, como bien la proyección palidal fueron considerados como los más efectivos blancos terapéuticos. Sin embargo el advenimiento del L-dopa a mediados del 60 y sus significantes beneficios clínicos, condujeron a un dramático descenso en la cirugía de la enfermedad de Parkinson, en los siguientes 20 años la cirugía de los trastornos del movimiento fue predominantemente limitada a la talamotomía para el tratamiento del temblor, y palidotomía y talamotomía para la distonía, la cirugía fue raramente ejecutada durante este tiempo.

El primer uso sistemático de la estimulación cerebral profunda crónica para el tratamiento de los trastornos del movimiento se atribuye a Bechtereva en Rusia, en 1967; pero no fue hasta la década de los años 80 que reemergió el interés en el tratamiento neuroquirúrgico para la enfermedad de Parkinson, debido al incremento de las limitaciones de la medicación y los efectos adversos del L- dopa; esto condujo además al resurgimiento de las cirugías lesionantes como las palidotomías y sirvió como sustrato fundacional para nuevas dianas en las intervenciones terapéuticas usando técnicas estereotáxicas en la nueva era de la Neurocirugía funcional.^(15,22)

La Neurocirugía funcional es una de las más excitantes y rápidamente crecientes áreas en Neurocirugía. A pesar de significantes avances, este estadio de la neurocirugía está aún en su infancia. En el futuro, estudios adicionales pueden clarificar los parámetros radioquirúrgicos óptimos (selección de pacientes, dosis radioquirúrgica, tasas de dosis, entre otros) y comparar este abordaje con otras modalidades. Adoptar mediciones de resultados estándar es crucial para comparar

los resultados entre diferentes centros. Asimismo, pacientes con temblor de otra causa, como por ejemplo esclerosis múltiple, pueden beneficiarse de radiocirugía.

El programa de estimulación cerebral profunda puede ser ejecutado por un neurocirujano, neurólogo o médico extendido. Esto resulta en cambios en síntomas motores, debe prestarse especial atención al ajuste de medicación concomitante unido a la rehabilitación (terapia física y ocupacional) para optimizar un resultado motor individual del paciente. Brice y McLellan, Blond, Siegfried y Shulman incursionaron en la nueva era de la Neurocirugía funcional para trastornos del movimiento.

Sin embargo, la superioridad de la estimulación profunda radica en la reversibilidad y ajustabilidad que le han hecho ganar popularidad en los últimos 20 años.⁽²²⁾ Durante las dos pasadas décadas, avances tecnológicos en imágenes cerebrales estructurales y funcionales y el mapeo cerebral fisiológico, ambas con investigación en animales, tienen avanzado conocimiento de los neurocircuitos de trastornos del movimiento específicos y se dirigen hacia un adicional refinamiento de los blancos quirúrgicos.⁽²³⁻²⁶⁾

La cirugía de los trastornos del movimiento es más óptimamente indicada en el contexto de un equipo multidisciplinario. Este debe incluir neurólogos de trastornos del movimiento, neuropsicólogo, neurofisiólogo y otro personal como las enfermeras y médicos asistentes. Ellos pueden ayudar a confirmar un diagnóstico preciso y reglas fuera de parkinsonismos atípicos o trastornos del movimiento psicógenos. Los beneficios de la cirugía para trastornos del movimiento específicos son ampliamente dependientes de precisión en el diagnóstico, tanto como el conocimiento de la fisiopatología y los neurocircuitos de los trastornos del movimiento específicos que son influenciados por la cirugía.^(27,28)

En años recientes, ha habido un incremento en el reconocimiento de cambios en el comportamiento asociados con enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento, incluyendo trastornos cognitivos, del humor y la personalidad. Estudios psicológicos son recomendados como parte del chequeo preoperatorio para determinar los candidatos para intervenciones quirúrgicas; que deben incluir valoraciones del conocimiento, síntomas neuropsiquiátricos, soporte social y criterios de cirugía.⁽²⁸⁾

A pesar del óptimo tratamiento médico y quirúrgico, los pacientes con enfermedad de Parkinson desarrollan una discapacidad progresiva. Las pautas de tratamiento estarán encaminadas a la realización de ejercicios para mejorar la postura, el equilibrio y la marcha, ejercicios respiratorios, terapia ocupacional, terapia del lenguaje, apoyo psicológico y ayudas ortésicas. El tratamiento rehabilitador estará encaminado fundamentalmente al mantenimiento de la independencia funcional del paciente la mayor cantidad de tiempo posible, la prolongación de la expectativa de vida activa y el mejoramiento de su calidad de vida.

En cuanto a otras modalidades de tratamiento, el concepto inicial de la radiocirugía fue la creación de una lesión para la Neurocirugía Funcional. La talamotomía por "*Gamma knife*" es una terapia efectiva para el temblor esencial medicamente intratable. Este uso es particularmente indicado para pacientes en quienes la cirugía estereotáxica abierta es inconveniente, incluyendo aquellos con edades avanzadas, con coagulopatías, los que reciben medicación anticoagulante y otras comorbilidades. ⁽²⁹⁾ Se debe aconsejar a los pacientes acerca de las potenciales complicaciones, incluyendo la posibilidad de un déficit neurológico retardado. ⁽³⁰⁾

No debemos dejar de mencionar los últimos avances en el tratamiento a algunas enfermedades neurológicas con la terapia génica, la enfermedad de Parkinson no es la excepción.

Ensayos Clínicos

Un número de ensayos clínicos se han llevado a cabo para explorar la utilidad de la terapia génica y el trasplante de células. ^(31,32) En el cuerpo humano existen varias fuentes potencialmente donantes de células productoras de dopamina, entre ellas las localizadas en el cuerpo carotídeo, localizado a nivel de las arterias del cuello. Los resultados obtenidos hasta el momento en animales de experimentación son muy esperanzadores. ^(7,15)

El trasplante de células dopaminérgicas fetales tuvo un descenso desfavorable después de resultados decepcionantes y discinesias descontrolables; esto abrió nuevos horizontes hacia la efectividad o no del trasplante de otros tipos de células, como por ejemplo las células epiteliales pigmentadas de la retina humana, las cuales producen levodopa,⁽³³⁾ y el trasplante de tejido dopaminérgico embrionario humano; ⁽³⁴⁾ en cuanto a la terapia génica, el factor neurotrófico derivado de la línea celular glial ejerce potenciales efectos tróficos en las neuronas dopaminérgicas

del cerebro medio ^(35,36) y el TCH-346, un potente agente anti-apoptósico que protege contra la pérdida de las neuronas dopaminérgicas, testificado en pacientes con enfermedad de Parkinson temprana intratable como una droga neuroprotectora potencial, entre otros tipos de terapias génicas, ^(31,37-42) aunque los resultados de este último fueron negativos.

El abordaje de trasplante de células ha tenido una larga historia, y quizás, la más compleja leyenda. Una variedad de células han sido estudiadas con significado potencial que provee neuroprotección y potencialmente reemplazan la pérdida de neuronas dopaminérgicas. Trabajos iniciales usando injertos autólogos de células de la médula adrenal como una potencial fuente de dopamina, fallaron al mostrar mejoras inconsistentes. Esfuerzos subsecuentes involucran el trasplante de tejido mesencéfalo fetal que contiene células dopaminérgicas nigrales trasplantadas dentro del putamen.

Investigaciones contemporáneas al trasplante neural han involucrado la implantación putaminal de células epiteliales pigmentadas de la retina en crecimiento en un gotero matriz llamado Spheramine, estas células pueden producir L-dopa, pero además parecen tener un efecto protector y trófico en las neuronas vecinas o contiguas.

Avances en la tecnología de las células madres ha hecho posible la fabricación de neuronas dopaminérgicas. Una amplia variedad de protocolos han sido desarrollados para la producción de células dopaminérgicas desde células madres embrionarias, progenitores de derivados fetales e incluso progenitores adultos cosechados desde la zona subventricular. Estrategias paralelas han sido desarrolladas para purificar las células dopaminérgicas desde células no dopaminérgicas en estas preparaciones con la esperanza de crear una sostenible y práctica fuente para células dopaminérgicas humanas diferenciadas y puras. Finalmente la fusión de la tecnología del reparto de genes con el trasplante provee un potencial significado en el control de estas células, por lo tanto reducirá el potencial para la desaparición de las discinesias que son observadas en el trasplante fetal.

Avances Tecnológicos

El aumento en la resolución de imágenes y marcadores específicos moleculares ha permitido diagnósticos precisos de un amplio rango de enfermedades ⁽⁴³⁾, basados

en cambios tanto estructurales como moleculares del cerebro. Para la aplicación general, los avances en las imágenes moleculares deben incluir la caracterización de nuevos radiomarcadores, aplicación de técnicas experimentales, estandarización y reconversión de técnicas de procesamiento de imágenes y marcos clínicos apropiados en grandes ensayos multicéntricos. El crecimiento del campo de las imágenes moleculares está ayudando a los médicos de medicina nuclear a identificar nuevos caminos en los cuidados personalizados al paciente. ⁽³⁾

En un futuro cercano, estas tecnologías proveerán opciones adicionales para las estrategias quirúrgicas de los trastornos del movimiento, ya sea protegiéndonos contra el Parkinson, o tardando su curso. El trabajo está ahora encaminado al desarrollo de nuevas drogas, incluyendo la terapia génica, que frenen el curso de la enfermedad; e incluso se apliquen al tratamiento quirúrgico de trastornos psiquiátricos y otros trastornos neurológicos crónicos.

CONCLUSIONES

En los últimos años se han planteado nuevas alternativas terapéuticas con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes con Enfermedad de Parkinson. Las opciones que ofrece la cirugía funcional son la cirugía lesiva (palidotomía y talamotomía) y la estimulación cerebral profunda a alta frecuencia. Ambas actuaciones tienen como objetivo modificar el patrón de descarga de ciertos núcleos de los ganglios basales con lo que se consigue mejorar de forma sustancial los síntomas parkinsonianos.

Con parámetros radioquirúrgicos óptimos, imágenes moleculares factibles en la visualización de sitios presinápticos y postsinápticos en el sistema dopaminérgico, puede proveerse la información crucial para el ensayo y monitoreo de agentes neuroprotectores, terapias génicas y estrategias de células madres para el tratamiento del Parkinson. Los implantes intracerebrales de células secretoras de dopamina se perfilan como una alternativa para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

La evolución de la cirugía de los trastornos del movimiento puede ser el punto de partida para el desarrollo de nuevas terapias neuroquirúrgicas. Sin embargo, el punto clave permanecerá en el orden de optimizar nuestras técnicas quirúrgicas, maximizar la eficacia terapéutica y minimizar las complicaciones. Mejores imágenes

ayudan, pero la llave permanece en la confirmación de la diana electrofisiológica. La anatomía nos permite centrarnos en las dianas, y la electrofisiología nos permite ser precisos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology* January 30, 2007 68:326-337.
2. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* 2007; 68:384-386.
3. Neurologist care in Parkinson disease: A utilization, outcomes, and survival study *Neurology* August 30, 2011 77:851-857; published ahead of print August 10, 2011.
4. Projecting neurologic disease burden: Difficult but critical. *Neurology*. 2007; 68:322-3.
5. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*. 2006; 5(1):75-86.
6. Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. London: Sherwood, Neely, and Jones; 1817.
7. Lang A. Parkinsonism. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 433.
8. Rodríguez-Oroz M.C., Blesa F.J., Benítez-Temino B, Guridi J., Rodríguez M, Obeso J. A. Denervación dopaminérgica y fisiopatología de los ganglios basales. *Neurol Supl* 2007; 3(5): 32-41.
9. Pavese N, Kiferle L, Piccini P. Neuroprotection and imaging studies in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2010; 15(4):S33-S37.

10. Pahwa R, Lyons KE. Early diagnosis of Parkinson's disease: recommendations from diagnostic clinical guidelines. *The American Journal of Managed Care*. 2010; 16:S94-99.
11. Fung HC, Scholz S, Matarin M, Simon-Sanchez J, Hernandez D, Britton A, et al. Genome-wide genotyping in Parkinson's disease and neurologically normal controls: first stage analysis and public release of data. *Lancet Neurology* 2006; 5 (11); 911-916.
12. Weng YH, Chou YHW, Wu WS, et al. PINK1 mutation in Taiwanese early-onset parkinsonism: clinical, genetic, and dopamine transporter studies. *Journal of Neurology*. 2007; 254(10):1347-1355.
13. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease *Neurology* September 13, 2011 77:1048-1054; published ahead of print August 10, 2011.
14. Methylphenidate for gait impairment in Parkinson disease: A randomized clinical trial / / *Neurology* December 6, 2011 77:e140.
15. Lang A. Other movement disorders. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 434.
16. Mild cognitive impairment in drug-naive patients with PD is associated with cerebral hypometabolism *Neurology* October 4, 2011 77:1357-62.
17. Levodopa toxicity and Parkinson disease: Still a need for equipoise *Neurology* October 11, 2011 77:1416-1417; published ahead of print September 14, 2011,
18. Is levodopa toxic?: Insights from a brain bank *Neurology* October 11, 2011 77:1414-1415; published ahead of print September 14, 2011.
19. Rajabally YA, Martey J. Neuropathy in Parkinson disease: prevalence and determinants. *Neurology* 2011; 77:1947-1950.

20. Toth C, Brown MS, Furtado S, Suchowersky O, Zochodne D. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in PD's disease. *Mov Disord* 2008;23:1850–1859.
21. Diem-Zangerl A, Seppi K. Neuropathy as a potential complication of levodopa use in Parkinson's disease: a pharmacological and pharmacovigilance point of view. *Mov Disord* 2010; 25:659–664.
22. Grafton ST, Turner RS, Desmurget M, Bakay R, Delong M, Vitek J, et al. Normalizing motor-related brain activity: subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66 (8); 1192-1199.
23. Sioka C, Fotopoulos A, Kyritsis AP. Recent advances in PET imaging for evaluation of Parkinson's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010; 37:1594–1603.
24. Brooks DJ, Frey KA, Marek KL, et al. Assessment of neuroimaging techniques as biomarkers of the progression of Parkinson's disease. *Experimental Neurology*. 2003; 184(1):S68–S79.
25. Pavese N, Brooks DJ. Imaging neurodegeneration in Parkinson's disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009;1792(7):722–729.
26. Antonini A. Imaging for early differential diagnosis of parkinsonism. *TheLancetNeurology*. 2010; 9(2):130–131.
27. Uc EY, Follett KA: Deep brain stimulation in movement disorders. *Semin Neurol* 27:170–182, 2007.
28. Okun MS, Rodriguez RL, Mikos A, Miller K, Kellison I, Kirsch-Darrow L, Wint DP, Springer U, Fernandez HH, Foote KD, Crucian G, Bowers D: Deep brain stimulation and the role of the neuropsychologist. *Clin Neuropsychol* 21:162–189, 2007.
29. Vesper J, Haak S, Ostertag C, Nikkhah G: Subthalamic nucleus deep brain stimulation in elderly patients—Analysis of outcome and complications. *BMC Neurol* 7:7, 2007.

30. Applications for the Surgery.VOLUME 62 | NUMBER 2 | FEBRUARY 2008 SUPPLEMENT | SHC715
31. Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, Fitzsimons HL, Mattis P, Lawlor PA, Bland RJ, Young D, Strybing K, Eidelberg D, During MJ: Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: An open label, phase I trial. *Lancet* 2007; 369(9579):2097–2105.
32. Starr P, Verhagen L, Larson P, Bakay E, Taylor R, Cahn-Weiner D, Bartus R, Ostrem J, Marks W: Intrastratial gene transfer with AAV-neurturin for Parkinson's disease: Results of a phase I trial. Presented at the 75th Annual Meeting of the American Association of Neurological Surgeons, Washington, D.C., April 16, 2007.
33. Stover NP, Bakay RA, Subramanian T, Raiser CD, Cornfeldt ML, Schweikert AW, et al. Intrastratial implantation of human retinal pigment epithelial cells attached to microcarriers in advanced Parkinson disease. *Archives of Neurology* 2005; 62 (12); 1833-1837.
34. Ma Y, Tang C, Chaly T, et al. Dopamine cell implantation in Parkinson's disease: long-term clinical and ¹⁸F-FDOPA PET outcomes. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010; 51(1):7–15.
35. Lang AE, Gill S, Patel NK, Lozano A, Nutt JG, Penn R, Brooks DJ, et al. Randomized controlled trial of intraputaminal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. *Annals of Neurology* 2006; 59 (3); 459-466.
36. Slevin J.T., Gash, D.A., Gerhardt, GA, Smith, C.D., et al. Unilateral intraputaminal glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson disease: response to 1 year each of treatment and withdrawal. *Neurosurgical Focus*, 2006 May 15; 20(5):E1.
37. Olanow CW, Schapira AH, LeWitt PA, Kieburtz K, Sauer D, Olivieri G, Pohlmann H, et al. TCH346 as a neuroprotective drug in Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *LancetNeurology* 2006; 5 (12); 1013-1020.

38. Berry AL, Foltynie T. Gene therapy: a viable therapeutic strategy for Parkinson's disease? *Journal of Neurology*. 2010; 258:179–188.
39. Marks WJ, Jr., Ostrem JL, Verhagen L, et al. Safety and tolerability of intraputaminial delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial. *TheLancetNeurology*. 2008;7(5):375–376.
40. Eberling JL, Jagust WJ, Christine CW, et al. Results from a phase I safety trial of hAADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology*. 2008; 70(21):1980–1983.
41. Leriche L, Björklund T, Breyse N, et al. Positron emission tomography imaging demonstrates correlation between behavioral recovery and correction of dopamine neurotransmission after gene therapy. *Journal of Neuroscience*. 2009; 29(5):1544–1553.
42. Muramatsu SI, Fujimoto KI, Kato S, et al. A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease. *Molecular Therapy*. 2010; 18:1731–1735.
43. Wichmann T, DeLong MR: Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders. *Neuron* 52:197–204, 2006.

Recibido: 28 de noviembre de 2013.

Aprobado: 19 de noviembre de 2013.