



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

FUNDAMENTOS DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON

ASANZA ORDOÑEZ ANDREA NICOLE
MÉDICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

FUNDAMENTOS DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON

ASANZA ORDOÑEZ ANDREA NICOLE
MÉDICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

FUNDAMENTOS DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

ASANZA ORDOÑEZ ANDREA NICOLE
MÉDICA

AGUIRRE FERNANDEZ ROBERTO EDUARDO

MACHALA, 16 DE JUNIO DE 2023

MACHALA
16 de junio de 2023

FUNDAMENTOS DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

por ANDREA NICOLE ASANZA ORDOÑEZ

Fecha de entrega: 22-jun-2023 05:02p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2121069586

Nombre del archivo: FUNDAMENTOS_DEL_TRATAMIENTO_DE_LA_ENFERMEDAD_DE_PARKINSON.docx
(239.31K)

Total de palabras: 4109

Total de caracteres: 21909

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, ASANZA ORDOÑEZ ANDREA NICOLE, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado FUNDAMENTOS DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

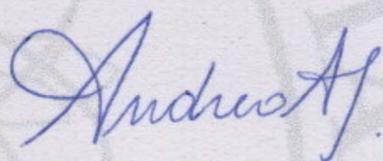
La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 16 de junio de 2023



ASANZA ORDOÑEZ ANDREA NICOLE
0706587748

DEDICATORIA

A mi abuelito Roberto, ahora comprendo la lucha diaria que enfrentabas con esta enfermedad, te admiro y te quiero, con todo mi amor desde aquí hasta el cielo.

AGRADECIMIENTO

A Dios, mi mamá, papá y hermano por nunca dejar de creer en mí y ser la mayor motivación en los días difíciles. Los amo infinitamente.

RESUMEN

Introducción: El Parkinson es una enfermedad caracterizada por degeneración a nivel cerebral que se asocia a signos motores. En el año 2016, 6.3 millones de personas, se veían afectadas. Además, se estima que para el año 2030 alrededor de 12 millones de personas se verán afectada a nivel mundial, en el 2040, 17 millones y en el 2050, 2000 millones. En Ecuador, existe una prevalencia de 243 casos por 100.000 habitantes.

Objetivo: Describir los fundamentos de los tratamientos usados en la enfermedad de Parkinson a través de la evidencia actual publicada en los últimos 5 años, para su utilidad y complemento en la práctica médica. **Metodología:** Para la presente revisión se utilizó información acerca de los tratamientos y la enfermedad de Parkinson basada en evidencia científica actualizada de los últimos 5 años de varias revistas en español o inglés, recopilando artículos de alto impacto a través de motores de búsqueda como: PubMed, Google Scholar/Académico, Eureka, UpToDate, y MedScape además se empleó otra literatura actualizada como libros y tesis que dispongan de información de anatomía, fisiología, fisiopatología y farmacología. **Conclusiones:** La base fisiopatológica de la enfermedad de Parkinson es la pérdida de neuronas dopaminérgicas, la levodopa constituye la opción más eficaz de tratamiento dando mejoría a esta alteración absorbiéndose en el intestino y por medio de una enzima transformarse en dopamina, además para mejorar la cantidad que llega al sitio diana actualmente se combinan con fármacos que lo permitan como la carbidopa.

Palabras Clave: Enfermedad de Parkinson, Dopamina, Levodopa, Fisiopatología, Tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's is a disease characterized by degeneration at the brain level that is associated with motor signs. In 2016, 6.3 million people were affected. In addition, it is estimated that by the year 2030 around 12 million people will be affected worldwide, in 2040, 17 million and in 2050, 2 billion. In Ecuador, there is a prevalence of 243 cases per 100,000 inhabitants. **Objective:** To describe the fundamentals of the treatments used in Parkinson's disease through the current evidence published in the last 5 years, for its usefulness and complement in medical practice. **Methodology:** For the present review, information about treatments and Parkinson's disease was used based on updated scientific evidence of the last 5 years from various journals in Spanish or English, collecting high-impact articles through search engines such as: PubMed, Google Scholar/Scholar, Eureka, UpToDate, and MedScape, other updated literature was also used, such as books and theses that have information on anatomy, physiology, pathophysiology, and pharmacology. **Conclusion:** The pathophysiological basis of Parkinson's disease is the loss of dopaminergic neurons, levodopa is the most effective treatment option, giving improvement to this alteration, being absorbed in the intestine and transformed into dopamine by means of an enzyme, in addition to improving the amount that reaches the target site are currently combined with drugs that allow it, such as carbidopa.

Keywords: Parkinson Disease, Dopamine, Levodopa, Physiopathology, Treatment.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
DESARROLLO.....	3
DEFINICIÓN	3
FORMACIÓN DE LA DOPAMINA.....	3
RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS.....	4
FISIOPATOLOGÍA	5
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SINTOMÁTICO	6
ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA.....	9
OTROS MÉTODOS TERAPÉUTICOS.....	12
TRATAMIENTO NUTRICIONAL	12
CONCLUSIONES.....	13
BIBLIOGRAFÍA.....	14

INTRODUCCIÓN

El Parkinson es una enfermedad caracterizada por degeneración a nivel neurológico que se asocia a signos motores como por ejemplo bradicinesia, temblor y/o desequilibrio, además otro tipo de alteraciones a nivel cognitivo y sensorial. ¹

El ensayo publicado por James Parkinson en el año de 1817 constituye la base para describir la enfermedad que lleva su nombre, sin embargo, no es el inicio de la misma, muchos años antes varias culturas ancestrales ya las mencionaban, así como otros autores también hacían alusión de los signos de la enfermedad según lo indica Parkinson. ²

Posterior a las descripciones que se habían realizado, se empieza a investigar uno de los puntos más importantes para su entendimiento, la patología, en donde se logra comprender que existe disminución de las neuronas de dopamina en la sustancia negra.³

En 1913 Friederich Lewy descubre la existencia de depósitos o estructuras de una proteína denominada alfa sinucleína en las neuronas que actualmente se conocen como cuerpos de Lewy. ⁴

A través del tiempo se empezaron a estudiar y a hacer uso de diversos “tratamientos” para tratar esta enfermedad, inicialmente compuestos vegetales que tenían la propiedad de aliviar síntomas como temblores o sialorrea, además también se utilizó otras sustancias como escopolamina u otras que tenían efectos anticolinérgicos. ¹ Sin embargo, fue en los años 50 en donde se enrumba la investigación de la dopamina y es Oleh Hornykiewicz quien propuso por primera vez la levodopa en el tratamiento del Parkinson. ⁵

En el año 2016, 6.300.000 personas, se veían afectadas por la enfermedad. ⁴ Además, se cree que en el 2030 alrededor de 12 millones podrían tener esta patología a nivel mundial, en el 2040, 17 millones y en el 2050, 2000 millones. ⁶

En nuestro país, Ecuador, de acuerdo a un estudio de epidemiología transversal puerta a puerta acerca de la enfermedad de Parkinson se encontró una prevalencia de 243 casos por 100.000 habitantes. ⁷

La mayor cantidad de casos se presenta en hombres y el rango de edad predominante va entre los 65 y 70 años, solamente un 5% se ve afectado antes de los 40 años. ⁸

Esta elevación de casos puede explicarse por la interacción de varios factores como los ambientales, por ejemplo, el consumo de tabaco y otros como el envejecimiento, sin

embargo, el diagnóstico temprano y el oportuno tratamiento pueden mejorar la supervivencia.⁹

Cabe mencionar que los conocimientos de manejos terapéuticos aumenta y aunque el acceso resulta más fácil, puede resultar complejo el correcto entendimiento del por qué estas terapias son utilizadas, por lo mismo resulta imprescindible describirla correctamente y de manera resumida, para que el personal médico que se disponga a manejar estos casos identifique y analice los tratamientos establecidos, adecuados y aprobados para tener claridad del accionar terapéutico al momento de enfrentar un caso de enfermedad de Parkinson.¹

Es por esto que el presente trabajo tiene como objetivo describir los fundamentos de los tratamientos usados en la enfermedad de Parkinson a través de la evidencia actual publicada, para su utilidad y complemento en la práctica médica.

Resulta de gran importancia que se tenga clara la terapéutica a manejar ya que el tratamiento correcto no solo mejora los síntomas y signos que presentan los pacientes, sino que evita complicaciones.³

Para la presente revisión se utilizó información acerca de los tratamientos y la enfermedad de Parkinson basada en evidencia científica actualizada de los últimos 5 años de varias revistas en español y/o inglés, recopilando artículos de alto impacto a través de motores de búsqueda como: PubMed, Google Scholar/Académico, Eureka, UpToDate, y MedScape además se empleó otra literatura actualizada como libros y tesis que dispongan de información de anatomía, fisiología, fisiopatología y farmacología.

Dominio: Salud y Bienestar Humano

Línea de investigación: Manejo integral de entidades neurológicas.

DESARROLLO

DEFINICIÓN

La enfermedad de Parkinson se trata de una alteración que produce degeneración neurológica el cual se caracteriza por la existencia de síntomas de tipo motor y no motor que están asociados a lesiones variadas del sistema nervioso.³ El daño que ocurre es la pérdida de neuronas productoras de dopamina que se encuentran en la sustancia negra específicamente en la pars compacta y la pérdida de la neurotransmisión de dopamina.⁹

Constituye el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente seguido del Alzheimer, al parecer, alrededor del 1 % de personas mayores de 60 años se ven afectados por esta enfermedad.¹⁰

FORMACIÓN DE LA DOPAMINA

La dopamina forma parte de un conjunto de neurotransmisores que se denominan catecolaminas, junto a la noradrenalina y la adrenalina, derivando de un aminoácido en común: la tirosina. La estructura química de este neurotransmisor está dada por un anillo de benceno con dos grupos hidroxilo adyacente y además una cadena lateral de etilamina. El factor que determina cuánto se sintetiza en las neuronas de cada catecolamina es la cantidad disponible de las enzimas que cada una requiere.¹¹

Debido a un proceso en donde se transforma la fenilalanina gracias a la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa se produce la tirosina la cual se transporta al cerebro por un mecanismo en el que es captada por un transportador específico. Inicialmente la tirosina acumulada en las neuronas catecolaminérgicas es transformada mediante la enzima tirosina-hidroxilasa a 3, 4 dihidroxifenilalanina, L-DOPA.¹²

Esta última enzima mencionada tiene gran relevancia para poner en acción varias proteincinasas, cuando existe elevación de la dopamina o de las otras dos catecolaminas este incremento es el encargado de regular su acción, es decir inhibirla.¹¹

Cabe mencionar que otro de las situaciones que controlan la actividad de la tirosina hidroxilasa es el estimular los autorreceptores pre sinápticos o también los heterorreceptores. Ya formada la L DOPA, la Laminoácido aromático-descarboxilasa que también se conoce como L-DOPA descaboxilasa, descarboxila la L-DOPA y se obtiene la dopamina.¹¹

La dopamina se degrada debido a su almacenamiento presináptico en las vesículas en las que ingresa con ayuda de una proteína transportadora. Cuando existe una elevación de calcio dentro de la célula esto provocará la exocitosis al espacio sináptico e interacciona con los receptores dopaminérgicos que se encuentran en las terminaciones posinápticas.

13

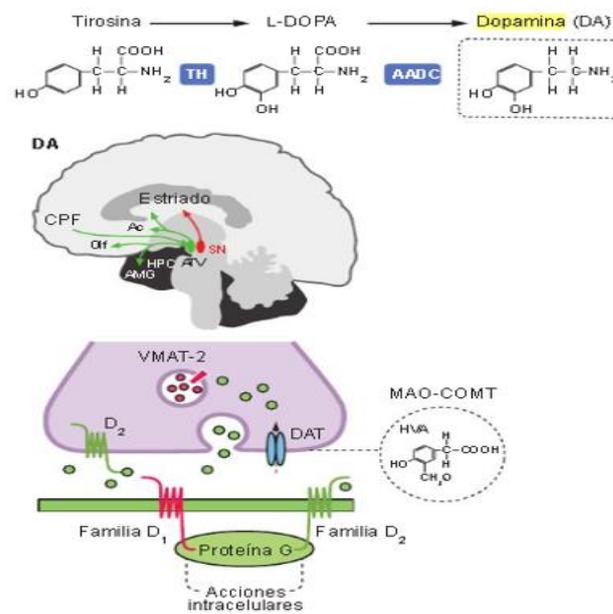


Figura 1: Formación de la dopamina

Tomado de: Ripoll DR. Neurociencia Cognitiva. Bogota DC, Colombia: Panamericana Editorial Ltda, 2023

RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS

En cuanto a su papel como neurotransmisor excitador o inhibitorio no es posible su clasificación en uno de los dos debido a que tiene la capacidad de unirse a receptores acoplados a proteína G y también dependiendo el receptor implicado puede modular al adenilato ciclasa.¹⁴

Es posible considerar dos grupos de receptores, el primero en donde encontramos el D1 y D5 los cuales son los encargados de accionar la enzima adenil ciclasa produciendo el aumento de acumulación de AMP cíclico dentro de la célula, el segundo grupo está conformado por los receptores D2- D3- D4 que en cambio participan en disminuir la

reacción de la adenil ciclasa por lo que se disminuye la acumulación de AMP cíclico, además cierran los canales de calcio, abren los de potasio y por lo tanto se disminuye la actividad neuronal. ^{11,13}

Son los receptores D 1 y D2 los que predominan en el cuerpo estriado y también los que tienen una mayor participación en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson y también en su terapéutica. ¹³

FISIOPATOLOGÍA

La alteración principal es la disminución de la dopamina en los ganglios basales. Lo que producirá desequilibrio importante en los circuitos que se dan entre tálamo y la corteza motora y dando como efecto los signos que se evidencian en el Parkinson, (bradicinesia y rigidez). ¹⁵

Los ganglios basales que también se denominan sistema extrapiramidal, abarcan a la sustancia negra, el núcleo estriado (caudado y putamen), el globo pálido, el núcleo subtalámico y tálamo. ¹⁶

Mediante el glutamato se da el ingreso excitatorio cortical a los ganglios que viene de la zona motora complementaria prefrontal, hipocampo y amígdala. ^{3,16}

Neuronas que se encuentran en la sustancia negra suministran un relevante ingreso dopaminérgico al cuerpo estriado y produce influencia tanto excitatoria como inhibitoria de neuronas de salida del núcleo estriado. La comunicación de las vías aferente y eferente está intercedida por las inter neuronas del cuerpo estriado, que usan la acetilcolina neurotransmisora. ¹⁷

El sistema de salida estriatal está mediado por el ácido gamma-aminobutírico. La relación entre el núcleo sub talámico y el globo pálido internomedial y del primero con el globo pálido externo lateral es excitatorio, mediada por glutamato. ¹⁸

En otras palabras, los ganglios basales regulan la información desde el cortex cerebral hacia las neuronas de tipo motor médula y en este proceso el núcleocaudado y el putamen cumplen una función de integración. A estas estructuras llegan los impulsos desde los ganglios basales y estímulos excitadores glutamatérgicos desde otras zonas de la corteza del cerebro. ¹⁸

Desde el neostriado nacen dos vías directa e indirecta, la primera tiene como neurotransmisor al ácido aminobutírico (GABA) el cual va a la zona reticulada en la

sustancia negra y a la zona media del globopálido. Las neuronas de las que parte esta vía tienen receptores D1.¹³

La indirecta también se dirige a la misma parte de la primera vía partiendo del estriado pero posterior de realizar sinapsis intermedia en la parte lateral del globo pálido y el núcleo subtalámico.¹³ Esta vía tiene dos sinapsis una GABAérgica inhibitoria y una glutamatergica excitadora y aquí las neuronas expresarán receptores D2 que detienen la actividad neuronal.¹⁹

Cuando la dopamina se libera al núcleo estriado se potenciará la vía directa mediante la estimulación de D1, además reducirá la actividad de la otra vía estimulando a D2.¹¹

Al destruirse las neuronas dopaminérgicas dentro de la pars compacta hay una ruptura del equilibrio de estos procesos y tendremos una disminución de impulsos de tipo inhibitorio y aumentarán los excitatorios. Esta inestabilidad o desequilibrio es el punto de partida para la sintomatología que se presenta en el Parkinson.¹³

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SINTOMÁTICO

LEVODOPA

Debido a que como se había comentado la disminución de la dopamina es la base de la enfermedad, sustituirla con fármacos es una forma clave para el manejo. Sin embargo, cabe mencionar que esta no puede cruzar la barrera hematoencefálica ya que tiene una elevada polaridad y hay déficit de proteínas transportadoras.²⁰

La levodopa quien es el precursor, por el contrario, sí puede hacerlo por medio de un transportador llamado: transportador de aminoácidos de tipo L1, LAT1, después de la ingestión oral y el paso por el estómago, la levodopa es absorbida primordialmente en el yeyuno proximal por un sistema de transporte: LNAA, ya en la mucosa la enzima aromática L -aminoácido descarboxilasa (AADC) convierte la levodopa en dopamina.¹²

Con la presencia de un inhibidor de la AADC cuando la levodopa alcanza el plasma se metaboliza en el hígado, músculos, riñones y eritrocitos por la cotecol-orto-metiltransferasa COMT, produciendo 3-o-metildopa 3OMD, que alcanza una vida media en el plasma de quince horas y se almacena en niveles mucho mayores que la levodopa.²¹

Existen pacientes que lamentablemente no responden al tratamiento con levodopa, en estos casos es posible clasificarlos como pacientes no respondedores primarios, en donde

se incluirán a los que a pesar de utilizarse dosis correcta y conveniente no responden, y los secundarios donde se encuentran los que progresivamente van perdiendo respuesta eficaz incluso con los aumentos de dosis. ²²

Sin embargo, en cualquiera de las dos situaciones siempre debe considerarse primero la pseudoresistencia, esto puede responder a dosis no adecuadas para el paciente, en muchos de los casos las dosis indicadas son muy bajas debido a la limitación en la prescripción por temor a los efectos adversos, en otros casos el diagnóstico no es correcto. ²³

La demora en el vaciamiento gástrico podría ser otra justificación para la ausencia de respuesta, esto se explica porque el retraso en el vaciamiento también retrasa importantemente el paso del fármaco al intestino, lugar en el que se da la absorción. Además, la constipación también puede participar en el poco vaciamiento produciendo mala absorción de la levodopa y por lo tanto también en la falta de respuesta. ¹²

La cantidad de proteínas que existen en los alimentos también podría influir en la farmacocinética debido a que estas compiten, en el intestino delgado y en la barrera hematoencefálica, en el primero, con los aminoácidos neutros grandes (LNAA) la competencia se da por el medio de transporte lo que disminuirá la biodisponibilidad de la levodopa. ²⁴ En la barrera en cambio los aminoácidos plasmáticos de cadena larga compiten por el transportador LAT1 dificultando su ingreso al cerebro y reduciendo la cantidad disponible para el sistema dopaminérgico. ^{12,23}

Otra de las opciones que debe considerarse cuando existe falta de respuesta es la forma idiopática cuando tenemos un paciente bien diagnosticado, probablemente esto pueda explicarse porque puede haber alteraciones en los procesos enzimáticos en la periferia por lo que la conversión de dopamina a levodopa no es posible y la misma no puede atravesar la barrera. ¹²

La enzima tirosina descarboxilasa que es la encargada de descarboxilar la L-tirosina también podría hacer lo mismo con la levodopa lo que daría lugar a una disminución de su biodisponibilidad y consecuentemente la ineficacia del medicamento; se ha propuesto que esta enzima se produce por varias especies de Lactobacillus y Enterococcus que son las bacterias que principalmente encontramos a nivel intestinal y esto explicaría la resistencia periférica. ²²

INHIBIDORES DE LA DESCARBOXILASA DE AMINOÁCIDOS AROMÁTICOS

En vista de la metabolización temprana y que no pasa completamente la barrera hematoencefálica tan solo del 1 al 3% de levodopa alcanza el cerebro si se lo administra solo, pero si es combinada, por ejemplo, con carbidopa o benserazida que bloquean la acción de la AADC se eleva la cantidad aprovechable para el cerebro por lo que la cantidad para la ingesta disminuirá. ¹²

La dosis que se requiere para inhibir la degradación de la levodopa es entre 75 hasta 300mg diarios debido a que dosis menores no bloquean este proceso a nivel intestinal. ¹³

INHIBIDORES DE LA CATECOL – O METILTRANSFERASA

Debido a los efectos adversos, las fluctuaciones que puede causar el tratamiento con levodopa, se disponen de otros grupos farmacológicos que se usan como adyuvantes, en este grupo tenemos a los inhibidores del catecol – o metiltransferasa, aquí encontramos a la entacapona, tolcapona y opicapona. ²⁵

Una de las formas por la que se disminuye la biodisponibilidad de la dopamina es cuando se da la unión de la enzima catecol o metiltransferasa y el fármaco con su consecuente recaptación. ¹⁴

La opicapona tiene una alta afinidad con la catecol – o metiltransferasa lo que significa que tendrá una separación lenta del complejo que se forma entre el fármaco y la enzima por lo que es posible dar al paciente una sola vez. ²⁵

La talcapona requiere vigilancia de la función hepática cuando se comienza el tratamiento, motivo por el que se usa como segunda opción, en el caso de la entacapona tiene una semivida breve por lo que es necesario que se administre constantemente además presenta varios efectos adversos como diarrea. ¹³

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA TIPO B

Monooxidasas son enzimas de tipo mitocondrial que tienen como función catalizar la dopamina, se presentan en dos formas, la forma A se encuentra en hígado y aparato gastrointestinal mientras que la B en el sistema nervioso central. La monoaminoxidasa B interviene con la desaminación oxidativa de dopamina en el cerebro. Tanto la selgilina como la rasagilina tienen la capacidad de inhibir esta enzima por lo que se usan en la enfermedad. ⁸

El mecanismo selegilina se basa en inhibir la acción de esta enzima; además bloquea receptores de dopamina presinápticos y no permite su recaptación. Como resultado tendremos mayor cantidad de dopamina estriatal. Cabe mencionar que este fármaco ha mostrado ser útil especialmente en la fase inicial de la enfermedad. ¹⁴

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Este grupo farmacológico resulta útil cuando se usa solo y también cuando es combinado con levodopa en la enfermedad avanzada. Estos se dividen en dos grupos los derivados ergóticos en donde encontramos a la bromocriptina, la Cabergolina, pergolida; los no ergóticos que son el pramipexol y ropirinol, usados vía oral, la rotigotina vía transdérmica y la apomorfina con uso subcutáneo. El primer grupo se usó inicialmente, sin embargo, debido al riesgo de fibrosis valvular cardíaca se limitaron. ¹⁷

Estos fármacos ejercen su acción en los algunos de los receptores de dopamina, por ejemplo, el pramipexol es un potente agonista del receptor D2 con y además tiene una alta afinidad por el receptor D3. La mayor concentración se alcanza aproximadamente 2 horas después de la ingesta y requiere una toma cada 8 horas. El ropirinol tiene también afinidad por D2 Y D3, pero el metabolismo es hepático mediante el citocromo P450. La Rotigotina posee una alta afinidad por D3, pero también tiene efectividad agonista sobre receptores serotoninérgicos 5 HT1. ¹⁴

ANTICOLINÉRGICOS

El grupo de fármacos que corresponde a los anticolinérgicos no están recomendados en los pacientes jóvenes por los efectos adversos que se han presentado como por ejemplo a nivel cognitivo, retención hídrica, estreñimiento o visión borrosa. ²⁶

Dentro de este grupo podemos encontrar al biperideno , prociclidina, y trihexifenidilo, la forma en la que participan es bloqueando la actividad colinérgica de las neuronas estriatales las cuales tienen regulada su acción por parte de las neuronas dopaminérgicas. ¹³

ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA

El término de avanzado en un tiempo establecido de la enfermedad de Parkinson no es actual, ya desde hace varios años se hace mención para indicar la etapa tardía o en la cual la enfermedad ya ha progresado en gran medida y los fármacos o tratamientos usados inicialmente empiezan a perder respuesta incluso combinándose con otros grupos farmacológicos.²⁷

Los síntomas no motores se presentan impactando fuertemente en la etapa avanzada en la enfermedad de Parkinson, aquí podemos encontrar la sialorrea, náuseas, vómitos, constipación incontinencia fecal y urinaria, disminución del gusto, entre otros que realmente afectan y empeoran la vida de quien los padece.³

Al presente se disponen de cuatro tratamientos establecidos que se pueden usar en la etapa avanzada de la enfermedad cuando el tratamiento inicial ya no es eficaz.¹⁷

BOMBA DE PERFUSIÓN SUBCUTÁNEA DE APOMORFINA

La apomorfinina es una molécula derivado no narcótico de la morfina. El mecanismo por el que actúa es la estimulación de los receptores dopaminérgicos, por lo que tiene un resultado parecido al de la levodopa. También dentro de su estructura también tiene una estructura que la hace permite el paso por la barrera hematoencefálica.²⁸

Para poder hacer uso de este tratamiento en inyección subcutánea intermitente es recomendable realizar una prueba que permita saber cuál será la eficacia y determinar la dosis, se aconseja que se inicia con 2 a 3 mg, aunque gran parte de los pacientes responden a dosis desde 4 a 5 mg.²⁷

La bomba de infusión es un dispositivo que tiene un mecanismo de control de rapidez de infusión de la apomorfinina que se encuentra cargada en una jeringuilla. También consta de un catéter el cual va conectado a una aguja que se coloca después de haber realizado la desinfección pertinente en el área de forma subcutánea a lado de la cicatriz del ombligo, realizando un único movimiento.²⁸

Puede haber complicaciones como por ejemplo síndrome confusional por lo que es importante que no se use en pacientes con alteraciones a nivel cognitivo.¹⁷

BOMBA DE INFUSIÓN INTESTINAL DE GEL LEVODOPA Y CARBIDOPA

Acorde a los estudios que se han realizado se ha conocido que cuando las concentraciones de levodopa son variadas por no administrar continuamente se pueden producir las fluctuaciones, en vista de lo mencionada, pensar en la infusión enteral con el fármaco podría ser la solución. ¹⁴

Se trata de un sistema de infusión externo que se coloca posterior a una gastrostomía percutánea, e incluye una sonda que se une a una bomba permitirá que se administre de manera continua levodopa y carbidopa en el duodeno. ²⁷

La justificación o explicación de este método terapéutico es que se evita el tránsito del medicamento por el estómago dando lugar a una absorción superior y como resultado estimulación dopaminérgica constante. ¹⁷

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

El método de tratamiento está basado en estimular una de los tres objetivos/dianas terapéuticas, ya sea el tálamo, el globo pálido interno o núcleo subtalámico. ²⁹

En la estimulación cerebral profunda se colocan electrodos en las regiones mencionadas, esto por medio de un cable a un creador de impulsos que se implanta y que otorga el estímulo eléctrico con datos que se pueden cambiar en el núcleo que se requiera. El proceso específico en cómo alivia o mejora síntomas motores como la espasticidad no está claro. Según la literatura se cree que primero se inhiben los cuerpos celulares que se encuentran próximos al campo eléctrico, luego se excitan los axones, se liberan los neurotransmisores, hay vasodilatación (arteriolas) por lo que se intensifica el flujo sanguíneo de la zona y cambios en potenciales de campo locales que intervienen en patrones oscilatorios en bandas. ³⁰

ULTRASONIDO FOCAL DE ALTA INTENSIDAD

Se trata de un procedimiento que se basa en la realización de termolesión en estructuras profundas del cerebro, este tratamiento no requiere de craneotomía ni tampoco del uso de electrodos, lo que utiliza son transductores que se encargarán de transferir y concentrar la energía en un área cerebral específica pasando el cráneo, pero realizando una “lesión” con temperatura. ³¹

Los candidatos para subtalantomía podrían ser pacientes en los cuales la sintomatología motora se asimétrica y no logren responder a los fármacos, mientras que para talantomía

podrían encontrarse los pacientes los pacientes en los que la manifestación más relevante sea el temblor. ¹⁷

OTROS MÉTODOS TERAPÉUTICOS

CÉLULAS TRONCALES PLURIPOTENTES INDUCIDAS

La producción de neuronas de dopamina desde células troncales para su trasplante significa un inmenso progreso para la terapia celular debido a que estas asombrosamente se basan en que estas neuronas logren sobrevivir y crear conexiones a nivel cerebral y que como resultado los signos y síntomas que produce la enfermedad disminuyan. ³²

Por medio de este mecanismo también se busca la reducción de signos motores como la bradiquinesia o el temblor que afecta a los pacientes con Parkinson, así como el estudio de los genes que están vinculados para interceder en la participación de los mismos por ejemplo el PINK1 o el LRKK2. ³²

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE

Las células madre mesenquimales/estromales multipotente alogénicas que nacen de la médula ósea podrían ser utilizadas como tratamiento. Según un estudio realizado para evaluar lo mencionado en un grupo de pacientes en los que se usó el método y se dio seguimiento anual, se toleró muy bien sin embargo se presentó el caso de un paciente con leucemia, pero en seis meses se evidenció el incremento de la perfusión cerebral. ¹⁴

Mediante la introducción de estas células en las regiones lesionadas, se intenta producir sinapsis otra vez y devolver la cantidad de dopamina necesaria en la sustancia negra. ¹⁴

TRATAMIENTO NUTRICIONAL

Como la evidencia lo indica, en esta patología existe disminución de la función intestinal, constipación, vaciado gástrico lento, además de que muchos pacientes caen en la desnutrición, es por eso que el papel nutricional y de un especialista es fundamental para el paciente. ²⁴

Para evitar la pérdida de densidad ósea es aconsejable ingerir alimentos ricos en calcio, magnesio y vitaminas D y K5, así como su apoyo con ácido ascórbico para una mejor absorción del calcio, además la hidratación adecuada y los alimentos ricos en fibra ayudarán en los casos de estreñimiento, y por último no debemos olvidar la competencia de la levodopa con las proteínas motivo por el cual se deben establecer horarios de alimentación y para la toma de los medicamentos. ²⁴

CONCLUSIONES

- Se puede concluir que la base fisiopatológica de la enfermedad de Parkinson es la pérdida de neuronas dopaminérgicas, la levodopa constituye la opción más eficaz de tratamiento dando mejoría a esta alteración absorbiéndose a nivel intestinal y por medio de un proceso enzimático transformarse en dopamina.
- Dentro los métodos terapéuticos en la actualidad se cuentan con otras terapias más avanzadas como la bomba de apomorfina para perfusión subcutánea, bomba de infusión intestinal de gel levodopa/carbidopa, estimulación cerebral profunda el ultrasonido focal de alta intensidad e incluso cada vez avanzan los estudios con otras terapias de trasplante como las células troncales pluripotentes inducidas.
- Esta patología compromete el bienestar de quien la posee, debido a signos y síntomas que produce progresivamente, sin embargo, actualmente se disponen de varias estrategias terapéuticas las cuales logran controlar la enfermedad sin embargo esto solo es posible conociendo la forma en la que actúan, el mecanismo terapéutico para elegir el que más se adecúe a la condición del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alemán Pullas SL, Montero Balarezo CX, Díaz Recalde EX, Jarro Sanchez CM. Enfermedad de Parkinson. Diagnóstico y tratamiento. RECIMUNDO [Internet]. 2022 Abril 01 [citado 8jun.2023];6(2):250-66. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1566>
2. Vargas Jaramillo Juan Diego, Barrios Vincos Gustavo. Tratamiento de la enfermedad de parkinson temprana. Acta Neurol Colomb. [Internet]. septiembre de 2019 [citado el 11 de junio de 2023]; 35 (suplemento 1): 11-18. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482019000500011&lng=en. <https://doi.org/10.22379/24224022245>
3. Celaya LV, Rodríguez AT, Pérez JRG, Márquez GM, Cárdenas MRT, Castilla PC, et al. Enfermedad de Parkinson más allá de lo motor. Rev Ordem Med [Internet]. 2019 junio 03 [citado 6 de junio de 2023];10(23). Disponible en: <https://eneurobiologia.uv.mx/index.php/eneurobiologia/article/view/2542>
4. Benítez EMS, Perez MQL, Cardona MTS. Cirugía ablativa del núcleo subtalámico en la Enfermedad de Parkinson. Consideraciones necesarias. Rev médica electrón [Internet]. 2020 [citado 6 de junio de 2023];42(6). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=106368>
5. Arredondo-Blanco K, Zerón-Martínez R, Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A. Breve recorrido histórico de la enfermedad de Parkinson a 200 años de su descripción. Gac Med Mex [Internet]. 2018; [citado 7jun.2023] 154(6):719-26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24875/GMM.18003702>
6. Condor Iván R, Atencio-Paulino Joel I, Contreras-Cordova Coco R. Características clínico epidemiológicas de la enfermedad de parkinson en un hospital nacional de la sierra peruana. Rev. Fac. Med. Hum. [Internet]. 2019 Oct [citado 8 de junio 2023] ; 19(4): 14-21. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312019000400004&lng=es
7. Herdoíza JPM, Perero PSM, Toala LEA, Mercado ERI, Moreira-Vera DV. Prevalencia de la Enfermedad de Parkinson: Estudio Puerta-Puerta en la Provincia de Manabí-Ecuador [Prevalence of Parkinson's Disease: Door-to-door Study in Manabi-Ecuador]. Rev Ecuat Neurol [Internet]. 2017; [citado 8 de junio 2023] 26(1):23-6. Disponible en: <http://revecuatneurol.com/wp->

[content/uploads/2018/01/Prevalencia-Enfermedad-Parkinson.-Prevalence-Parkinsons-Disease.pdf](https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8379240)

8. Morales KPC, Elizondo DSP, Fernández RV. Enfermedad de Parkinson. Rev Medica Sinerg [Internet]. 2022 [citado 6 de junio de 2023];7(2):5. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8379240>
9. Moreno JSS, Millán PA, Henao OFB. Introducción, epidemiología y diagnóstico de la enfermedad de Parkinson. Acta Neurol Colomb [Internet]. 2019 septiembre 01 [citado 6 de junio de 2023];35(3 Supl 1):2-10. Disponible en: <https://www.actaneurologica.com/index.php/anc/article/view/965>
10. McGregor MM, Nelson AB. Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. Neuron [Internet]. 2019 marzo 20 [citado el 8 jun 2023];101(6):1042-56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.004>
11. Ripoll DR. Neurociencia Cognitiva. Bogota DC, Colombia: Panamericana Editorial Ltda; [Internet] 2023 [citado el 8 jun 2023] 79-80. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/co/libro/neurociencia-cognitiva-2e>
12. Beckers M, Bloem BR, Verbeek MM. Mechanisms of peripheral levodopa resistance in Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis [Internet]. 2022 mayo 11 [citado el 8 jun 2023];8(1):56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41531-022-00321-y>
13. Pedro Lorenzo Fernández, Alfonso Moreno González, Juan Carlos Leza Cerro, Ignacio Lizasoain Hernández, María Ángeles Moro Sánchez, Antonio Portolés Pérez. Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. Bogota DC, Colombia: Panamericana Editorial Ltda;2020.
14. Santos ML. Estrategias dopaminérgicas en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: pasado, presente y futuro. Cantabria: Universidad de Cantabria; [Internet] 2021 [citado el 8 jun 2023] 79-80. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/23504>
15. Pajares M, I Rojo A, Manda G, Boscá L, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. Cells [Internet]. 2020 julio 14 2021 [citado el 8 jun 2023] ;9(7). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells9071687>
16. Jankovic J. Epidemiología, patogenia y genética de la enfermedad de Parkinson UpToDate. [Internet] 2023 [citado 5 de junio 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-genetics-of-parkinson-disease/print?search=Epidemiolog%C3%ADa,%20patogenia%20y%20gen%C3%A9tica%20de%20la%20enfermedad%20de%20Parkinson&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

17. Kulisevsky J. Pharmacological management of Parkinson's disease motor symptoms: update and recommendations from an expert. *Rev Neurol* [Internet]. 2022; [citado 8 de junio 2023]; 75: S1-S10. Disponible en: <https://doi.org/10.33588/rn.75s04.2022217>
18. Macías-González R, Reboiras-Ucero M, Solomon-Cardona M. Núcleo globo pálido y su relevancia en la cirugía de trastornos del movimiento. **Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía** [revista en Internet]. 2022 [citado 2023 Jun 8]; 12(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <https://revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/444>
19. Naula SC. Beneficios de la Actividad Física durante un lapso de 16 semanas en pacientes con Parkinson de la Fundación “Fundape” Entre Marzo–Septiembre Del 2019. [ECUADOR]: PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR; [Internet] 2018 [citado 6 de junio 2023] Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/17536>
20. Lopalco A, Cutrignelli A, Denora N, Lopodota A, Franco M, Laquintana V. Transferrin Functionalized Liposomes Loading Dopamine HCl: Development and Permeability Studies across an In Vitro Model of Human Blood–Brain Barrier. *Nanomaterials* [Internet]. 2018 marzo 20 [citado 6 de junio de 2023];8(3):178. <https://www.mdpi.com/2079-4991/8/3/178>
21. Navaratnam P, Arcona S, Friedman HS, et al. Levodopa treatment patterns in Parkinson's disease: A retrospective chart review. *Clin Park Relat Disord* [Internet]. 2022; [citado 5 de junio 2023] 6: 100135. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2022.100135>
22. van Kessel SP, Frye AK, El-Gendy AO, Castejon M, Keshavarzian A, van Dijk G, et al. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Nat Commun* [Internet]. 2019 enero 18 [citado 7 de junio 2023];10(1):310. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-08294-y>
23. Sheng S, Li X, Zhao S, et al. Effects of levodopa on gut bacterial antibiotic resistance in Parkinson's disease rat. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2023; [citado 8 de junio 2023];15: 1122712. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1122712>
24. . Delfín-Ramos AJ, Blasco-López G. Enfermedad de Parkinson: Aspectos Generales y Nutricionales. *Revista Salud y Administración* [Internet]. 2019 julio 12 [citado 6 de junio de 2023];6(16):33-43. Disponible en: <https://revista.unsis.edu.mx/index.php/saludyadmon/article/view/133>

25. López-Ariztegui N, Mata-Alvarez Santullano M, Tegel I. Opicapona para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: datos de vida real en España. researchgate.net [Internet]. 2021 enero [citado 7 de junio de 2023]; Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/J-Abril-Jaramillo/publication/357020017_Opicapona_para_el_tratamiento_de_la_enfermedad_de_Parkinson_datos_de_vida_real_en_Espana/links/6233c6d61eca6c2c54782288/Opicapona-para-el-tratamiento-de-la-enfermedad-de-Parkinson-datos-de-vida-real-en-Espana.pdf
26. Rozo-Moreno MK, Celis-Torres YL. Alternativas terapéuticas para la enfermedad del parkinson. Researchgate.net; [Internet] 2021 [citado 7 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Lina-Becerra/publication/353247345_Alternativas_terapeuticas_para_la_enfermedad_del_Parkinson_Therapeutic_alternatives_for_Parkinson's_disease/links/60ef3f2b9541032c6d3e938d/Alternativas-terapeuticas-para-la-enfermedad-del-Parkinson-Therapeutic-alternatives-for-Parkinsons-disease.pdf
27. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. [Internet] 2019 [citado 7 de junio de 2023]. Disponible: <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>
28. Navarro-Roa C, Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A. Terapias de infusión en la enfermedad de Parkinson avanzada. Revista Mexicana de Neurociencia [Internet]. 2019 noviembre 22 [citado 7 de junio de 2023] ;20(1). Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1665-50442019000100003&script=sci_arttext
29. Zorro-Guío ÓF, Ardila-Martínez MA, Bedoya-Gómez Á. Estimulación cerebral profunda para enfermedad de Parkinson: experiencia, beneficios y limitaciones en un centro en Latinoamérica. researchgate.net [Internet] 2023 [citado 7 de junio de 2023]; Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Edgar-Ordonez-Rubiano/publication/370713713_Deep_brain_stimulation_for_Parkinson's_disease_experience_benefits_and_limitations_in_a_center_in_Latin_America/links/6463a02c49b4a77aaa2a51cb/Deep-brain-stimulation-for-Parkinsons-disease-experience-benefits-and-limitations-in-a-center-in-Latin-America.pdf
30. Leal-Ortega R. Estimulación cerebral profunda para la enfermedad de Parkinson: criterios de selección, abordaje quirúrgico, efectos secundarios y controversias. Rev Biomed [Internet]. 2021 mayo 18 [citado 7 de junio de 2023];32(2):113-23. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=99716>
31. Fernández FH. Ultrasonido focal de alta intensidad para el tratamiento de temblor esencial y enfermedad de Parkinson: satisfacción e impacto en la calidad de vida

de los pacientes.Universidad Complutense de Madrid [Internet] 2021 [citado 7 de junio de 2023]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/69899/1/T43002.pdf>

32. Valadez-Barba V, Juárez-Navarro K, Padilla-Camberos E, Díaz NF, Guerra-Mora JR, Díaz-Martínez NE. Enfermedad de Parkinson: actualización de estudios preclínicos con el uso de células troncales pluripotentes inducidas. Neurología [Internet]. 2021 marzo 11[citado 7 de junio de 2023]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021348532100020>