

Consideraciones perioperatorias en pacientes con enfermedad de Parkinson: implicaciones farmacológicas

Paulina González-Latapi¹, Amin Cervantes-Arriaga¹ y Mayela Rodríguez-Violante^{1,2*}

¹Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas; ²Clínica de Trastornos del Movimiento; Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, D.F.

Resumen

Los procedimientos quirúrgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) son frecuentes. El manejo perioperatorio de la EP requiere del conocimiento de la patología así como de las propiedades farmacológicas de los medicamentos utilizados. Dado el riesgo de complicaciones y la complejidad del manejo antiparkinsoniano en un paciente con EP sometido a un procedimiento quirúrgico, es necesario establecer un abordaje sistematizado. En la presente revisión se describen las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos utilizados para el tratamiento de los pacientes con EP. Se sugieren estrategias para el manejo farmacológico en los períodos preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio. Finalmente, se hace referencia a las alternativas al tratamiento con sustitución dopamínérgica.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Parkinson. Cirugía. Manejo perioperatorio. Complicaciones no motoras. Complicaciones motoras.

Abstract

Surgical procedures on patients with Parkinson's disease (PD) are common. These patients pose a greater risk for both motor and non-motor complications, mainly due to the improper management of Parkinson's medications. The perioperative management of PD requires experience and above all appropriate planning. The lack of guidelines and the complications derived from performing surgery on Parkinson's patients makes it necessary to establish a systematic approach. This review focuses on the preoperative, transoperative and postoperative management of Parkinson's patients. The pharmacokinetic and pharmacodynamics of antiparkinsonian drugs are described. Finally, apomorphine and rotigotine use are proposed as an alternative to levodopa.

KEY WORDS: Parkinson's disease. Surgery. Perioperative management. Non-motor complications. Motor complications.

Introducción

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia, solo superada por la enfermedad de Alzheimer. Se presenta con mayor frecuencia en el género masculino y principalmente en individuos mayores de 60 años¹.

Se ha reportado que el 18% de los pacientes con EP se hospitalizarán al menos una ocasión al año; de estas hospitalizaciones, el 24% corresponden a causas relacionadas con un procedimiento quirúrgico². El paciente con EP que ingresa a un servicio quirúrgico no solo presenta los riesgos inherentes a todo procedimiento invasivo y al uso de anestésicos, sino también se encuentra en riesgo de complicaciones derivadas

Correspondencia:

*Mayela Rodríguez Violante
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Insurgentes Sur, 3877
Col. La Fama, Del. Tlalpan, C.P. 14269, México, D.F.
E-mail: mrodriguez@innn.edu.mx

Esta investigación no requirió financiación

No existe conflicto de intereses por parte de ninguno de los autores

Fecha de recepción: 22-02-2013

Fecha de aceptación: 07-03-2013

del manejo inadecuado de los medicamentos específicos de la enfermedad o de su suspensión abrupta.

El tratamiento farmacológico de la EP por sí mismo es complejo³. La piedra angular del mismo es el reemplazo dopamínérigo, principalmente con levodopa, aunque existen otras opciones como los agonistas dopamínergicos y los inhibidores de monoaminoxidasa B (IMAO-B). La complejidad aumenta como consecuencia de la necesidad de un apego estricto a los horarios de toma que deben seguirse al administrar estos fármacos. El retraso en su administración provoca episodios de *off* (acinesia y rigidez)⁴. La suspensión súbita del tratamiento puede incluso desencadenar un síndrome de parkinsonismo-hiperpirexia, el cual se considera una urgencia neurológica⁵. Un estudio demostró que hasta el 41% de los pacientes con EP sometidos a un procedimiento quirúrgico reciben de forma perioperatoria antagonistas dopamínergicos con acción central (haloperidol, metoclopramida y proclorperazina), lo cual ocasiona un deterioro en el cuadro clínico del paciente debido a que se antagoniza el efecto de los medicamentos antiparkinsonianos⁶.

Los procedimientos quirúrgicos practicados en pacientes con EP han ido en aumento. Las cirugías en los ámbitos de urología, oftalmología y ortopedia son las que se requieren con mayor frecuencia⁷. Lo anterior se encuentra estrechamente relacionado con el grupo de edad al que mayoritariamente pertenecen los pacientes con EP, así como a otras comorbilidades como hipertensión arterial o diabetes *mellitus*. Sin embargo, no existen a la fecha guías de práctica clínica ni manuales de procedimiento que establezcan de manera estandarizada el manejo del paciente con EP que se somete a un procedimiento quirúrgico.

En el presente artículo se realiza una revisión de la literatura respecto al manejo farmacológico del paciente con EP en el periodo preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio, haciendo hincapié en las opciones terapéuticas disponibles actualmente para el manejo de estos pacientes.

Complicaciones secundarias de la suspensión del tratamiento antiparkinsoniano

Se denomina *off* al estado en el cual no existe efecto del tratamiento antiparkinsoniano y predominan las manifestaciones motoras de la enfermedad. En contraparte, el estado *on* es aquel en que el paciente con EP presenta un adecuado control de los síntomas tras la administración del medicamento.

Debe recordarse que el paciente con EP presenta complicaciones inherentes a la progresión de la enfermedad y al tratamiento antiparkinsoniano. Dentro de las complicaciones motoras del tratamiento se encuentran las fluctuaciones motoras; estas implican una pérdida no anticipada del efecto de una dosis de levodopa, con oscilaciones en la función motora. El fenómeno de fin de dosis (*wearing off*) es la fluctuación motora más frecuente, y puede estar causada por diversos factores, dentro de los que se incluyen una dosis insuficiente, una dieta elevada en proteína que obstaculice la absorción de levodopa o un retraso en el vaciamiento gástrico. Todos estos factores pueden agravarse durante el periodo perioperatorio, por lo que deben ser considerados.

Las complicaciones motoras que llegan a presentarse como consecuencia de la suspensión de los medicamentos por un periodo mayor de 6-12 h son principalmente un agravamiento de los síntomas motores (rigidez, bradicinesia, temblor), pero también de síntomas no motores (ansiedad, depresión, disautonomía)⁸.

Otras complicaciones descritas incluyen el síndrome de hiperpirexia-parkinsonismo⁹ y el síndrome de supresión de agonistas dopamínergicos¹⁰, asociados específicamente con la suspensión súbita de estos medicamentos.

El síndrome de hiperpirexia-parkinsonismo se caracteriza por fiebre, alteración del estado de conciencia, hipertensión, alteraciones autonómicas y elevación en los niveles séricos de la creatinina cinasa¹¹⁻¹⁶. Este síndrome se presenta en la mayoría de los casos como consecuencia de la suspensión abrupta de fármacos antiparkinsonianos¹⁷.

El síndrome de supresión de agonistas dopamínergicos (*dopamine agonist withdrawal syndrome [DAWS]*) fue descrito por Rabinak y Nirenberg como el desarrollo de depresión, ansiedad, fatiga, insomnio, hipotensión ortostática y diaforesis tras la suspensión súbita de los agonistas dopamínergicos¹⁰. Los factores de riesgo para desarrollar este síndrome incluyen la presencia de desorden del control de impulsos, dosis elevadas de agonista dopamínérigo y una menor puntuación en la escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS)^{10,18,19}.

Complicaciones perioperatorias

La suspensión o manejo inadecuado del tratamiento terapéutico de un paciente con EP lleva a un empeoramiento de los síntomas parkinsonianos, lo cual afecta

Tabla 1. Complicaciones postoperatorias derivadas de la enfermedad de Parkinson

Complicaciones motoras	Consecuencias
Acinesia	Broncoaspiración Flebitis profunda Embolismo pulmonar Ulceras por presión Complicaciones neuropsiquiátricas
Tremor/discinesias	Complica cirugías realizadas con anestesia local o regional Disnea en relación con períodos off
Rigidez	Alteraciones respiratorias Trastorno ventilatorio obstructivo y restrictivo Retención de secreciones Atelectasia Laringospasmo postoperatorio
Complicaciones no motoras	
Disautonomía	Hipotensión ortostática Retraso del vaciamiento gástrico Íleo Síndrome cistocerebral* Respuesta incierta a bloqueo neuroaxial
Neuropsiquiátricas	Ansiedad Depresión Deterioro cognitivo Alucinaciones

*Síndrome confusional derivado de retención aguda de orina y distensión vesical³.

a la evolución y pronóstico de estos pacientes, particularmente si son sometidos a un procedimiento quirúrgico. Estas complicaciones quirúrgicas pueden dividirse en aquellas propias de la enfermedad y las derivadas de los fármacos que se emplean para el tratamiento de la EP. El empeoramiento de la función motora puede provocar desde bradicinesia y rigidez hasta completa inmovilidad. En un paciente postoperatorio esta inmovilidad conlleva el desarrollo de úlceras por presión e infecciones, así como problemas trombóticos y respiratorios. Los síntomas motores característicos de la EP también alteran la función respiratoria, con un patrón restrictivo secundario a la rigidez de la pared torácica.

Estos pacientes presentan una mayor tendencia a la retención de secreciones respiratorias, atelectasias y aspiración, lo cual, sumado a la disfagia y alteración en la motilidad esofágica, incrementa el riesgo de neumonía por aspiración^{3,20}.

El reconocimiento y manejo de estas complicaciones es crucial en los pacientes con EP sometidos a un procedimiento quirúrgico, lo es aún más la preventión de estas complicaciones, lo cual puede lograrse al mantener a los pacientes en estado *on* durante el

periodo transquirúrgico. En la tabla 1 se mencionan las principales complicaciones postoperatorias motoras y no motoras.

Manejo preoperatorio del paciente con enfermedad de Parkinson

El adecuado manejo del paciente con EP en el periodo preoperatorio debe incluir conocimiento de los años de evolución de la enfermedad, cambios sistémicos asociados con la enfermedad y los medicamentos antiparkinsonianos que se administran al paciente. Lo anterior es de gran importancia ya que esta información permitirá decidir si se requerirán ajustes o bien el cambio a algún medicamento antiparkinsoniano de administración parenteral²¹. Por otra parte, debe considerarse algunos aspectos inherentes a la cirugía como el tiempo de ayuno requerido, el tiempo estimado de duración del procedimiento y el tiempo estimado en el cual el paciente podrá reiniciar la vía oral.

Es indispensable conocer los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos antiparkinsonianos para una toma de decisiones adecuada.

Consideraciones preoperatorias en el paciente en tratamiento con levodopa

El tratamiento con levodopa es actualmente el más eficaz para controlar los síntomas motores de los pacientes con EP; además, su costo es bajo y los efectos adversos a corto plazo son bien tolerados²².

La levodopa se absorbe en el duodeno con ayuda de un sistema saturable de transporte de aminoácidos. Por lo mismo, la absorción puede disminuir si se administra en conjunto con una dieta abundante en proteínas. No obstante, la principal limitante para la absorción de levodopa es el vaciamiento gástrico, el cual es errático en un porcentaje elevado de pacientes con EP²³. La absorción de levodopa mejora si se administra media hora previa a los alimentos o con una dieta rica en fibra insoluble y en combinación con gastrocinéticos como domperidona^{24,25}.

La enzima descarboxilasa de aminoácidos inactiva a la levodopa de forma periférica, lo que provoca que solo del 5-10% del medicamento administrado alcance el sistema nervioso central^{26,27}. La administración conjunta de un inhibidor de descarboxilasa periférica, generalmente carbidopa, aumenta el porcentaje de levodopa, que es absorbido y prolonga la vida media, al mismo tiempo que disminuye la dosis total de levodopa necesaria para controlar los síntomas de la EP^{28,29}.

La vida media de este medicamento en estadios tempranos de la enfermedad es de aproximadamente 6 h³⁰. Tras un periodo de 4-6 años de tratamiento con levodopa, la duración de su efecto disminuye, hasta ser similar a la vida media del medicamento (1 h)³¹. Los efectos adversos son principalmente complicaciones en la función motora, como ya se describió previamente. Se ha reportado que de 60-90% de los pacientes que reciben levodopa desarrollan fluctuaciones y discinesias tras 4-6 años de tratamiento³². Según lo anterior, la administración de levodopa por vía oral es en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa (carbidopa o benserazida)³³. Existe disponible otra presentación de levodopa/carbidopa en combinación con un inhibidor de la catecol-O-amino-metiltransferasa (COMT).

Los pacientes que reciben levodopa por vía oral pueden continuar su tratamiento hasta el día de la cirugía, administrándose inclusive 1 h previa al procedimiento, con una mínima cantidad de agua.

Recientemente, se ha propuesto el uso de levodopa en infusión yeyunal (duodopa)³⁴⁻³⁶. Esta presentación consta de un gel que se administra directamente en duodeno o yeyuno mediante un sistema colocado a

través de gastrostomía. La duodopa no está actualmente disponible en México, además de que su costo es elevado, limitando su utilización.

Consideraciones preoperatorias en el paciente en tratamiento con agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos se dividen en derivados de ergotamina (bromocriptina, pergolida, lisurida y cabergolina), y no derivados de ergotamina (pramipexol, ropirinol, rotigotina y piribedil) y apomorfina. Este grupo de medicamentos actúa mediante la estimulación directa de receptores dopaminérgicos, la mayoría como agonistas del receptor D₂, mientras que los agonistas dopaminérgicos más recientes, ropirinol y pramipexol, son agonistas selectivos del receptor D₃³⁷. Su administración en pacientes con EP se basa en retrasar los efectos adversos derivados de la monoterapia con levodopa, aunque también son utilizados frecuentemente como monoterapia, principalmente en pacientes jóvenes³⁸. No requieren de un sistema de transporte para su absorción o entrada al encéfalo, por lo que la dieta no es un factor que influya en el inicio de su acción. La vida media es superior a la vida media de la levodopa³⁹⁻⁴⁵, con lo que el estado *on* es prolongado y se reduce el estado *off*. Por último, al ser liposolubles, algunos de ellos (rotigotina y apomorfina) pueden ser administrados parenteralmente, lo cual representa una clara ventaja en pacientes con EP que no pueden recibir su medicamento por vía oral, incluyendo aquellos en el periodo perioperatorio²⁴. Las dosis de equivalencia entre levodopa y distintos agonistas dopaminérgicos se presenta en la tabla 2.

El uso de agonistas dopaminérgicos puede continuarse hasta el mismo día de la cirugía. Las dos excepciones son rotigotina, que se administra en forma transdérmica (parches), y apomorfina, que se administra de manera subcutánea, por lo que pueden continuarse durante todo el periodo quirúrgico y postoperatorio; ambos fármacos son discutidos más adelante.

Consideraciones preoperatorias en el paciente en tratamiento con inhibidores de la catecol-O-amino-metiltransferasa

Con el bloqueo de la descarboxilasa de levodopa, la COMT es la principal enzima implicada en el catabolismo de levodopa. Los inhibidores de COMT, como entacapone y tolcapone, bloquean de manera selectiva, reversible y dosis dependiente la acción periférica

Tabla 2. Dosis equivalentes de levodopa de los distintos fármacos antiparkinsónicos

Medicamento	Unidad de dosis	Dosis equivalente de levodopa
Levodopa	1 mg	1 mg
Levodopa liberación controlada	1 mg	0.75 mg
Levodopa en infusión yeyunal*	1 mg	1.11 mg
Agonistas dopaminérgicos		
Bromocriptina	1 mg	10 mg
Pergolida	1 mg	100 mg
Lisurida	1 mg	100 mg
Apomorfina*	1 mg	10 mg
Pramipexol	1 mg	100 mg
Ropirinol	1 mg	33.3 mg
Cabergolina	1 mg	66.6 mg
Piribedil	1 mg	1 mg
Rotigotina	1 mg	33.3 mg
Inhibidores de COMT		
Entacapone	1 mg	3 mg
Tolcapone	1 mg	2 mg
Inhibidores de MAO-B		
Selegilina	1 mg	10 mg
Rasagilina	1 mg	100 mg
Otros		
Amantadina	1 mg	1 mg

*Medicamentos actualmente no disponible en México.

de dicha enzima^{27,46}. El tolcapone ha caído en desuso por la hepatotoxicidad asociada a su administración.

La absorción de entacapone es rápida, alcanzando su pico en plasma 1 h posterior a su administración. Los principales efectos adversos incluyen discinesia y síntomas gastrointestinales. Actualmente, el entacapone se administra en una forma combinada con levodopa/carbidopa, descrita con anterioridad. El uso de entacapone en combinación con levodopa/carbidopa prolonga los efectos clínicos de esta última por 30-40 min⁴⁷.

Consideraciones preoperatorias en el paciente en tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa

La monoaminoxidasa (MAO) es una proteína mitocondrial que, como su nombre implica, cataliza la

desaminación oxidativa de aminas vasoactivas, entre ellas la dopamina. Existe en dos formas, MAO-A y MAO-B. La MAO-A oxida de manera preferencial la norepinefrina e indolaminas. Por otra parte la MAO-B destaca por encontrarse en astrocitos y neuronas serotoninérgicas, y es abundante en epéndimo, hipocampo, cuerpos mamilares, páncreas e hígado. Los inhibidores de MAO-B son utilizados en el tratamiento de la EP. Su acción consiste en la reducción del catabolismo de dopamina, inhibición de la liberación de norepinefrina y bloqueo de la recaptura de tiramina. Esta última acción provoca que su administración conjunta con otros medicamentos que aumentan la actividad serotoninérgica (dextrometorfano, meperidina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y agonistas 5-hidroxitriptamina 1A [5-HT1A]) pueda desencadenar un síndrome serotoninérgico²⁴.

Actualmente se utilizan dos inhibidores selectivos e irreversibles de MAO-B para el control de la EP: selegilina y rasagilina. Ambos pueden ser utilizados como monoterapia o como terapia adjunta a levodopa^{24,48}.

La selegilina se administra por vía oral, con una respuesta pico en 7 días⁴⁹, sin embargo, 2-4 h posterior a su administración, la actividad de MAO-B se ve disminuida en un 86%⁴⁹. La dosis sugerida es de 10 mg/día, ya que dosis mayores de 20 mg/día causan una pérdida de su selectividad con inhibición de MAO-A y MAO-B²⁴. Recientemente, se introdujo la presentación en parche transdérmico, sin embargo no se ha estudiado su uso en pacientes con EP.

La rasagilina se utiliza a una dosis de 1 mg/día⁴⁸. Es cinco veces más potente que la selegilina; además, su metabolito principal no presenta propiedades similares a anfetaminas⁵⁰.

Los inhibidores de la MAO-B deben suspenderse con 3 semanas de anticipación, de lo contrario pueden precipitar un síndrome serotoninérgico al ser combinados con otros fármacos que se utilizan en el periodo perioperatorio, principalmente meperidina. En caso de cirugía de urgencia, se deben considerar las interacciones antes mencionadas y el tiempo prolongado de lavado posterior a la suspensión del mismo.

Consideraciones preoperatorias en el paciente en tratamiento con otros medicamentos de uso frecuente en enfermedad de Parkinson

Los fármacos antimuscarínicos (benzotropina, biperideno, orfenadrina y prociclidina) bloquean los receptores muscarínicos M₁ y M₂ a nivel del estriado. Han sido utilizados primordialmente en pacientes con EP con temblor como síntoma predominante²⁴. Se encuentran en desuso debido a su eficacia limitada y múltiples efectos adversos³. Los anticolinérgicos deben suspenderse días antes del procedimiento quirúrgico, ya que condicionan un síndrome confusional e interfieren con diversos medicamentos anticolinérgicos (amitriptilina, fenotiazinas y antihistamínicos como difenhidramina)^{3,51}.

La amantadina es una amina sintética con acción antiparkinsónica mediante una mejoría en la transmisión dopamínérgica⁵². Se utiliza principalmente para el manejo de discinesias inducidas por levodopa. La amantadina alcanza una concentración plasmática estable en 4-7 días⁵³, sin embargo su efecto es notorio en 48 h. Los principales efectos adversos reportados con este medicamento incluyen *livedo reticularis*, edema,

confusión y efectos antimuscarínicos. Este medicamento pueden continuarse hasta el día de la cirugía²⁴.

Manejo transoperatorio del paciente con enfermedad de Parkinson

En el periodo transoperatorio es indispensable considerar que el paciente con EP cursa también con un número importante de manifestaciones sistémicas, denominadas como no motoras. La presencia de disautonomía en individuos con EP ha sido descrita desde los primeros reportes de la enfermedad⁵⁴. Se ha reportado el desarrollo de hipotensión ortostática en 14-47% de los pacientes con EP, siendo más frecuente en pacientes de mayor edad y en estadios avanzados de la enfermedad⁵⁵. El desarrollo de hipotensión se debe a una pérdida en los mecanismos autorreguladores de la tensión arterial. Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la EP, en particular la levodopa y los agonistas dopamínérgicos, provocan vasodilatación periférica y potencialmente pueden agravar la hipotensión⁴. Esto debe considerarse al momento de posicionar al paciente durante el procedimiento quirúrgico y posterior al mismo. El uso de medias compresivas, líquidos intravenosos y agentes vasopresores, particularmente los agonistas adrenérgicos como midodrina, han sido sugeridos como opciones para mantener los niveles normales de tensión arterial en estos pacientes⁵⁶.

Para el control de la hipertensión arterial sistémica en pacientes con EP se sugiere el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril, captopril) o antagonistas del receptor de angiotensina II con vida media corta (losartán), lo que disminuye el riesgo de provocar un episodio de hipotensión⁵⁷.

Consideraciones anestésicas durante el transoperatorio

El anestésico sugerido como de elección en el paciente con EP es el propofol. Este actúa potenciando la transmisión de ácido γ-aminobutírico (GABA), interfiere con la transmisión de aminoácidos excitatorios y disminuye la liberación de glutamato. El aumento de acción de GABA y disminución de la transmisión de glutamato tienen un efecto antiparkinsoniano. Sin embargo debe tenerse en consideración que también pueden inducir movimientos involuntarios, en específico discinesia. A pesar de esto, su perfil y características farmacodinámicas lo hacen el agente inductor más seguro^{21,58}. El tiopental se ha relacionado con un empeoramiento en el estado parkinsoniano, ya que reduce la liberación

de dopamina a nivel del estriado. La ketamina está contraindicada por provocar una respuesta simpática exagerada⁵⁹, lo cual puede tener serias consecuencias en pacientes con EP con síntomas disautonómicos. Lo anterior también debe considerarse al momento de utilizar agentes anestésicos inhalados. El halotano sensibiliza la acción catecolaminérgica sobre el sistema cardiovascular, lo cual precipita el desarrollo de arritmias, mientras que el isofluorano puede inducir hipotensión⁵⁸.

Adicionalmente, existe la posibilidad de provocar una exacerbación de los síntomas parkinsónicos con esta clase de anestésicos, ya que bloquean receptores dopamínergicos y disminuyen la liberación de dopamina⁶⁰.

En cuanto al uso de relajantes musculares, son de elección los relajantes musculares no despolarizantes, específicamente el rocuronio y la succinilcolina. Es necesario mencionar que se ha descrito el desarrollo de hipercallemia en pacientes con EP asociado al uso de succinilcolina⁶¹, aunque otros estudios no reportan efecto adverso alguno⁶².

Debe evitarse el uso de fenotiazinas, butirofenonas y metoclopramida como antieméticos, ya que estos medicamentos bloquean los receptores dopamínergicos de manera inespecífica, exacerbando la sintomatología de la EP⁵⁸. La administración de domperidona, a pesar de tratarse de un bloqueador específico de los receptores dopamínergicos, se considera como probablemente eficaz para el control de náusea y vómito derivados de la administración de levodopa y agonistas dopamínergicos⁶³, por lo que se sugiere su utilización para controlar estos síntomas en pacientes con EP sometidos a un procedimiento quirúrgico.

El uso de anestesia regional disminuye el riesgo de aspiración, confusión y alucinaciones, los cuales son más comunes posterior al uso de anestesia general⁴. Asimismo, es posible identificar de manera temprana el desarrollo de una exacerbación, ya que el mismo paciente puede comunicar cualquier sintomatología anormal²¹. La principal desventaja del uso de anestesia regional en estos pacientes es la presencia de temblor o rigidez durante la cirugía, ya que este tipo de anestesia no elimina los síntomas parkinsónicos. El temblor interfiere con el monitoreo de signos vitales y llega a obstaculizar el que se lleven a cabo procedimientos de alta precisión²¹.

Consideraciones transoperatorias del manejo antiparkinsónico

Como se mencionó previamente, la levodopa puede administrarse el mismo día del procedimiento quirúrgico.

Se recomienda que la toma de levodopa se realice lo más cercano a la inducción del anestésico, debido a su vida media corta. En procedimientos quirúrgicos prolongados, puede administrarse mediante una sonda nasogástrica⁵⁸.

En casos específicos en los que se requiera un control de los síntomas motores durante el transoperatorio se puede utilizar un agonista dopamínergico de administración parenteral. La aplicación transdérmica de rotigotina a una dosis adecuada es una excelente alternativa. Otra alternativa es el uso de apomorfina subcutánea, sin embargo esta última aún no se encuentra disponible en México.

Consideraciones para el manejo de las exacerbaciones transoperatorias

Se ha descrito un cuadro característico en pacientes con EP que sufren una exacerbación de los síntomas motores durante algún procedimiento quirúrgico. Estos episodios comienzan con temblor muscular fino que se vuelve más evidente, seguido de rigidez aproximadamente a los 15 min. Este temblor puede ocasionar que se observe un patrón falso de fibrilación auricular en el trazo electrocardiográfico. Estos episodios pueden controlarse con la administración de levodopa/ carbidopa mediante una sonda nasogástrica. Para su prevención se ha sugerido el administrar levodopa 20 min previos a la inducción de anestesia y posteriormente administrar una dosis adicional por cada 2 h durante la cirugía²¹.

Manejo postoperatorio del paciente con enfermedad de Parkinson

En el periodo postoperatorio, el paciente con EP tiene un mayor riesgo de presentar disfagia, salivación excesiva y aspiración de contenido gástrico debido a movimientos anormales de la musculatura laríngea. Además, se incrementa el riesgo de laringospasmo con subsecuente falla respiratoria al momento de extubar al paciente.

Una complicación frecuente en pacientes postoperatorios es la presencia de estreñimiento. En pacientes con EP, el estreñimiento es parte del espectro no motor de la enfermedad, así como también efecto secundario de la levodopa. Por lo mismo, es conveniente añadir, en cuanto sea posible, alimentos con alto contenido en fibra, abundantes líquidos e incentivar al paciente a comenzar la deambulación de manera temprana en el periodo postoperatorio. No existen ensayos clínicos que analicen el uso de fármacos para el tratamiento

de los síntomas gastrointestinales en el periodo postoperatorio en pacientes con EP; sin embargo, la Sociedad de Movimientos Anormales sugiere el uso de una solución isosmótica de macrogol (7.3 g de macrogol disueltos en 250 ml de agua) administrados cada 24 h para el tratamiento del estreñimiento crónico en pacientes con EP⁶³.

El dolor es una consecuencia usual en cualquier procedimiento quirúrgico. Sin embargo, en pacientes con EP, es necesario diferenciar el dolor relacionado con la cirugía de aquel dolor ocasionado por rigidez, propio de los pacientes con EP. En el caso del primero el uso de analgésicos permite controlar la sensación álgica, mientras que el mejor tratamiento para el dolor parkinsoniano es el tratamiento dopamínergico. El uso de opiáceos debe realizarse de manera cautelosa; a dosis bajas contribuyen a una disminución de las disinesias, pero a dosis elevadas provocan desde rigidez hasta acinesia^{21,64}.

El uso de antieméticos antagonistas de 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT3) debe evitarse debido a su potencial para inducir la hipotensión⁶⁵.

Consideraciones del manejo de complicaciones neuropsiquiátricas postoperatorias

El síntoma neuropsiquiátrico más frecuente en el paciente con EP en el periodo postoperatorio es la ansiedad relacionada con la inmovilidad³, por lo cual la principal medida preventiva radica en un adecuado manejo de los medicamentos antiparkinsónicos. Hasta el momento no se ha establecido el manejo óptimo de la ansiedad en pacientes con EP; los inhibidores de la recaptura de serotonina han sido utilizados pero su eficacia no ha sido demostrada⁶⁶.

Entre los medicamentos recomendados para el manejo de la depresión a corto plazo se incluyen pramipexol, nortriptilina y desipramina. Las características de pramipexol fueron descritas en secciones previas. Nortriptilina y desipramina son antidepresivos tricíclicos que actúan aumentando la concentración de noradrenalina y serotonina al inhibir su recaptura en el espacio sináptico, por lo que su uso se encuentra contraindicado en pacientes que reciben terapia con inhibidores de la MAO-B. La única vía de administración de la desipramina es por vía oral, lo cual limita su uso en el periodo postoperatorio. La nortriptilina puede administrarse por vía oral o en solución.

El medicamento de elección para el tratamiento a corto plazo de la psicosis en estos pacientes es el

antipsicótico atípico clozapina. No se han reportado complicaciones motoras en pacientes con EP tratados con este antipsicótico, sin embargo el efecto adverso más grave relacionado con su uso es la agranulocitosis, por lo cual debe monitorizarse al paciente para descartar esta complicación⁶³.

Consideraciones postoperatorias del manejo antiparkinsónico

En lo que se refiere al manejo de los medicamentos antiparkinsónicos, lo deseable es reiniciar el manejo habitual de forma temprana; sin embargo, frecuentemente, esto no es posible, por lo que deben utilizarse otras opciones terapéuticas equivalentes.

La levodopa puede administrarse en las primeras 2-3 h del periodo postoperatorio por sonda nasogástrica con una mínima cantidad de agua, siempre y cuando el procedimiento quirúrgico no haya sido abdominal. En pacientes con disfagia, puede administrarse una disolución con 1-1.5 g de levodopa en 1 l de agua y vitamina C. La dosificación es de 10 ml/2 h hasta que el paciente tolere la vía oral y sea posible reiniciar su esquema antiparkinsónico habitual³.

Se ha sugerido el uso de apomorfina como sustituto a la levodopa, ya que su potencia es equivalente a la levodopa⁶⁷. Su efecto máximo es a los 30 min, y la vida media es similar a la de levodopa (90 min); esto se relaciona de manera inversa con el estadio de la enfermedad⁶⁵. La limitante en su uso recae en los efectos adversos, que incluyen náusea y vómito, por lo que requiere la administración conjunta de un antiemético como domperidona. Además, es necesario realizar una prueba previa a la cirugía para corroborar la tolerancia del paciente al medicamento. La necesidad de esta prueba limita el uso de apomorfina en cirugías de urgencia³.

La rotigotina es un agonista dopamínergico que se administra en forma de un parche transdérmico de 2, 4, 6 u 8 mg durante 24 h, con lo que se asegura una liberación continua⁶⁸. La rotigotina puede sustituir con éxito a otros medicamentos antiparkinsónicos a dosis equivalente. Es aceptado que 8 mg de rotigotina equivalen a 8 mg de ropirinol y a 1.05 mg de pramipexol. La equivalencia con levodopa es más tentativa, pero se ha propuesto que 300 mg de levodopa equivalen a 8 mg de rotigotina (Tabla 2)³. Se han realizado ensayos clínicos utilizando rotigotina en pacientes con EP sometidos a un procedimiento quirúrgico con una adecuada respuesta al medicamento^{69,70}. Los efectos adversos relacionados con este medicamento son

similares a los efectos esperados con la administración de levodopa⁴.

Conclusiones

Los procedimientos quirúrgicos en pacientes con enfermedad de Parkinson por razones distintas a la enfermedad son cada vez más frecuentes; no existen estudios que determinen las causas exactas de este fenómeno, pero se sugiere que se debe a un mejor control de la enfermedad con los medicamentos disponibles actualmente, lo que aumenta la esperanza de vida en estos pacientes. El aumento en la sobrevida de los pacientes con EP permite que se desarrollen complicaciones médicas propias de la edad geriátrica. Las complicaciones derivadas de procedimientos quirúrgicos son más frecuentes en pacientes con EP como consecuencia de los síntomas motores y no motores propios de esa entidad. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson implica el uso de múltiples fármacos, todos con efectos adversos específicos, y la posibilidad de presentar interacciones de importancia, particularmente con los medicamentos que se emplean durante la inducción y control de un paciente bajo anestesia general. A pesar de que se puede optar por la anestesia regional, su uso se dificulta si no se logra un adecuado control del temblor y rigidez en estos pacientes.

Existen estudios que describen el uso de distintos anestésicos y las principales complicaciones que se desarrollan en el periodo postoperatorio en pacientes con EP. Asimismo, es fundamental conocer las opciones terapéuticas que existen al uso de levodopa, principalmente rotigotina y apomorfina.

Dadas las complicaciones que implica el someter a un paciente con EP a un procedimiento quirúrgico y la complejidad del manejo de los medicamentos, así como el uso de fármacos inadecuados durante su hospitalización, es necesario establecer un manejo que disminuya la morbilidad en estos pacientes durante un procedimiento quirúrgico.

Bibliografía

- De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5(6):525-35.
- Gerlach OH, Broen MP, Van Domburg PH, Vermeij AJ, Weber WE. Deterioration of Parkinson's disease during hospitalization: survey of 684 patients. *BMC Neurol.* 2012;12(13).
- Mariscal A, Medrano IH, Canovas AA, et al. Perioperative management of Parkinson's disease. *Neurologia.* 2012;27(1):46-50.
- Holland J. Care of patients with Parkinson's disease in the operating department. *J Perioper Pract.* 2010;20(11):406-10.
- Frucht SJ. Movement disorder emergencies in the perioperative period. *Neurol Clin.* 2004;22(2):379-87.
- Derry CP, Shah KJ, Caie L, Counsell CE. Medication management in people with Parkinson's disease during surgical admissions. *Postgrad Med J.* 2010;86(1016):334-7.
- Lieb K, Selim M. Preoperative evaluation of patients with neurological disease. *Semin Neurol.* 2008;28(5):603-10.
- Gálvez-Jiménez N, Lang AE. The perioperative management of Parkinson's disease revisited. *Neurol Clin.* 2004;22(2):367-77.
- Cheung YF, Hui CH, Chan JH. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome due to abrupt withdrawal of amantadine. *Hong Kong Med J.* 2011;17(2):167-8.
- Rabinak CA, Nirenberg MJ. Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010;67(1):58-63.
- Toru M, Matsuda O, Makiguchi K, Sugano K. Neuroleptic malignant syndrome-like state following a withdrawal of antiparkinsonian drugs. *J Nerv Ment Dis.* 1981;169(5):324-7.
- Henderson VW, Wooten GF. Neuroleptic malignant syndrome: a pathogenetic role for dopamine receptor blockade? *Neurology.* 1981;31(2):132-7.
- Fujitake J, Kuno S, Nishitani H. Neuroleptic malignant syndrome-like state in eight patients with parkinsonism. *Rinsho Shinkeigaku.* 1984;24(4):371-8.
- Seichi GP, Tanda F, Mutani R. Fatal hyperpyrexia after withdrawal of levodopa. *Neurology.* 1984;34(2):249-51.
- Figa-Talamanca L, Gualandi C, Di Meo L, Di Battista G, Neri G, Lo Russo F. Hyperthermia after discontinuation of levodopa and bromocriptine therapy: impaired dopamine receptors a possible cause. *Neurology.* 1985;35(2):258-61.
- Keyser DL, Rodnitzky RL. Neuroleptic malignant syndrome in Parkinson's disease after withdrawal or alteration of dopaminergic therapy. *Arch Intern Med.* 1991;151(4):794-6.
- Ikebe S, Harada T, Hashimoto T, et al. Prevention and treatment of malignant syndrome in Parkinson's disease: a consensus statement of the malignant syndrome research group. *Parkinsonism Relat Disord.* 2003;9 Suppl 1:47-9.
- Thobois S, Arduini C, Lhomme E, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain.* 2010;133(Pt 4):1111-27.
- Pondal M, Marras C, Miyasaki J, et al. Clinical features of dopamine agonist withdrawal syndrome in a movement disorders clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Feb;84(2):130-5.
- Brennan KA, Genever RW. Managing Parkinson's disease during surgery. *BMJ.* 2010;341:c5718.
- Shaikh SI, Verma H. Parkinson's disease and anaesthesia. *Indian J Anaesth.* 2011;55(3):228-34.
- Katzschlager R, Lees AJ. Treatment of Parkinson's disease: levodopa as the first choice. *J Neurol.* 2002;249 Suppl 2:19-24.
- Djalidetti R, Baron J, Ziv I, Melamed E. Gastric emptying in Parkinson's disease: patients with and without response fluctuations. *Neurology.* 1996;46(4):1051-4.
- Deleu D, Northway MG, Hanssens Y. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(4):261-309.
- Astarloa R, Mena MA, Sánchez V, De la Vega L, De Yébenes JG. Clinical and pharmacokinetic effects of a diet rich in insoluble fiber on Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 1992;15(5):375-80.
- Axelrod J. Methylation reactions in the formation and metabolism of catecholamines and other biogenic amines. *Pharmacol Rev.* 1966;18(1):95-113.
- Kaakkola S. Clinical pharmacology, therapeutic use and potential of COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs.* 2000;59(6):1233-50.
- Nutt JG, Woodward WR, Anderson JL. The effect of carbidopa on the pharmacokinetics of intravenously administered levodopa: the mechanism of action in the treatment of parkinsonism. *Ann Neurol.* 1985;18(5):537-43.
- Cedarbaum JM. Clinical pharmacokinetics of anti-parkinsonian drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1987;13(3):141-78.
- Nutt JG, Fellman JH. Pharmacokinetics of levodopa. *Clin Neuropharmacol.* 1984;7(1):35-49.
- Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord.* 2001;16(3):448-58.
- Khan TS. Off spells and dyskinesias: pharmacologic management of motor complications. *Cleve Clin J Med.* 2012;79 Suppl 2:8-13.
- Ondo WG, Shinawi L, Moore S. Comparison of orally dissolving carbidopa/levodopa (Parcopa) to conventional oral carbidopa/levodopa: a single-dose, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, crossover trial. *Mov Disord.* 2010;25(16):2724-7.
- Stocchi F, Vacca L, Ruggieri S, Olanow CW. Intermittent vs. continuous levodopa administration in patients with advanced Parkinson disease: a clinical and pharmacokinetic study. *Arch Neurol.* 2005;62(6):905-10.
- Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2006;5(8):677-87.
- Devos D. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(7):993-1000.

37. Lange KW. Clinical pharmacology of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 1998;13(5):381-9.
38. Clarke CE, Guttman M. Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease. *Lancet.* 2002;360(9347):1767-9.
39. Andreotti AC, Pianezzola E, Persiani S, Pacciarini MA, Strolin Benedetti M, Pontioli AE. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of cabergoline, a prolactin-lowering drug, after administration of increasing oral doses (0.5, 1.0, and 1.5 milligrams) in healthy male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(3):841-5.
40. Friis ML, Gron U, Larsen NE, Pakkenberg H, Hvidberg EF. Pharmacokinetics of bromocriptine during continuous oral treatment of Parkinson's disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 1979;15(4):275-80.
41. Kaye CM, Nicholls B. Clinical pharmacokinetics of ropinirole. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39(4):243-54.
42. Burns RS, Gopinathan G, Humpel M, Dorow R, Calne DB. Disposition of oral lisuride in Parkinson's disease. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;35(4):548-56.
43. Langtry HD, Clissold SP. Pergolide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in Parkinson's disease. *Drugs.* 1990;39(3):491-506.
44. Jenner P. Parkinson's disease: pathological mechanisms and actions of piperidil. *J Neurol.* 1992;239 Suppl 1:2-8.
45. Bennett JP Jr, Piercy MF. Pramipexole - A new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1999;163(1):25-31.
46. Nissinen E, Linden IB, Schultz E, Pohto P. Biochemical and pharmacological properties of a peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor entacapone. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1992;346(3):262-6.
47. Marsala SZ, Gioulis M, Ceravolo R, Tinazzi M. A systematic review of catechol-O-methyltransferase inhibitors: efficacy and safety in clinical practice. *Clin Neuropharmacol.* 2012;35(4):185-90.
48. Hoy SM, Keating GM. Rasagiline: a review of its use in the treatment of idiopathic Parkinson's disease. *Drugs.* 2012;72(5):643-69.
49. Mahmood I. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of selegiline. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1997;33(2):91-102.
50. Jankovic J, Poewe W. Therapies in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol.* 2012;25(4):433-47.
51. Pfeiffer RF. Antiparkinsonian agents. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf.* 1996;14(5):343-54.
52. Schwab RS, Poskanzer DC, England AC Jr, Young RR. Amantadine in Parkinson's disease. Review of more than two years' experience. *JAMA.* 1972;222(7):792-5.
53. Aoki FY, Sitar DS. Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. *Clin Pharmacokinet.* 1988;14(1):35-51.
54. Chaudhuri KR. Autonomic dysfunction in movement disorders. *Curr Opin Neurol.* 2001;14(4):505-11.
55. Ha AD, Brown CH, York MK, Jankovic J. The prevalence of symptomatic orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease and atypical parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(8):625-8.
56. Burton DA, Nicholson G, Hall GM. Anaesthesia in elderly patients with neurodegenerative disorders: special considerations. *Drugs Aging.* 2004;21(4):229-42.
57. Shibao C, Gamboa A, Diedrich A, Biaggioni I. Management of hypertension in the setting of autonomic dysfunction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2006;8(2):105-9.
58. Nicholson G, Pereira AC, Hall GM. Parkinson's disease and anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2002;89(6):904-16.
59. Muravchick S, Smith DS. Parkinsonian symptoms during emergence from general anesthesia. *Anesthesiology.* 1995;82(1):305-7.
60. Mason LJ, Cojocaru TT, Cole DJ. Surgical intervention and anesthetic management of the patient with Parkinson's disease. *Int Anesthesiol Clin.* 1996;34(4):133-50.
61. Gravlee GP. Succinylcholine-induced hyperkalemia in a patient with Parkinson's disease. *Anesth Analg.* 1980;59(6):444-6.
62. Muzzi DA, Black S, Cucchiara RF. The lack of effect of succinylcholine on serum potassium in patients with Parkinson's disease. *Anesthesiology.* 1989;71(2):322.
63. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26 Suppl 3:42-80.
64. Klausner JM, Caspi J, Lelcuk S, et al. Delayed muscular rigidity and respiratory depression following fentanyl anesthesia. *Arch Surg.* 1988;123(1):66-7.
65. Haq IU, Lewitt PA, Fernández HH. Apomorphine therapy in Parkinson's disease: a review. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(16):2799-809.
66. Gallagher DA, Schrag A. Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2012;46(3):581-9.
67. Kalenka A, Schwarz A. Anaesthesia and Parkinson's disease: how to manage with new therapies? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22(3):419-24.
68. Elshoff JP, Braun M, Andreas JO, Middle M, Cawello W. Steady-state plasma concentration profile of transdermal rotigotine: an integrated analysis of three, open-label, randomized, phase I multiple dose studies. *Clin Ther.* 2012;34(4):966-78.
69. Korczyn AD, Reichmann H, Boroojerdi B, Hack HJ. Rotigotine transdermal system for perioperative administration. *J Neural Transm.* 2007;114(2):219-26.
70. Wullner U, Kassubek J, Odin P, et al. Transdermal rotigotine for the perioperative management of Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2010;117(7):855-9.