

Artículo Científico

CRITERIOS CLAVE EN LA SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATOS PARA EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

Key criteria in selecting patients eligible for surgical treatment of Parkinson's disease.



DARÍO ADAMEC, MD
NEURÓLOGO, NEUROFISIÓLOGO

AUTORES:
DARÍO ADAMEC, MD.

Servicio de Neurocirugía Funcional. Hospital Bernardino Rivadavia (CABA)
Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas.
Fundación CENIT para la Investigación en Neurociencias

E-mail: darioadamec@yahoo.com.ar

Resumen.

La selección del paciente candidato para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson representa una etapa fundamental para asegurar la máxima eficacia y la menor posibilidad de aparición de efectos indeseables. Los criterios clínicos predictivos de mayor relevancia para la enfermedad de Parkinson (EP) están representados principalmente por: diagnóstico certero, edad menor de 70 años, respuesta a la L-dopa mayor del 30%, ausencia de deterioro cognitivo conductual (de acuerdo con las diferentes escalas de evaluación clínica) o de depresión e ideación suicida.

Los denominados síntomas axiales (entre los cuales se incluyen principalmente la acinesia o «congelación» al caminar, y los trastornos del habla y el equilibrio) que no tengan una adecuada respuesta al tratamiento dopaminérgico, probablemente no serán modificados por la cirugía en gran medida.

En relación a las fluctuaciones motoras y las discinesias asociadas al tratamiento sustitutivo, tales como las discinesias bifásicas y de pico de dosis y las distonías ON-OFF, independientemente de la magnitud y la duración, todas presentarán una adecuada y sostenida respuesta. Esto, sumado a los efectos beneficiosos sobre los síntomas cardinales, indicaría que la estimulación cerebral profunda (ECP) representa un método seguro y eficaz, aunque no evita de modo alguno la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson; estimulación cerebral profunda; selección de pacientes

Recibido: Abril 2011
Aceptado: Mayo 2011

Abstract .

The selection of candidate patient for surgical treatment of Parkinson's disease represents a crucial step to ensure maximum efficiency and the lowest possible incidence of adverse effects.

Predictive clinical criteria most relevant to Parkinson's disease (PD) are mainly represented by: an accurate diagnosis, a response to L-dopa more than 30%, age less than 70 years, absence of signs including cognitive-behavioral impairment (according to different clinical rating scales), as well as depression and suicidal ideation.

The denominated axial symptoms, including freezing when walking and speech and gait troubles, with inadequate response to dopaminergic therapy, probably would not be modified by surgery greatly.

In relation to the motor fluctuations and dyskinesias associated with replacement therapy, such as biphasic dyskinesias, peak-dose dyskinesias and ON-OFF dystonias, irrespective of the magnitude and duration, regardless the magnitude and duration, all of them will present an adequate and sustained response; this combined with the beneficial effects on the cardinal symptoms, would indicate that deep brain stimulation (DBS) is a safe and effective method, although it does not avoid in any way the progression of the disease.

Key words: Parkinson's disease; DBS; patient selection

Introducción.

La elección del candidato adecuado para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson (EP) representa un paso crítico para asegurar el óptimo resultado con el máximo beneficio y el menor costo posible respecto a la aparición de efectos adversos. La obtención de buenos resultados obtenidos con la estimulación cerebral profunda (ECP) se debe fundamentalmente a que esta es una técnica quirúrgica de alta precisión y a la selección adecuada del paciente candidato, quien debe ser seleccionado rigurosamente de acuerdo a los criterios validados internacionalmente.

Criterios clínicos predictivos de respuesta favorable al tratamiento quirúrgico.

Existen criterios predictivos que permiten inferir que habrá

una buena respuesta al tratamiento quirúrgico:

Diagnóstico certero.

Lo primero que necesitamos es verificar si estamos frente a un diagnóstico correcto de EP idiopática. Para esto, debemos considerar un tiempo mínimo de evolución de cinco años, con la intención de evitar el solapamiento de otros procesos. Una manera práctica de abordar esta dificultad sería tener en cuenta que de 100 pacientes con diagnóstico de síndrome parkinsoniano (SP), 70 corresponderían a una EP idiopática, 15 tendrían diagnóstico de atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva y, en mucho menor grado, una degeneración corticobasal; en otros 10 pacientes el SP sería el resultado de causas iatrogénicas y en aproximadamente 3 a 5 sería de origen vascular.¹⁻³ El diagnóstico de EP idiopática se fundamenta en los criterios de la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank.⁴

Edad óptima.

La edad representa otra variable de relevancia, pues existen algunos reportes que indican que, si bien el grupo etario mayor de 65 años respondería de modo aceptable en el aspecto motor, al ser comparados con pacientes de menor edad, no sucedería lo mismo en relación a la calidad de vida.⁵ Por lo tanto, la edad de 70 años puede ser considerada el límite, aunque esto no descarta la posibilidad de considerar situaciones especiales.

Respuesta al tratamiento con L-dopa.

Otro dato crítico es la respuesta apropiada de la sintomatología parkinsoniana a la máxima dosificación dopaminérgica, debido a que los resultados de la ECP están relacionados a la misma. Si asumimos que el electrodo está adecuadamente colocado, los síntomas residuales que no hayan mejorado al realizar la prueba de la L-dopa en el período prequirúrgico serán prácticamente los mismos que observaremos en el posoperatorio.⁶

La prueba de la L-dopa debe ser efectuado por personal entrenado y certificado, con adecuado conocimiento y experiencia, y se debe lograr un nivel dopaminérgico apropiado que asegure la máxima respuesta, que debe ser mayor del 30% respecto al estado basal.

En este momento debe evaluarse al paciente y determinar el puntaje que le corresponde según la Escala Unificada de Valoración de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS, por

sus siglas en inglés), completa, con sus cuatro subescalas; también se debe determinar el estadio de la enfermedad según la escala de Schwab & England y la modificada de Hoehn & Yahr. Si bien estas dos últimas no son determinantes para la selección, serán de inestimable utilidad en el seguimiento a largo plazo.⁷

Sintomatología axial.

Es preciso dar a conocer al paciente que los síntomas denominados axiales (tales como la acinesia, también conocida como «bloqueo» o «congelación» de la marcha, la disartria y los trastornos del equilibrio) residuales en la mejor condición durante el periodo ON –situación en la cual se esperarían menores resultados positivos, especialmente de la acinesia–, es decir, que no tengan una adecuada respuesta al tratamiento dopaminérgico, probablemente no responderán en la misma magnitud que los síntomas cardinales de la enfermedad, al menos con las técnicas propuestas actualmente;^{6,8} aunque algunos reportes sobre nuevos blancos quirúrgicos y nuevas aplicaciones de fármacos ya conocidos son alentadores al respecto, especialmente sobre la mejoría del bloqueo de la marcha resistente a la L-dopa.^{9,10}

Cabe destacar que la sintomatología axial no constituye por sí misma una contraindicación, excepto si esta es preponderante, lo que podría delatar la presencia de un parkinsonismo.

Desórdenes cognitivos conductuales.

Aproximadamente dos tercios de los pacientes con EP de inicio precoz manifiestan anomalías cognitivas en diferentes pruebas neuropsicológicas,^{11,12} aunque sólo una minoría de ellos desarrollará síntomas de un franco compromiso demencial. Algunos estudios muestran una prevalencia mayor de este tipo de desórdenes en pacientes parkinsonianos mayores de 65 años, en comparación con otros grupos de la misma edad.¹³

El área más afectada del cerebro, que dirige las funciones ejecutivas, es el lóbulo frontal; estas funciones deben ser evaluadas con herramientas apropiadas, como la escala de demencia de Mattis (que tiene un máximo de 144 puntos; el punto de corte es 130).¹⁴ Es importante señalar que estas alteraciones no serán modificadas por la estimulación e incluso, en algunos casos, podrían ser agravadas por aquella. Las mismas consideraciones son aplicables a los desórdenes afectivos asociados, como la depresión, que no constituye un criterio de exclusión, a menos que no pueda ser controlada de manera adecuada o esté asociada a

intención suicida. Sobre este último aspecto, se debe permanecer alerta, pues si bien la tasa de suicidio no supera a la de la población general, el seguimiento debe ser estrecho.¹⁵

Otras manifestaciones como las alucinaciones y psicosis dopaminérgicas constituyen una contraindicación relativa, siempre que se las observe en el contexto del tratamiento con agonistas dopaminérgicos y se resuelvan una vez suspendido el mismo. No obstante, se debe considerar sospechosa su presencia con dosis moderadas, pues en algunos casos puede ser un indicador de una alteración cognitiva subyacente.

Enfermedad de Parkinson invalidante a pesar de un óptimo tratamiento médico

La opción quirúrgica será sugerida luego de haber agotado todas las instancias previas relacionadas a los ensayos farmacológicos con las dosis máximas tolerables de L-dopa, sola o en combinación con al menos dos agonistas dopaminérgicos o la asociación de otras drogas, con un esquema estable durante seis meses o más.

Los resultados quirúrgicos están condicionados a la severidad de la incapacidad motora producida por las discinesias, sean bifásicas o de pico de dosis o fenómenos distónicos tanto en el período ON como en el OFF, pues, independientemente de la magnitud y la duración, todas estas condiciones invalidantes presentarán una adecuada y sostenida respuesta. Lo mismo se aplica para las fluctuaciones de la respuesta motora, más aún si se trata de pacientes jóvenes con marcado impacto en el plano psicosocial.⁶

Criterios de inclusión y exclusión.

A continuación se describen de manera sintética los criterios de inclusión y exclusión para la selección del paciente con EP idiopática candidato para el tratamiento quirúrgico.

Criterios de inclusión.

- Diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática según los criterios de la UK Parkinson's Disease Society Brain Bank.^{16,17}

- Ausencia de otras enfermedades que limiten la decisión quirúrgica, tales como falla hepática, pulmonar, renal o cardíaca. - Edad entre 35 y 70 años.

- EP que responda a los siguientes criterios: respuesta favorable a la L-dopa mayor del 30% en el momento de la inclusión, evaluada según la subescala motora de la Unified Parkinson Disease Rating Scale parte III (UPDRS III); estadio 3 ó mayor de Hoehn & Yahr en el período OFF; presencia de complicaciones motoras inducidas por la levodopa.

- Persistencia de una invalidez severa en ciertos momentos del día; por ejemplo, imposibilidad de caminar o necesidad de asistencia para las actividades de la vida cotidiana, a pesar de todas las estrategias terapéuticas.

- Medicación antiparkinsoniana con un esquema estable durante al menos dos meses antes de la cirugía. - Ausencia de demencia, según la escala de Mattis (Mattis Dementia Rating Scale); el paciente debe tener un puntaje igual o mayor de 130, sobre el total de 144.

- Ausencia de psicosis debido al tratamiento antiparkinsoniano al menos durante los seis meses previos a la intervención.

- Ausencia de depresión severa e ideas de suicidio.

- Paciente cooperador, motivado, capaz de colaborar por sí mismo con las escalas de autoevaluación.

- La aceptación por parte del mismo paciente a firmar un consentimiento informado.

- Estudios de neuroimágenes en las que no se evidencie algún signo de compromiso vascular o anomalías que interfieran con el trayecto quirúrgico. Criterios de exclusión

- Paciente portador de marcapaso cardiaco u otro dispositivo implantado que contraindique el uso de la resonancia magnética nuclear en ocasiones repetidas.

- Parkinsonismo en relación con alguna causa distinta a la idiopática.

- Depresión severa, prolongada, con ideas de suicidio durante los tres meses previos a la intervención.

- Paciente con alguna condición médica o psicológica que pueda llegar a interferir con el pronóstico vital o dificulte la evaluación de la actividad motora.

- Paciente que presente alguna condición médica que incremente los riesgos de una complicación quirúrgica, tal como malformación vascular, tumor cerebral, etc.

- Consumo de medicamentos que interfieran con la coagulación, como anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios (ej. aspirina, otros antiinflamatorios no esteroides, etc.), durante al menos un mes antes de la cirugía. Antecedente de diátesis hemorrágica.

- Paciente que no coopere o que no se encuentre en condiciones de completar planillas de autoevaluación. - Paciente que retire su consentimiento.

Conclusión.

A modo de resumen, se podría inferir que un paciente menor de 65 años con diagnóstico de EP idiopática, con adecuada respuesta a la L-dopa y con más de cinco años de evolución, asociada a fluctuaciones y discinesias severas que interfieren con su calidad de vida, representa al candidato ideal para un procedimiento quirúrgico.

Por otro lado, un paciente mayor de 65 años con historia de EP idiopática avanzada y que ha llegado a presentar bloqueos al caminar, trastornos del habla y el equilibrio y además tiene hipertensión arterial con secuelas vasculares múltiples, representaría un caso de alto riesgo, asociado a una mayor probabilidad de sangrado e infecciones.

No obstante, en vista de los buenos resultados observados en pacientes con edad promedio mayor al valor de corte, cada caso debe ser considerado en forma particular.

Referencias.

1. Jellinger K, The pathology of parkinsonism. In: Marsden CD, Fahn S, editors. Movement Disorders. 4th ed. Vol 2. London: Butterworth; 1987. p. 124-65.

2. Tison F, Yekhlef F, Chrysostome V, Balestre E, Quinn NP, Poewe W, Wenning GK. Parkinsonism in multiple system atrophy: natural history, severity (UPDRS-III), and disability assessment compared with Parkinson's disease. Mov Disord 2002;17(4):701-9.

3. Tison F. Critères diagnostiques des syndromes parkinsoniens. [Diagnostic criteria of parkinsonian syndromes] [Article in French] Rev Neurol (Paris) 2003;159(5):3S19-23.

4. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg

Psychiatry 1992;55(3):181-4.

5. Derost PP, Ouchchane L, Morand D, Ulla M, Llorca PM, Barget M, Debilly B, Lemaire JJ, Durif F. Is DBS-STN appropriate to treat severe Parkinson disease in an elderly population? *Neurology* 2007;68(17):1345-55.

6. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Mesnage V, Bonnet AM, Pillon B, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002;125(Pt 3):575-83.

7. Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 1992;7(1):2-13.

8. Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klinger H, Adamec D, Broussolle E, Thobois S. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up. *J Neurol* 2009;256(2):225-33.

9. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, disease. *Brain* 2007;130(Pt 6):1596-607.

10. Devos D, Krystkowiak P, Clement F, Dujardin K, Cottencin O, Waucquier N, et al. Improvement of gait by chronic, high Stanzione P, Galati S, Tropepi D, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's doses of methylphenidate in patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(5):470-5.

11. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983;106 (Pt 2):257-70.

12. Levin BB, Llabre MM, Weiner WJ. Cognitive impairment associated with early Parkinson's disease. *Neurology* 1989;39:557-61.

13. Brown RG, Marsden CD. How common is dementia in Parkinson's disease? *Lancet*. 1984;2(8414):1262-5.

14. Pillon B. Neuropsychological assessment for management of patients with deep brain stimulation. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:S116-22.

15. Appleby BS, Duggan PS, Regenber A, Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord* 2007;22(12):1722-8.

16. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745- 52.

17. Hughes AJ, Daniel E, Kilford L, Lees A. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-4.