

Palidotomía para el tratamiento de los trastornos del movimiento en la enfermedad de Parkinson: la controversia continúa

Drs. Leonardo Lustgarten, C B Carroll, R Scott, R Gregory, J Stein, L Davies, T Aziz

Hospital de Clínicas Caracas y Hospital Radcliffe Infirmary, Oxford

INTRODUCCIÓN

En artículo (1) acerca de palidotomías para enfermedad de Parkinson, se comenta lo siguiente:

“Una proporción de neurocirujanos funcionales todavía piensan que el estímulo con la guía es suficiente para evitar complicaciones y lograr resultados clínicos positivos. Nosotros nos oponemos a esta idea”. “Debe admitirse que en este momento no hay evidencia definitiva de que el registro con microelectrodo es esencial para la cirugía óptima de los ganglios basales. Sin embargo, información anecdótica de algunos centros que usan métodos de evaluación poco rigurosos deben ser vistos con mucha cautela”.

Los dos planteamientos previos ilustran la naturaleza del debate que ha generado la palidotomía, el cual en esencia consiste en si debe o no usarse registro con microelectrodos para localizar en forma segura y eficaz la lesión en el pallidum (palidotomía) para la enfermedad de Parkinson.

Se ha estimado que en Estados Unidos el número de afectados por esta enfermedad se encuentra en el orden de un millón (2). La mayoría de los casos inician su tratamiento médico con muy buenas respuestas y resultados, sin embargo, es sabido que la terapia médica empieza a fallar en un lapso de 5-10 años (3), por lo cual los procedimientos funcionales, entre ellos la palidotomía, se convierten en una alternativa.

La precisa ubicación de la lesión es un aspecto indispensable del procedimiento, y aquellos que proponen el registro con microelectrodos sugieren que esta es la única técnica que asegura una adecuada localización. Si esto probara ser cierto, la habilidad para realizar palidotomías estaría limitada sólo a aquellos centros dotados con registro con microelectrodos, los cuales son altamente costosos tanto en el aspecto financiero como en el de personal

entrenado.

Las intervenciones neuroquirúrgicas para la enfermedad de Parkinson tienen un largo historial (4-7). La talamotomía (lesión de ciertos núcleos en el tálamo) fue, y hasta cierto punto todavía es, considerada como el mejor tratamiento para el temblor Parkinsoniano resistente a medicamentos. Sin embargo, la palidotomía, por aliviar la rigidez y acinesia que son más incapacitantes para los pacientes desde el punto de vista funcional, tiene la habilidad de mejorar en forma más dramática la calidad de vida en estos pacientes (7,8). A pesar de un aumento reciente en el interés por este procedimiento y revisiones extensas al respecto (9-13), las razones acerca de la eficacia de la operación, sin déficit motor aparente todavía no están claras y, son motivo de extensa investigación. Estudios con tomografía de emisión de positrones (PET) tienden a reforzar la teoría de que si se lesiona la porción posteroventral del segmento interno del globus pallidus (Gpi), disminuye el patológico eflujo inhibitorio del Gpi al tálamo y al núcleo pedunculo pontino (14), y por ello se facilita el movimiento (15-17).

La palidotomía dirigida por imágenes utiliza tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN), con ventriculografía o sin ella, en conjunto con un atlas estereotáxico para determinar las coordenadas del blanco (11,18). La localización definitiva de la lesión es determinada con ayuda de lesiones de prueba y la macroestimulación con el electrodo generador de lesión, para evitar el daño al tracto óptico y la cápsula interna. Esta técnica obviamente requiere de una buena resolución de las imágenes y de la precisión del atlas. El tiempo promedio por operación está en el orden de 3-4 horas.

El registro con microelectrodos requiere la definición de un blanco inicial en RMN. La revisión del blanco está basada en parámetros neurofisiológicos que son determinados al avanzar los microelectrodos por los trayectos de registro. Usualmente se realizan de 3 a 8 trayectos de registro antes de que el electrodo lesionador sea introducido. La macroestimulación con el electrodo y las lesiones de prueba son entonces realizadas para asegurar la correcta colocación de la lesión. El procedimiento toma aproximadamente hasta 12 horas.

Localización guiada por imágenes vs microelectrodo

Hay dos importantes factores en las palidotomías: la seguridad y la eficacia. En el aspecto de "seguridad" existen consideraciones tales como hemorragia intraoperatoria o convulsiones, complicaciones peri o posoperatorias, incluidas las consecuencias neuropsicológicas de lesiones erróneamente colocadas, las cuales permanecen desconocidas (2). Las consideraciones concernientes a "eficacia" incluyen pronóstico clínico determinado por ciertas escalas, y la duración de la respuesta positiva. El factor de "precisión de la lesión" es considerado indispensable tanto para seguridad y eficacia, ya que lesiones muy mediales pudieran ocasionar daño a la cápsula interna, aquellas muy ventrales ponen en peligro al tracto óptico, aquellas muy laterales, anteriores o dorsales son inefectivas.

Aquellos que apoyan al registro con microelectrodos para localizar el blanco a lesionar, afirman que guiarse sólo por imágenes para producir la lesión, no es suficiente para determinar los límites del Gpi, y por ello tiene más probabilidad de lesionar la cápsula interna o el tracto óptico, y resultan en lesiones que no están óptimamente colocadas y por ello menos efectivas (19,20).

Contrariamente, aquellos que apoyan la localización guiada por imágenes sugieren que la técnica con registro con microelectrodos, acarrea mayor riesgo intraoperatorio y de complicaciones, y es mucho más exigente en términos de tiempo y recursos, y por lo tanto, menos práctica.

Evitar el tracto óptico y la cápsula interna son puntos cardinales para la seguridad del procedimiento. Con ambas técnicas, la proximidad de estas estructuras es valorada al determinar el umbral para una respuesta a la estimulación con el electrodo generador de lesiones (el umbral se asume que es

inversamente proporcional a la distancia). Sin embargo, se piensa que el uso de estimulación con microelectrodos y el registro de potenciales evocados visuales agregan un elemento adicional de seguridad. Los críticos de la técnica señalan que el determinar una respuesta de la estimulación requiere de un paciente alerta y cooperativo. Como los pacientes que se someten a palidotomía están sin su medicación y son fácilmente fatigables, no es sorpresa que haya discrepancias en la información reportada entre las respuestas visuales-evocadas y la estimulación.

El análisis de la información revisada, revela 480 pacientes en el grupo de lesiones guiadas por imágenes, y 201 pacientes con lesiones guiadas por registro con microelectrodos. La comparación de los porcentajes de complicaciones de las dos técnicas no es sencilla, por haber reportes cualitativos más que cuantitativos en algunas series, y por los pequeños números de algunos de los estudios. Asimismo, muchos autores no reportan complicaciones que no han buscado, tales como consecuencias neuropsicológicas de lesiones aparentemente bien colocadas (18). La lesión guiada por imágenes solamente pareciera producir una mayor incidencia de daño al tracto óptico (x3) y a la cápsula interna (x1,6), aunque en general, la tasa de complicación es más alta cuando la lesión se produce mediante registro con microelectrodo que cuando es guiada por imágenes solamente (17,4% vs 9,8%, respectivamente). Esto muy probablemente es debido al mayor riesgo (x10) de hemorragia intraoperatoria que ocurre cuando se usa registro con microelectrodo. Los estudios que reportan altos porcentajes de complicaciones (1,21-23) son series preliminares o estudios pilotos, y atribuyen sus complicaciones a la inexperiencia. De hecho, estudios posteriores de los mismos autores parecen confirmar la mejoría (24). La seguridad de la palidotomía, al igual que con otras cirugías, es dependiente más de la experiencia del cirujano y de la curva de aprendizaje que de la técnica empleada. Es necesaria la publicación de grandes series en el futuro para tratar de dilucidar esta duda.

El aspecto de la eficacia de las lesiones en las palidotomías es aún más difícil de resolver que el problema de la seguridad. La enfermedad de Parkinson es una condición progresiva, en la cual se cree que con la intervención de la palidotomía no se altera la velocidad de progresión de la enfermedad (sin embargo, un estudio sugiere lo contrario (25); además, cada paciente progresa a velocidades

diferentes. Estas consideraciones hacen que la evaluación a largo plazo de la enfermedad sea difícil. Una importante consideración en la valoración de la eficacia es la respuesta placebo, la cual ha sido reportada hasta de un 30% (26) y dura hasta 2 años. Los pacientes sometidos a palidotomías están altamente motivados y son regularmente controlados, por lo que no sería ético y además imposible de realizar, someter el procedimiento a un estudio aleatorio en donde el grupo control para el efecto placebo no haya tenido cirugía. Aquellos resultados que muestran mejorías de hasta un 30% con seguimientos limitados, necesitan por lo tanto ser interpretados bajo este contexto.

En términos de localización de la lesión, pocos estudios han demostrado que lesiones colocadas más posterior y ventralmente en el Gpi estén asociadas a mejores resultados clínicos (27,28). Asimismo ha sido sugerido que el registro con microelectrodos permite la identificación de esta porción motor-sensitiva del Gpi, y por ello facilita la generación de una lesión más efectiva (19), y también ha guiado en la determinación de la organización somatotópica del Gpi, que mejora aún más la localización del blanco (16). También se da la situación de que la eficacia de una lesión propuesta puede ser evaluada intraoperatoriamente al producir una lesión de "prueba" con el electrodo, aunque es claro que algunos de los efectos beneficiosos potenciales de la lesión (tales como la reducción del congelamiento, trastornos para la marcha y discinesias) no serán evaluables durante la cirugía de esta manera. De cualquier forma, la macroestimulación y la producción de lesiones de prueba pueden ser suficientes para producir una lesión bien colocada, sin el uso de registro con microelectrodos.

La comparación de los diferentes estudios revisados es imposible por la ausencia de protocolos estandarizados para valoración, y debido a que algunos reportes no diferencian entre los estados "on y off", o fallan en cuantificar cualquier beneficio observado. Sin embargo, la comparación simple de la eficacia de las técnicas quirúrgicas, no demuestra ninguna diferencia entre ambas.Cuál medida objetiva es la más precisa para reflejar cambios en la capacidad funcional y calidad de vida (y por ello sería la más válida) es objeto actual de debate (26) y está bajo revisión.

Falta todavía por demostrar que las técnicas de registro con microelectrodos producen lesiones más precisas que aquellas guiadas por imágenes y

macroestimulación solas. De hecho, problemas como fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) que ocurren con el microelectrodo, realzan el valor de la macroestimulación para localizar las lesiones. Algunos estudios han investigado la precisión con que las lesiones pueden ser producidas usando como guía la TAC (29) o RMN (30) cerebral. Un estudio demostró que el uso de imágenes por RMN para la localización del blanco permitió colocar las lesiones tal como se habían escogido en los planos rostrocaudal y mediolateral con una diferencia de 1,7 mm en el plano dorsoventral (30). Los autores concluyeron que con las precauciones adecuadas para minimizar la distorsión de la RMN, puede ser posible localizar un blanco hasta dentro de 1 mm. El tipo de sistema usado puede también tener influencia en esto. En Oxford, la técnica involucra la fusión de las imágenes de TAC con las de RMN, y un atlas computarizado. Esto permite corregir la variación del tamaño del cerebro en 3 dimensiones, lo cual resulta en una más precisa localización del blanco guiada por imágenes que aquella reportada por Lozano y col. (20), quienes corregían sólo la línea intercomisural, cuyo factor de corrección es diferente a aquel en el plano lateral.

Para tratar de resolver el aspecto de la localización de la lesión, debe ser realizado el mapa posoperatorio de la lesión. Esto, sin embargo, no esta exento de problemas: las imágenes por TAC no tienen suficiente resolución, y aquellas producidas por RMN están anatómicamente distorsionadas. Además, el método actual de medir las lesiones (con un marcador en la pantalla) introduce otro factor de error. Finalmente, tratar de coincidir una lesión a una localización anatómica depende de la fusión de una imagen a una lesión con un atlas estandarizado, agregando otro factor de error.

Aun cuando el blanco general para las palidotomías ha sido definido, el grado necesario de precisión en la localización de la lesión no ha sido determinado (de hecho ha sido sugerido que el margen de error puede ser de 2-3 mm (2)). Estudios previos han demostrado que no hay correlación entre los resultados clínicos y el tamaño y lugar de la lesión (29). De manera interesante, estudios con PET han evidenciado que el grado de recuperación funcional posoperatoria se correlaciona con la actividad preoperatoria del núcleo lentiforme (17). Estos autores respalda el hecho de que variaciones leves en el tamaño y localización de la lesión no alteran en forma significativa el resultado.

Nuevamente, hasta que tengamos información *post mortem* disponible que nos permita una minuciosa determinación de la localización de la lesión y la correlación de la localización con el resultado clínico, la duda del grado de precisión permanecerá sin respuesta.

A medida de que las palidotomías se hagan más frecuentemente, habrá una mayor necesidad de una valoración apropiada de la posibilidad y seguridad de realizar palidotomías bilaterales, ya sean simultáneas o en fases. Un estudio mostró que no había evidencia de un riesgo aumentado de complicaciones con las palidotomías simultáneas (31). Otras preocupaciones son las de un aumento en hipersalivación y disartria posterior a la palidotomía bilateral (Aziz, comunicación personal; DeLong, comunicación personal). Aun cuando los beneficios de las palidotomías bilaterales simultáneas para el paciente son obvias, el tiempo requerido para el registro con microelectrodos, convierte a este procedimiento en impráctico.

Conclusiones

La evidencia actual sugiere que la palidotomía guiada por microelectrodo produce mayores complicaciones peri-operatorias que aquellas palidotomías guiadas por imágenes. No existe suficiente evidencia hoy en día para comparar en forma objetiva la eficacia de las dos técnicas, para ello se requieren seguimientos largos con protocolos de valoración estandarizados. Tampoco hay evidencia de que el registro con microelectrodos produzca lesiones más precisas, ni tampoco de que más de 1 mm en precisión sea necesario para la efectiva colocación de la lesión. Más aún, la técnica con microelectrodos es más exigente en términos de tiempo y recurso personal, y por ello menos práctica. Mientras ambas técnicas no sean comparadas en forma objetiva y aleatoria, y no haya disponibilidad de seguimientos a largo plazo, el debate seguirá vigente.

REFERENCIAS

1. Obeso JA, Guridi J, DeLong M. Surgery for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 1997;62:2-8.
2. Kelly PJ. Pallidotomy in Parkinson's disease. *Neurosurg* 1995;36(6):1154-1157.
3. Curtis L, Lees AJ, Stern GM, Marmot MG. Effect of L-Dopa on the course of Parkinson's disease. *Lancet* 1984; July:211-212
4. Selby G. Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. Part 1. A critical review. *J Neurol Sci* 1967;5:315-342.
5. Selby G. Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. Part 2. An analysis of the results in a series of 303 patients (413 operations). *J Neurol Sci* 1967;5:343-375.
6. Goetz CG, Diederich NJ. There is a renaissance of interest in pallidotomy for Parkinson's disease. *Nature Medicine* 1996;2 (5): 510-514.
7. Olanow CW. Gpi pallidotomy- have we made a dent in Parkinson's disease? *Ann Neurol* 1996;40(3):341-343.
8. Iacono RP, Lonser RR. Reversal of Parkinson's akinesia by pallidotomy. *Lancet* 1994;343:418-419.
9. Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotactic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994;117:877-897.
10. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: A new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurg* 1994;35(6):1126-1130.
11. Iacono RP, Lonser RR, Mandybur G, Yamada S. Stimulation of the globus pallidus in Parkinson's disease. *Br J Neurosurg* 1995;9:505-510.
12. Iacono RP, Lonser RR, Oh A, Yamada S. New pathophysiology of Parkinson's disease revealed by posteroventral pallidotomy. *Neurol Res* 1995;17:178-180.
13. Iannsek R, Bradshaw J, Phillips J, Morris ME, Cunnington R. Review article: The functions of the basal and the paradox of stereotactic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1995;118(6):1613-1617.
14. Shima F, Iacono R, Sakata S, Fukui M, Kato M. Mechanism of posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62:113-119.
15. Ceballos-Baumann AO, Obeso JA, Vitek JL, DeLong MR, Bakay R, Linazasoro G, Brooks DJ. Restoration of thalamocortical activity after posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *Lancet* 1994;344:814.
16. Dogali M, Berie A, Sterio D, Eidelberg D, Fazzini E, Takikawa S, et al. Anatomic and physiological considerations in pallidotomy for Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62:53-60.
17. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Silbersweig D, et al. Regional metabolic correlates of surgical outcome following unilateral pallidotomy for Parkinson's disease. *Ann Neurol*

- 1996;39:450-459.
18. Scott R, Gregory R, Carroll CB, Hyman N, Leather C, Hines N, et al. Neuropsychological, neurological and functional outcome following pallidotomy for Parkinson's disease: A consecutive series of 8 simultaneous bilateral and 12 unilateral procedures. *Brain* 1998;121:659-675.
 19. Bakay RAE, DeLong MR, Vitek JL. Posteroventral pallidotomy for Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;77:487-488.
 20. Lozano A, Hutchinson W, Kiss Z, Tasker R, Davis K, Dostrovsky J. Methods for microelectrode-guided posteroventral pallidotomy. *J Neurosurg* 1996;84:194-202.
 21. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Ventroposterior pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992;58:14-21.
 22. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76:53-61.
 23. Baron MS, Vitek JL, Bakay RAE, Green J, Kaneoke Y, Hashimoto T, et al. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior Gpi pallidotomy: 1 year results of a pilot study. *Ann Neurol* 1996;40:355-366.
 24. Laitinen LV. Ventroposterior pallidotomy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62:41-52.
 25. Dogali M, Fazzini E, Kolodny E, Eidelberg D, Sterio D, Devinsky O, et al. Stereotact ventral pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurol* 1995;45:753-761.
 26. Obeso JA, Linazasoro G, Rothwell JC, Jahanshahi M, Brown R. Assessing the effects of pallidotomy in Parkinson's disease. *Lancet* 1996; 347:1490
 27. Svennilson E, Torvik A, Lowe R, Leksell L. Treatment of parkinsonins by stereotactic thermolesions in the pallidal region. *Acta Psychiatr Scand* 1960;35:358-377.
 28. Vitek JL, Hashimoto T, Baron M, Kaneoke Y, Turner R, Bakay R, DeLong MR. Pallidotomy in Parkinson's disease: Correlation of lesion location to clinical outcome. *Mov Dis* 1994;9(4):477
 29. Hariz MI. Correlation between clinical outcome and size and site of the lesion in computed tomography guided thalamotomy and pallidotomy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990;54:172-185
 30. Lehman RM, Merich R, Sage J, Goldbe L. Peri and postoperative magnetic resonance imaging localization of pallidotomy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62:61-70.
 31. Iacono RP, Lonser RR, Mandybur G, Yamada S. Stimulation of the globus pallidus in Parkinson's disease. *Br J Neurosurg* 1995;9:505-510.

“Los diez más grandes descubrimientos en medicina”

“El relato comienza con una discusión de Andreas Vesalius y el desarrollo de cuidadosos y sistemáticos estudios de la anatomía humana. Los autores afirman que sus estudios forman la base del método científico en medicina. Si esto es o no estrictamente correcto, los cuidadosos estudios de Vesalius fueron fundamentales para mover el pensamiento médico fuera de los siglos de dominación de las ideas de Galeno. Los siguientes capítulos describen a William Harvey y el descubrimiento de la circulación de la sangre; Anton van Leeuwenhoek, el microscopio, y la visualización de los microorganismos; Edward Jenner y la vacunación; Crawford Ling y anestesia; Wilhelm Roentgen y radiología; Ross Harrison y los cultivos de tejidos; Nikolai Anichkov, colesterol, y enfermedad cardíaca aterosclerótica; Alexander

Fleming y antibióticos; y Maurice Wilkins y DNA. La inclusión de los previamente olvidados Anichkov y Harrison es una contribución bienvenida a la historia de la medicina...

La lista inevitablemente invita a segundas conjeturas, especialmente de omisiones. Por el momento, unos pocos ejemplos vienen fácilmente a la mente: Metchnikoff y el descubrimiento de la fagocitosis y Snow (cólera y la bomba de Broad Street) y el desarrollo de la epidemiología. Y por lo menos un autor ha sugerido que el desarrollo de la sanidad ambiental por Chadwick está a la par con el “descubrimiento de Harvey de la circulación de la sangre”. (Rhoades ER. Revisión del libro del Friedman M y Friedland GW. Los diez más grandes descubrimientos médicos. *JAMA* 1999;281:1437).