

Técnica quirúrgica del injerto autólogo de médula suprarrenal al núcleo caudado para tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Los autores describen la técnica empleada para: a) resección de la glándula suprarrenal izquierda, mediante abordaje anterior; b) la microdissección del tejido de médula suprarrenal; c) el implante de la médula suprarrenal en la cabeza del núcleo caudado, para el tratamiento de casos seleccionados de enfermedad de Parkinson.

CLAVES: Injerto autólogo, médula suprarrenal, núcleo caudado, enfermedad de Parkinson.

IGNACIO MADRAZO*
RENE DRUCKER-COLIN
MARIO MADRAZO
ANGEL ZARATE
VICTOR LEON
CESAR TORRES
PEDRO REYES

Los injertos cerebrales han demostrado ser experimentalmente una excelente vía para mejorar alteraciones del sistema nervioso central debidas a carencia de neurotransmisores, factores tróficos y otras sustancias hormonales en neuronas o axones dañadas, que pueden ser restituidas en ciertas áreas del sistema nervioso central, mediante implante de cé-

* Académico numerario.

René Drucker-Colin. Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México.

Ignacio Madrazo, Mario Madrazo, Angel Zárate, Victor León, Cesar Torres y Pedro Reyes. Hospital de Especialidades, Centro Médico "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

Trabajo realizado con la participación conjunta del Departamento de Neurocirugía y Cirugía General, Hospital de Especialidades, Centro Médico "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social; y Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México.

lulas extrañas dentro de un receptor cerebral. Estas pueden ser llevadas a un receptor propio, de otro individuo de la misma especie o, en algunos casos, de donadores de especies cruzadas.

Al mismo tiempo en que muchos de estos procedimientos están siendo realizados en animales de experimentación, nosotros hemos desarrollado experiencia clínica en los injertos autólogos de médula suprarrenal al núcleo caudado en humanos; investigando algunos de los beneficios que éstos ofrecen a pacientes con una enfermedad considerada como intratable. La enfermedad de Parkinson ha sido el mejor modelo para ensayo de esta técnica, dado que es un magnífico ejemplo biológico de enfermedad del SNC, en la cual es predominante la carencia de un solo neurotransmisor.

No obstante que esta operación es considerada aún en fase experimental, se ha difundido en el mundo en corto tiempo. Nosotros consideramos que debe ser realizada bajo protocolos prospectivos, que permitan obtener la mayor información posible respecto de los mecanismos responsables de los efectos benéficos de los injertos cerebrales.

Estudios preoperatorios

La evolución del paciente con enfermedad de Parkinson que ingresa al protocolo de selección para

tratamiento quirúrgico con implante de médula suprarrenal al núcleo caudado, comprende lo siguiente:

1. Videograbación de registro del paciente, que es realizada en cuatro situaciones: a) Con efecto L-dopa, b) Sin efecto L-dopa, c) En estado "on", y d) En estado "off".
2. Evaluación neurológica completa, para la clasificación de la enfermedad, de acuerdo a cuatro escalas de puntuación: a) Hoehn y Yahr, b) *Unified Parkinsonism Rating Scale (UPRS)*, c) Schwab, y d) La escala del propio autor, para calificar actividad funcional del paciente en su hogar y trabajo.
3. Tomografía axial computada de cráneo y suprarrenales, resonancia magnética nuclear de cerebro, gammagrafía de cerebro y suprarrenales, y tomografía con emisión de positrones de cerebro, con la finalidad de valorar anatómicamente y funcionalmente los órganos huésped y donador de injerto.
4. Estudio neuropsicológico, que permita detectar estados premórbidos o alteraciones psiquiátricas.
5. Valoración cardiovascular: electrocardiograma, telerradiografía de tórax, prueba de esfuerzo, fonocardiografía y ecocardiografía, que permiten conocer la condición general de dicho sistema.
6. Pruebas de función respiratoria: espirometría, capacidad de difusión, "compliance", gasometrías y radiografías de tórax, con especial atención a los efectos crónicos de la broncoaspiración y restricción, debido a la rigidez con que cursan estos pacientes.
7. Valoración anestesiológica, para determinación de riesgo anestésico-quirúrgico. Es importante considerar que estos pacientes crónicamente enfermos, usualmente con bajo peso corporal y en condiciones generales precarias, han de ser sometidos a dos procedimientos quirúrgicos mayores simultáneos, teniendo posibilidades de cursar en estupor por algún periodo en el postoperatorio inmediato.

Equipo quirúrgico

El equipo quirúrgico está constituido por:

- a) Grupo neuroquirúrgico: cirujano, dos ayudantes e instrumentista, quienes realizan la exposi-

ción del núcleo caudado derecho y la colocación del injerto autólogo de médula suprarrenal (Fig. 1, A).

- b) Grupo de cirugía general: cirujano, dos ayudantes e instrumentista, que realizan la resección de la glándula suprarrenal izquierda (Fig. 1, B).
- c) El grupo para la disección del tejido de médula suprarrenal: un cirujano y un asistente, que llevan a cabo la microdisección de la médula suprarrenal y la fragmentación de dicho tejido, para preparar el injerto (Fig. 1, C).
- d) Se dispondrá de dos microscopios quirúrgicos; uno de ellos se emplea en la disección de la médula y el otro en la preparación del nicho y el implante al núcleo caudado.

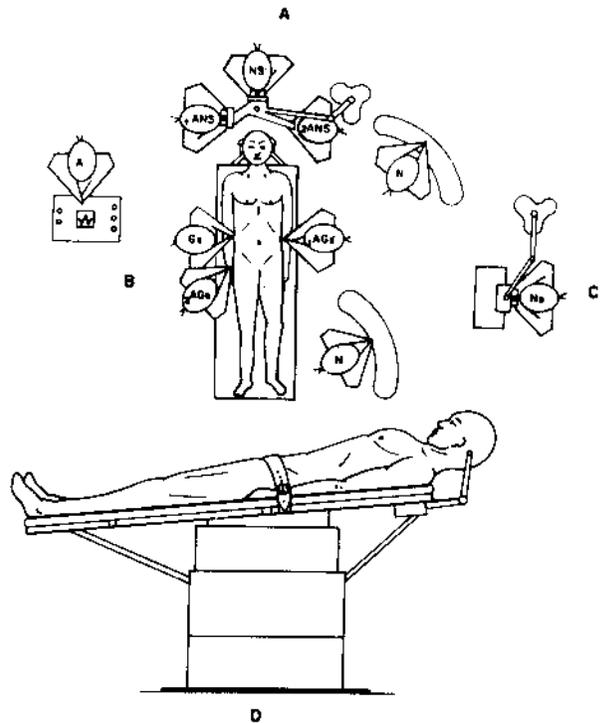


FIG.1 A. Grupo neuroquirúrgico; B. Grupo de cirugía general; C. Grupo para disección de la médula suprarrenal; D. Posición del paciente.

Descripción de la técnica

Bajo anestesia general con intubación endotraqueal, el paciente es colocado en decúbito dorsal, con ligera inclinación a 10 grados del segmento inferior, la cabeza en posición primaria es fijada en 3 puntos con un cabezal de fijación esquelética (Fig. 1, D). Se

preparan ambas regiones quirúrgicas con las técnicas de asepsia y antisepsia habituales. Son colocados campos estériles, incluyendo misma protección a ambos microscopios quirúrgicos. Simultáneamente se inician los tiempos neuroquirúrgicos y de adrenalectomía.

Procedimiento neuroquirúrgico

Se realiza una incisión arciforme frontal anterior derecha. Retracción del colgajo cutáneo-aponeurótico. Es efectuada una craniotomía frontal de 3cm x 3 cm, extendida por delante de la sutura coronal (Fig. 2,A₁). Se abre la duramadre en forma de "x". Se localiza e identifica el segundo giro frontal, y con bipolar se electrocoagula un punto de 1 mm, sobre la corteza cerebral. A través de dicho punto se introduce una aguja de punción ventricular con balón inflable, penetrando al asta

frontal del ventrículo lateral inmediatamente por encima del agujero de Monro (Fig. 2,A₂). Puede ser tomada, de ser necesario, una muestra de líquido cefalorraquídeo para análisis previo al injerto. El ventriculoscopia de ultrasonido o una cánula de guía estereotáxica puede ser de utilidad para localizar adecuadamente el ventrículo; la salida de líquido cefalorraquídeo confirma la posición correcta de la cánula. Posteriormente y con suavidad se introducen 20 ml, de solución salina al balón inflable (Fig. 2,A₃). Con maniobra de aspiración y de inyección lentas, durante breves periodos de tiempo, se dilata y colapsa dicho balón; esto con la finalidad de efectuar una disección atraumática de las fibras subcorticales, y preparar de esta manera el trayecto para el abordaje transventricular al núcleo caudado. Logrado lo anterior es colapsado el balón inflable, y la cánula se retira. Bajo magnificación quirúrgica, se aplican dos espátulas cerebrales

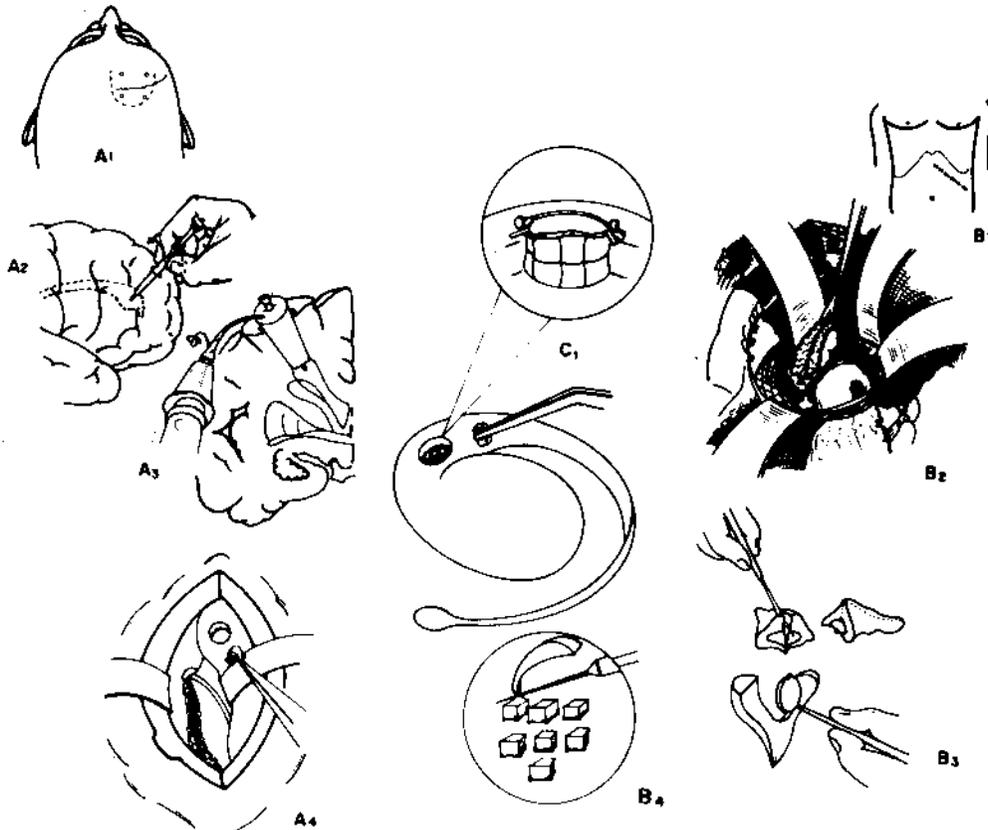


Fig 2. A₁ Incisión frontal y craniotomía; A₂ Punción ventricular; A₃ Dilatación de balón inflable; A₄ Realización de nicho en la cabeza del núcleo caudado; B₁ Incisión subcostal izquierda; B₂ Resección de la glándula suprarrenal; B₃ Sección de la suprarrenal y disección de la médula; B₄ Fragmentación de la médula suprarrenal; C₁ Colocación de los fragmentos de tejido medular dentro del nicho y fijación de los mismos a la pared endodimaria.

de 1.5 cms de ancho, sujetas a un soporte de retención; una de ellas es colocada medialmente apoyada sobre el cuerpo caloso, y la otra lateralmente retrayéndola hacia afuera y aplicada sobre la cabeza del núcleo caudado, lo que permitirá visualizarlo directamente; para mejor orientación deben exponerse adecuadamente: el agujero de Monro, los plexos coroides y la vena tálamo-estriada. Una vez logrando lo anterior e identificada la cabeza del núcleo caudado, es realizado sobre su superficie en un espacio comprendido entre las venas caudadas, para evitar sangrado, un nicho de 3 x 3 x 3 mm, utilizando un fórceps para biopsia de hipófisis (Fig. 2, A₁).

Técnica de adrenalectomía

Se efectúa una incisión subcostal izquierda, que va de la línea media a la línea axilar anterior, siguiendo el eje de la última costilla (Fig. 2, B₁). Los elementos de la pared abdominal son incididos en la forma usual hasta la apertura de la cavidad, en ésta, posterior a la revisión rutinaria, se incide el epiplón gástrico en una longitud de 15 cm, con el fin de exponer el páncreas, disecar su borde inferior y a través de éste en forma digital también su cara posterior. Es rechazado el páncreas hacia arriba y se deja expuesta la glándula suprarrenal, situada generalmente en el polo superior del riñón y hacia la columna vertebral, distinguiéndose de la gerota por su consistencia y coloración. Una vez localizada la glándula, se realiza disección de ésta con hemostasia cuidadosa, puesto que es un órgano muy vascularizado, hecho que se corrobora al observar el calibre de la vena suprarrenal (única estructura vascular de calibre importante); ésta se clipa en dos puntos y se secciona. Se completa la resección glandular, se revisa el lecho quirúrgico y se efectúa hemostasia (Fig. 2, B₂).

En los casos en que se requiera o exista indicación de yeyunostomía, puede colocarse un tubo en el lumen del yeyuno durante el mismo acto, y se exterioriza por contra-abertura. Se cierra la pared por planos, sin dejar drenajes; aunque éstos pueden utilizarse ante la eventual duda o sospecha de alguna colección. Se prefiere el abordaje a la glándula suprarrenal izquierda por la vía anterior, debido a las ventajas que permite: a) una exposición directa y más amplia, y b) evitar la encrucijada biliar y la vena cava inferior.

Disección de la médula suprarrenal

Resecada la glándula, es inmediatamente colocada en una charola helada, e irrigada constantemente con solución salina fría, con el objeto de mantenerla entre 0 y 4 grados C, protegiéndola de esta

manera. Se procede a la disección de la médula, la cual no debe de demorar más de 20 minutos. En principio la glándula suprarrenal es dividida transversalmente en dos mitades, y nuevamente cada una de ellas se incide en sentido de su eje longitudinal, para que de esta manera se permita exponer ampliamente sus estructuras internas, sitio en donde se ubica la médula. Acto seguido y bajo magnificación quirúrgica, son identificadas la grasa superficial y la corteza suprarrenal, las que muestran una textura suave y coloración amarillo-rosada, la zona reticular límite entre corteza y médula muestra un color verde pálido, y finalmente se identifica el tejido medular, cuya consistencia es más sólida y su coloración gris amarilla. La médula puede mostrar una distribución central densa o dispersa, sin embargo siempre está dispuesta cercana al origen de la vena suprarrenal (Fig. 2, B₃). Se realiza la disección de la médula cuidadosamente con disectores y corte microquirúrgico, obteniéndose entre 0.8 y 1 gr de tejido; completada ésta, se procede a su fragmentación, en 6 a 8 bloques pequeños de 3 x 3 x 1 mm, y uno solo de mayor tamaño de 3 x 3 x 5 mm; este último será colocado superficialmente y anclado en el nicho ya previamente preparado en la cabeza del núcleo caudado (Fig. 2, B₄).

Procedimiento del implante

Las piezas de tejido de médula suprarrenal son colocadas en un cotonoide y transferidas al neurocirujano, quien gentilmente las toma con pinza "bayoneta", y cuidadosamente son colocados uno a uno dentro del nicho los fragmentos pequeños, y el de mayor tamaño es aplicado superficialmente sobre los previos a manera de "manto", fijándolo por sus extremos a la pared endocraneal utilizando grapas de acero, evitando en todo momento la oclusión del cráter del nicho, con el objeto de permitir la irrigación continua del tejido injertado por el líquido cefalorraquídeo (Fig. 2, C₁). En caso de observarse sangrado en el nicho, se cohibe con aplicación de grapas hemostáticas de manera rápida, debido a que esta región tiene un alto contenido de sustancias vasoactivas.

Colocación del reservorio de Ommaya

Concluido el procedimiento de implante, es colocado un catéter ventricular con su extremo cercano al agujero de Monro, y conectado a un reservorio de Ommaya, con el propósito científico de obtener muestras de líquido cefalorraquídeo para estudios de control en el postoperatorio. Fijado el reservorio a la aponeurosis epicraneal, se procede al cierre por planos de la manera habitual.

Conclusiones

Con la presente técnica quirúrgica, se pueden comparar los resultados obtenidos en procedimientos realizados previamente, en que se utilizaron métodos de estereotaxia, en los cuales el implante del tejido se efectuó incluyéndolo dentro del parénquima del caudado, y cuyos resultados no fueron satisfactorios. Con el procedimiento quirúrgico aquí descrito, el que ha sido efectuado en 44 casos hasta la fecha, se ha logrado la información suficiente para considerar que su utilidad queda demostrada al obtener beneficios en más del 80% de los enfermos con Parkinson tratados con esta técnica, y en los cuales los cambios en favor continúan manifestándose. Los estudios de control muestreados en el pre y postquirúrgico, permiten reafirmar plenamente los cambios bioquímicos que se generan con el tejido implantado. Consideramos que esta técnica reúne las siguientes ventajas en relación a otras descritas, en cuanto a que:

- a) Son utilizados bloques de tejido y no células aisladas, lo que permite un mayor aporte de factores tróficos de células cromafines y las del propio estroma.
- b) El tejido implantado queda expuesto a la luz del ventrículo, favoreciendo de esta manera su constante irrigación por parte del líquido cefalorraquídeo.
- c) Es producida una lesión en el núcleo caudado, que dispara la producción de factores tróficos.
- d) Puede aplicarse en individuos jóvenes, que no tengan daño sináptico importante, y de esta manera favorece la regeneración neuronal con mejores resultados.

Referencias

1. BJORKLUND A; LINDVALL O; ISACSON O; BRUNDIN P y col: *Mechanism of action of intracerebral neural implants: Studies on nigral and striatal grafts to the lesioned striatum*. TINS, 1987; 10:509.
2. BJORKLUND A; STENEVI U: *Reconstruction of the nigrostriatal dopamine pathway by intracerebral nigral transplants*. Brain Res, 1979; 177:555.
3. BACKLUND EO; GRANBER PO; HAMBERGER B y col: *Transplantation of adrenal medullary tissue to striatum in parkinsonism. First clinical trials*. J Neurosurg, 1985; 62:169.
4. MADRAZO I; DRUCKER-COLIN R; DIAZ V y col: *Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease*. New Engl J Med, 1987; 316:831.
5. MADRAZO I; DRUCKER-COLIN R; LEON V; TORRES C: *Adrenal medulla transplanted to caudate nucleus for treatment of Parkinson's disease: Report of 10 cases*. Surg Forum, 1987; 36:510.
6. PERLOW ML; FREED WJ; HOFFER BJ; SEIGER A y col: *Brain grafts reduce motor abnormalities, produced by destruction of nigrostriatal dopamine system*. Science, 1979; 204:643.