

Autoinjerto de médula suprarrenal al núcleo caudado como tratamiento de la enfermedad de Parkinson: Evaluación clínica a largo plazo

IGNACIO MADRAZO*

Este trabajo presenta la evolución a largo plazo (12-27 meses) de pacientes autotrasplantados con médula suprarrenal al núcleo caudado, como tratamiento de la enfermedad de Parkinson. A 16 hombres y 6 mujeres, con una edad promedio de 49.9 años, se les implantó en el cerebro su médula suprarrenal usando el procedimiento de Madrazo y col. Diecinueve de los pacientes autotrasplantados sufrían enfermedad de Parkinson idiopática y 3 de ellos "parkinsonismo". Antes de la cirugía 20 de los pacientes estaban recibiendo L-dopa y padecían signos colaterales debidos a la droga. El grado de severidad de su enfermedad se evaluó pre y postoperatoriamente, con y sin medicamento, en sus períodos "on" y "off", usando las escalas internacionales UPRS, Schwab y England, Hoehn y Yahr, y Madrazo, y fue documentada en videocintas. Se hicieron análisis bioquímicos del líquido cefalorraquídeo lumbar y ventricular, y se efectuaron evaluaciones neuropsicológicas y neurofisiológicas antes y después de la cirugía. En algunos pacientes se demostraron la localización y viabilidad del injerto de la médula suprarrenal por centelleografía cerebral con ^{131}I -metaidobencilguanidina, un radiofármaco con especificidad cromafínica. Las evaluaciones clínicas de 18 pacientes autotrasplantados (fallecieron 4) demostraron su recuperación funcional significativa tanto en sus períodos en "on" como en "off", que en el caso de los primeros pacientes operados han permanecido estables ya por 27 meses. Además, mejoró su respuesta a la L-dopa siendo posible reducir sus dosis postoperatorias del medicamento hasta en un 30 por ciento de sus requerimientos preoperatorios, desapareciendo con ellos los defectos colaterales de la droga.

Abstract

This work presents the long-term evolution (12-27 months) of the patients with adrenomedullary autotransplants to the caudate nucleus for the treatment of Parkinson's disease. Sixteen men and 6 women, mean age of 49.9 years, received brain implants of their own adrenal medulla using the procedure of Madrazo et al. (1). Nineteen of the transplanted patients suffered idiopathic Parkinson's disease and 3 of them parkinsonism. Before surgery 20 patients were on L-dopa and suffered collateral signs due to the drug. The degree of severity of their disease was evaluated pre and postoperatively, with and without medication, in their "on" and "off" periods, using the international scales of Schwab and England, Hoehn and Yahr, Madrazo, and the UPRS, and was documented by videotape. Biochemical analyses were made of lumbar and ventricular cerebrospinal fluid,

* Académico numerario. Centro Médico "La Raza". Instituto Mexicano del Seguro Social.

and neuropsychological and neurophysiological evaluations were performed before and after surgery. In some patients, the location and viability of the adrenal medullary implants were demonstrated by brain scintigraphy using ^{131}I -meta-iodobenzylguanidine, a chromaffin specific radiopharmaceutical. The clinical evaluations of 18 autotransplanted patients (4 died) showed their significant functional recovery both in their "on" and "off" periods, that for the first patients operated has remained stable for 27 months. Also, their response to L-dopa improved allowing the reduction of their postoperative doses of medication to 30% of their preoperative requirements, with the disappearance of the collateral effects of the drug.

Una de las preguntas más frecuentes en la comunidad neurocientífica con respecto a los pacientes con enfermedad de Parkinson trasplantados con autoinjertos de médula suprarrenal ha sido acerca de su evolución a largo plazo. A corto plazo, este trasplante cerebral ha logrado disminuir efectivamente los síntomas de esta enfermedad.^{2,5} Hasta hoy 22 de nuestros 50 casos de autotrasplante de médula suprarrenal tienen ya un seguimiento de más de un año a partir de la cirugía. El presente artículo es un informe de la evolución a largo plazo de este grupo de pacientes en forma consecutiva.

Resultados

Datos clínicos

Dieciséis pacientes fueron hombres y seis mujeres. Sus edades estuvieron entre 33 y 65 años, con un promedio de 49.9. Diecinueve tuvieron enfermedad de Parkinson idiopática, dos tuvieron una historia familiar de la enfermedad y otro más un síndrome cerebeloso de causa desconocida. En ellos el tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 8.7 años con un margen de 3 a 15 años. Seis casos tuvieron hipertensión arterial, uno sufría diabetes mellitus tipo II y dos, cardiopatía isquémica.

Veinte pacientes recibieron tratamiento con L-dopa (25/250, Sinemet) por un período de 7 años, con una dosis promedio de 1335 mg. (750-2000 mg). Los efectos colaterales debidos a la droga incluyeron discinesia (75 por ciento) distonías (25 por ciento), fenómeno "on-off" (80 por ciento), fenómeno de "wearing off" (20 por ciento) y alucinaciones (13 por ciento). Dos pacientes no toleraron el medicamento. La severidad de los síntomas pre y postoperatorios fueron evaluados usando las siguientes escalas: UPRS (Unified Parkinson's Rating Scale), la de Hoehn y Yahr,⁶ la de Schwab e England, y la de Madrazo y col.;⁷ además se documentaron registros filmados.

Los pacientes fueron sometidos al procedimiento microquirúrgico previamente descrito.¹ En 19 casos, el injerto fue colocado en el núcleo caudado derecho y en tres en el lado izquierdo, según el lado predominante de los signos. En 9 casos se colocaron reservorios de Ommaya en el ventrículo derecho para el muestreo postoperatorio del líquido cefalorraquídeo (LCR) ventricular.

Los criterios de inclusión quirúrgica fueron: a) una calificación con un promedio menor a 120 puntos en la escala UPRS; b) restricción respiratoria debido a rigidez, no menor de 40 por ciento durante los períodos de "off"; c) una respuesta mínima al tratamiento con L-dopa; d) ninguna enfermedad severa local o sistémica y e) una edad no mayor de 65 años.

El tiempo de seguimiento tuvo un promedio de 16.1 meses, con un margen de 12 a 27 meses. Durante este período se efectuaron exámenes neuropsicológicos, neurofisiológicos, bioquímicos del CLR y también se llevaron a cabo evaluaciones de la imagen del injerto cerebral por centelleografía, que fueron comparados con el estado preoperatorio.

Análisis de datos

El análisis estadístico de las evaluaciones clínicas fueron realizados usando la prueba de "t" pareada. Los resultados están expresados como la media $\pm$ 2 errores estandar. Los análisis estadísticos de los resultados bioquímicos fueron hechos con las pruebas de "t" de Student pareada y no pareada, así como con el análisis de varianza de una vía de Friedman (ANOVA) (Alberto Odor, INNSZ, México).

En la figura 1 se muestra el análisis estadístico de las evaluaciones clínicas pre y postoperatorias. La puntuación global de los pacientes en la escala UPRS mejoró significativamente ($p < 0.001$) tanto en los períodos "on" como en los períodos "off", de (media $\pm$ 2E Std) 59.1 ± 9.5 a 23.7 ± 10.1 , y de 90.3 ± 11.4 a 44.6 ± 11.8 , respectivamente. Sus actividades de la vida diaria mejoraron también significativamente ($p < 0.001$). Su puntuación en "on" mejoró de 14.2 ± 3.0 a 5.6 ± 3.1 , y su puntuación en "off" de 24.7 ± 3.7 a 12.3 ± 3.5 . El examen motor en la escala UPRS también mostró una mejoría significativa ($p < 0.001$). Su puntuación en "on" varió de 40.9 ± 6.1 a 16.3 ± 6.5 mientras que su puntuación en "off" mejoró 59.9 ± 7.0 a 29.4 ± 7.6 (temblor: pre/post "on": $10.1 \pm 2.1/4.2 \pm 1.7$, $p < 0.001$; pre/post "off": $14.9 \pm 2.5/7.3 \pm 1.8$, $p < 0.001$; rigidez: pre/post "on": $7.9 \pm 1.4/2.6 \pm 1.0$, $p < 0.001$; pre/post "off": $11.4 \pm 1.5/5.0 \pm 1.5$, $p < 0.001$; acinesia: pre/post "on": $19.5 \pm 3.4/8.3 \pm 4.0$, $p < 0.001$; pre/post "off": $28.9 \pm 4.0/14.7 \pm 4.4$, $p < 0.001$).

EVALUACION CLINICA A LARGO PLAZO (12-27 MESES) EN PACIENTES CON INJERTO AUTOLOGO DE MEDULA SUPRARRENAL.

ANALISIS ESTADISTICO GLOBAL PRE Y POSTOPERATORIO

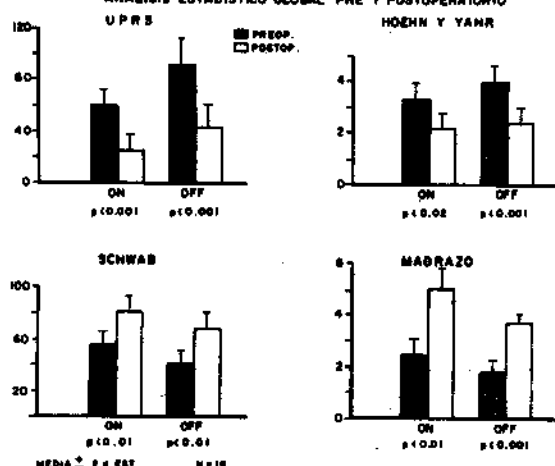


FIGURA 1.- Análisis estadístico de las evaluaciones clínicas pre y postoperatorias usando las escalas internacionales UPRS, Hoehn y Schwab e England y Madrazo.

Las dosis postoperatorias de L-dopa fueron reducidas de 1230 ± 250 mg a 530 ± 270 mg ($p < 0.05$). En la actualidad dos pacientes están sin medicación con L-dopa. La mediación para la enfermedad de Parkinson diferente a la L-dopa, incluyó biperiden, trihexifenidilo, bromoergocriptina, seleginina, amantadina y propanolol, y sus dosis también fueron reducidas después de la cirugía. Junto a estos hallazgos, también observamos cambios en los signos relacionados con los efectos colaterales de L-dopa: discinesia, pre/post: $2.0 \pm 1.0/0.5 \pm 0.2$, ($p < 0.01$); fenómeno "off", pre/post $3.9 \pm 0.8/1.7 \pm 0.5$ ($p < 0.001$); anorexia, sueño y ortostatismo, pre/post: $1.4 \pm 0.6/0.5 \pm 0.3$, ($p < 0.02$). En análisis estadístico de los datos usando la escala de Hoehn y Yahr, mostró mejoría posterior a la cirugía para los períodos en "on", así como para los "off"; pre/post "on": $3.2 \pm 0.5/2.2 \pm 0.7$ ($p < 0.02$); pre/post "off" $3.9 \pm 0.4/2.3 \pm 0.6$, ($p < 0.001$). En la escala de Schwab y England, la mejoría también fue significativa ($p < 0.001$); pre/post "on": $55.6 \pm 10.6/79.6 \pm 10.3$; pre/post "off": $40.0 \pm 9.2/66 \pm 10.5$; y por último, usando nuestra escala de presentación clínica, la mejoría postoperatoria también fue significativa: pre/post "on" $2.6 \pm 0.4/5.0 \pm 0.8$ ($p < 0.01$); pre/post "off": $1.8 \pm 0.3/3.9 \pm 0.6$, ($p < 0.001$). (Cuadro I).

En el Cuadro I se muestra la relación entre la edad y los resultados clínicos expresados como promedio de la calificación de UPRS en el pre y postoperatorio. Los mejores resultados fueron vistos en los pacientes que se encontraban en las 4a y 5a décadas de la vida. Murieron cuatro pacientes que

se encontraban en las 6a y 7a décadas de la vida. Ellos no están incluidos en el cuadro; su promedio preoperatorio de calificación UPRS en "off" fue de 90 puntos.

EVALUACION CLINICA A LARGO PLAZO (12-27 MESES)

ANALISIS GLOBAL DE LA ESCALA UPRS PRE Y POSTOPERATORIA CORRELACIONADA CON LA EDAD.

E D A D	Nº DE PACIENTES	UPRS PREOP.	UPRS POSTOP.
30-34	2	57	38
35-39	4	66	26
40-44	1	71	27
45-49	2	78	24
50-54	2	104	70
55-59	6	75	38
60-+	1	70	24

El Cuadro II muestra las tasas obtenidas con la escala de presentación clínica de Madrazo. En la etapa preoperatoria, 9 pacientes fueron clasificados clínicamente en estado pobre y 9 en estado moderado; después de la cirugía, el estado de 13 de estos pacientes fue clasificado como bueno, 4 como moderado y el de uno de ellos como pobre.

EVALUACION CLINICA A LARGO PLAZO (12-27 meses) EN PACIENTES AUTOTRASPLANTADOS.

ESCALA FUNCIONAL MADRAZO

	BUENO 6-5	REGULAR 4-3	MALO 2-1
PREOPERATORIO	0	9	9
POSTOPERATORIO	13	4	1

En las primeras semanas después de la cirugía fue notable el mayor umbral al dolor de nuestros pacientes autotrasplantados en relación al de pacientes no trasplantados en los que se practicó la incisión abdominal comparable.

El único incidente quirúrgico que tuvo repercusión a largo plazo en el estado funcional de un paciente, fue una lesión fornicul, que produjo

alteración permanente de su memoria. La mayoría de las complicaciones quirúrgicas⁷ (alucinaciones, confusión mental, estupor, infecciones respiratorias, broncoaspiración, tromboembolia pulmonar, absceso subfrénico, pancreatitis a higromas subdurales) fueron temporales y sin repercusión posterior en su vida, y desaparecieron espontáneamente en el curso de 1 a 2 semanas. Otras, sin embargo, fueron severas y en tres casos ocasionaron un estado postoperatorio difícil,⁶ que condujeron a la muerte: a) trombosis venosa cerebral, b) pancreatitis necrótica aguda y c) tromboembolia pulmonar masiva. Además un paciente murió por un infarto al miocardio, 6 meses después de la cirugía.

Después de superar el período postoperatorio agudo, una de las evidencias iniciales más consistentes de mejoría, fue la disminución de los efectos colaterales de L-dopa, probablemente relacionada a la disminución de la dosis. Se observaron la disminución o desaparición de las discinesias y alucinaciones, así como el aumento de tiempo en los períodos en "on" que se incrementaron con el tiempo después de la cirugía. Los pacientes llegaron a ser más sensibles a la L-dopa, ingiriendo cantidades farmacológicamente menores, disminuidas hasta un 10-30 por ciento de sus dosis preoperatorias. Estas observaciones pueden ser atribuidas a una mejoría en la capacidad para metabolizar L-dopa⁵ y/o a un cambio en la sensibilidad del receptor.⁸ Hasta ahora nuestros resultados, han mostrado que aquellos pacientes que han obtenido un beneficio claro 6 meses después de la cirugía, lo han sostenido por lo menos por 27 meses, aunque sus curvas de evolución muestran fluctuaciones, frecuentemente relacionados con la tensión o cambios en la medicación.

Por ser el autotrasplante de médula suprarrenal al núcleo caudado un procedimiento quirúrgico nuevo, las complicaciones trans y postoperatorias asociadas al autotrasplante fueron frecuentes y severas en los primeros casos, pero gradualmente fueron disminuyendo la incrementar nuestra experiencia.⁷ Hemos llegado a ser capaces de seleccionar mejor a los pacientes ancianos, individuos con rigidez severa, independientemente de su edad, así como pacientes con una enfermedad de Parkinson rápidamente progresiva,⁷ son malos candidatos para la cirugía. Con este conocimiento y con la experiencia de otros grupos en el mundo, estamos refinando nuestros criterios para la selección de pacientes como candidatos a recibir un injerto autólogo de médula suprarrenal al cerebro.

Los pacientes señalados como malos candidatos para este procedimiento, pudieran ser candidatos para recibir un injerto fetal,⁹ puesto que en este procedimiento disminuye la agresión quirúrgica al eliminarse la adrenalectomía.

Evaluación neuropsicológica

En estos pacientes fueron usadas unas series de pruebas neuropsicológicas basadas en los procedimientos diagnósticos de Luria,¹⁰ adaptados a la población mexicana.^{11,12} Estas pruebas exploran 9 áreas diferentes, las cuales están descritas en el Cuadro III.

ESQUEMA NEUROPSICOLÓGICO. Incluye 95 reactivos de los cuales se obtienen 195 calificaciones (signos logrados con base en diferentes criterios). El sistema de calificación está basado en una decisión entre tres categorías: 1, ejecución normal; ausencia de daño; 2, ejecución regular; daño moderado y 3, ejecución imposible; daño severo. Esto permite analizar la calidad del error así como cuantificarlo. En consecuencia, mientras peor sea la ejecución del sujeto, mayor será su puntuaje.

I Funciones Motoras	Incluye tareas que requieren de la coordinación, reproducción y repetición de movimientos gruesos y finos con la mano, el brazo y la boca. Organización de secuencias motoras y regulación conductual en tareas que requieren de alternancia espacial.
II Conocimiento Somatosensorial	Incluye la discriminación de estímulos táctiles, reconocimiento de formas, reproducción de posiciones de la mano, memoria táctil.
III Conocimiento Visoperceptual y Visoespacial	Explora el reconocimiento de dibujos simples y complejos, discriminación figura-fondo, cierre visual, análisis y síntesis visual, reproducción de dibujos y de diseño, ensamble de figuras, diseño con cubos.
IV Conocimiento Auditivo y lenguaje	Evalúa la detección y la discriminación de fenómenos, reproducción de ritmos, retención y evocación de sílabas sin sentido, repetición de secuencias verbales, reconocimiento de sonidos naturales.
V Procesos cognoscitivos	Incluye razonamiento lógico, clasificación de objetos, comprensión de analogías, completas dibujos, figuras en secuencia lógica.
VI Lenguaje Oral	Explora la producción de palabras simples y complejas, comprensión del lenguaje, curvas de memoria para palabras simples, memoria inmediata y diferida para oraciones, denominación y reconocimiento de partes del cuerpo, comprensión de relaciones gramaticales complejas y de construcciones pasivas.
VII Lectura	Incluye el reconocimiento de letras, sílabas y palabras, lectura oral y en silencio de párrafos.
VIII Escritura	Evalúa escritura automática, copia y dictado.
IX Cálculo	Explora nociones matemáticas y operaciones aritméticas básicas.

La población sometida a un examen neuropsicológico completo incluyó a 17 de los pacientes operados, uno de los cuales fue descartado por complicaciones quirúrgicas. Su nivel de educación tenía un margen de 1 a 17 años (promedio 9.8 años). Incluimos como grupo testigo a 10 pacientes no operados (6 masculinos y 4 femeninos) que eran candidatos a cirugía. Estos pacientes fueron similares a los pacientes operados con respecto a la duración del padecimiento, severidad de los síntomas y duración del tratamiento.

Las pruebas neuropsicológicas preoperatorias fueron llevadas a cabo de 2 a 4 semanas previas a la cirugía y los estudios postoperatorios a los 3 y 12 meses después de la misma. El grupo testigo fue evaluado con el mismo conjunto de estudios y a intervalos idénticos que en los pacientes operados.

Las pruebas neuropsicológicas preoperatorias revelaron déficits cognoscitivos específicos los cuales variaron en grado. Los pacientes mostraron déficits del tipo lóbulo frontal con alteraciones en la progra-

mación conductual, que llevaron a alteraciones en la organización de las frecuencias motoras y programas alternantes. Las labores visoperceptuales y visoespaciales también estuvieron afectadas, reflejando un patrón de presentación comúnmente observado después de lesiones del lóbulo frontal, tales como segmentación y pérdida de perspectiva. Las funciones verbales estaban mejor preservadas con poca disminución en la fluidez, y sin presentar sintomatología afásica. La memoria reciente estaba disminuida con mayor dificultad en la memoria tardía. La pronunciación era hipofónica, disártrica y aprosódica, y la expresión facial era hipomímica. No se observó apraxia bucofacial o de las extremidades. Hubo una preservación normal de la estructura, y aunque los problemas motores y bradicinesia afectaron la calidad de la escritura, no se encontró discalculia.

La figura 2 compara los perfiles de la evaluación neuropsicológica "test-retest", obtenida de los pacientes no operados con enfermedad de Parkinson, con los perfiles pre y postoperatorios de la evaluación de los grupos de pacientes operados. Los perfiles "test-retest" de los pacientes controles se sobreponen, mientras que los perfiles pre y postoperatorios de los pacientes operados no lo hacen. Un análisis de las diferencias de las medias (usando la prueba U de Mann-Whitney), el cual compara la puntuación obtenida en cada sección del esquema diagnóstico neuropsicológico en condiciones "test-retest" del grupo control no operado y la puntua-

ción en condiciones pre y postoperatorias del grupo de pacientes operados, revela una mejoría significativa ($p < 0.05$) en las áreas I (funciones motoras) y III (conocimiento visoperceptual y visoespacial).

El análisis individual de los pacientes revela que en el preoperatorio, 7, (41 por ciento) de los pacientes mostraron déficits cognoscitivos específicos. (Fig. 2).

En 7 de 10 paciente con perfiles preoperatorios normales, la evaluación postoperatoria reveló una disminución significativa de los síntomas de tipo lóbulo frontal y de los déficits visoespaciales, así como una mejoría en las tareas de memoria, la cual requiere una organización activa de la respuesta. Las alteraciones en la memoria reciente y tardía permanecieron sin cambios. La mejoría no estuvo relacionada con la mejor disposición de ánimo, incremento de su estado de alerta o de su atención sostenida. Tres pacientes con perfiles preoperatorios anormales no mostraron una disminución significativa de los síntomas de tipo lóbulo frontal. Los pacientes con perfiles postoperatorios y sus perfiles fueron muy similares a los de su presentación preoperatoria. Los cambios reservados fueron sostenidos en la segunda evaluación — 12 meses—. Uno de los pacientes presentó complicaciones neurológicas debido a la lesión quirúrgica permanente del fórnix lo que ocasionó un incremento de los problemas cognoscitivos, desorientación, inatención, inercia y disminución de la iniciativa.

En el transcurso de estos 27 meses, hemos visto un caso en el cual notamos cambios importantes en su curva de evolución. El caso número 14 fue considerado como un caso excelente durante 13 meses, después de los cuales inició un deterioro mental (demencia de tipo Alzheimer), que ha ido progresando rápidamente. Su acinesia también ha aumentado así como su hipofonía y su disartria, aunque su rigidez, y desequilibrio postural y de la marcha no ha cambiado.

Imagen del injerto

La localización y la viabilidad de los injertos después del trasplante fueron determinados por centelleografía cerebral, usando 131-I-metaiodobencilguanidina (131-I-MIBG), un radiofármaco seguro, con especificidad cromafínica, usado frecuentemente para el diagnóstico de feocromocitomas.¹³

La 131-I-MIBG es captada selectivamente por los gránulos de almacenamiento de las células cromafines, aparentemente a través de un mecanismo activo amino tipo I sensible al sodio, a la temperatura y a la ouabaina.¹⁴

Tres pacientes con enfermedad de Parkinson autotrasplantados recibieron una dosis intravenosa de

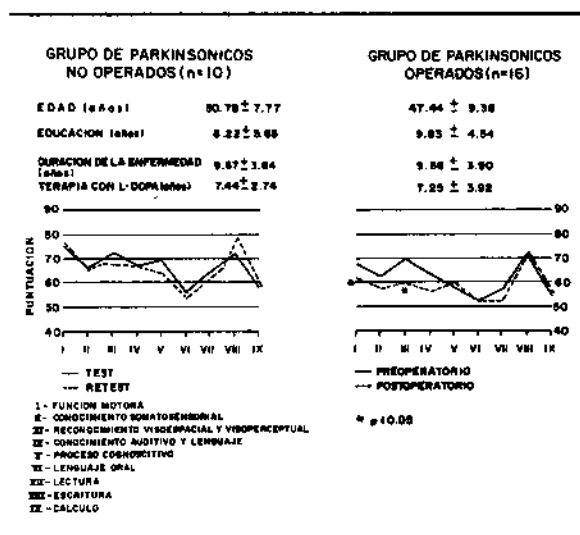


FIGURA 2.- Puntuaciones medias en el esquema diagnóstico neuropsicológico de un grupo de pacientes control con enfermedad de Parkinson ($n = 10$), en condiciones de "test-retest" y el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson operados ($n = 16$), en las evaluaciones pre y postoperatorias.

2.5 mCi del radiofármaco, uno de ellos al mes, y a los 11 meses de la cirugía y los otros 2 pacientes a los 6 y 9 meses posteriores a la cirugía, respectivamente. La captación del ^{131}I por la tiroides fue bloqueada con yodine por vía oral (5 ml, tres veces al día), administrada tres días antes hasta siete días después de recibir el trazador. Sus centelleografías a las 48 y 72 horas fueron obtenidas con una cámara de centello Siemens ZCL-370S (360 keV, ventana del 15 por ciento y un colimador paralelo de alta energía) conectado a un procesador de datos (Scientiview", con una escala colocada a 200 000 cpm). Los pacientes del grupo testigo (quienes dieron su consentimiento por escrito para el estudio), fueron un paciente sometido a un procedimiento neuroquirúrgico del lóbulo frontal derecho, el cual también recibió 2.5 mCi del ^{131}I -MIBG, y otro paciente con sospecha de tener feocromocitomas, quien recibió 1.25 mCi del radiofármaco. A estos pacientes también se les administró yodine por vía oral como se indicó anteriormente.

La figura 3 muestra la imagen centelleográfica de la cabeza de uno de los pacientes autotrasplantados con proyección lateral derecha, obtenida 72 horas después de recibir 2.5 mCi de ^{131}I -MIBG. Las flechas señalan el sitio de captación específica en el núcleo caudado que corresponde, presuntamente a los fragmentos viables del injerto de médula suprarrenal (aproximadamente 1g) 11 meses después de la cirugía. Este paciente mostró una captación similar a los 3 meses del postoperatorio. Esta imagen también fue vista en el centelleograma del segundo

paciente a los 9 meses del postoperatorio. La zona de captación de la marca en el cerebro del tercer paciente autotrasplantado estudiado fue, sin embargo, más caudal y ventral que la zona de captación vista en los otros dos casos.

Las centelleografías cerebrales de los pacientes control no mostraron captación de la marca en el núcleo caudado como los pacientes autotrasplantados, aunque si mostraron la captación elevada del trazador en las glándulas salivales (Fig. 3) debido a su rica innervación simpática.¹⁵ El bloqueo de la captación del ^{131}I por la tiroides fue efectivo en todos los pacientes. La captación de la marca específica en el núcleo caudado vista sólo en las imágenes cerebrales de los pacientes con enfermedad de Parkinson autotrasplantados, demuestra que los fragmentos de médula suprarrenal injertados, permanecen metabólicamente activos, al menos durante 11 meses. Observamos también que los dos pacientes que mostraron captación de la marca en la cabeza del núcleo caudado (Fig. 3) tuvieron una muy buena respuesta al tratamiento neuroquirúrgico mientras, que el paciente en el que el injerto se encontró en posición más caudal y ventral con respecto a los anteriores, mostró una recuperación muy pobre y lenta. Aparte de otros factores aún desconocidos, pudiera ser que no sólo la supervivencia del injerto, sino su localización precisa en el caudado influye en la proporción y calidad de la recuperación.

Valoración bioquímica

El análisis bioquímico del LCR fue realizado en muestras lumbares (L) y ventriculares (V) e incluyó: metabolitos de catecolaminas, ácido homovanílico (HVA) y 3-metoxi-4 hidroxifenil-etilenglicol (MHPG), ácido 5 hidroxindolacético (5-HIAA), cromagramina A (CgA), 3', 5' monofosfato cíclico de anedósina (AMPC), acetilcolinesterasa verdadera (AChEv), y una actividad promotora de la extensión de neuritas.

Se tomaron dos muestra preoperatorias de LCR-L de los pacientes, con y sin medicación (la cual fue suspendida 48 horas antes). Se tomaron muestras de LCR-V por punción directa al ventrículo durante la cirugía y varias muestras postoperatorias V (a través de un reservorio de Ommaya) y L, aproximadamente 15,30, 60,90 y 120 días posteriores al trasplante.

Las muestras de 10 ml de LCR o L fueron distribuidas en tubos de polipropileno estéril, en alícuotas de 1, 2 y 3 ml. Las muestras fueron congeladas inmediatamente en hielo seco y almacenadas a -70°C hasta su procesamiento; HVA, 5-HIAA y MHPG fueron medidos por cromatografía líquida de alta presión y detección electroquímica (CLAP-



FIGURA 3.- Imagen centelleográfica del injerto médula suprarrenal con ^{131}I -meta-iodobencilguanidina (MIBG). Las flechas apuntan hacia el sitio de captura del fármaco en el núcleo caudado, presuntamente el injerto de médula suprarrenal.

DE) (Paul Carvey, Rush Presbyterian, Chicago, IL, USA); la actividad de AChE fue determinada de acuerdo a Ellman¹⁵ en presencia y ausencia de tetraisopropil pirofosforamida (isoOMPA), un inhibidor específico de la butirilcolinesterasa (que del total de la actividad de AChE en nuestras muestras, asciende a 22.8 ± 15.2 U/mg, (n=66), en las muestras de LCR-L y a 9.68 ± 8.51 U/mg, (n=50), en las muestras de LCR-V); el comportamiento cromatográfico de la AChE total (verdadera más butirilcolinesterasa) fue caracterizado por electroforesis en gel de policrilamida (Dalila M. de Muñoz y Laura González, CINVESTAV, México). CgA¹⁶ y AMPc¹⁷ fueron determinados por radioinmunoensayo (RIA) y la actividad promotora de la extensión de neuritas fue detectada por bioensayo utilizando neuronas del ganglio de la raíz dorsal de embrión de pollo en cultivo¹⁸ (Frank Longo, UC San Francisco, CA USA).

La figura 4 muestra los niveles pre y postoperatorios de las muestras de LCR V y L de HVA,

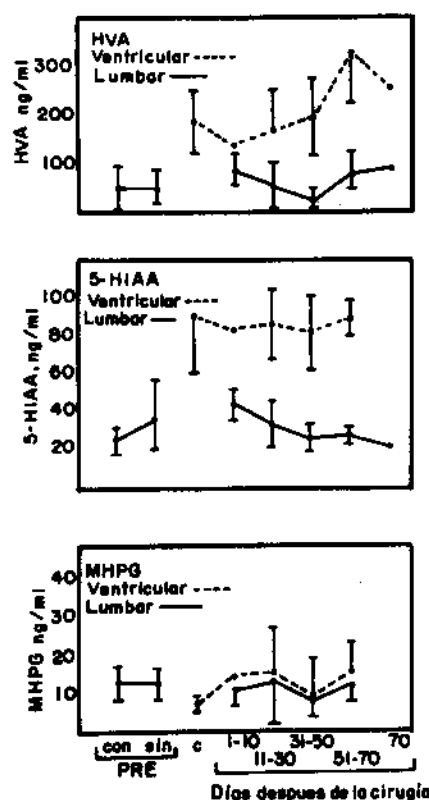


FIGURA 4.- Mediaciones por cromatografía líquida de alta presión con detección electroquímica (CLAP-DE) de los niveles pre y postoperatorios de ácido homovanílico (HVA), ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA) y 3-metoxi-4 hidroxi-fenil-etilenglicol (MHPG) en líquido cefalorraquídeo lumbar (LCR-L) y líquido cefalorraquídeo ventricular (LCR-V).

5-HIAA y MHPG, respectivamente. No hubo diferencias significativas entre las medidas de las muestras preoperatorias (con y sin L-dopa) ni de las muestras pre y post-trasplante, V o L de estos tres metabolitos (ANOVA, NS). Los niveles V de HVA y 5-HIAA tuvieron un rango entre 120-300 ng/ml y entre 60-100 ng/ml; respectivamente; los niveles L correspondientes fueron significativamente más bajos ($p < 0.05$ y $p < 0.002$, respectivamente) y tuvieron un rango entre 20-120 ng/ml y entre 20-60 ng/ml, respectivamente. Los niveles de MHPG L y V fueron indistinguibles entre sí y fluctuaron entre 5-20 ng/ml. (Fig. 4)

Los niveles en LCR-L y LCR-V de la actividad de EChEv (medidas en presencia de isoOMPA), expresados en términos de actividad específica (U/mg proteína), están representados en la figura 5. Los niveles de la enzima en LCR-L pre-trasplante de los pacientes sin medicamento siempre fueron significativamente ($p < 0.005$) más altos que sus propios niveles preoperatorios con L-dopa. Los niveles de actividad específica de AChEv-L postoperatorios, con un régimen de medicación significativamente menor ($p < 0.05$) al régimen de medicación preoperatorio, no fueron significativamente diferentes (ANOVA, NS) de sus valores L preoperatorios con el régimen de medicación preoperatorio más alto, pero fueron significativamente menores (ANOVA,

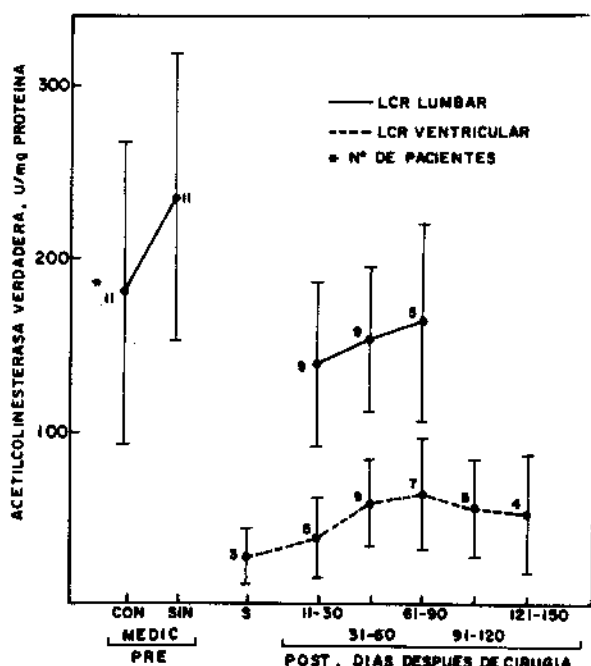


FIGURA 5.- Mediaciones pre y postoperatorias de la actividad de acetilcolinesterasa (AChEv) en líquido cefalorraquídeo lumbar (LCR-L) y líquido cefalorraquídeo ventricular (LCR-V).

$p < 0.01$) que los valores L preoperatorios sin medicamento. Además los niveles de AChE-V postoperatorios fueron significativamente más altos ($p < 0.005$) que los correspondientes valores de AChE-V que no fueron significativamente diferentes entre sí (ANOVA, NS). El perfil de actividad de la AChE-V, correlaciona significativamente (coeficiente de correlación de Pearson, 0.86, $p = 0.03$) con los niveles de proteína en este compartimiento. Los niveles aparentemente bajos de la AChE-V durante aproximadamente un mes después de la cirugía son debidos a un pequeño incremento en los niveles de la proteína-V durante la cirugía y en el período postoperatorio inmediato.

La figura 6 muestra una imagen típica del comportamiento electroforético en gel de poliácridamida de AChE de LCR V 6 L obtenida a 416 nm después del revelado del gel con la mezcla de reacción de Ellman¹⁵ sin isoOMPA. En la cima del gel se aprecia un pico de actividad de AChE mayor acompañada a la derecha de un pico de actividad menor. Aproximadamente el 87 por ciento de la suma de

actividad de AChE en estos dos picos de muestras L es AChE y en el caso de las muestras V el 83 por ciento de la suma de actividad de estos dos picos corresponden a AChE. Los picos que aparecen a la izquierda del pico mayor probablemente sean contaminantes de la reacción.

Los niveles L y V de CgA también permanecieron si cambio después de la cirugía. Los niveles pre y postoperatorios L variaron entre 20-80 ng/ml y los niveles V entre 0-20 ng/ml (Daniel O'Connor, Vet. Adm. Ctr. San Diego, CA, USA). Los niveles de AMPc en LCR-L y LCR-V fueron similares para un paciente dado, aunque se encontraron en dos rangos de concentración de 10-40 pmoles/ml y de 70-120 pmoles, los cuales no se alteraron después del trasplante y no tuvieron correlación aparente con el nivel de mejoría postoperatoria del paciente (Rosa I. Sierra y Juan Tamayo, INNSZ, México).

En LCR-L y LCR-V, pre y post trasplante hemos detectado una actividad promotora de la extensión de neuritas. Nuestros resultados preliminares no muestran cambios significativos en los niveles postoperatorios de esta actividad comparativamente con los niveles preoperatorios. El nivel basal de esta actividad en LCR-L pretrasplante de los parkinsonianos pudiera reflejar una respuesta de su organismo frente a la degeneración neuronal en el tracto nigroestriado.

Los resultados obtenidos en esta fase de experimentación han revelado varios hechos. A pesar de la posibilidad del autoinjerto que demostramos por gammagrafía con ¹³¹I MIBG no hay cambios en los niveles de HVA, MHPG, ni de CgA, ni siquiera en el postquirúrgico los niveles de AChE en LCR-L. No se puede descartar la posibilidad que las secreciones del injerto (aunque con niveles de concentración de catecolaminas disminuidos¹⁹ en el núcleo caudado puedan alterar las concentraciones locales de dopamina (DA) y que estos cambios contribuyan, por lo menos en parte, al mejoramiento clínico que se observa en los pacientes autotrasplantados. En la valoración quirúrgica, los niveles de AChE en LCR-L (un índice de actividad de neuronas colinérgicas²⁰ fueron sensibles al medicamento, aumentado significativamente 48 h después de haber retirado la L-dopa. Por ello resulta notable que en el postquirúrgico los niveles de AChE en LCR-L no fueron significativamente diferentes a los niveles prequirúrgicos con medicamento, a pesar de las dosis de L-dopa postoperatorias significativamente menores. Ello pudiera reflejar un mejor control de la actividad colinérgica después de la cirugía.

Los niveles tanto L como V de 5-HIAA y AMPc (una medida de actividad neuronal generalizada²¹ permanecieron inalterados después de la cirugía comparativamente con sus valores de concentración preoperatorios.

ELECTROFORESIS EN GEL DE AChE DE LCR VENTRICULAR

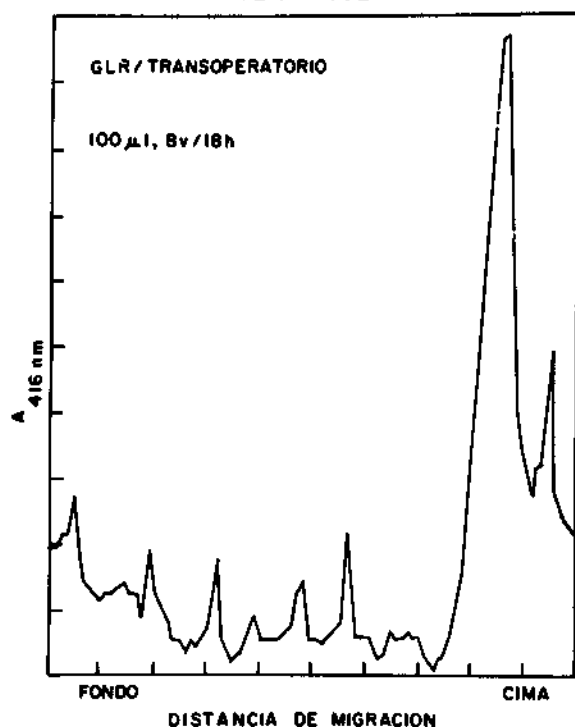


FIGURA 6.- Caracterización cromatográfica por electroforesis en gel de poliácridamida de la actividad de acetilcolinesterasa (AChE) en una muestra transoperatoria de líquido cefalorraquídeo ventricular (LCR-V).

Ha sido particularmente interesante el hallazgo de una actividad promotora de la extensión de neuritas en el LCR de nuestros pacientes autotrasplantados inclusive antes de la cirugía. Es posible que esta actividad esté implicada en mecanismos de reparación neuronal,²² que pudieran estar activos aún antes del trasplante y posiblemente ser estimulados por el tratamiento neuroquirúrgico.

Otros índices bioquímicos del LCR que han sido correlacionados con la enfermedad de Parkinson son cambios en los niveles de ciertos aminoácidos²³ y la presencia de anticuerpos anti-neuronas DA,²⁴ que ya estamos evaluando en las muestras de nuestros pacientes autotrasplantados.

Conclusiones

Las evaluaciones clínicas de 18 parkinsonianos con autotrasplante de médula suprarrenal al núcleo caudado han revelado la mejoría de sus signos, evidente a los 6 meses de la cirugía, estable por lo menos por 27 meses.

Después de la cirugía, los pacientes muestran una mejor respuesta a la L-dopa siendo posible reducir las dosis postoperatorias de su medicamento hasta en un 30 por ciento de sus requerimientos preoperatorios, lo que resulta en la disminución de los efectos secundarios de la droga. El umbral al dolor de los pacientes autotrasplantados fue notablemente más elevado que el de pacientes no trasplantados con una incisión abdominal comparable. Las observaciones centelleográficas con ¹³¹I-MIBG en algunos pacientes han demostrado la localización del injerto de médula suprarrenal en el núcleo caudado y demostrado su viabilidad hasta por 11 meses. Las complicaciones quirúrgicas temporales, sin consecuencia para los pacientes fueron alucinaciones, confusión mental, estupor, infecciones respiratorias, brocoaspiración, tromboembolia pulmonar, absceso subfrénico, pancreatitis e higromas subdurales. Las que resultaron fatales en 3 casos fueron trombosis venosa cerebral, pancreatitis necrótica aguda y tromboembolia pulmonar masiva. Un paciente falleció por un infarto al miocardio, 6 meses después de la cirugía. Las evaluaciones neuropsicológicas de los pacientes revelaron mejorías significativas en las áreas I (funciones motoras) y III (conocimiento visoperceptual y visoespacial). Las determinaciones bioquímicas del LCR-L y LCR-V no revelaron cambios postoperatorios de HVA, 5-HIAA, MHPG, CgA o AMPC que pudieran correlacionarse con la mejoría clínica. Los niveles de AChE en el LCR-L fueron sensibles a los niveles circulantes de L-dopa, por lo que es notable que la concentración de la enzima en el LCR-L en el postoperatorio (con un régimen de L-dopa reducido) no fuera significativamente diferente a su concen-

tración L preoperatoria (con régimen de L-dopa más elevado), lo que sugiere un mejor control de la actividad colinérgica después de la cirugía. Particularmente importante ha sido el hallazgo en el LCR-L y LCR-V de una actividad promotora de la extensión de neuritas tanto en las muestras preoperatorias como postoperatorias, que pudiera estar involucrada en mecanismos de reparación de las vías neuronales degeneradas, aún antes de la cirugía.

Agradecimientos

El autor expresa su mejor y más sincero agradecimiento a los doctores: Rebeca E. Franco-Bourland, Peggy Ostrosky-Solis, Maricarmen Aguilera, Fausto Alvarez, César Torres, José A. Candelas, Mario Madrazo, Angel Zárate y Armando Alarcón por su entusiasta colaboración en la ejecución del presente trabajo.

Este trabajo fue apoyado parcialmente por el FIIRESIN (Fideicomiso Interinstitucional para la Investigación de la Regeneración del Sistema Nervioso, México)

REFERENCIAS.

1. MADRAZO, I.; DRUCKER-COLIN, R.; MADRAZO, M.; ZARATE, A.; LEON, V.; TORRES, C. y REYES, P.: *Técnica quirúrgica del injerto autólogo de médula suprarrenal al núcleo caudado para tratamiento de la enfermedad de Parkinson* Gac. Méd. Mex. 1988; 124: 365.
2. MADRAZO, I.; DRUCKER-COLIN, R.; DIAZ, V.; MARTINEZ-MATA, J.; TORRES, C. y BECERRIL, J.J.: *Open microsurgical autograft of adrenal medulla to the right caudate nucleus in two patients with intractable Parkinson's disease*. N. Engl. J. Med. 1987; 316: 831.
3. MADRAZO, I.; DRUCKER-COLIN, R.; LEON, V. y TORRES, C.: *Adrenal medulla transplanted to caudate nucleus for treatment of Parkinson's disease report of 10 cases*. Surg. Forum. 1987; 38: 510.
4. OSTROSKY-SOLIS, F.; QUINTANAR, L.; MADRAZO, I.; DRUCKER-COLIN, R.; FRANCO-BOURLAND, R. y LEON-MEZA, V.: *Neuropsychological effects of brain autograft of adrenal medullary tissue for the treatment of Parkinson's disease*. Neurology. 1988; 38: 1442.
5. LIEBERMAN, A.; RANSOHOFF, B.; BEREZELLER, P.; BROUS, P.; ENG, K.; GOLDSTEIN, M.; DAUFMAN, B. y KOSLOW, M.: *Neural and adrenal medullary transplants as a treatment for Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders*. Trends. Clin. Neurol. 1988; 4: 1.
6. HOEHN, M.M. y YAHR, M.D.: *Parkinsonism: onset, progression and mortality*. Neurology. 1967; 17: 427.
7. MADRAZO, I.; FRANCO-BOURLAND, R.; OSTROSKY, F.; AGUILERA, M.; DIAZ, V.; CUEVAS, C.; GARCIA, L.; ALVAREZ, F.; CANDELAS, F.; CANDELAS, J.A.; ZAMORANO, C.; MORELOS, A. y MAGALLON, E.: *Neurosurgical treatment of Parkinson's disease with adrenal medullary autografts to the caudate nucleus*. (enviado a publicación).
8. FREED, W.J.; HOFFER, B.J. OLSON y col.: *Transplantation of catecholamines containing tissue to reverse the functional capacity of the damaged nigrostriatal system*. En: SLADEK JR, Jr y GASH DM (eds.): *Neural transplants, Development and Function*. Nueva York: Plenum Press. 1984; Pág. 373.
9. MADRAZO, I.; LEON, V.; TORRES, C.; AGUILERA, M.C.; VARELA, G.; ALVAREZ, F.; FRAGA, A.; DRUCKER-COLIN, R.; OSTROSKY, F.; SKURO-

- VICH, M. y FRANCO-BOURLAND, R.: *Transplantation of fetal substantia nigra and adrenal medulla to the caudate nucleus in two patients with Parkinson's disease*. N. Engl. J. Med. 1988; 318: 51.
10. LURIA, AR.: *Las funciones corticales superiores en el hombre*. La Habana. Orbe. 1977.
11. OSTROSKY-SOLIS, F.; CANESCO, E.; QUINTANAR, L.; NAVARRO, E.; MENESES, S. y ARDILA, A.: *Socio-cultural effects in neuropsychological assessment*. Int. J. Neurosci. 1985; 27: 53.
12. OSTROSKY-SOLIS, F.; QUINTANAR, L.; MENESES, S.; CANESCO, E.; NAVARRO, E. y ARDILA, A.: *Actividad cognoscitiva y nivel sociocultural*. Rev. Invest. Clin. 1986; 38: 37.
13. McEWAN, J.; SHAPIRO, B.; SISSON, JC.; BEIER-WALTES, WH. y ACKERY, DM.: *Radioiodobenzylguanidine for the scintigraphic location and therapy of adrenergic tumors*. Sem. Nucl. Med. 1985; 15: 132.
14. TOBES, MC.; JACQUES, S. y SISSON, JC.: *Mechanism of uptake of NE and MIBG into cultured bovine adrenomedullary cells. Evidence for uptake. I*. J. Nucl. Med. 1984; 25: 124.
15. ELLMAN, GL.; COURTNEY, DD.; ANDRES, V. y FEATHERSTONE, R.: *A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity*. Biochem Pharmacol. 1961; 1: 88.
16. O'CONNOR, DT. y BERNSTEIN, KN.: *Radioimmunoassay of chromogranin A in plasma as a measure of exocytotic sympathetic-adrenal activity in normal subjects and patients with pheochromocytoma*. N. Engl. J. Med. 1984; 311: 764.
17. STEINER, AL.; KIPNIS, DN.; UTIGER, R. y PARKER, C.: *Radioimmunoassay for the measurement of adenosine 3'5' cyclic phosphate*. Proc. Natl. Acad. Sci. US. 1969; 64: 367.
18. MILLARUELO, AJ.; NIETO-SAMPEDRO, M. y COTMAN, CW.: *Cooperation between nerve growth factor and laminin of fibronectin in promoting sensory neuron survival and neurite outgrowth*. Dev Brain Res. 1988; 38: 219.
19. CARMICHAEL, SW.; WILSON, RJ.; BRIMJOIN, WS.; MELTON, LJ.; OKASAKI, H.; YAKSH, TL.; AHLSSKOG, JE.; STODDARD, SL. y TYCE, GM.: *Decreased catecholamines in the adrenal medulla of patients with parkinsonism*. N. Engl. J. Med. 1988; 318: 254.
20. RUBERG, M.; RIEGER, F.; VILLAGROIS, A.; BONNET, AM. y AGID, Y.: *Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in frontal cortex and cerebrospinal fluid of demented and non-demented patients with Parkinson's disease*. Brain Res. 1986; 362: 83.
21. VOLICER, L.; BREAL, MF.; DIRENFELD, LK.; MARQUIS, JK. y ALBERT, J.: *CSF cyclic nucleotides and somatostatin in Parkinson's disease*. Neurology. 1986; 36: 89.
22. BJORKLUND, A.; LINDVALL, O.; ISAACSON, O.; BRANDIN, P.; WICTORIN, K.; STRECKER, RE.; CLARKE, DJ. y DUNNETT, SB.: *Mechanism of action of intracerebral neural implants: Studies on nigral and striatal grafts to the lesioned striatum*. Trends Neurosci. 1987; 10: 509.
23. ARAKI, K.; TAKINO, T.; ISA, S. y KURIYAMA, K.: *Alteration of amino acids in cerebrospinal fluid from patients with Parkinson's disease and spinocerebellar degeneration*. Acta Neurol. Scand. 1986; 73: 105.
24. McRAE-DEGUEURGE, A.; ROSENGREN, L.; HAGLID, K.; BOOJ, S.; AGOTTFRIES, CG.; GRANERUS, AC. y DAHLSTROM, A.: *Immunocytochemical investigations on the presence of neuron-specific antibodies in the CSF of Parkinson's disease cases*. Neurochem Res (in press).