

Trasplantes del sistema nervioso central

HUMBERTO URIBE

En forma somera se describen algunos aspectos históricos de los trasplantes del sistema nervioso central y se discuten desarrollos recientes en este campo, entre ellos sus posibles mecanismos de acción y los aspectos inmunológicos; se alude a las objeciones de índole moral y se hace énfasis en que se trata de procedimientos aún experimentales.

PALABRAS CLAVE

TRASPLANTE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La mayoría de los médicos es pesimista acerca de la recuperación funcional después de sufrir lesiones o enfermedades degenerativas del sistema nervioso central (SNC). Este pesimismo data de principios del siglo XX y se basa en gran medida en las premisas de Santiago Ramón y Cajal, quien dice: "una vez el desarrollo ha terminado las fuentes de crecimiento y regeneración axonal quedan irrevocablemente perdidas... Debe reconocerse que en el SNC del adulto las vías nerviosas son algo fijo, terminado e inmutable. Todo puede morir, nada puede renacer".

Con respecto a la regeneración Cajal dijo: "de estudios experimentales en animales con trauma de la médula espinal, el cerebelo y el cerebro puede concluirse que la gran mayoría de los procesos regenerativos descritos en el hombre y los mamíferos son fugaces, abortados e incapaces de reparar completa y definitivamente las vías interrumpidas".

Afortunadamente y aun cuando mucho del trabajo está todavía en la fase experimental y preclínica, nuevos desarrollos en el campo farmacológico y quirúrgico para el trauma del SNC han conducido a los investigadores biomédicos a cuestionar el dogma de Cajal y a empezar a pensar que la recuperación de la lesión del cerebro del adulto está en el horizonte.

En la última década del siglo pasado Thompson presentó la primera publicación de injerto de tejido cerebral adulto en un perro adulto. Semanas más tarde encontró que el injerto había sobrevivido pero con mucha necrosis y degeneración. Siguieron, a principios de este siglo, los trabajos de Dunn quien demostró con injertos en ratones la formación de una matriz vascular del injerto con el huésped. Los trabajos de los científicos de la Unión Soviética fueron de

DOCTOR HUMBERTO URIBE, Profesor Titular, Sección de Neurocirugía, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Adaptación de una ponencia hecha durante la reunión ¿Qué hay de nuevo en Neurocirugía?

particular interés, llegando a pensar que los injertos y la regeneración que seguía a la lesión del SNC era un enfoque racional en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos.

El injerto neural como forma de sicocirugía aún no se ha aplicado a pacientes humanos; sin embargo, ha habido gran interés en considerarlo para enfermedades degenerativas como la de Parkinson, la corea de Huntington y la enfermedad de Alzheimer.

En la práctica sólo se han hecho unos pocos intentos colocando tejido fetal humano directamente en el tejido cerebral de pacientes severamente comprometidos; sin embargo, la metodología y la base moral de tales intentos han sido fuertemente criticadas.

Según Stein el tema de cómo y cuándo usar injertos de tejido cerebral embrionario o aun injertos de líneas celulares diseñadas por ingeniería genética está siendo activamente discutido y rebatido, tanto por clínicos como por investigadores básicos. Algunos investigadores se oponen estrictamente por razones de índole moral; otros, entre los que se incluye el mismo Stein, sienten profunda preocupación porque no existe información suficiente para garantizar la aplicación rutinaria de injertos de tejido embrionario para el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas o degenerativas. Los resultados de los trabajos del grupo de Madrazo en México y de otros investigadores en diversas partes no han sido consistentes y el índice de complicaciones está por encima de lo justificado.

Hasta el momento no hay consenso en cuanto al mecanismo por el cual se logra que los injertos de tejido neural actúen en el SNC. Muchas investigaciones sugieren que su base es la producción de neurotransmisores más que la reconexión de las sinapsis por crecimiento de las células del injerto.

Una línea investigativa se basa en el modelo del sistema colinérgico y ha sido propuesta para el tratamiento de trastornos cognitivos como los encontrados en la enfermedad de Alzheimer o en lesiones isquémicas como el infarto cerebral.

De estos trabajos se concluye que el injerto neural, por producir o inducir la liberación de neurotransmisores, puede inducir mecanismos inhibitorios o facilitadores; éstos, al mejorar algunos aspectos cognitivos, pueden alterar otras funciones de la vida cotidiana, que en un momento dado sean más importantes que la mejoría alcanzada. Quedan por definir

la posibilidad de inducción de actividad convulsiva o epiléptica y la duración de los efectos del injerto.

El segundo mecanismo implicado es que el injerto colocado en el tejido cerebral en un momento oportuno induzca la formación de factores tróficos, pero que la continuidad de dicha formación en el tiempo no dependa del injerto. Esta hipótesis de los factores tróficos sugiere, además, que la recuperación funcional después del trauma cerebral o la enfermedad degenerativa, depende de factores no neuronales que pueden ser manipulados; de hecho, se han logrado resultados similares en animales de experimentación administrando parenteralmente factor de crecimiento nervioso o gangliósidos.

El tercer punto tiene que ver con la restauración de los circuitos neurales, mediada por el trasplante. Para muchos este modelo es el más ingenuo. Un análisis superficial lleva a establecer que en términos de entender el mecanismo subyacente para la restauración de la conducta el modelo es de uso muy limitado; difícilmente puede explicar cómo el implante de células disociadas o aun de bloques sólidos colocados en el tejido cerebral pudiera restaurar funciones cognitivas complejas.

En cuanto al aspecto inmunológico puede resumirse en el concepto de Rao y colaboradores: aún no se han establecido un cuadro claro de rechazo del injerto ni sus mecanismos; sin embargo, las investigaciones sugieren que existe un patrón definido de acontecimientos. Esencialmente el injerto vive en un equilibrio estable que puede ser alterado por una gran variedad de factores. Cada uno, individualmente, puede ser insuficiente para desencadenar un rechazo, pero una vez que se alcanza un umbral crítico ocurre una cascada de sucesos que precipita la respuesta inmunológica clásica.

Para terminar cito las palabras de William Freed uno de los pioneros exitosos en el campo de los trasplantes de médula adrenal y de tejido neural: "una consecuencia desafortunada de la excesiva publicidad acerca de los trasplantes de tejido cerebral es su aplicación como si fueran procedimientos terapéuticos; en algunos casos se han utilizado para enfermedades diferentes a la de Parkinson, que incluyen esquizofrenia, corea de Huntington y parálisis supranuclear progresiva. El trasplante de tejido neural sigue siendo una técnica experimental y debe ser aplicada en humanos sólo en el curso de ensayos terapéuticos cuidadosamente planeados".

BIBLIOGRAFIA

SUMMARY

CENTRAL NERVOUS SYSTEM TRANSPLANTATION

Some historical aspects of central nervous system transplantation are briefly described and recent developments in this field are discussed, namely: the possible mechanisms of action of the transplanted tissue and some immunological aspects; moral objections are considered; the fact that these are still experimental procedures is emphasized.

1. BANKIEWICZ KS, PLUNKETT RJ, JACOBOWRRZ DM, et al. The effect of fetal mesencephalon implants on primate MPTP-induced parkinsonism. *J Neurosurg* 1990; 72: 231-244.
2. FREED WJ. Brain tissue grafting and human applications. *J Neurosurg Anesth* 1991; 3: 167-169.
3. LOPEZ-LOZANO JJ, BRAVO G, ABASCAL J. Grafting of perfused adrenal medullary tissue into the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease *J Neurosurg* 1991; 75: 234-243.
4. NAKAL M, ITAKURA T, KAMEL I, et al. Autologous transplantation of the superior cervical ganglion into the brain of parkinsonian monkeys. *J Neurosurg* 1990; 72: 91-95.
5. STEIN DG. Fetal brain tissue grafting as therapy for brain dysfunctions: unanswered questions, unknown factors and practical concerns. *J Neurosurg Anesth* 1991; 3: 170-189.