

Implante de quitosana en la neuralgia del trigémino en humanos: una perspectiva traslacional

Chitosan implant in microvascular decompression of trigeminal neuralgia: a translational perspective

Rodrigo Ramos-Zúñiga*, Martín Rodríguez-Vázquez, Sandra Trejo-Gallegos y Laura Lara-Reynoso

Departamento de Neurociencias, Instituto de Neurociencias Traslacionales, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

Antecedentes

La neuralgia del trigémino sigue siendo uno de los retos neuroquirúrgicos actuales para lograr controlar el dolor neuropático a largo plazo. En casos refractarios puede requerirse el manejo quirúrgico^{1,2}.

La descompresión microvascular es un abordaje no lesional que preserva la función del nervio trigémino y permite una buena resolución a largo plazo, además de ser potencialmente curativa. Se utiliza la disección microquirúrgica en la zona de emergencia del nervio en su origen en el tallo cerebral (zona de transición) y se utiliza un soporte o prótesis para mantener la separación del vaso y evitar el contacto directo con el nervio. Para ello se han utilizado diferentes materiales, como el teflón, para evitar el fenómeno pulsátil o *kinking* sobre el nervio³⁻⁶. El efecto del material no es inocuo, ya que se han descrito complicaciones derivadas de los materiales protésicos⁷.

La innovación traslacional aporta biomateriales y andamios que ofrecen la ventaja de ser biocompatibles, biodegradables, no tóxicos y poder proveer una acción regenerativa. En la literatura científica no existen informes sobre el uso de la esponja de quitosana con el propósito de un efecto dual protésico y regenerativo. Este reporte propone esta fase piloto de evaluación de la tolerancia al biomaterial en el tallo cerebral en humanos en dos casos representativos⁸⁻¹⁰.

Etapa I: diseño del andamio 3D

Etapa de estudio precedida por una línea de investigación traslacional en la que se realizaron evaluaciones de diseño, ingeniería tisular, análisis de biomateriales, biocompatibilidad, toxicidad y biodegradabilidad. Se utilizó quitosana de grado biomédico de peso molecular medio, con un 75-85% de desacetilación, en una presentación en polvo de Sigma Aldrich®, E.U.A. Para la síntesis de la esponja porosa 3D se utilizó inicialmente una solución de quitosana al 4%, y para su adecuada solubilización se mezcló con ácido acético al 2%. Posteriormente se procedió a colocarla sobre la placa de Petri, en donde se completó el proceso de precipitación, lavado, verificación del pH, liofilización y diseño de capas y porosidad, para complementar con doble esterilización en autoclave y gas (óxido de etileno).

Etapa II: aplicación a casos clínicos

Caso 1

Previa notificación y revisión del proceso de consentimiento informado para los casos piloto y la revisión de las implicaciones éticas, se procedió a su aplicación microquirúrgica mediante craniectomía suboccipital derecha selectiva. Paciente femenina de

*Correspondencia:

Rodrigo Ramos-Zúñiga

E-mail: rodrigorz13@gmail.com;

rodrigo.ramos@academicos.udg.mx

Fecha de recepción: 26-06-2023

Fecha de aceptación: 02-10-2023

DOI: 10.24875/GMM.23000255

Gac Med Mex. 2023;159:449-451

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2023 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

72 años con 6 años de dolor por neuralgia del trigémino que se exacerbó en los últimos 6 meses, refractoria al tratamiento farmacológico, múltiples efectos secundarios, toxicidad hepática y desnutrición.

Caso 2

Masculino de 48 años con dolor neuropático en la rama maxilar del trigémino derecho secundario a dolicoectasia de la arteria basilar. Sin respuesta a oxcarbazepina ni a otros fármacos. Posterior a 6 meses se tipificó como refractario a fármacos y, ante la evidencia de ideaciones suicidas, se le propuso tratamiento microquirúrgico a través de craneotomía suboccipital derecha selectiva.

Resultados

Caso 1

Se realizó una descompresión microvascular sobre el nervio trigémino, encontrando la rama de la arteria cerebelosa superior con compresión pulsátil sobre el mismo en el plano inferior. Se colocó una esponja de quitosana de diseño personalizado cubriendo el nervio en su zona de origen (zona de transición) en el tronco del encéfalo y el trayecto de la arteria cerebelosa superior.

La hipoestesia dolorosa de la rama maxilar y el dolor súbito y punzante desaparecieron, y el reflejo corneal fue normal. Tras 6 meses de seguimiento, confirmamos la estabilidad de su estado clínico sin ningún fármaco, con un seguimiento con estudios de imagen en el primer año y clínicamente por 5 años sin dolor.

Caso 2

Abordaje microquirúrgico con hallazgos de compresión por la arteria basilar y la vena petrosa superior, en la que se coloca, posterior a la disección aracnoidea, el implante de quitosana para separar el nervio trigémino. Sin complicaciones transoperatorias. Descenso gradual de oxcarbazepina y retiro total a 3 meses del posoperatorio. Tras 7 años de seguimiento, sin reincidencia del dolor neuropático y sin tratamiento farmacológico (Figura 1 y Tabla 1).

Discusión

Nuestros estudios previos de la fase de ingeniería tisular sobre las propiedades físicas y químicas, la

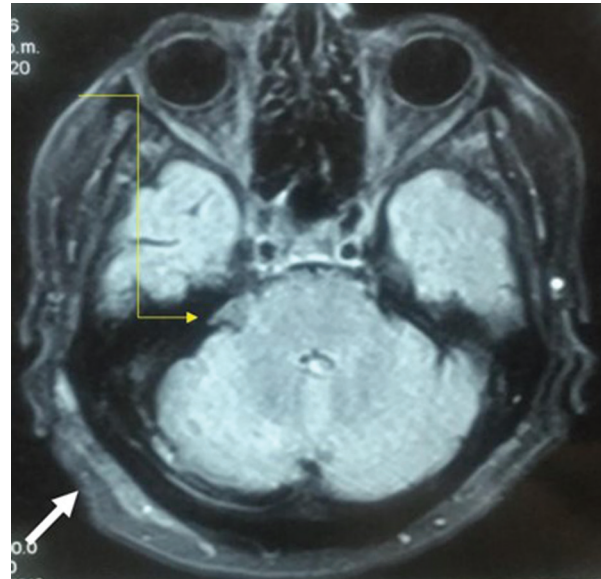


Figura 1. Resonancia magnética axial simple en T1 con evidencia del implante-esponja en la cisterna trigeminal a las 48 h de posoperatorio (flecha amarilla). Se observa un segundo implante de quitosana en una conformación en bicapa en la zona dural de la craneotomía (flecha blanca).

resistencia y la elasticidad de la quitosana, complementados con ensayos experimentales, nos permitieron confirmar en la etapa preclínica la biocompatibilidad, la biodegradabilidad, la ausencia de toxicidad y la bioseguridad. El plan piloto en humanos fue resultado consecuente con el precedente de su biotolerancia en la base de cráneo y como sustituto dural^{11,12}.

En los casos reportados se demostró la causalidad de la compresión vascular sobre la estructura del nervio, con efecto pulsátil traumático, y cierto patrón de bandas aracnoideas adherenciales. El resultado sobre el dolor neuropático coincide con el efecto dual al combinar la descompresión mecánica con la potencial conducta regenerativa del implante, ya descrita en otros estudios. Fue posible controlar el dolor a largo plazo sin complicaciones inherentes al biomaterial. Consideramos que esta alternativa representa un enfoque prometedor, sin problemas de biocompatibilidad ni complicaciones en el curso transoperatorio y posoperatorio, y con resolución del dolor trigeminal sin necesidad de tratamiento farmacológico.

Esta estrategia abre una nueva posibilidad para que este tipo de biomateriales, con un bajo costo y una adecuada biotolerancia, puedan integrarse a las opciones para el tratamiento de esta afección tan discapacitante. Este reporte preliminar de los primeros casos aplicados en humanos ratifica el compromiso de seguimiento en un estudio futuro de fase clínica, aleatorizado y comparativo, para continuar con el análisis

Tabla 1. Descripción evolutiva de los casos intervenidos y su seguimiento

Caso	Edad	EVA dolor preimplante	EVA dolor posimplante	Posquirúrgico inmediato	Seguimiento a largo plazo
1	72	9-10	0-1	Náusea, vómito, vértigo, hipoacusia transitoria	Sin dolor neuropático No fármacos Deceso por enfermedad cardiovascular (IAM) a los 5 años
2	48	9-10	0-1	Cefalea secundaria (pinchos de cabezal), vértigo, vómito, por 24 h	7 años sin dolor, sin fármacos No efectos clínicos ni en neuroimagen asociados al implante

EVA: escala visual analógica para el dolor (0-10); IAM: infarto agudo de miocardio. Adaptada de ref.15.

en un mayor número de casos, y con el refinamiento del diseño de la esponja de quitosana desde una perspectiva de ingeniería tisular y medicina personalizada¹³.

El uso de biomateriales con propiedades bioactivas y biocompatibles es una alternativa expectante a desarrollar, bajo la estrategia de la innovación en biomateriales como la quitosana¹⁴.

Conclusiones

El implante biodegradable de la esponja de quitosana presenta una adecuada biotolerancia, sin efectos tóxicos ni reactivos a largo plazo, en la descompresión microvascular del nervio trigémino en este primer estudio piloto de dos casos clínicos.

Financiamiento

No hubo ningún financiamiento específico para este proyecto.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el

artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial para generar textos.

Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Cruccu G, Di Stefano G, Truini A. Trigeminal neuralgia. *N Engl J Med.* 2020;383:754-62.
2. Yu F, Yin J. Young-onset trigeminal neuralgia: a clinical study and literature review. *Acta Neurochirurgica.* 2021;163:1617-21.
3. Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 1967;26(Suppl):159-62.
4. Dombos D, Lonser RR. Neurovascular decompression in surgical disorders of cranial nerves V, VII, IX, and X. En: Schmidek HH, Roberts DW, editores. *Schmidek and Sweet's Operative neurosurgical techniques: indications, methods, and results.* 7th ed. Vol. 2. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 1333-43.
5. Yang L, Cheng H. Surgical technique management of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Idegygyaszati Szemle.* 2022;75:369-75.
6. Wu M, Fu X, Ji Y, Ding W, Deng D, Wang Y, et al. Microvascular decompression for classical trigeminal neuralgia caused by venous compression: novel anatomic classifications and surgical strategy. *World Neurosurg.* 2018;113:e707-13.
7. Sun T, Wang W, Huang Q, He L, Su Y, Li N, et al. Teflon granuloma: a common cause of recurrent trigeminal neuralgia. *World Neurosurg.* 2022; 158:e612-7.
8. Rodríguez-Vázquez M, Vega-Ruiz B, Ramos-Zúñiga R, Saldaña-Koppel DA, Quiñones-Olvera LF. Chitosan and its potential use as a scaffold for tissue engineering in regenerative medicine. *Biomed Res Int.* 2015;2015:821279.
9. Vega-Ruiz B, Ramos-Zúñiga R, Durán IS, Ursiel-Ortega Y. Biomaterials and surgical applications: the translational perspective. *Transl Surg.* 2017;2:85-102.
10. Rodríguez-Vázquez M, Ramos-Zúñiga R. Chitosan-hydroxyapatite scaffold for tissue engineering in experimental lumbar laminectomy and posterolateral spinal fusion in wistar rats. *Asian Spine J.* 2020;14:139-47.
11. Sandoval-Sánchez JH, Ramos-Zúñiga R, de Anda SL, López-Dellamary F, González-Castañeda R, Ramírez-Jaimes JL, et al. A new bilayer chitosan scaffolding as a dural substitute: experimental evaluation. *World Neurosurg.* 2012;77:577-82.
12. Ramos-Zúñiga R, López-González F, Segura-Durán I. Bilaminar chitosan scaffold for sellar floor repair in transsphenoidal surgery. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:122.
13. Ramos-Zúñiga R, Guerrero-Cázares H, Gómez-Pinedo U, Matías-Guiu J. Editorial: The use of biomaterials with stem and precursor cells in diseases of the central nervous system; a step to clinical trials. *Front. Neurol.* 2021;12:654890.
14. Ramos-Zúñiga R, Segura-Durán I, González-Castañeda RE, González Ríos JA. The challenges of the bioactive scaffolds in nervous system: from their molecular conformation to their therapeutic efficiency. *Neurol Perspect.* 2022;2(Suppl 1):S3-S18.
15. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stii JL. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg.* 1998;86:102-6.