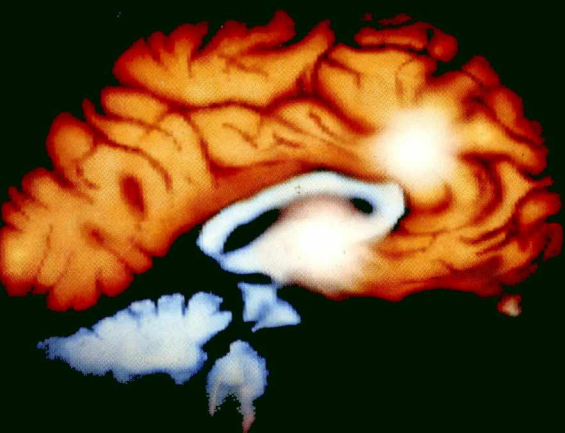


Tópicos Selectos en Neurociencias

**SEMANA del MÉDICO
RESIDENTE 2003**



Instituto Especializado de
Ciencias Neurológicas



IECN

INSTITUTO ESPECIALIZADO EN CIENCIAS NEUROLÓGICAS

TÓPICOS SELECTOS EN NEUROCIENCIAS

SEMANA DEL MÉDICO RESIDENTE
2003

Lima, Perú

Título original

Tópicos Selectos en Neurociencias

Primera edición, 2003

Editor: Dr. José Delgado

Impreso en el Perú.

Queda hecho el depósito que dispone la ley.

Todos los derechos reservados.

Este libro o cualquiera de sus partes

no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables,

ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio,

ya sean mecánicos, electrónicos, magnéticos, grabaciones o

cualquier otro, sin el permiso expreso por escrito del editor

Edición y impresión en

MAD Corp S.A.

Editores Médicos Especializados

Emilio Althaus 355, Lima 14, Perú

Teléfonos 266-0833/9-965-8531

madcorp@terra.com.pe



Esta edición se terminó de imprimir
en el mes de junio del 2003
en los Talleres de MAD Corp

PRESENTACIÓN

Los médicos residentes del Instituto Especializado en Ciencias Neurológicas presentan cada año en la Semana del Residente, como es tradición desde 1994, una actualización en fisiopatología, con los temas que más han cambiado en el último año. La vorágine de conocimientos que se genera como producto de investigación en ciencias de base, hace que el equipo de trabajo del Instituto se vea enriquecido con el apoyo de residentes de neurología y neurocirugía de otras instituciones, que son invitados cada año a participar. Ello crea un interesante espacio de discusión y análisis en el Instituto, y una oportunidad para que nuestros especialistas en formación muestren sus capacidades intelectuales. Desde el primer y discreto "Día del Residente" en 1994, hasta esta "Semana del Residente", con invitados de otras instituciones, temas de investigación, actividades deportivas y sociales, los últimos 10 años nos han mostrado un grupo humano intelectualmente muy inquieto, con un enriquecimiento constante de actividades y una gran capacidad de aporte intelectual y humano.

La recopilación de textos que ahora nos presentan, reúne las exposiciones y temas de investigación discutidos del 17 al 20 de Junio del 2003, con los que los 14 residentes del Instituto y 05 residentes invitados hacen un aporte a la actualización fisiopatológica en neurociencias, de gran ayuda para todos los que nos sentimos fascinados por la neurología y la neurocirugía. Además, esta actividad da la bienvenida a los nuevos residentes que se incorporan a la creciente familia santotoribiana.

Les agradecemos por este esfuerzo editorial e intelectual, que celebra diez años de trabajo cada vez mas organizado y enriquecido.

Pilar Mazzetti

Directora General

PREFACIO

Igual que hace dos años los Residentes nos regalan con la publicación de los trabajos presentados durante la celebración de su semana conmemorativa. Con benevolencia me solicitan también que les presente un prólogo para esta publicación. Las palabras que tengo para hacerla son todas de felicitación y augurios para que su trabajo como especialistas les depare las mismas gratificaciones que su estadía en el hospital nos ha producido.

Sus diferentes personalidades e inquietudes hacen que este contacto con la juventud me depare felicidad y me renueve las inquietudes, ganas de esforzarme y servir a mi patria, que desde los años 60 me produce el trabajar en Santo Toribio.

Este año los trabajos de investigación presentan aspectos novedosos en conceptos de etiopatogenia, fisiopatología y tratamiento de varias enfermedades del quehacer diario en neurociencias, todo debidamente fundamentado en publicaciones modernas y exhaustiva investigación, lo que hace que sean de primer nivel. Intervienen también residentes de otras instituciones, que desean plegarse a nuestra celebración. Además se culmina con conferencias magistrales de reconocidas figuras de las diferentes ramas de las neurociencias.

Al recibir esta nueva publicación, reconocemos que nuestra tarea a dado los frutos esperados y podemos decir que hemos cumplido desde el punto de vista de la capacitación y del humanismo.

Dra. Adriana Ciudad de Andrade

AUTORES

- SEGUNDO CARLOS ABANTO ARGOMEDO
Médico Residente de Neurología
Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
Lima – Perú
- RONALD GUSTAVO APARCANA VENTURA
Médico Residente de Neurología
Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
Lima – Perú
- BENIGNO BALLÓN MANRIQUE
Médico Residente de Neurología
Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
Lima – Perú
- JOSÉ ENRIQUE CRUZ VILCHEZ
Médico Residente de Neurología
Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
Lima – Perú
- RAFAEL DEL AGUILA FLORES
Médico Residente de Neurología
Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
Lima – Perú
- JOSÉ CARLOS DELGADO RÍOS
Médico Residente de Neurología
Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
Lima – Perú
- ARMIN HELI DELGADO SALINAS
Médico Residente de Neurología
Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
Lima – Perú
- JORGE LUIS ESCALANTE CANORIO
Médico Residente de Neurología
Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
Lima – Perú
- VÍCTOR FERNÁNDEZ MACEDO
Médico Residente de Neurología
Hospital Regional “Honorio Delgado”
Arequipa – Perú

- EDUARDO HERNANI LAU
Médico Residente de Cardiología
Hospital Nacional "Guillermo Almenara Irigoyen". EsSalud
Lima – Perú
- DAVID LIRA MAMANI
Médico Residente de Neurología
Hospital Nacional "Guillermo Almenara Irigoyen". EsSalud
Lima – Perú
- JUAN ELÍAS LIRA MAMANI
Médico Residente de Neurocirugía
Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
Lima – Perú
- MARÍA ELENA NOVOA MOSQUERA
Médico Residente de Neurología
Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
Lima – Perú
- WENDY PAREDES GÓMEZ
Médico Residente de Neurología
Hospital Belén de Trujillo
Trujillo – Perú
- CARLOS MIGUEL PAZ JARA
Médico Residente de Neurología
Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión"
Lima – Perú
- ARTURO MÁXIMO REYES SUÁREZ
Médico Residente de Neurología
Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
Lima – Perú
- LUCIO RODRÍGUEZ MELO
Médico Residente de Neurología
Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
Lima – Perú
- MARIZABEL ROZAS LATORRE
Médico Residente de Neurología
Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
Lima – Perú
- JUSTINIANO ZEA QUISPE
Médico Residente de Neurología
Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
Lima – Perú

CONTENIDO

ENFERMEDADES HEREDODEGENERATIVAS

1. Fisiopatología del síndrome de Gilles de la Tourette.
Dr. Jorge Escalante 13
2. Papel de la superóxido dismutasa en esclerosis lateral amiotrófica.
Dr. Arturo Reyes 21
3. Papel de los receptores alostéricos en la enfermedad de Alzheimer.
Dr. Lucio Rodríguez 28

ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TRANSMISIBLES

4. Injuria neuronal en meningitis bacteriana.
Dr. Gustavo Aparcana 33
5. Bases moleculares de la demencia por VIH.
Dra. Marizabel Rozas 40
6. Inmunopatogénesis de la enfermedad de Borna.
Dr. José Delgado 46

ENFERMEDADES VASCULARES

7. Fisiopatología del vasoespasmo inducido por hemorragia subaracnoidea.
Dr. Carlos Abanto 55
8. Papel de las estatinas en la prevención del ictus isquémico.
Dra. Wendy Paredes 62
9. Evento cardioembólico y terapia de reperfusión: nuevas perspectivas.
Dr. Eduardo Hernani 69

10. Defecto embriogénico en el origen de las malformaciones arteriovenosas.
Dr. Juan Lira 78

TRASTORNOS DEL SUEÑO

11. Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
Dr. Rafael Del Aguila 82

12. Espectro de mutación del sistema hipocretina en la narcolepsia humana.
Dr. Armin Delgado 90

NEUROBIOLOGÍA

13. Neurobiología del dolor.
Dr. Carlos Paz 96

14. Neuroesteroides.
Dr. Benigno Ballón 103

15. Moléculas quimiotrópicas en el desarrollo del sistema nervioso.
Dr. Enrique Cruz 110

16. Sistemas de neurotransmisores en las diferencias del sexo.
Dra. María Elena Novoa 117

17. Impacto celular de la crisis convulsiva y el status epiléptico.
Dr. David Lira 127

MISCELÁNEA

18. Síndrome neuroléptico maligno: a propósito de un caso.
Dr. Víctor Fernández 135

19. El tronco cerebral como control de la mirada vertical.
Dr. Justiniano Zea 137

AGRADECIMIENTO

A los médicos residentes de nuestro instituto y de otras sedes hospitalarias por su dedicación en el desarrollo de los diversos temas presentados; a la Dra. Pilar Mazzetti Soler y Dra. Adriana Ciudad Caveró quienes han realizado la presentación y prefacio de nuestro libro; a las empresas farmacéuticas y prestadoras de servicios médicos por sus invaluables muestras de apoyo para ésta publicación; a un gran amigo y colaborador Sr. Pedro Reynaga Talaverano por su dedicación para con la edición del libro.

A nuestros padres y maestros quienes contribuyen día a día en nuestro desarrollo médico e inculcan en nosotros la vocación de servicio.

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE GILLES DE TOURETTE

DR. JORGE LUIS ESCALANTE CANORIO

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Gilles de la Tourette es una enfermedad neuropsiquiátrica caracterizada por la presencia de múltiples tics motores y fónicos crónicos que se inicia en la niñez, de carácter fluctuante a lo largo de la vida, asociada a otros trastornos psiquiátricos tales como el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

La incidencia de esta enfermedad es de 0,46 por 100 mil habitantes (1000 nuevos casos anuales en EE.UU.). La prevalencia en varones es de 4,9/10000 y en mujeres de 3,1/10000. Esta se encuentra más elevada en colegios especiales, variando entre 7,5 % y 8,6%.

Esta entidad es 1,6 a 10 veces más frecuente en varones que en mujeres.

Aun cuando las manifestaciones clínicas pueden iniciarse en la infancia o en los últimos años de la adolescencia, la edad usual de inicio de los tics se encuentra entre los 2 y 15 años, con una edad promedio de 6 a 7 años. La edad modal de inicio de síntomas se incrementa con la complejidad del tic. Los tics motores simples se presentan entre los 5 y 10 años, y los tics fónicos entre los 8 y 15 años. Generalmente se presenta en niños neurológicamente normales, aunque se han descrito casos en niños con autismo, y retardo mental, como por ejemplo en el síndrome de Down. En raros casos, los tics pueden iniciarse en la adultez. En base a diversos estudios realizados, se han postulado los siguientes factores de riesgo: vulnerabilidad genética, factores de riesgo perinatales y gestacionales, trauma psi-

cosocial severo, factores estresantes recurrentes de presentación diaria, emociones, infecciones estreptocócicas recurrentes con respuesta autoinmune postinfecciosa, abuso de sustancias (drogas androgénicas, uso crónico o intermitente de cocaína u otros psicoestimulantes), y enfermedades médicas o psiquiátricas coexistentes⁸.

A continuación hablaremos brevemente de algunos aspectos sobre la etiología y genética del síndrome de Gilles de la Tourette. Una firme evidencia de que se trataría de un trastorno genético es proporcionado por estudios de gemelos monocigóticos que muestran una tasa de concordancia del 86% en pacientes con este síndrome en comparación con el 20% en gemelos dicigóticos. Propuestas antiguas que sugerían que un papel autosómico dominante influenciado por el sexo con una expresividad variable como síndrome de Tourette, trastorno de tics crónicos o TOC, han sido seriamente cuestionados.^{4,5,33} Estas propuestas planteaban que se trataba de un trastorno autosómico dominante con penetrancia casi completa (99%) en varones cuando se incluían sólo los tics, y del 56% en mujeres, llegando al 70% cuando se consideraba el TOC. Por otra parte, se han reportado que los siguientes genes intervendrían en la expresión de este síndrome: 1, 4p, 10, 13, 16, 18q22.1, y 19.

Actualmente se acepta como poligénica y multifactorial; en algunos bilineal.

Los tics son movimientos involuntarios (tics motores), breves, súbitos, arrítmicos, intermitentes, recurrentes y estereotipados, o sonidos causados por el movimiento del aire a través de la nariz, boca, o garganta (tics fónicos). Los tics se caracterizan por la presencia de sensaciones premonitorias (hormigueo, molestia dolorosa, comezón,

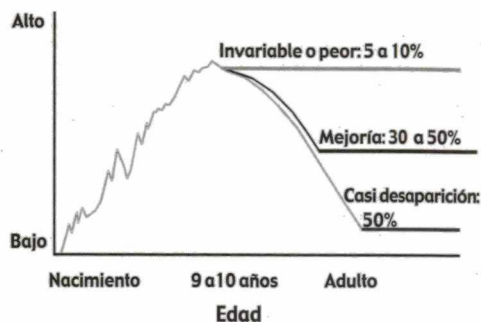


Figura 1.

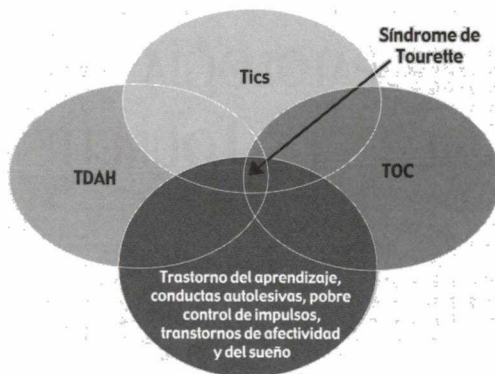


Figura 2.

presión, calor), pueden ser transitoriamente suprimidos por el paciente, sugestibilidad en algunos, pueden aparecer y desaparecer en frecuencia e intensidad (variable), pueden presentar remisiones transitorias, el tipo, localización, complejidad y severidad pueden variar en el tiempo, pueden acentuarse con las emociones (estrés, emoción, alegría, ira), pueden aumentar en períodos de relajación luego del stress, pueden disminuir durante la concentración, distracción y actividad física, y pueden persistir durante todos los estadios del sueño.

A continuación presentaremos los criterios diagnósticos según el grupo de estudio de Tourette y el DSM-IV:

1. Ambos, tics motores múltiples y uno o más tics fónicos (vocales) deben estar presentes en algún momento de la enfermedad, aunque no necesariamente concomitantemente (al mismo tiempo).
2. Los tics ocurren muchas veces al día (usualmente en accesos), casi todos los días, o intermitentemente aunque en un período de más de un año; y durante este período ningún período libre de tics ha durado más de 3 meses consecutivos.
3. La localización anatómica, número, frecuencia, complejidad, o severidad de los tics cambia a lo largo del tiempo (DSM-IV).
4. El trastorno ocasiona marcado distrés o deterioro significativo en el área social, ocupacional u otras áreas importantes de funcionamiento.
5. Edad de inicio antes de los 18 años (grupo de estudio de Tourette) o antes de los 21 años (DSM-IV).

6. El trastorno no puede ser explicado por los efectos fisiológicos de sustancias (por ejemplo, estimulantes) o por otras entidades médicas.
7. Los tics motores y/o fónicos deben ser observados directamente por un examinador confiable o registrados por un videotape o cinematografía (diagnóstico definitivo) o en caso contrario, los tics deben ser vistos por una persona confiable y la descripción de éstos debe ser aceptada por el examinador.

Este síndrome es usualmente reconocido 2 a 3 años después del inicio. La severidad de los tics alcanza su pico máximo entre los 9 y 11 años. En cuanto al curso clínico de esta entidad, aproximadamente en el 85% de pacientes, los síntomas disminuyen durante y después de la adolescencia, y el 5 a 10% tienen un curso estacionario o desfavorable (Figura 1) ⁶.

El síndrome de Gilles de la Tourette se asocia a otros trastornos psiquiátricos tales como trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastornos y dificultades en el aprendizaje, trastornos de conducta, trastorno desafiante-oposicionista, brotes paroxísticos de enojo extremo, pobre control de los impulsos, conductas autolesivas, trastornos de la afectividad, sobre todo depresión, y trastornos del sueño (Figura 2) ^{7,22}. También se ha reportado que el síndrome de Tourette se encuentra frecuentemente asociado a cefaleas migrañosas, las cuales estuvieron presentes en un 26.6 % de pacientes en un estudio ⁷.

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

CIRCUITO DE LOS GANGLIOS BASALES

Hace una década se estableció un modelo de circuito de los ganglios basales que planteaba que el movimiento voluntario era regulado por la actividad de 2 vías opuestas que conectaban al estriado con los núcleos de eferencia de los ganglios basales: la pars reticulata de la sustancia negra (SNr) y el globus pallidus interno (GPi).

La vía directa está constituida por un grupo de neuronas de proyección estriatal que envía proyecciones inhibitorias GABAérgicas directamente a los núcleos eferentes: la pars reticulata de la sustancia negra (SNr) y el globus pallidus interno (GPi).

La vía indirecta está constituida por una población separada de neuronas estriopallidales, que envían proyecciones GABAérgicas inhibitorias al globus pallidus externo (GPe).

La activación de estas 2 vías ejerce efectos opuestos sobre las neuronas eferentes de los ganglios basales GPi y SNr, y produce por tanto efectos antagonistas sobre la actividad talamocortical. Por ejemplo, la activación de la vía directa lleva a la inhibición mediada por GABA de SNr y GPi, llevando a un incremento en la actividad o conducta motora causada por desinhibición del tálamo (Figura 3)³⁰. Por el contrario, la activación de la vía indirecta lleva a la inhibición mediada por GABA del GPe, atenuando la actividad

gabaérgica de las neuronas palidales, desinhibiendo por tanto al núcleo subtalámico. La desinhibición del núcleo subtalámico lleva a la excitación mediada por glutamato de SNr y GPi, al aumento de la inhibición del tálamo, y por ende, a una disminución en la actividad motora (Figura 3)³⁰.

En resumen, la activación de la vía directa inhibe a los núcleos de eferencia SNr y GPi mientras que la activación de la vía indirecta los excita. Por tanto, el movimiento voluntario es mediado por un equilibrio entre la actividad de estas 2 vías opuestas.

Evidencia anatómica reciente respalda un grado adicional de complejidad del circuito de los ganglios basales. Estos hallazgos resaltan los roles adicionales de 2 núcleos de la vía indirecta: el núcleo subtalámico y el globus pallidus externo (GPe). Los modelos actuales de este circuito comprenden un papel más independiente del núcleo subtalámico, en vista de que este núcleo también recibe aferencias directas de áreas motoras corticales, el tálamo intralaminar, la pars compacta de la sustancia negra (SNc), y el rafe. A su vez, el núcleo subtalámico se proyecta al GPe, estriado, SNc, así como a los núcleos de eferencia de los ganglios basales SNr y GPi. Evidencia reciente sugiere que el GPe no sirve simplemente como un vínculo entre el estriado y el núcleo subtalámico (NST). El GPe en sí, envía proyecciones directas a GPi y SNr y al núcleo reticular del tálamo, sugiriendo que este se encuentra en una posición de regular la función de los ganglios basales a través de circuitos que son distintos a los de la vía indirecta. (Figuras 4 y 5).

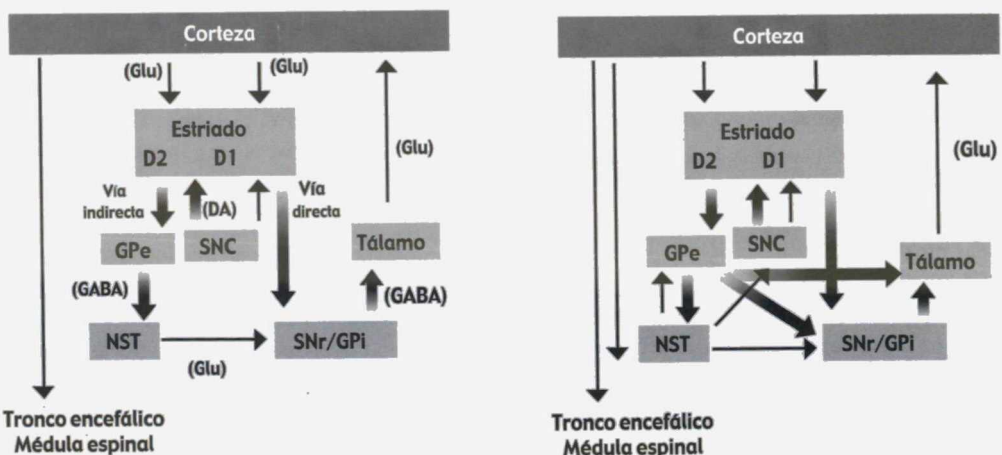
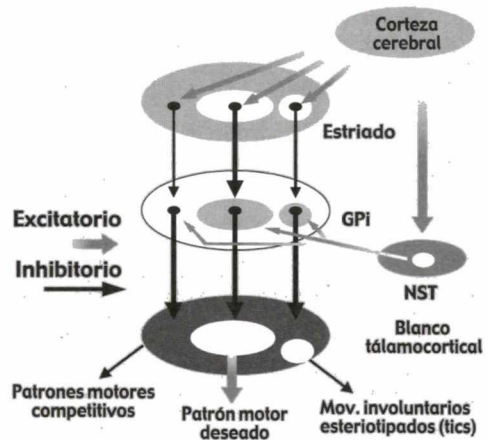
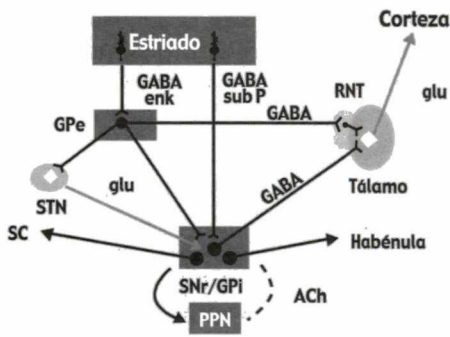


Figura 3.



NUEVA HIPOTESIS: DISFUNCIÓN DE LOS GANGLIOS BASALES

Si un esquema de la función de los ganglios basales tendría que explicar la fisiopatología de los tics, este debe explicar la naturaleza repetitiva, estereotipada de los tics.¹ Un patrón de eferencia motora estereotipada puede originarse de una población focal de neuronas estriatales que se vuelve activa. Si se vuelven anormalmente activas y ocasionan una inhibición no deseada de un grupo de neuronas eferentes de los ganglios basales, un patrón motor competitivo no deseado puede ser desencadenado. Si un conjunto específico de neuronas estriatales se vuelve hiperactivo en discretos episodios repetidos, el resultado sería un movimiento involuntario estereotipado, repetido, no deseado, es decir, un tic. En la siguiente figura (Figura 6) se observa un esquema de la hipotética reorganización de las eferencias de los ganglios basales en los trastornos de tics. Cuando un discreto grupo de neuronas estriatales se vuelve inapropiadamente activo (derecha), esto puede llevar a la inhibición aberrante de un discreto conjunto de neuronas del globus pallidus interno. Estas neuronas del GPi anormalmente inhibidas producen la desinhibición de los mecanismos talamocorticales involucrados en un patrón motor competitivo no deseado específico, dando por resultado un movimiento involuntario estereotipado o tic.^{1,9}

Muchos mecanismos podrían ser responsables de la activación no deseada de discretos grupos de neuronas estriatales, incluyendo aferencias talámicas o cor-

ticales excesivas al estriado, deficiencia de la inhibición intraestriatal, transmisión anormal de la dopamina o excitabilidad anormal de la membrana.¹

HIPOTESIS DE LA DOPAMINA

RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS POSTSINÁPTICOS SUPERSENSIBLES

Se ha propuesto que el síndrome de Tourette se debe a la supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos (incremento en el número o afinidad).

La evidencia para esta hipótesis se basa en los niveles basales y de recambio reducidos de ácido homovanílico (HVA) -importante metabolito de la dopamina cerebral-, mejoría clínica asociada a la restauración de los niveles de HVA a los valores normales en LCR, respuesta clínica de los pacientes con esta entidad a niveles séricos bajos de haloperidol, y la presentación de un síndrome tardío semejante a Tourette.

Un estudio reciente de 5 gemelos idénticos ha demostrado que la unión al receptor D2 medido mediante SPECT con 1123-iodobenzamida predice la severidad del fenotipo. Mayor severidad de los tics asociada a un aumento en la unión en la cabeza del núcleo caudado. Más específicamente el aumento de la unión de la 123I-iodobenzamida en la cabeza del núcleo caudado estuvo asociado a un aumento en la severidad de los tics.

HIPERINERVACIÓN DOPAMINÉRGICA EN EL ESTRIADO

Una segunda hipótesis sugiere que puede haber una hiperinervación dopaminérgica en el estriado de personas afectadas.

Esta propuesta se basa en el hallazgo de un incremento significativo en el número de sitios transportadores estriatales presinápticos de dopamina (unión al 3H-mazindol – un marcador del transportador estriatal de dopamina-) en tejido postmortem de un pequeño número de pacientes con síndrome de Tourette. La unión específica de este ligando estuvo incrementada en un 37% en el núcleo caudado y en un 50% en el putamen. Se ha comprobado a partir de estudios animales que la unión al mazindol es equivalente a la distribución de las neuronas dopaminérgicas y sus proyecciones. Datos de algunos estudios, los cuales requieren confirmación adicional, sugieren que algunos adultos con síndrome de Tourette tienen una anomalía dopaminérgica que involucra una alteración de los sitios de recaptación³⁸. Intentos para respaldar la hipótesis de la hiperinervación dopaminérgica mediante unión por PET o SPECT han dado por resultado reportes contradictorios. Varios estudios pequeños con (123I) B-CIT SPECT han demostrado que la unión al transportador estriatal de dopamina es más alta en sujetos afectados con síndrome de Tourette que en sujetos control. Otros estudios no lo han demostrado⁵. Si la hiperinervación dopaminérgica es confirmada, uno puede conceptualizar que la estimulación incrementada de las neuronas del estriado y globus pallidus interno (GPi) que contienen receptores D1 (vía directa) y la actividad disminuida de las neuronas del estriado y globus pallidus externo (GPe) que contienen receptores D2 podrían en forma aditiva (en suma) llevar a un aumento de la estimulación talamocortical, dando por resultado un aumento en la excitación cortical glutamatérgica y conducta inapropiada³⁸.

Estudios que evalúan la innervación dopaminérgica estriatal dorsal mediante el uso de mediciones in vivo de la unión del transportador monoamina vesicular tipo 2 (VMAT2) con la alfa-(11C) –dihidrotetrabenazina ligando(+) no mostraron ninguna diferencia entre los 8 sujetos con síndrome de Tourette y los 22 sujetos control normales del mismo grupo etario. Estos resultados no respaldan el concepto de la hiperinervación dopaminérgica estriatal, pero no excluyen una alteración en la regulación de la liberación o recaptación de la dopamina⁵.

ALTERACIÓN DOPAMINÉRGICA PRESINÁPTICA

Una tercera hipótesis implica una alteración dopaminérgica presináptica que involucra la actividad de la dopadescarboxilasa. En un estudio mediante PET, 11 adolescentes con síndrome de Tourette acumularon (18F) fluorodopa a un nivel 25% mayor en el núcleo caudado izquierdo y 53% mayor en el mesencéfalo derecho en comparación con los niveles en los sujetos control. Los autores sugieren que una sobrerregulación (*up regulation*) de la actividad de la dopadescarboxilasa podría explicar estas alteraciones y que el proceso refleja déficits en una variedad de elementos funcionales del sistema de la dopamina. Sin embargo, un estudio previo de imagenología con (18F) fluorodopa no mostró ninguna anomalía en la función presináptica de la dopamina en 10 pacientes con síndrome de Tourette en comparación con controles. Una hipótesis presináptica adicional sugiere una liberación física anormal de dopamina desde la terminación presináptica⁵.

TEORIA INMUNOLÓGICA

Recientemente se ha sugerido que las infecciones por estreptococo beta-hemolítico grupo A son un factor importante en el inicio agudo de enfermedades neuropsiquiátricas y trastornos del movimiento. La enfermedad neurológica postestreptocócica clásica es la corea de Sydenham, la cual ocurre semanas a meses después de una infección por estreptococo beta-hemolítico grupo A y es uno de los criterios diagnósticos mayores de fiebre reumática.

Hasta la década de los 90s, la corea de Sydenham era considerada la única secuela neurológica de la infección estreptocócica. Sin embargo, durante un brote de infección por esta bacteria en Rhode Island, hubieron muchos reportes de niños afectados con el inicio súbito de tics y trastornos neuropsiquiátricos. Consiguientemente, el fenotipo de tics postestreptocócicos y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) fue descrito y se acuñó el término de PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados a infecciones postestreptocócicas). Para hacer el diagnóstico de PANDAS se requiere el cumplimiento de los siguientes 5 criterios:

1. Presencia de TOC o trastorno de tics, o ambos. Otros síntomas se correlacionan con exacerbaciones de tics y TOC: labilidad emocional, ansiedad de



separación, síntomas de trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

2. Inicio en la edad pediátrica con inicio de síntomas entre los 3 años y la pubertad. La edad promedio de síntomas es de 6 a 8 años, más temprano de lo habitual para el TOC de inicio infantil.
3. Curso clínico episódico caracterizado por el inicio súbito de síntomas o por exacerbaciones dramáticas de éstos.- El inicio o la exacerbación pueden ser típicamente asignadas a un día o semana concreto, a partir del cual los síntomas se agravan. Los síntomas deben desaparecer entre los episodios o disminuir considerablemente su intensidad.
4. Asociación temporal entre la exacerbación de los síntomas y la infección por estreptococo beta hemolítico grupo A (EBHGA).

Generalmente requiere más de una exacerbación de los síntomas asociados a títulos elevados de anticuerpos anti-EBHGA (antiestreptolisina O –ASO- o antidesoxirribonucleasa B – anti-DNAasa B) o a un cultivo faríngeo positivo o a una historia reciente de faringitis.

La latencia entre la infección y síntomas neuropsiquiátricos puede ser de mayor duración con la primera exacerbación (hasta de 9 meses) que con exacerbaciones posteriores (días a semanas).

La fiebre u otros factores estresantes pueden aumentar la severidad de los síntomas; por tanto, las exacerbaciones no deberían ocurrir exclusivamente durante periodos de enfermedad aguda.

5. Asociación a alteraciones neurológicas durante las exacerbaciones de los síntomas (hiperactividad motora, distraibilidad e impulsividad, movimientos anormales en las manos, de tipo coreiforme, y alteración en la escritura).^{2,12}

El mecanismo propuesto en la Corea de Sydenham y PANDAS es que estas entidades son originadas por la acción directa de anticuerpos contra el estreptococo B hemolítico grupo A (EBHA) que presentan reacción cruzada con los epítopes de neuronas en el núcleo caudado y núcleo subtálámico, provocando los movimientos anormales y alteraciones del comportamiento característicos. Esta reactividad cruzada es un ejemplo de imitación molecular. Este concepto sostiene que existen epítopes (sitios antígenicos) en las bacterias que son idénticos a o imitan a sitios en las células humanas. Cuan-

do estas son infectadas, el sistema inmunológico humano sintetiza anticuerpos contra estos epítopes bacterianos para combatir la infección. Debido a la imitación, estos anticuerpos también pueden unirse a los epítopes de las células humanas y ocasionar la muerte celular, daño, o una alteración temporal en la función. Se postula que esto también podría ocurrir en el síndrome de Tourette³⁹.

Se ha sugerido que un proceso autoinmune inducido por una infección estreptocócica puede estar involucrado en la fisiopatología del síndrome de Tourette. En diversos estudios han sido descritos títulos elevados de anticuerpos contra antígenos estreptocócicos en pacientes con esta entidad¹⁷. En 1998, Singer y col., describieron un gran número de niños y adolescentes con anticuerpos antineuronales contra el putamen en el subgrupo de aquellos pacientes con síndrome de Tourette que mostraron títulos elevados de anticuerpos antiestreptocócicos. Estos hallazgos sugieren que los títulos elevados de anticuerpos antiestreptocócicos en estos niños están relacionados a los anticuerpos contra el putamen (reacción cruzada)¹³. Por otro lado, se ha establecido que no existe relación entre la presencia de anticuerpos antineuronales y la edad de inicio, severidad de los tics, o la presencia de trastornos coexistentes.

Estudios serológicos en niños con síndrome de Tourette han detectado anticuerpos antineuronales, pero su papel en esta entidad no ha sido establecido. En el estudio de Hallett y col., estereotipias y verbalizaciones episódicas, análogas a los movimientos involuntarios observados en el síndrome de Tourette, fueron inducidos en ratas mediante la microinfusión intraestriatal de suero o gammaglobulinas (IgG) bajo condiciones no inflamatorias. Esta información respalda la hipótesis de que la unión de anticuerpos antineuronales al estriado de algunos niños con esta entidad induce una disfunción estriatal y sugiere una posible causa de las alteraciones a nivel de los ganglios basales observadas en niños con esta entidad^{15,39}.

Norbert Muller y col., realizaron un estudio en 25 pacientes con síndrome de Tourette. Con el objeto de caracterizar más ampliamente los antígenos estreptocócicos, se concentraron en las proteínas M. Las proteínas M son un factor importante de virulencia de los estreptococos grupo A y se sabe que pueden evocar una reacción inmunológica cruzada con diversos epítopes de tejidos humanos. Investigaciones *in vitro* han demostrado que las proteínas M12 y M19 pueden evocar este tipo de respuesta con el tejido cerebral. En dicho estudio, en-

contraron títulos elevados de ASO y anti-DNAasa, así como títulos elevados de anticuerpos contra las proteínas M12 y M19 en el suero de pacientes con síndrome de Tourette. Esto sugiere que un mecanismo similar al descrito en la corea de Sydenham puede desempeñar un papel en el síndrome de Tourette y que una reacción inmunológica postestreptocócica mediada por proteínas M puede estar restringida a un subgrupo de pacientes con esta entidad ¹⁷.

Existen casos reportados de síndrome de Tourette años después de infecciones por *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, e infecciones virales, tales como las debidas al virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1). Se plantea que el síndrome de Tourette podría deberse a un proceso autoinmune posterior a estas infecciones ⁴.

La hipótesis de que el síndrome de Tourette se debería a una disfunción de los ganglios basales tiene respaldo en los siguientes hallazgos: similitud clínica entre el PANDAS y esa entidad, la mayor tendencia de estos pacientes a presentar serología estreptocócica positiva, la presencia de títulos elevados de anticuerpos contra las proteínas estreptocócicas M12 y M19 pero no a M1, M4 ni M6, y niveles séricos elevados de anticuerpos antineuronales contra el putamen en pacientes con síndrome de Tourette ². En un estudio de 100 pacientes con síndrome de Tourette realizado por A.J. Church y col., se reportaron títulos elevados de anticuerpos contra el putamen en estos pacientes. Asimismo, se identificaron antígenos de ganglios basales de pesos moleculares 60, 67, y 83 kDa. Un estudio posterior también sugirió que el autoantígeno de ganglios basales más prevalente en el síndrome de Tourette era aquel de peso molecular 60 kDa. Estudios preliminares de otro grupo de estudio sugirieron que los antígenos de peso molecular 60 kDa y 83 kDa representaban la respuesta dominante en pacientes con tics, Tourette, y TOC, y los mismos investigadores sugirieron que estos anticuerpos reconocerían a un complejo calpaína-calpastatina. En la corea de Sydenham, Church y col., describieron 3 autoantígenos dominantes de los ganglios basales de pesos moleculares 40, 45, y 60 kDa. El hallazgo constante del antígeno de peso molecular 60 kDa a partir de este estudio puede sugerir que este antígeno podría ser importante en la corea e Sydenham, PANDAS, y síndrome de Tourette. La identificación de este antígeno es crucial para determinar la patogenicidad de los anticuerpos contra los ganglios basales (ABGA) en los síndromes postestreptocócicos del SNC.²

Un anticuerpo monoclonal D8/D17 reacciona con los epitopes expresados en una proporción significativamente más elevada de linfocitos B en pacientes con fiebre reumática aguda y enfermedad cardíaca reumática. El nivel de expresión parece permanecer estable durante años después de la remisión de la fiebre reumática, pero parece aumentar transitoriamente durante los episodios agudos. El anticuerpo monoclonal D8/D17 (marcador celular) contra el linfocito B es considerado un marcador de susceptibilidad genética para las entidades anteriormente mencionadas ³⁹. En sus estudios, Chapman y col., encontraron que los pacientes con síndrome de Tourette presentaban una mayor unión de los anticuerpos monoclonales a sus linfocitos B en comparación con los controles ³⁸. Aun cuando, la información es limitada y se necesitan realizar mayores estudios, los tratamientos inmunosupresores parecen ser efectivos en pacientes con corea de Sydenham, síndrome de Tourette, y TOC. Según refieren estos investigadores, tienen evidencias preliminares de que los niveles de este anticuerpo se correlacionan con la actividad de la enfermedad y que sus niveles disminuyen con el tratamiento del TOC con inmunoglobulina G EV y corticoides. Su trabajo demuestra la asociación de este anticuerpo con el TOC de inicio en la niñez y el síndrome de Tourette ¹⁸.

TEORIA DE LA PROTEINA S100B

La proteína S100 es una de las muchas proteínas específicas del cerebro. Se une al calcio en el citosol. Interviene en el ciclo celular, en interacciones en el citoesqueleto, e influye indirectamente en el metabolismo energético de la célula. Esta proteína se disuelve en sulfato de amonio al 100%. Se refiere a una mezcla de 2 subunidades alfa y beta. Se conocen 3 isoformas: S100B (beta, beta), proteína multifuncional que se encuentra presente en altas concentraciones en las células gliales y de Schwann; S100A (alfa y beta) se encuentra presente en las células gliales pero no en las células de Schwann, y la S100A0 (alfa, alfa), que se encuentra exclusivamente en las neuronas. El gen S-100 ha sido localizado en el cromosoma 21 (21q22.2-22.3).

La proteína S-100B es secretada por astrocitos que proliferan durante el crecimiento nervioso a partir de células corticales. Es vista tempranamente en el desarrollo del cerebro fetal y parece ser un importante agente neurotrófico, que afecta a los neuroblastos y a la glía. Además, es un estimulante de la proliferación de



los astrocitos e interviene en la diferenciación de las neuronas y proliferación de la astroglia. Las concentraciones séricas de esta proteína son dependientes de la edad en la niñez, disminuyendo a medida que la edad avanza. Se ha encontrado una elevación de la concentración sérica de la proteína S-100B en niños con síndrome de Tourette. Esto sugiere el posible papel del tejido glial en la fisiopatología de este síndrome.

CONCLUSIONES

1. La fisiopatología del síndrome de Gilles de la Tourette sigue siendo desconocida, pero se considera como un trastorno del neurodesarrollo que se produce como consecuencia de la desinhibición del circuito corticoestriado-talamocortical.
2. Aun cuando varios neurotransmisores han sido implicados en la fisiopatología de este síndrome, la hipótesis más aceptada es la teoría dopaminérgica.
3. Existe una teoría inmunológica que plantea que este síndrome es una disfunción de los ganglios basales secundaria a un proceso autoinmune postestreptocócico. También se ha reportado luego de la enfermedad de Lyme e infecciones virales.
4. La elevación de la concentración de la proteína S100B sugiere el posible papel del tejido glial en la fisiopatología de este síndrome.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mink JW. Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: A new hypothesis. *Pediatric Neurol* 2001; 25(3): pp. 194-5.
2. Church AJ, y col. Tourette's syndrome: a cross sectional study to examine the PANDAS hypothesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: pp. 602-7.
3. Morer A, y col. Alteraciones inmunológicas asociadas a tics, TOC y PANDAS. *Medicina Clínica* 2000; 114(17): pp. 665-8.
4. Robertson MM. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 2000; 123: pp. 425-62.
5. Singer HS. Current issues in Tourette syndrome. *Movement Disorders* 2000; 15(6): pp. 1051-63.
6. Bagheri MM, y col. Recognition and management of Tourette's syndrome and tic disorders. *Am Fam Physic* 1999; April 15.
7. Jankovic J. Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 2001; 345(16): pp. 1184-92.
8. Leckman JF. Tourette's syndrome. *Lancet* 2002; 360: 1577-86.
9. Black KJ. Tourette syndrome and other tic disorders. *Med Pediatr Neurol* 2002; June 20: 1-35.
10. Soliman E. Tourette syndrome. *Med Psychiat* 2002; Jan 14: 1-35.
11. Robertson MM y col. The Tourette syndrome diagnostic confidence index development and clinical associations. *Neurology* 1999; 53(9): pp. 2108-12.
12. Arnold PD. Is obsessive-compulsive disorder an autoimmune disease? *Can Med Assoc J (CMAJ)* 2001; 165(10): 1-14.
13. Singer HS, y col. Abstract: Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurol* 1998; 50(6).
14. Turjanski N. Abstract. PET studies of the presynaptic and postsynaptic dopaminergic system in Tourette's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1994; vol. 57.
15. Hallett JJ, y col. Anti-striatal antibodies in Tourette syndrome cause neuronal dysfunction. *J Neuroimmunol* 2000 (111): pp. 195-202.
16. Striatal antibodies in children with Tourette's syndrome: multivariate discriminant analysis of Ig G repertoires. *J Neuroimmunol* 2001(119): pp. 106-13.
17. Muller N y col. Increased titers of antibodies against streptococcal M12 and M19 proteins in patients with Tourette's syndrome. *Psychiat Res* 2001(101): pp. 187-93.
18. Chapman Fy col. A flow cytometric assay for D8/D17B cell marker in patients with Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *J Immunol Meth* 1998 (219): 181-6.
19. Van Passel R, y col. S100B protein, glia and Gilles de la Tourette syndrome. *Eur J Pediatr Neurol* 2001(5): 15-9.
20. Ring HA, y col. Neuropsychiatry of the basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 (72): 12-21.
21. Singer HS, y col. Second messenger systems in Tourette's syndrome. *J Neurol Sci* 1995 (128): 78-83.
22. Calderón R, y col. Síndrome de Gilles de la Tourette: espectro clínico y tratamiento. *Rev Neurol* 2003; 36(7): pp. 679-688.
23. Moreno-Rubio JA, y col. Tics en la infancia. *Rev Neurol* 1999; Supl 2; pp. S 189-S 191.
24. Cabrera-López JC, y col. Síndrome de estereotipias-tics-distonía paroxística. *Rev Neurol* 2003; 36(8): 729-734.
25. Tics en la infancia. Diagnóstico y tratamiento. *Bol Pediatr* 2000 (40): pp. 93-96.
26. Meyer P, y col. Striatal presynaptic monoaminergic vesicles are not increased in Tourette's syndrome. *Neurology* 1999; 371-4.
27. Rabey JM, y col. Decreased dopamine uptake into platelet storage granules in Gilles de la Tourette Disease. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 112-5.
28. Rabey JM, y col. Dopamine uptake by platelet storage granules in first-degree relatives of Tourette's syndrome patients. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 166-70.
29. Vallone D, y col. Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 2000 (24): pp. 125-32.
30. Pollack AE. Movement disorders: Anatomy, physiology, and pharmacology of the basal ganglia. *Neurol Clin* 2001; 19(3): 523-34.
31. Marcus D, y col. Movement disorders: Tics and its disorders. *Neurol Clin* 2001; 19(3): 735-58.
32. Epidemiology of Tourette syndrome. *Neurol Clin* 1997; 15(2): 395-402.
33. The Genetics of Tourette syndrome. *Neurol Clin* 1997; 15: 389-93.
34. Phenomenology and classification of tics. *Neurol Clin* 1997; 15: 267-75.
35. Coprolalia and other coprophenomena. *Neurol Clin* 1997; 15(2): pp. 299-308.
36. Behavioral and emotional aspects of Tourette syndrome. *Neurol Clin* 1997; 15(2): 272-89.
37. The course and prognosis of Tourette syndrome. *Neurol Clin* 1997; 15(2): 291-8.
38. Neurobiology of Tourette syndrome. *Neurol Clin* 1997; 15: 357-79.
39. Neuroimmunology of tics and other childhood hyperkinesias. *Neurol Clin* 1997; 15(2): pp. 333-344.

PAPEL DEL SUPERÓXIDO DISMUTASA Cu-Zn EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

DR. ARTURO MÁXIMO REYES SUÁREZ

INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), también se le conoce como enfermedad de neurona motora, enfermedad de Charcot o enfermedad de Lou Gehrig^[1,2,5,27], que consiste en un trastorno neurodegenerativo, progresivo e irreversible de los grupos neuronales motores de la corteza motora, tronco encefálico y médula espinal^[4,7,11,12,14], llevando al paciente en un lapso de aproximadamente de 3-5 años al éxitus letalis^[10].

La ELA es una enfermedad paralítica progresiva en cuya patogénesis la enzima superóxido de dismutasa Cu-Zn (SOD-Cu-Zn) jugaría un papel fundamental, lo que podría explicar las diferentes formas y manifestaciones de dicha enfermedad, y al parecer alteraciones en su estructura y conformación espacial afectarían dramáticamente su función lo que llevaría al paciente a iniciar la cascada de eventos irreversibles y por ende el desarrollo de todo el cuadro clínico.^[24,27,33,34]

La gran mayoría de pacientes con ELA no tienen una historia familiar de la enfermedad y exhiben una forma esporádica, mientras que un número pequeño de pacientes tienen una forma familiar, si bien la etiología de la ELA es desconocida, mutaciones en el gen que codifica SOD-Cu-Zn han sido encontrados como la causa de una forma de ELA familiar autosómica dominante ligada al cromosoma 21q, porque anomalías de la SOD-CuZn representan la única causa conocida de ELA y consecuentemente el único camino disponible para estudiar los factores que conducirían a la pérdida de neuronas motoras en las enfermeda-

des humanas entendiendo tanto la función SOD normal y mutante^[13,14,24,26], si bien el mecanismo molecular preciso subyacente al SOD mutante que induce la enfermedad en desconocido, investigaciones recientes han sugerido que SOD mutante tiene propiedades tóxicas que pueden estar relacionadas a anomalías de la unión de Cu y Zn dentro de la estructura del SOD^[29,30,31,32].

Mutaciones del SOD ocurren en 2-3% de pacientes con ELA, lo cual permanece actualmente como la única causa probada de la enfermedad, estas mutaciones estructurales debilitan la conformación de la proteína SOD la cual indirectamente disminuye su afinidad para el Zn, por eso SOD deficientes de Zn inducen apoptosis en motoneuronas a través de mecanismos que involucran al peroxinitrito, remarcando que SOD nativa es tan tóxica que SOD mutante deficiente de Zn, sugiriendo que la pérdida de Zn del SOD nativa podría involucrar a los otros 97% de casos de ELA^[10,12,22-24].

FORMAS CLÍNICAS DE LA ELA

FORMA ESPORÁDICA DEL ELA

Representa el 90 a 95% de casos de ELA, no se conoce su causa, es clínica y patológicamente indistinguible del ELA^[15,16,17,18,19,20,21,22]

FORMA FAMILIAR DEL ELA

Representa el 5 a 10% de casos de ELA y solo el 20% su causa es autosómica dominante, aunque algunos casos son autosómicos recesivos, por lo tanto solo se conoce la causa del ELA en 2 a 3% de paciente y en la cual estaría implicada la proteína SOD-CuZn^[16,17,19,22]

ANTIOXIDANTES

La detoxificación de especies de oxígeno reactivas (EOR), es uno de los prerequisites de la vida aeróbica por tanto los mamíferos tienen sistemas antioxidantes elaborados que previenen su formación o reparan el daño causado por EOR, estos antioxidantes pueden ser enzimas o vitaminas^[5,16,17,26,27].

Entre los sistemas antioxidantes enzimáticos tenemos: superóxido de dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa.

La superóxido de dismutasa se subdivide en tres tipos:

- Superóxido de dismutasa CuZn citosólica o SOD1
- Superóxido de dismutasa mitocondrial o SODMg
- Superóxido de dismutasa CuZn extracelular o SOD2

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL SOD1

SOD-CuZn, es uno de los tres superóxidos de dismutasas conocidos en los mamíferos, es una pequeña proteína citosólica que es funcionalmente activa como un homodímero, la SOD-CuZn es ubicuamente expresada en las células de los mamífero y representa un componente sustancial de todas las proteínas celulares especialmente en el sistema nervioso^[14,15,16,22,24].

En humanos, la SOD-CuZn está codificada por un gen que se localiza en el cromosoma 21 que está organizado genómicamente en 5 exones de aproximadamente 12Kb, a partir del cual el ARN resulta en dos ARNm maduros de 7 y 9 Kb, el SOD-CuZn presenta 153 aminoácidos que estructuralmente comprende 8 asas y estructuras tipo beta, a nivel de las asas 4 y 7 se pliega para formar el sitio activo de la enzima. Un Cu y un Zn normalmente se unen a cada monómero del SOD nativo, en la cual la unión del Cu está coordinado por cuatro residuos de histidina (His-46, His-48, His-63 y His-120), mientras que la unión del Zn está coordinado por tres residuos de histidina y uno de ácido aspártico (His-63, His-71, His-80 y Asp-83), así un residuo de histidina simultáneamente interactúa con un Cu y un Zn, formando puentes de histidina la cual es única para SOD-CuZn, cambios en la unión del Cu o Zn afectan intensamente la función normal del SOD^[14,15,23,24] (Figura 1).

La SOD-CuZn presenta 5 posibles reacciones:

1. El SOD-CuZn convierte el anión superóxido a peróxido de hidrógeno y este es convertido a agua por la catalasa y glutatión peroxidasa, el anión su-

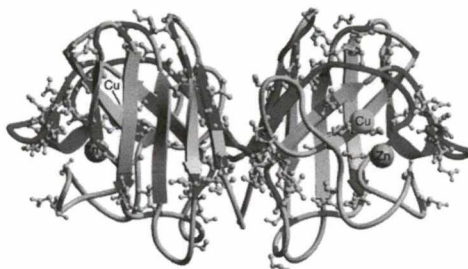


Figura 1. Estructura del SODCuZn

peróxido se combina no catalíticamente con ácido nítrico para formar peroxinitrito por interacción con metales reducidos, tales como Fe^{2+} o Cu^{+} , peróxido de hidrógeno y peroxinitrito pueden formar radicales hidroxilo y otras especies de oxígeno reactivos^[24,26].

2. El SOD-CuZn las reacciones putativas de mutantes, pueden asumir que alteran la estabilidad conformacional de la SOD, partiendo que las mutaciones asociadas a ELAF pueden tener afinidad disminuida del SOD al Cu y Zn, o los aniones nitronium pueden ser formados rápidamente por la reacción de peroxinitrito con SODCuZn mutante que SODCuZn nativo acelerando la transferencia de grupos nitratos a tiroxina^[14,24].
3. La SODCuZn mutante puede permitir la reducción más rápida de Cu^{2+} , esto puede incrementar la capacidad de SODCuZn para reducir sustratos

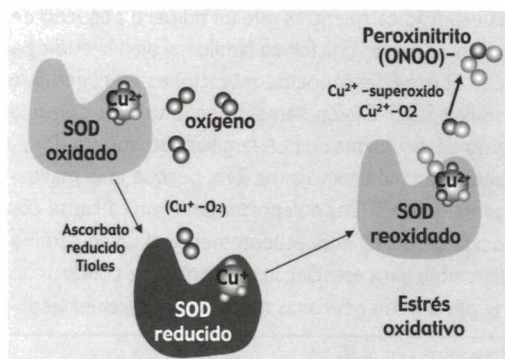
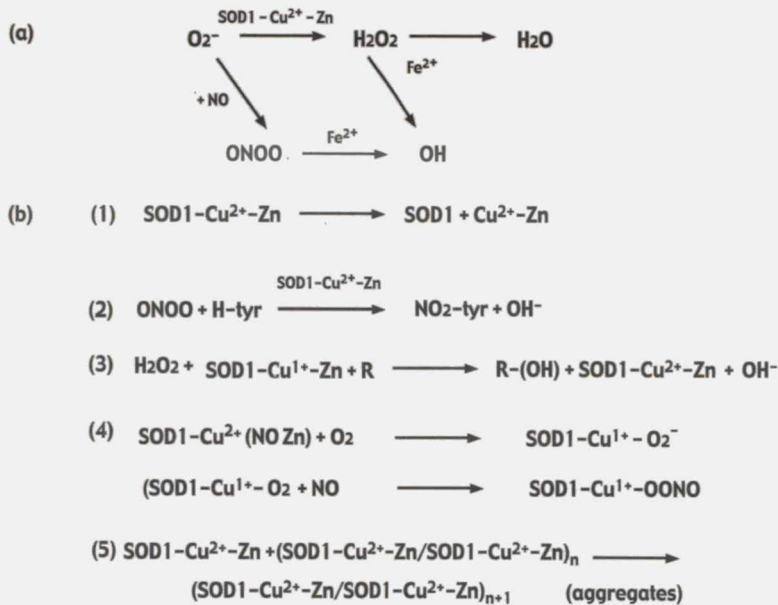


Figura 2. Peroxinitrito-óxido nítrico



parecidos al peróxido de hidrógeno y activar un peroxidasa^[14,24,27,28]

4. En ausencia de Zn el oxígeno puede reducir el Cu²⁺ en el SODCuZn para producir anión de superóxido dentro del sitio activo y este puede potencialmente interactuar con óxido nítrico para formar peroxinitrito.^[14,24,30,32]
5. El SODCuZn mutante puede tener la capacidad de agregarse así misma o con SODCuZn nativa produciendo conglomerados aberrantes.^[24,30,32] (Figura 3).

MUTACIONES DEL SOD

En 1993, existían 13 mutaciones para el gen que codifica SODCuZn en 2 a 3% de pacientes con ELA, actualmente existen más de 90 mutaciones diferentes, y la gran mayoría de estas mutaciones son mutaciones puntuales, aunque puede existir delecciones e inserciones pero estas son pocas y si ocurren afectan principalmente la región terminal-C^[1-3,7,11,13,14].

Actualmente existen varios mecanismos para el desarrollo del ELA a partir de la enzima SODCuZn.

TEORÍA DEL ESTRÉS OXIDATIVO

Parte del hecho que las motoneuronas mantienen una alta tasa metabólica y son susceptibles al estrés oxidativo, es conocido que oxígeno molecular es un fuerte oxidante y puede robar electrones de ciertas moléculas biológicas y formar el ion superóxido, sin embargo el superóxido es detoxificado y mantenido en concentraciones de rangos estrechos del nivel femtomolar, las mutaciones del SODCuZn en pacientes con ELA son autosómicas dominantes, la cual sugiere que ellos ganan una función tóxica, más que una simple disminución de la capacidad de captura del ion superóxido. La fuerte evidencia que las mutaciones del gen SOD1 causan ELA es derivado de experimentos de ratones transgénicos que sobreexpresaron mutaciones específicas par ELA, desarrollando parálisis progresiva causado por la muerte de motoneuronas. Porque la supresión del gen que codifica la SOD1 en los ratones no produce enfermedad de motoneurona, por lo que la toxicidad no puede se causada solo por la pérdida de la capacidad para capturar el ion superóxido^[3-5,8,14,22,23].



TEORÍA ÓXIDO NÍTRICO- PEROXINITRITO

Motoneuronas aisladas de medula espinal de embrión de rata desarrollo el fenotipo de un motoneurona madura sobre un periodo de una semana, si los factores tróficos fueran retirados en un punto, las motoneuronas van a la apoptosis.

La muerte celular requiere la producción simultánea de óxido nítrico y superóxido, implicando al peroxinitrito como un intermediario temprano para activar la apoptosis en motoneuronas privadas de factores tróficos, antes que las neuronas se sometan a la apoptosis ellos inducen al óxido nítrico sintetasa y se vuelven inmunorreactivos para nitrotirosina, un marcador de peroxinitrito, por eso prevenir la síntesis de óxido nítrico previene la apoptosis (Figura 2).

Hay un considerable escepticismo acerca del papel del óxido nítrico y peroxinitrito en ELA, una objeción mayor es la falla del de la supresión del óxido nítrico sintetasa neural debido que provee una protección contra ELA o SOD1 mutantes en ratones, sin embargo la depravación enzimático es incompleta

Una segunda línea de evidencia que soporta el papel del ON (óxido nítrico) y peroxinitrito en ELA, es el encuentro de múltiples laboratorios que hay una nitrotirosina incrementada en motoneuronas inferiores en ratones transgénicos y en motoneuronas superior e inferior en ELA humano, el encuentro de neurofilamentos nitrados de pacientes con ELA, pero con niveles similares de nitración son observados en neurofilamentos aislados de medula espinal de sujetos controles, porque las motoneuronas constituye únicamente un atracción minúscula de medula espinal, contribuyendo menos de 1% del total de proteínas.

Las SOD deficiente de Zn puede generar suficiente peroxinitrito para activar la apoptosis pero otros mecanismos neuroprotectivos resistirían las pérdidas de estas neuronas, sin embargo la generación continuada de concentraciones subletales de peroxinitrito tiene otras acciones que pueden amplificar la injuria hasta que el umbral de la apoptosis es sobrepasado, así las proteínas estructurales que forman neurofilamentos son particularmente susceptibles a la nitración de tiroxina por peroxinitrito, porque en sus grandes y largos axones las motoneuronas contienen cantidades enormes de neurofilamentos, cuando se despoli-

merizan, varia tiroxinas son acuñadas en las subunidades de neurofilamentos son vulnerables a la nitración. Las subunidades ligeras de los neurofilamentos de la médula espinal de pacientes con ELA son más intensamente nitrados que los neurofilamentos polimerizados, una pequeña fracción de subunidades nitradas pueden intervenir en la polimerización de neurofilamentos no nitrados y pueden contribuir a la formación de conglomerados aberrantes de neurofilamentos, que se encuentran en el soma y la parte proximal del axón en motoneuronas degeneradas de la ELA, al parecer el peroxinitrito daña las proteínas estructurales y parece que juega un papel importante en la enfermedad de Parkinson, porque el peroxinitrito induce la agregación de alfa-sinucleína in vitro y la alfa-sinucleína nitrada es encontrada en el núcleo de los cuerpos de Lewy [4,9,14,20,30,31,32].

TEORÍA DE AGREGACIÓN DE PROTEÍNAS

La neurotoxicidad es independiente del estrés oxidativo y la ELA es ocasionada por la agregación de proteínas, así como la progresión de la enfermedad en ratones transgénicos es independiente de la presencia de SOD1, sin embargo la presencia de agregados de la proteína SOD per sé no ha demostrado ser tóxico, la apo-SOD1 que es deficiente de metal no es tóxico para las motoneuronas aún si ellos tengan un tendencia marcada a la agregación.

El nivel de expresión SOD A4V en ratones es similar que la SOD G93A mutante en humanos (glicina por valina en posición 93) y produce proteínas agregados en motoneuronas sin muerte neuronal. La agregación de neurofilamentos y otras proteínas son puntos clave de la ELA, pero la agregación de la proteína SOD per sé puede no ser la causa primaria de toxicidad [7,14,30-33].

TEORÍA SOD DEFICIENTE DE ZN

La pérdida de Zn altera profundamente las propiedades redox de SOD y hace a la SOD tóxica para las motoneuronas, ya que la deficiencia de Zn puede capturar electrones de oxidantes celulares y transferirlos al oxígeno para producir ion peróxido.

La producción lenta de superóxido por SOD deficiente Zn no es tóxica por sí misma porque permanece SOD1 presente en la célula y puede capturar el ión superóxido, sin embargo el óxido nítrico reacciona rápidamente con ion superóxido y produce peroxinitrito que puede competir efectivamente con SOD por ion superóxido. El



NEUROFILAMENTOS-ELA

Uno de los puntos clave de la patología ELA humana es la presencia de inclusiones neuronales que contienen neurofilamentos; estudiando ratones transgénicos se determinó tres tipos de neurofilamentos (NF):

- Neurofilamento pesado: NF-H
- Neurofilamento intermedio: NF-I
- Neurofilamento ligero: NF-L

Meier y colaboradores, encontraron que los ratones expresan el gen para formar el NF-H humano y generar enfermedad de neurona motora con acumulaciones de NF que mimifica a los encontrados en humanos.

Hasta la fecha ha sido incierta la posible asociación entre ELA humano esporádico y delecciones en el gen para NF-H, sin embargo concluyen que las delecciones par NF-H pueden ser el evento primario en ELA.

Hay evidencia que anomalías de NF en ELA humano y su acumulación son frecuentemente detectados en neuronas motoras de ELA esporádica y familiar, sin embargo es desconocido el mecanismo por el cual las acumulaciones de NF son formados y tampoco si ellos contribuyen a la enfermedad. Con el descubrimiento de mutaciones en los genes que codifican NF-H de un número pequeño de pacientes con ELA reveló evidencia que los NF están implicados en ELA^[14,22,28,30,32].

CONCLUSIONES

- La esclerosis lateral amiotrófica es un trastorno neurodegenerativo, progresivo e irreversible de las motoneuronas de la corteza cerebral, tronco encefálico y médula espinal
- SODCuZn tiene un papel preponderante en la esclerosis lateral amiotrófica familiar, como consecuencia de sus diferentes mutaciones en su gen codificante; además como única causa probada de ELA y que podría tener el mismo papel en la esclerosis lateral amiotrófica esporádica.
- La hipótesis de que la SODCuZn deficiente de Zn proporciona en la actualidad una hipótesis racional de la muerte progresiva de motoneuronas en ELA y por lo tanto el SODCuZn nativo pero en estados deficientes de Zn podría participar en la patogénesis de ELA esporádica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mase G, Ros S, Gemma A, Bonfigli L, et al. ALS with variable phenotypes in a six-generation family caused by leu144phe mutation in the SOD1 gene. *J Neurol Sci* 2001;191:11-8.
2. Gellera C, Castellotti B, Criggio M, Silani V, Morandi L, et al. Superoxide dismutase gene mutations in Italian patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis: identification of three novel missense mutations. *Neuromusc Disord* 2001;11:404-10.
3. Morrison BM, Morrison JH. Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in superoxide dismutase: a putative mechanism of degeneration. *Brain Res Rev* 1999;29:121-35.
4. Gertjan J.M, den Hartog, Guido R.M.M, Haenen, Erik Veget, Wim van der Vijgh JF, Bast A. Superoxide dismutase: the balance between prevention and induction of oxidative damage. *Chem Biol Interact* 2003;145:33-9.
5. Matés JM, Pérez-Gómez C, Núñez De Castro I. Review: Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999;32:595-603.
6. Eisen A, Swash M. Review: Clinical neurophysiology of ALS. *Clin Neurophysiol* 2001;112:2190-201.
7. Brown RH. Amyotrophic lateral sclerosis: lessons from mouse and human genetics. *Clin Neurosci Res* 2001;1:84-90.
8. Raha S, McEachern GE, Tomoko A, et al. Superoxides from mitochondrial complex III: the role of manganese superoxide dismutase. *Free Radical Biol Med* 2000;29:170-80.
9. Fiszman ML, Borodinsky LN, Ricart KC, Sanz OP, Sica REP. Cu/Zn superoxide dismutase activity at different ages in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;162:34-7.
10. Rowland LP. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1998;160:S6-S24.
11. Gurney ME. The use of transgenic mouse models of amyotrophic lateral sclerosis in preclinical drug studies. *J Neurol Sci* 1997;152:S67-S73.
12. Lynch M, Kuramitsu H. Review: Expression and role of superoxide dismutases in pathogenic bacteria. *Microb Infect* 2000;2:245-55.
13. Jonsson PA, Backstrand A, Andersen PM, Jacobsson J, Parton M, Shaw C, Swingle R, et al. Cu,Zn-Superoxide Dismutase in D90A Heterozygotes from Recessive and Dominant ALS Pedigrees. *Neurobiol Dis* 2002;10:327-33.
14. Beckman JS, Estévez AG, Crow JP, Barbieto L. Superoxide dismutase and the death of motoneurons in ALS. *Trends in Neurosci* 2001;24:S15-S20.
15. Lo TP, Koike CK, Halliwell RA, Getzoff D, Tainer JA. Structures of Cu,Zn superoxide dismutase mutants implicated in amyotrophic lateral sclerosis. The Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA.
16. Khare S, Ding F, Dokholyan NV. Folding of Cu,Zn superoxide dismutase and Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis. University of North Carolina at Chapel Hill, NC 27599, USA.
17. Martínez Cayuela. Toxicidad de Xenobióticos mediada por radicales libres de oxígeno. Universidad de Granada, Granada 18071, España.
18. Hand CK, Khoris J, Salachas F, Gros-Louis F, et al. A novel locus for familial amyotrophic lateral sclerosis, chromosome on 18q. *Am J Hum Genet* 2002;70(1):251-6.
19. Orrell RW, Habgood JJ, Malaspina A, Mitchell J, et al. Clinical char-

- acteristics of SOD1 gene mutations in UK families with ALS. *J Neurol Sci* 1999; 169: 56-60.
20. Wong PC, et al. The genetic and Molecular mechanisms of motor neuron disease. *Curr Op Neurobiol* 1998; 8:791-9.
21. Elliott JL. Zinc and copper in in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiat* 2001; 25:1169-85.
22. Brown RH Jr. Superoxide dismutase in familial amyotrophic lateral sclerosis models for gain of function. *Curr Op Neurol* 1995; 5:841-6.
23. Gardner R, Salvador A, Moradas-Ferreira P. Why does SOD overexpression sometimes enhance, sometimes decrease, hydrogen peroxide production? A minimalist explication. *Free Rad Biol Med* 2002; 52:1351-57.
24. Brown RH. Amyotrophic lateral sclerosis: lessons from mouse and human genetics. *Clin Neurosci Res* 2001; 1: 84-90.
25. Robertson J, Kriz J, Dang-Nguyen M, Julie JP. Pathways to motor neuron degeneration in transgenic mouse models. *Biochimie* 2002; 84:1151-60.
26. Hoon-Kang J, Sik-Eum W. Enhanced oxidative damage by the familial amyotrophic lateral sclerosis associated-Cu,Zn-superoxide dismutase mutants. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)* 2000; 1524:162-70.
27. Rowlar LP. Review article: Six important themes in amyotrophic lateral sclerosis research. *J Neurol Sci* 2000; 180:2-6.
28. Julie JP, Beaulieu JM. Cytoskeletal abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis: beneficial or detrimental effects? *J Neurol Sci* 2000; 180:7-14.
29. Sasaki S, Iwata M. Immunocytochemical and ultrastructural study of the motor cortex in patients with lower motor neuron disease. *Neurosci* 2000; 281:45-8.
30. Torreilles F, Salman-Tabcheh S, Guérin MC, Torreilles J. Full-length Review: Neurodegenerative disorder: the role of peroxynitrite. *Brain Res Rev* 1999; 30:153-63.
31. Honig LS, Rosenberg RN. Apoptosis and neurologic disease. *Am J Med* 2000; 108: 317-30.
32. Julien JP. Review: Neurofilament functions in Health and disease. *Curr Op Neurobiol* 1999; 9:554-60.
33. Brooks BR. Diagnostic dilemmas in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1999; 165 (Supplement 1): S1-S9.
34. Pongratz D. The diagnostic process in ALS. *J Neurol Sci* 1999; 165: S10-S13.

PAPEL DE LOS RECEPTORES ALOSTÉRICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

DR. LUCIO RODRÍGUEZ MELO

INTRODUCCIÓN

La demencia es un síndrome debido a una enfermedad cerebral, generalmente de naturaleza crónica o progresiva, en la que hay déficit de múltiples funciones corticales superiores^[1]. Entre ellas la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio. El déficit cognoscitivo es el más importante y ocasionalmente es precedido, de un deterioro en el control emocional, del comportamiento social o de la motivación.^[2]

El síndrome demencial se presenta en la enfermedad de Alzheimer, en la enfermedad cerebrovascular y en otras condiciones que afectan al cerebro de forma primaria o secundaria^[3]. La demencia produce un deterioro intelectual apreciable que repercute en la actividad cotidiana del enfermo. Este deterioro depende mucho de los factores socioculturales.^[4]

DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

La demencia tipo Alzheimer se debe a un proceso degenerativo por una importante pérdida de células prosencefálicas basales, de la corteza cerebral y otras áreas del cerebro. Las neuronas con mecanismos de transmisión de acetilcolina y sus células diana están afectadas. El cerebro presenta atrofia pronunciada, con surcos anchos y ventrículos dilatados^[5,6]. La pérdida de la memoria es el síntoma inicial más importante. Se inicia por lo general entre la sexta y séptima década de vida. En la fisiopatología y patogenia de la enfermedad de Alzheimer se han implicado diversas alteraciones

histopatológicas: marcada atrofia de la corteza cerebral, pérdida de neuronas corticales y subcorticales, formación de placas seniles por acumulación de la proteína betaamiloide, con degeneración neurítica y ovillos neurofibrilares compuestos de pares de filamentos helicoidales y de la proteína hiperfosforilada. La pérdida cognitiva es proporcional al número de estas formaciones particularmente visibles en el hipocampo y corteza. Clínicamente hay un marcado deterioro de la memoria y el razonamiento abstracto pero con la visión y el movimiento conservados. Existe por consiguiente pérdida progresiva de su autonomía, constituyéndose en un problema de dimensiones sociales, sanitarias y económicas.^[5-9]

FACTORES DE RIESGO

- Edad: 74 a 85 años (30%).
- Historia familiar, según el grado más cercano.
- Factor cromosómico. Genes precursores.
- Nivel educativo, mayor en el analfabeto.
- Sexo más frecuente: femenino.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico de la enfermedad de Alzheimer es muy variado y heterogéneo tanto en su forma de inicio, manifestaciones clínicas, o curso evolutivo. Sin embargo, la mayoría de casos, corresponden a un patrón de evolución típico con pérdida de la memoria, a la cual se agrega deterioro cognitivo en otras esferas, en el curso de varios años. Entre los síndromes clínicos de ésta enfermedad tenemos, uno integrado por trastornos de conducta y comportamiento (a veces acompañado de cuadro psicótico) asociados a una pérdida de me-

moria menos relevante, y otro síndrome integrado por formas neuropsicológicas "focales" en las que el deterioro psíquico comienza por trastornos del lenguaje aislados (afasia progresiva) o solo por alteraciones visuoespaciales y apraxia. Estas formas evolucionan por un tiempo hasta que después el trastorno se generaliza en un deterioro cognitivo global.^[10,11]

TRASTORNOS IMPORTANTES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Fundamentalmente en la memoria a corto plazo, desorientación temporoespacial, alteración en la concentración, dificultad para encontrar la palabra adecuada (anomia) y fatiga mental progresiva^[12]. Se asocian problemas en el trabajo y tareas cotidianas, observando que no es capaz de realizarlas con la rapidez y facilidad a las que estaba acostumbrado y ello le genera síntomas depresivos, ansiedad e irritabilidad.^[13]

TRASTORNOS NO COGNITIVOS

Comprenden delirios, alucinaciones, trastornos del humor, alteraciones sexuales, cambios en el apetito, en el sueño y desórdenes psicomotores. Las alucinaciones visuales aparecen en un 25 a 30 %.

EVOLUCIÓN CLÍNICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En el estadio intermedio de demencia moderada se evidencia el compromiso de todos los aspectos de la memoria verbal, visual, semántica y episódica. La memoria para hábitos motores o de procedimientos no se encuentra afectada si no hasta estadios más avanzados, cuando se observa aparición de apraxia, agnosia y afasia.^[14,15]

Se aprecia pérdida en la espontaneidad expresiva, restricción del vocabulario, fallas anómicas, perseveraciones; parafrasis semánticas y fonológicas, y jergafasias, semejando los signos de una afasia transcortical sensorial). Dada la creciente dificultad para la correcta expresión semántica y sintáctica de sus ideas, el paciente reemplaza su lenguaje habitual por frases agramaticales estereotipadas o exclamaciones. El juicio, pensamiento abstracto y cálculo matemático se hallan comprometidos. El cuadro cognitivo se acompaña tardíamente con signos de disfunción extrapiramidal (rígido acinético), trastornos de la mar-

cha y en un 5 a 10% crisis epilépticas o mioclonías. La apatía con variantes emocionales reemplaza al cuadro depresivo ansioso. Tiene dificultad para reconocer a la persona que lo asiste e incluso a su propia imagen en el espejo.^[16]

DEPRESION EN LA EA

Los estudios sobre su prevalencia son controvertidos. En promedio, se considera que un 40-50% de pacientes presenta un cuadro depresivo, que puede manifestarse tanto como una distimia como una depresión mayor.

Los trastornos psicomotores —hiperactividad motora, desasosiego, vagabundeo (*wandering, pacing*), agitación— son independientes del nivel de deterioro del enfermo, excepto el vagabundeo y la agitación.^[8,12,17,18]

SIGNOS NEUROLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

A pesar de que la EA es típicamente considerada una enfermedad con signos cognitivos alterados, un examen neurológico detallado puede determinar alteraciones que son más frecuentes en la EA que en la edad avanzada, por ejemplo, liberación de signos frontales, trastornos olfatorios, agrafestesia, alteraciones en la marcha, temblor, signos extrapiramidales, alteraciones cerebelosas, mioclonías multifocales, y convulsiones. Cuando las alteraciones indicadas aparecen en los estadios iniciales predicen una evolución clínica más severa. Las mioclonías focales y las crisis convulsivas se observan tardíamente en el 10% de casos esporádicos, pero son más frecuentes y precoces en las formas familiares.^[19,20]

EVOLUCIÓN CLÍNICA FINAL

Se aprecia un adelgazamiento progresivo a pesar de un apetito voraz. En el estadio terminal de demencia severa todas las funciones intelectuales están afectadas. Los trastornos del lenguaje se hacen más severos, aparece palilalia, ecolalia, emisión de sonidos raros o mutismo. La progresiva espasticidad los signos de disfunción rígido acinética, incontinencia esfinteriana y la ausencia de comunicación verbal con el medio confinan al paciente al aislamiento y la total dependencia. Sobreviene así la muerte desencadenada por patología infecciosa concurrente más las manifestaciones psíquicas como delirio, depresión, alucinaciones hasta agresividad.^[21]

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Ante todo este cuadro de la EA constituye un problema de grandes dimensiones sociales, sanitarias y económicas por ser un cuadro crónico de instauración insidiosa. El paciente pierde progresivamente su autonomía y requiere cuidados y atenciones especiales. De ahí la imperiosa necesidad de encontrar tratamiento.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y DEFICIT COLINÉRGICO

La pérdida neuronal en cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer afecta particularmente a las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert, disminuyendo los niveles de colinoacetil transferasa, de acetilcolinesterasa y del receptor nicotínico para la acetilcolina. La reducción de receptores nicotínico funcionales guarda relación con los síntomas neurológicos.^[22]

La acetilcolina es el neurotransmisor que se forma en las neuronas colinérgicas, a partir de dos precursores, colina y acetilcoenzima A.

La colina se obtiene a partir de la alimentación y fuentes intraneuronales y la acetilCoA a partir de la glucosa en las mitocondrias de la neurona. Estos dos substratos actúan con la enzima de síntesis: colinoacetiltransferasa, dando la acetilcolina, la cual es destruida por:

- Enzima acetilcolinesterasa (AcChE).
- Enzima butirilcolinesterasa (BuChE).

Ambas enzimas tienen distribuciones titulares y patrones de substrato diferentes y sus inhibiciones farmacológicas producen efectos clínicos diferentes.

La acetilcolinesterasa se halla en niveles elevados en las células cerebrales que la reciben y la butirilcolinesterasa en las células gliales del sistema nervioso. Las acciones de la acetilcolina también pueden concluir mediante un transportador de acetilcolina presináptico. La colina producto de la descomposición puede ser transportada nuevamente al terminal nervioso colinérgico y ser reciclada mediante la síntesis de acetilcolina. Existen numerosos receptores de acetilcolina, los más importantes son los receptores colinérgicos: nicotínicos y muscarínicos.^[23]

La presencia de los receptores nicotínicos en el cerebro se acepta desde hace aproximadamente 20 años.

Hoy se reconoce su implicancia en funciones tales como atención, aprendizaje, y memoria en las enfermedades de Alzheimer, Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy, y epilepsia. Actualmente se busca un agonista nicotínico ideal para tratar la Enfermedad de Alzheimer, siendo necesario

un fármaco selectivo para el receptor nicotínico.^[24,25]

MODULACIÓN ALOSTÉRICA EN EL RECEPTOR NICOTÍNICO

La conversación entre un fármaco y su receptor no siempre se apoya en tonos blancos (agonismo) o en negros (antagonismo). Los matices grises son cada vez más frecuentes y en el campo de la farmacología de los receptores nicotínicos, aunque joven, ya a surgido uno, que se ha dado a llamar modulación alostérica por coagonista (Fig. 1). Un coagonista no es capaz de activar por sí mismo al receptor pero sí se une a él, aunque en un lugar distinto al de la acetilcolina, de allí el apellido alostérico. Dicha unión produce una modificación conformacional que provoca una hipersensibilidad del receptor nicotínico neuronal a su neurotransmisor natural acetilcolina. Este efecto lo producen fármacos tales como la fisostigmina o eserina y la galantamina. Hoy por hoy son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (tacrina, donepecilo y rivastigmina) los únicos fármacos que mejoran la cognición en pacientes con enfermedad de Alzheimer en los estadios leves y moderados. Por ello la galantamina ya se ha introducido en la práctica clínica en el tratamiento sintomático de la Enfermedad de Alzheimer.

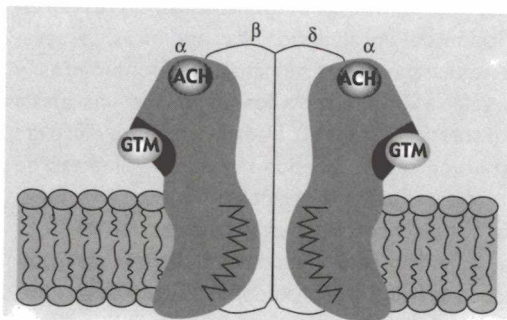


Figura 1. Modulación alostérica del receptor nicotínico

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA GALANTAMINA

La galantamina se une al receptor nicotínico, en un lugar distinto de la acetilcolina ello ocasiona una modificación del receptor, de tal forma que cuando la acetilcolina se libera en la sinapsis colinérgica y se une a un receptor galantamizado sensibilizado, el receptor responde mejor para transmitir la señal que le indica el neurotransmisor. En neuronas del hipocampo se observó que en concentraciones muy bajas, que no inhiban la acetilcolinesterasa, la galantamina incrementa el tamaño de la corriente de entrada generada por la aplicación de acetilcolina. La modulación alostérica del receptor nicotínico tiene una traducción directa con la mejoría de la neurotransmisión y eficacia sináptica.^[26]

La galantamina sensibiliza al receptor nicotínico, produciendo mejor respuesta del receptor para la acetilcolina. Por todo ello mejora la cognición en pacientes con Enfermedad de Alzheimer; incrementando el tamaño de la corriente de entrada generada por la aplicación de acetilcolina.

EFICACIA CLÍNICA DE LA GALANTAMINA

El mecanismo de acción consiste en el incremento de la función colinérgica por medio de la modulación de los receptores nicotínicos, y a través de la inhibición de la enzima llamada colinesterasa.

Posee efectos positivos sobre las cuatro áreas claves de la enfermedad de Alzheimer; manteniendo la función cognitiva y funcionamiento diario a largo plazo, reduciendo la cantidad de tiempo requerido para asistir al paciente en su actividad diaria.

Su eficacia ha sido aprobada en un gran número de pacientes. Existen grandes estudios internacionales, en los cuales se han descrito los efectos beneficiosos utilizando escalas universalmente aceptadas. Se caracteriza por tener muy buena tolerancia, baja incidencia de efectos adversos leves transitorios, no perturbación del sueño, sin interacciones medicamentosas progresivas.

La galantamina mejora la neurotransmisión colinérgica por un doble efecto (Figura 2).

Indirecto: mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa, y directo uniéndose alostéricamente al receptor nicotínico.

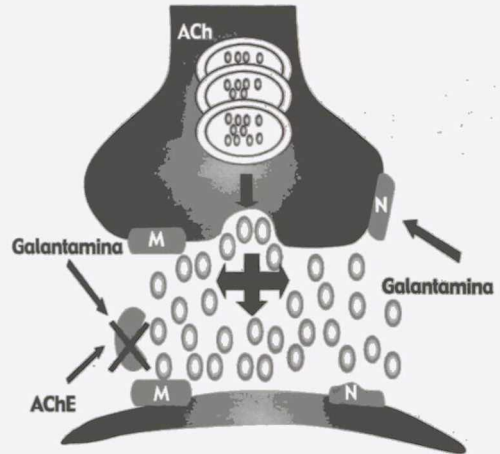


Figura 2. Mecanismos de acción de la galantamina

El receptor más interesante en la EA podría ser el subtipo alfa 7 presináptico ya que este sector es muy permeable al catión Calcio, cuya discreta elevación citosólica posee un claro efecto neurotrófico. Este efecto mejoraría el circuito y las conexiones interneuronales: sustrato anatómico de la memoria.^[27]

La galantamina además mejora la liberación de neurotransmisores importantes para la memoria, la conducta y las emociones. Quizás uno de los efectos clínicos más llamativos de la galantamina sea su capacidad para mejorar más rápidamente la cognición. Ello podría deberse a su efecto alostérico sobre los receptores alfa 7 (ó también, sobre los receptores alfa 4 y beta 2) mejorando la neurotransmisión glutamatérgica hipocámpal y la formación de memoria.

Se describe efectos neuroprotectores a la galantamina similares a los de la nicotina por su acción en los receptores nicotínico alfa 7.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blass JP, Li-Wen K, Wisniewski HM. Pathology of Alzheimer's Disease. The Psychiatric Clinics of North America, 14(2):397-420, 1991.
2. Borchelt DR. Metabolism of presenilin 1: influence of presenilin 1 on amyloid precursor protein processing. Neurobiol-Aging. 19(suppl 1): 15-8, 1998.
3. Evans DA, Funkstein H, Albert MS, et al. Prevalence of Alzheimer's Disease in a community population of older persons. JAMA, 262:2551-2556, 1989.



4. Fratiglioni L, Grunt M, Forsell Y, et al. Prevalence of AD and other Dementias in an elderly population: Relationship with age, sex, and education. *Neurology* 41:1886-92, 1991.
5. Freychting M, Pedersen NL, Svedberg P, Flodeurs B, Gatz M. Dementia and occupational exposure to magnetic fields. *Scand-J Work-Environ-Health* 24(1):46-53, 1998.
6. Gorelick PB, Hier DB, Mangone CA, et al. Status of aluminium as a risk factor for dialysis encephalopathy and Alzheimer's Disease. *Int J of Art Organs* 14(2):70-73, 1991.
7. Hayashi Y, Fukatsu R, Suzuki K, et al. Evidence for presenilin I involvement in amyloid angiopathy in the Alzheimer-Disease affected brain. *Brain Res*, 13; 789(2):307-314, 1998.
8. Henderson AS. Epidemiology of dementia disorders. *Adv Neurol* 51:15-25, 1990.
9. Hock C, Drasch G, Golombowski S, et al. Increased blood mercury levels in patients with Alzheimer's Disease. *J Neural Transm*. 105(1): 59-68, 1998.
10. Hof PR, Archin N, Osmand AP, et al. Posterior cortical atrophy in AD: analysis of a new case and re-evaluation of an historical report. *Acta Neuropathol*, 86:215-223, 1993.
11. Hof PR, Morrison JH. The cellular basis of cortical disconnection in AD and related dementig conditions. In *Alzheimer's Disease*. Eds. Terry RD, Katzman R, Bick KL. New York Publ Raven Press. pp 197-229.
12. Hoffman A, Schulte W, Tanja TA, et al. History of dementia and Parkinson's disease in 1st relatives of patients with AD. *Neurology* 39:1589-1592, 1989.
13. Hyman BT, Damasio AR, Van Hoesen GW et al. Alzheimer's Disease: cell specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 225: 1168-1170, 1984.
14. Imahori K, Hoshi M, Ishiguro K, et al. Possible role of tau protein kinases in pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol-Aging* 19(suppl 1): 93-98, 1998.
15. Koo EH, Price DL. The Neurobiology of dementia. In: *Dementia*. Whitehouse P (ed). FA Davis Publish. pp:55-72, 1993.
16. Kuljis RO. Patología corticocerebral modular en la enfermedad de Alzheimer. En: *Demencia Enfoque Multidisciplinario*. Mangone CA, Allegri RF, Arizaga RL, Ollari JA. Eds. Public Sagitario, pp 143-156, 1997.
17. Larner AJ. The cerebellum in Alzheimer's Disease. *Dement-Geriatr-Cogn-Disord* 8(4): 203-209, 1997.
18. Mangone CA, Sanguinetti R. Enfermedad de Alzheimer. En: *Demencia Enfoque Multidisciplinario*. Mangone CA, Allegri RF, Arizaga RL, Ollari JA. Eds. Public Sagitario pp 119-131, 1997.
19. Mangone CA. Demencias Corticales. En: *Neurología en el anciano*. Micheli F, Fernandez Pardo M Eds. Public Editorial Panamericana pp 17-38, 1996.
20. Morelli L, Castaño E. Avances bioquímicos y genéticos en enfermedad de Alzheimer. En: *Demencia: Enfoque multidisciplinario*. Mangone CA, Allegri RF, Arizaga RL, Ollari JA Eds. Public Sagitario pp 271-281, 1997.
21. Mortimer JA, van Duijn CM, Chandra V, et al. Head trauma as a risk factor for AD: a collaborative re-analysis of case control studies. *Int J Epidemiol* 20 (suppl 2) 28-35, 1991.
22. Rossner S. Cholinergic immunolesions by 192IgG-saporin useful tool to simulate pathogenic aspects of AD. *Int J rev Neurisci*. 15(7):835-850, 1997.
23. Saunders AM, Schmeider K, Breitner JC et al. Apolipoprotein E epsilon 4 allele distributivly in late onset AD and in other amyloid-forming diseases. *Lancet* 342(8873): 710-711, 1993.
24. Shankar SK. Pathobiology of Alzheimer's Disease: A morphologist's review. *Current Scien* 63(8): 430-439, 1992.
25. Solomon GS, Petrie WM, Hart JR, et al. Olfactory dysfunction discriminates AD from major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 10(1): 64-67, 1998.
26. Consensus report of the working group on "Molecular and biochemical markers of AD" The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiol-Aging* 19(2): 109-116, 1998.
27. Thome J, Baumer A, Kornhuber J, et al. Alpha-1-antichymotrypsin bi-allele polymorphism, apolipoprotein E triallele polymorphism and genetic risk of AD. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 10(2-3):207-212, 1995.

INJURIA NEURONAL EN MENINGITIS BACTERIANA: MECANISMOS E IMPLICANCIAS TERAPÉUTICAS

DR. GUSTAVO APARCANA VENTURA

En MB, las secuelas neurológicas a largo plazo y la muerte se deben a varios factores: 1) La respuesta inflamatoria sistémica del huésped que lleva a una extravasación de leucocitos al espacio subaracnoideo, vasculitis, edema cerebral e isquemia secundaria; 2) estimulación de la microglia del SNC por compuestos bacterianos; y 3) posible toxicidad directa de los compuestos bacterianos sobre las neuronas.

La lesión neuronal es mediada por la liberación de intermediarios oxígeno reactivos, proteasas, citoquinas y aminoácidos excitatorios y es ejecutada por la activación de factores de transcripción, caspasas y otras proteasas. En la meningitis experimental, la dexametasona como adyuvante al tratamiento antibiótico, conduce a una agravación del daño neuronal en la formación hipocámpica, sugiriendo que los corticoides podrían no ser la terapia adyuvante ideal. Varias propuestas que interfieren selectivamente con los mecanismos de daño neuronal son efectivas en modelos animales, incluyendo el uso de antibióticos no bacteriolíticos, inhibidores de la síntesis de proteína, antioxidantes e inhibidores de los factores de transcripción, metaloproteinasas de la matriz y caspasas.

La MB se asocia aún con una alta mortalidad e incidencia de secuelas neurológicas, incluyendo daño cognitivo en por lo menos 1/3 de los sobrevivientes. Aproximadamente 600 000 casos de meningitis ocurren cada año en el mundo, con 180 000 muertes y 75 000 casos de daño auditivo severo. En los últimos 40 años, la mortalidad de la MB adquirida en la comunidad ha permanecido invariable (5 a 10% en niños y 25% en adultos),

a pesar de la mejoría de las técnicas diagnósticas. La introducción de nuevos antibióticos, terapias adyuvantes y el progreso en cuidados intensivos.

De las diversas propuestas terapéuticas adyuvantes efectivas en animales de experimentación, sólo la dexametasona ha sido usada ampliamente en la práctica clínica. Cuando se administra antes de la primera dosis del antibiótico, reduce el daño auditivo y las secuelas neurológicas en general. En niños con meningitis por *Haemophilus influenzae* sorprendentemente la dexametasona agrava el daño neuronal en la formación hipocámpica en conejos con meningitis por *Streptococcus pneumoniae*. Se desconoce si la dexametasona incrementa también la lesión hipocámpica en meningitis experimental causada por bacterias gramnegativas. Esto podría tener mayores implicaciones para el uso clínico de dexametasona en meningitis humana.

INGRESO DE LA BACTERIA HACIA EL ESPACIO SUBARACNOIDEO

La mayoría de los organismos que causan la meningitis adquirida en la comunidad colonizan la mucosa de la nasofaringe (p.e. *Neisseria meningitidis*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*) y del tracto gastrointestinal (p.e. *Listeria monocytogenes*).

Los neumococos se unen a los receptores poliméricos de inmunoglobulinas para cruzar el epitelio nasofaríngeo. Los pili del meningococo se adhieren a los receptores CD46 y CD66 de las células mucosas no ciliadas de la nasofaringe y cruzan el epitelio a través de las vacuolas fagocíticas.

La bacteria ingresa al SNC vía hematogena o directa a partir de infecciones focales en la vecindad del SNC (Figura 1).

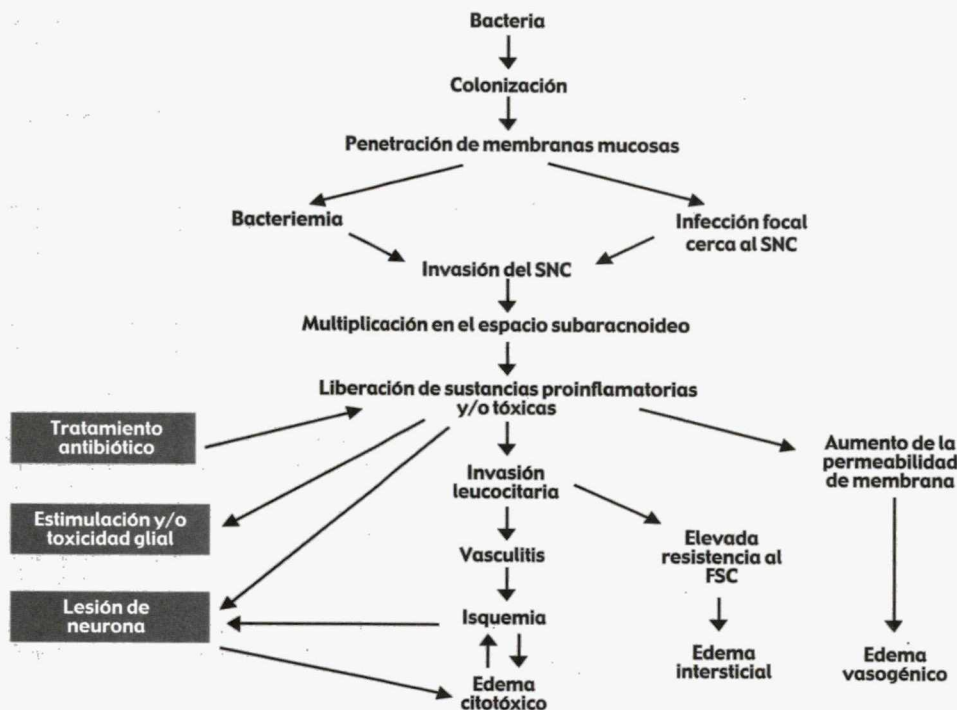


Figura 1. Cascada de eventos fisiopatológicos en MB. Después de la colonización las bacterias ingresan al SNC por diferentes mecanismos. Durante la bacteriemia la invasión del SNC ocurre probablemente vía el plexo coroideo, los senos venosos duros o después de la fagocitosis por monocitos que migran a lo largo de las vías normales. A partir de los focos infecciosos nasales, senos esfenoidales o etmoidales, oído medio o mastoides, la bacteria podría entrar al LCR por difusión continua a través de la lámina cribiforme, fisuras posteriores a las fracturas de cráneo o a lo largo de la anastomosis venosas que cruzan la base del cráneo. Después de la multiplicación en el espacio subaracnoideo y la liberación de sustancias inflamatorias y/o tóxicas, las bacterias estimulan directamente a los macrófagos y glías y ocasionan invasión leucocitaria aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, sangre – LCR y vasculitis. Aunque la densidad leucocitaria podría ser mayor, 10.000 ul-1, el LCR conserva un compartimiento con una defensa del huésped insuficiente.

La *Escherichia coli* ingresa a las células endoteliales del cerebro por interacción de las proteínas bacterianas (p.e proteína A de la membrana externa) con receptores endoteliales. Debido a la unión al receptor del factor activante de las plaquetas, el neumococo puede entrar y atravesar el endotelio de la microvasculatura cerebral por transcitosis dependiente de la presencia de la proteína A del neumococo unida a colina. En el LCR se multiplican y lisan espontáneamente las bacterias liberando compuestos proinflamatorios y tóxicos por autólisis y secreción. La comprensión de las interacciones entre la bacteria, células del flujo cerebral y barrera hematoencefálica permitirá el desarrollo de nuevas estrategias para prevenir la meningitis por bloqueo bacteriano de la adherencia al endotelio cerebral.

MIGRACIÓN DE LEUCOCITOS HACIA EL SNC

Los mecanismos de defensa del huésped en el espacio subaracnoideo son insuficientes para eliminar la bacteria encapsulada.

Fisiológicamente, las concentraciones de leucocitos, factores del complemento y anticuerpos en el LCR son bajas. Los leucocitos derivados de la sangre son atraídos hacia el espacio subaracnoideo por mediadores solubles producidos inicialmente por macrófagos menígeos, células ependimarias (que tapizan los ventrículos) y epitelio del plexo coroideo y más tarde también, por leucocitos migrados y microglías locales. La migración de los leucocitos a través del endotelio requiere la acción con-

tada de selectinas y otras moléculas de adhesión. La eliminación de la población circulante de monocitos y macrófagos causa una fuerte reducción de la entrada de granulocitos hacia el LCR, como lo hace la administración sistémica de anticuerpos contra IL-8. Debido a que los leucocitos que migran liberan una serie de compuestos capaces de dañar el tejido nervioso, y debido a que ello contribuye al vasoespasmo y vasculitis, la inhibición de la entrada de leucocitos hacia el LCR como un accesorio a la antibioticoterapia asociada ofrece promesas para disminuir el daño neuronal.

LESIÓN DEL TEJIDO NERVIOSO Y CONSECUENCIAS NEUROPSICOLÓGICAS EN EL HOMBRE Y MODELOS ANIMALES

En la meningitis, el daño neuronal es necrótico y apoptótico (Figuras 2 y 3)

El modo de muerte celular depende del área cerebral, de la edad del huésped y de la intensidad del estímulo nocivo, y podría consistir en apoptosis, necrosis o formas híbridas de ambas como se observan en la excitotoxicidad (Figura 4)

El daño neuronal apoptótico predomina en el gyrus dentado en los modelos de meningitis en conejo y rata infante, y está también presente en el 70% de casos humanos autopsiados. La necrosis de neuronas se ve principalmente en los sectores CA1 y CA4 del hipocampo y

neocórtex, pero también puede observarse en el gyrus dentado particularmente en ratones adultos y cuando el daño es severo. La necrosis neocortical focal resulta, probablemente, de vasculitis (Figuras 2 y 3)

Adicionalmente, el edema cerebral con herniación del tejido cerebral a través del tentorium o hacia el agujero magno, conduce a grandes lesiones necróticas secundarias, como causa principal de muerte (un tercio de casos fatales) y déficits neurológicos severos en meningitis.

Como consecuencia del daño, la atrofia hipocampal bilateral se observa frecuentemente en humanos sobrevivientes de meningitis. El daño hipocampal selectivo produce lesión diferente en el contexto aprendizaje y memoria comparado con el contexto memoria semántica libre. Esto corresponde a déficits del aprendizaje y memoria espaciales en roedores. Los cuales pueden ocurrir después de la destrucción selectiva del gyrus dentado solo. El ratón adulto y las ratas infantiles sobrevivientes de meningitis también desarrollaron déficits tardíos en el aprendizaje espacial. La elevada frecuencia del daño hipocampal debería ser considerada en el diseño de programas de rehabilitación para sobrevivientes de meningitis.

MECANISMOS DE INJURIA NEURONAL

El daño neuronal en la MB no es un evento monocausal (Figura 4). La contribución de cada mecanismo patogénico depende de la bacteria causal y podría variar entre individuos.

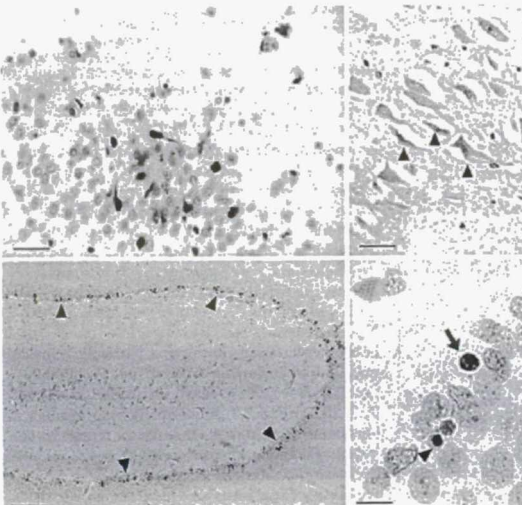


Figura 2.

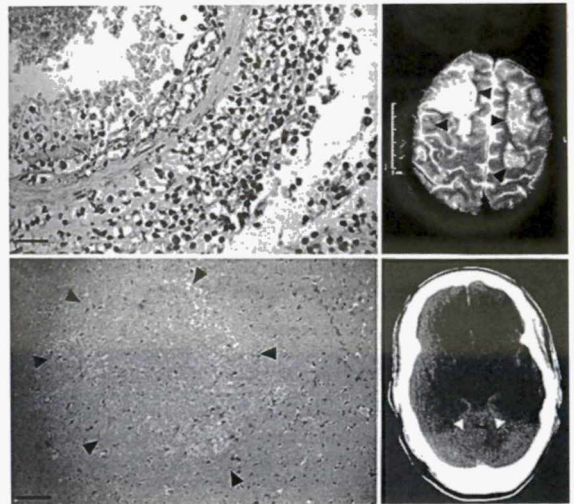


Figura 3.

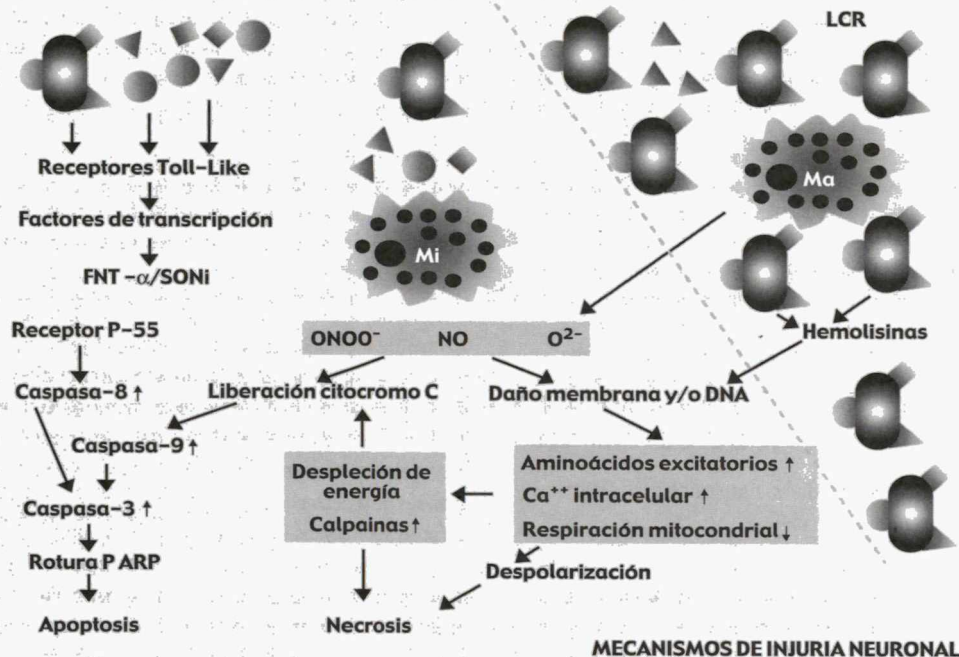


Figura 4.

Acción de los componentes bacterianos sobre el endotelio cerebral y el tejido nervioso

Los productos bacterianos proinflamatorios y tóxicos afectan al huésped en varios niveles. La mayor evidencia de la acción directa de los componentes bacterianos sobre el cerebro viene de estudios *in vitro* y aún falta la confirmación *in vivo*.

Endotelio vascular y epéndimo

En presencia de la proteína soluble que se une al lipopolisacárido, los lipopolisacáridos bacterianos pueden dañar la función de la barrera endotelial e inducir apoptosis de células endoteliales vasculares. El lipopolisacárido bacteriano induce a que se libere el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) y la sobreexpresión de la molécula de adhesión intercelular (ICAM 1) y la síntesis de óxido nítrico en las células endoteliales. La neumolisina, una hemolisina citoplásmica que conforma los poros transmembrana causa redondez y desprendimiento de células endoteliales cultivadas de la microvasculatura cerebral, disminuye la resistencia eléctrica

transendotelial, y reduce la frecuencia del ritmo ciliar en las células ependimales del cerebro. Los neumococos inactivados por el calor estimulan la liberación de la matriz metaloproteínasa-2 en las células endoteliales del cerebro. Por tanto, los componentes bacterianos actúan directamente sobre el endotelio cerebral y epéndimo, incrementando la permeabilidad de las barreras LCR-sangre y cerebro-sangre y lesiona la circulación del LCR. Esto podría contribuir al edema vasogénico e intersticial.

Células gliales

Los neumococos no encapsulados inactivados por el calor (preparaciones que no contienen neumolisina activa) dañan la neurona co-cultivada con células gliales y cultivos hipocámpales organotípicos. En orden decreciente de potencia, el daño neuronal es inducido por ácidos lipoteicoicos, DNA y peptidoglicanos neumocócicos, y mediados por la producción de intermediarios oxígeno reactivos por las glías. El reconocimiento de componentes bacterianos por las células gliales involucra función inmune innata; una variedad de productos de bac-

terias grampositivas y gramnegativas estimulan los receptores *toll-like* (TLR)-2 (p.e. endotoxina) e induce translocación del factor nuclear (FN)-KB, la activación de las proteinquinas mitogenoactivadas y la transcripción de genes que encodifican las citoquinas inflamatorias. El TLR-4 se expresa en varias regiones del cerebro.

NEURONAS

La neumolisina es capaz de dañar las neuronas probablemente por promover el influjo de calcio extracelular. Aún queda por aclarar si las concentraciones de neumolisinas y otras hemolisinas en el líquido cerebral extracelular son suficientemente altas para la inducción directa del daño neuronal.

In vivo, la administración sistémica de lipopolisacáridos bacterianos inhibe la potenciación a largo plazo en el gyrus dentado y sensibiliza los cerebros de ratas recién nacidas frente a la injuria isquémica o hipóxica. En humanos con meningitis, altas concentraciones en LCR de lipopolisacáridos o ácidos lipoteicoicos y/o ácidos teicoicos se asocian con pobre resultado.

Los hallazgos presentados en esta sección, sugieren que los productos bacterianos contribuyen al daño neuronal en meningitis por mecanismos que no requieren inflamación meníngea y que la reducción de las concentraciones de productos bacterianos tóxicos es una meta deseable en MB, independientemente de inhibir la inflamación.

CONSECUENCIAS INFLAMATORIAS DE LA INVASIÓN DE LEUCOCITOS

Por estimulación con componentes bacterianos, los macrófagos y granulocitos liberan un amplio grado de mediadores inflamatorios. El DNA bacteriano sinergiza con los lipopolisacáridos para estimular la producción del óxido nítrico en cultivos de macrófagos. La sintetasa del óxido nítrico inducible está fuertemente sobre regulada en leucocitos durante la meningitis experimental. El FNT alfa es rápidamente producido en el SNC durante la meningitis experimental o después de la inyección de componentes de la pared celular bacteriana, predominantemente por la migración de leucocitos. Los miembros de la familia del receptor del FNT activa varios factores de transcripción, incluyendo el FN-KB, el cual induce la transcripción de mediadores de la inflamación. El papel del FNT en meningitis es ambigua. Las defensas del huésped contra diversos patógenos está

perturbado en ratones con deficiencia del FNT alfa. Contrariamente el FNT alfa podría ser, en parte, responsable del daño hipocampal en la meningitis. El mecanismo exacto de la acción del FNT en las neuronas hipocampales es desconocido. Las líneas celulares hipocampales y los cultivos primarios, sin embargo, expresan los receptores 1 y 2 del FNT en cantidades suficientes para sensibilizar las células al FNT alfa.

Después de la invasión del espacio subaracnoideo, los leucocitos liberaron enzimas proteolíticas incluyendo el MMPs. La inhibición de estas enzimas es otra opción terapéutica en meningitis. El tratamiento con un inhibidor de amplio espectro de MMPs disminuye las concentraciones de MMP-9 y del FNT alfa en el LCR y reduce el daño neuronal neocortical.

ISQUEMIA E HIPOXIA

Los mecanismos de lesiones cerebrales isquémicas o hipóxicas en MB son: (1) vasculitis, vasoespasmo y obstrucción de arterias y venas cerebrales (Figura 3a-e),² edema cerebral generalizado (Figura 3d), y³ daño de la autorregulación cerebral que conduce a lesiones hipóxicas durante la hipotensión.

Poco después de la infección ocurre la infiltración subintimal de las paredes de las arterias subaracnoideas y venas meníngeas de pequeño y mediano calibre, por neutrófilos. (Figura 3a). En angiografía, el estrechamiento del lumen de las arterias se observa en aproximadamente 50% de pacientes. En los modelos de meningitis experimental, y en humanos, la necrosis focal en el neocórtex sugiere vasculitis arterial o vasoespasmo como patomecanismos subyacentes.

Las endotelinas, potentes vasoconstrictores contribuyen a la reducción del flujo sanguíneo cerebral en la meningitis, y el bosentan, inhibidor no selectivo de la endotelina reduce la injuria neuronal. La contribución relativa de la infiltración por leucocitos, alteraciones oxidativas y vasoespasmo de generación de isquemia focal en meningitis, no está aún clara mientras la vasculitis causa preferencialmente lesiones necróticas focales, el incremento de la presión intracraneal o shock séptico concomitante conducen al daño cerebral hipóxico generalizado, resultando finalmente en lesión neuronal difusa. El mantenimiento de una presión de perfusión cerebral apropiada es crucial para reducir este modo de injuria cerebral.



INTERMEDIARIOS OXÍGENO REACTIVOS

Los intermediarios oxígeno reactivos (ROI), como los radicales superóxido, peróxido de hidrógeno e hidroxilo, son liberados de granulocitos, macrófagos, microglías y células endoteliales estimuladas después del reto con componentes bacterianos y citoquinas, y pueden también ser producidos por la bacteria. El radical superóxido puede reaccionar con el óxido nítrico para formar el poderoso y relativamente estable peroxinitrito. Los ROI dañan las neuronas y glías por oxidación de los lípidos de membrana y del DNA, lo que lleva a la pérdida respectiva de la integridad de la membrana y la depleción de energía por causa de la activación, dependiente de energía, de poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) y eventualmente a la muerte celular. Los ROI pueden activar también el FN-KB, el cual inicia la transcripción de varios mediadores de la inflamación. El peroxinitrito causa apertura de los poros de transición de la permeabilidad mitocondrial, resultando en la liberación de citocromo C hacia el citoplasma, el cual luego inicia la activación de las caspasas.

AMINOÁCIDOS EXCITATORIOS

La excesiva liberación de aminoácidos excitatorios ocasiona despolarización de la membrana, influjo de Ca^{++} y falla energética. Las concentraciones de glutamato en el espacio intersticial del cerebro y en el LCR están incrementadas, en animales y humanos que padecen de meningitis. En el modelo de rata infante de MB el ácido kinurénico, antagonista del glutamato, fue moderadamente neuroprotector. Sin embargo, no se han publicado pruebas adicionales exitosas con antagonistas de los aminoácidos excitatorios, lo que sugiere que la intervención a este nivel de la cascada nociva podría ser demasiado tarde o demasiado estrecha. Durante la meningitis experimental, la concentración y actividad de la enzima astrocítica destoxicificante de glutamato, la glutamina sintetasa, se incrementó en el neocórtex pero no en la formación hipocámpica esto podría ser una de las causas para el rápido desarrollo de daño neuronal en la formación hipocámpica en la meningitis.

ACTIVACIÓN DE CASPASAS

La mayoría de las formas de apoptosis requieren activación de proteasas de la familia de las caspasas. Estas pueden ser activadas por citocromo C liberado desde las

mitocondrias, activación de receptores (p.e. receptor P55 para el FNT y Fas), o por B granzimas o calpaína y clivaje de procaspasa-3. Diversos estímulos, tales como la acción de ROI, excitotoxicidad y exposición a lipopolisacáridos convergen sobre la vía del citocromo mitocondrial. Las caspasas están involucradas en la inflamación, en las vías de señalización contra la corriente y en la fase efectora de la apoptosis. Ellas clivan una serie de proteínas, incluyendo PARP, proteínas del citoesqueleto y la proforma del factor de fragmentación del DNA.

En el ratón con meningitis, las concentraciones de las caspasas 6,7 y 11 RNAm se elevan precozmente después de la infección. Las concentraciones de las caspasas 1,2,8 y 12 RNAm se incrementan de allí en adelante seguida por caspasa -14 y caspasa -3 RNAm. En meningitis por *S.pneumoniae* la proteína activada caspasa-3 es detectable en el gyrus dentado (Figura 2), indicando una regulación de caspasas en niveles transcripcionales y proteicos.

MUERTE CELULAR CASPASA INDEPENDIENTE

La necrosis no incluye necesariamente la activación de caspasas. Los elementos principales de la necrosis son: depleción energética, fosforilación oxidativa mitocondrial, despolarización de membrana y cascadas proteasas serinas, calpaínas y catepsinas. En el neocórtex el mecanismo primario que conduce la necrosis parece ser la falla energética como una consecuencia de isquemia. Si la apoptosis independiente de caspasa ocurre en la meningitis permanece por ser determinado (Figura 2a).

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Los estudios experimentales que determinan la mortalidad los parámetros de daños neuronal o monitoreo del comportamiento se sintetizan en la tabla I.

Debido a que los mecanismos de injuria neuronal durante la MB son complejos, la terapia debería, idealmente, intervenir en la cima de la cascada nociva. Es mandatoria la terapia antibiótica efectiva tan pronto como sea posible. El primer evento accesible para un abordaje cerebro protector es la liberación de componentes bacterianos proinflamatorios o tóxicos durante la iniciación de la terapia antibiótica. En modelos animales, la terapia con inhibidores de la síntesis de proteínas bacterianas en lugar de antibióticos betalac-

támicos reduce la mortalidad y la injuria neuronal otras opciones, aun no probados in vivo, son antagonistas TLR, antibióticos TLR o drogas que ligan los productos bacterianos. El otro principio terapéutico que interfiere con la patogénesis precoz es la inhibición de la migración de leucocitos o de productos liberados por leucocitos: la inhibición de la migración de leucocitos hacia el espacio subaracnoideo por anticuerpos contra el epítipo CD18 y antagonistas MMP reducen el daño neuronal en la meningitis. Un inhibidor de la enzima que convierte al MMP y el FNT-oc disminuye el daño neuronal neocortical e hipocampal.

Los ensayos que interfieren con los eventos tardíos en la cascada fisiopatológica incluyen antagonistas de la endotelina y de los aminoácidos excitatorios, inhibidores de los factores de transcripción y caspasas y eliminadores de radicales libres. Dos de los erradicadores de radicales que reducen la injuria neocortical en meningitis experimental (acetilcisteína, tirilazad) ya son usadas en la práctica clínica para otras indicaciones. Permanece, sin embargo sin aclarar porque la alfa-fenil-tert-butil-nitrona, la cual es considerada predominantemente un erradicador de radicales, reduce el daño neuronal en la meningitis por estreptococo del grupo B, pero agrava la apoptosis hipocampal y los déficits de aprendizaje después del problema con *S. pneumoniae*.

CONCLUSIONES

Debido a la alta mortalidad y grado de secuelas neurológicas de la MB en humanos la necesidad de terapias poderosas y específicas en cuanto a quimioterapia bactericida es urgente. La presente situación en los

ensayos de meningitis está caracterizada por una salud de datos preclínicos y por una suerte de estudios clínicos apropiados. Los antibióticos bactericidas que inhiben la síntesis de proteínas no actúan por lisis de bacterias, y erradicación de ROI son ya usados en la práctica clínica para otras indicaciones.

Ellos han probado efectividad en modelos animales de meningitis, sugiriendo fuertemente dos estudios aleatorios en humanos, comparando ¹ antibióticos bactericidas que inhiben la síntesis de proteínas (p.e. rifampicina más otros compuestos para prevenir resistencia bacteriana) con terapia standard con antibióticos betalactámicos, y ² un antioxidante no tóxico (p.e. acetilcisteína) más terapia antibiótica estándar con terapia standard sola. Los estudios en animales más posteriores – deberían aplicarse si las intervenciones simultáneas en varios niveles de la cascada nóxica en meningitis incrementa el beneficio de aproximaciones terapéuticas adjuntas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grimwood K, et al. Twelve-year outcomes following bacterial meningitis : further evidence for persisting effects. Arch. Dis Child 2000; 83: 1111-6.
2. Merkelbach S, et al. Cognitive outcome after bacterial meningitis. Acta Neurol Scand 2000; 102: 118-23.
3. Roos KL, et al. In Infections of the Central Nervous System (2nd edn) (Scheld, W.M. et al., eds), pp. 335-402, 1997. Liippincott-Raven.
4. McIntyre PB, et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. J Am. Med Assoc 1997; 278: 925-31.
5. Zysk G, et al. Anti-inflammatory treatment influences neuronal apoptotic cell death in the dentate gyrus in experimental pneumococcal meningitis. J Neuropathol Exp Neurol. 1996; 55: 722-728.
6. Zhang JR, et al (2000) The polymeric immunoglobulin receptor translocates.

BASES MOLECULARES DE DEMENCIA POR VIH

MARIZABEL ROZAS LATORRE

INTRODUCCIÓN

El síndrome de disfunción cognitiva y motora observado después de la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 se ha llamado demencia asociada al VIH o complejo sida-demencia. El VIH puede infectar directamente el sistema nervioso central (SNC), aunque todavía no se tiene conocimiento exacto sobre la naturaleza de esta infección, su cronología, sus mecanismos patogénicos y sus manifestaciones clínicas. Resultado de la infección directa del SNC se pueden desarrollar alteraciones neuropsicológicas con manifestaciones cognitivas, conductuales y motoras. Las alteraciones más frecuentes se presentan en la atención, la velocidad de procesamiento de la información, las funciones motoras, el aprendizaje, la memoria y las funciones ejecutivas, siendo menos frecuentes los déficit visuoespaciales y del lenguaje.

La naturaleza de esta afección neuropsicológica desde el punto de vista funcional está asociada a un patrón de afección de tipo frontosubcortical, atribuible a la integridad de estructuras subcorticales y conexiones frontoestriadas.

La incidencia de alteraciones neuropsicológicas asociadas a la infección por el VIH es variable, la tasa de prevalencia varía según el estadio, la mayoría de trabajos señala una prevalencia de 20 a 30% de seropositivos asintomáticos con conteos bajos de CD4 que pueden presentar alteraciones neuropsicológicas (Figura 1), en las fases sintomáticas los datos de prevalencia se sitúan en torno al 50 a 70%. Muchos expertos creen que la demencia asociada al VIH es ahora la causa más común de

demencia en el mundo en personas de 40 años o menos y es un factor independiente de riesgo para muerte debida al sida. Con el advenimiento de nuevas terapias antirretrovirales la incidencia disminuye hasta 10,5%, recientemente se ha tomado en cuenta una forma menos fulminante de disfunción neurológica llamada desorden cognitivo motor menor que sería más prevalente que la demencia franca y sería un factor de riesgo independiente y significativo para la mortalidad por sida.^[1]

Aún no existe un tratamiento específico para la demencia asociada al VIH principalmente porque existe un entendimiento incompleto de cómo la infección por VIH causa injuria neuronal y apoptosis que lleven al desarrollo de las alteraciones neuropsicológicas asociadas y, teniendo en cuenta que la presencia de trastornos cognitivos constituye un factor de riesgo de muerte precoz en todos los estadios de la infección, urge determinar los factores relacionados con el propio VIH que ayuden a explicar estas alteraciones tanto en el desarrollo como en la progresión de la enfermedad. La supervivencia después del diagnóstico es aproxi-

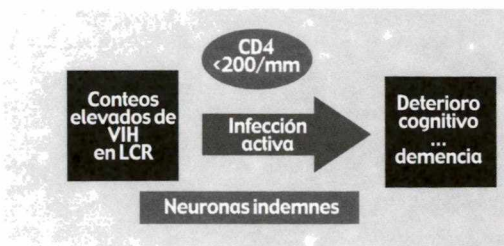


Figura 1. El conteo elevado de VIH en líquido cefalorraquídeo y disminución en células CD4 son indicadores de infección activa constantes para la demencia asociada al VIH, mientras aparentemente el virus no ha ingresado a las neuronas.

madamente de 6 meses, luego del advenimiento de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART) no solo se ha mejorado el pronóstico del SIDA en general sino también podría reducir la incidencia del complejo sida-demencia, atrasa su presentación y permite mejoramiento en la función cognitiva en pacientes que ya tienen la demencia asociada al VIH. Se revisarán los factores moleculares relacionados con la infección que pueden influir en el funcionamiento neuropsicológico de pacientes seropositivos que contribuiría a la comprensión de las alteraciones neuropsicológicas.

HISTORIA DE ENFERMEDAD

El complejo sida-demencia afecta la función cognitiva, motora y el comportamiento, los pacientes frecuentemente inician la enfermedad de forma insidiosa con disminución de la productividad laboral, disminución de la concentración, lentitud mental, disminución de la libido, los olvidos son frecuentes. La apatía, retraimiento de actividades sociales son comunes y deben ser diferenciadas de la depresión. Menos frecuentemente se presentan alteraciones del sueño, psicosis (con manía), y convulsiones. Los problemas motores incluyen trastornos del equilibrio, torpeza y debilidad, finalmente estos síntomas llevan a una demencia con pérdida de memoria y deterioro del lenguaje, esto puede llevar incluso al estado vegetativo.

En el examen neurológico inicialmente pueden no haber alteraciones o presentarse lentitud psicomotora, pérdida de memoria y dificultades en el hallazgo de palabras, sutiles alteraciones de movimientos oculares. La participación subcortical con deterioro en la adquisición de conocimientos es predominante. Posteriormente signos de liberación frontal, tremor, hiperreflexia, clonus, espasticidad, debilidad y alteraciones de la coordinación; estos signos pueden reflejar una mielopatía vacuolar o neuropatía. Es estadios finales incluye retardo psicomotor severo y demencia, apraxia, paraparesia y mutismo acinético, la muerte ocurre pocos meses después. Las convulsiones son raras y permiten la exclusión de otras condiciones.

Price y Brew en 1998 desarrollaron los estadios clínicos del complejo sida-demencia que se resumen a continuación:

- Estadio 0 (normal): función motora y mental normal
- Estadio 0,5 (subclínico): los síntomas pueden estar ausentes, ser mínimos sin deterioro en el desen-

vimiento de actividades del diario vivir. Pueden haber síntomas leves como respuestas lentas (movimientos oculares y de extremidades lentos). La marcha y fuerza son normales.

- Estadio 1 (leve): el paciente es capaz de desarrollar aspectos muy demandantes de trabajo o de la actividad de la vida diaria pero tiene evidencia inequívoca de deterioro funcional intelectual o motor. Los signos y síntomas pueden incluir disminución en la ejecución en pruebas neuropsicológicas. El paciente puede caminar sin asistencia
- Estadio 2 (moderado): el paciente es capaz de ejecutar actividades básicas de cuidado personal, pero no puede trabajar o mantener aspectos más demandantes de la vida diaria. El paciente es ambulatorio pero puede requerir apoyo.
- Estadio 3 (severo): se presenta mayor incapacidad intelectual (no puede seguir ordenes o eventos personales, no puede sostener una conversación compleja, considerable lentitud en sus respuestas). Debilidad motora, marcha sin apoyo, lentamente y acompañado de torpeza en los brazos.
- Estadio 4 (estadio final): el paciente está en un estado cercano al estado vegetativo. La comprensión intelectual y social están a un nivel rudimentario. El paciente está casi absolutamente con mutismo, con paraparesia o paraplejía con incontinencia fecal y urinaria.

FISIOPATOLOGÍA

La principal vía de ingreso para el VIH al sistema nervioso central es a través de los monocitos infectados (Figura 2). La patogénesis predominante de la demencia asociada al VIH se cree que involucra la activación

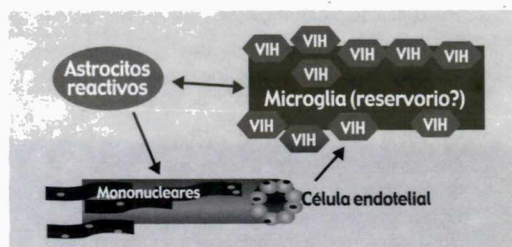


Figura 2. Los mononucleares ingresan al SNC transportando el virus hacia la microglía, que sería un reservorio viral, provocando la activación de los astrocitos.

de células monocíticas (macrófagos y microglia) y la subsecuente liberación de toxinas que conducen a la disfunción neuronal y astrocítica. Los macrófagos y la microglia pueden ser activados por la misma infección viral, por interacción con proteínas virales o por estimulación inmune debida a infecciones concurrentes o por otros factores. Es posible que efectos directos de proteínas virales en neuronas podrían también contribuir a la neurodegeneración, mientras las neuronas por si solas no están infectadas por el VIH-1.^[1]

RESPUESTA DEL HUÉSPED AL VIH, NEUROVIRULENCIA

EIVIH es un retrovirus parte de un gran grupo de virus RNA que causan un espectro de enfermedades del sistema nervioso. Es reciente el reconocimiento de infecciones del sistema nervioso y de algunos vectores retrovirales o proteínas usadas para el transporte de genes que elevan el potencial infectante. Secuencias específicas entre genes retrovirales podrían determinar el descubrimiento de su neurovirulencia. Controvertidamente los retrovirus neurovirulentos, como el VIH, también activan la respuesta inmune del huésped resultando en una cascada neuropatogénica que es mediada por moléculas proinflamatorias y neurotóxicas, finalizando con la muerte neuronal.^[5]

Tabla 1. Moléculas neuromoduladoras y neurotóxicas implicadas en la neuropatogénesis del complejo demencia-sida.

Proteínas virales

- Proteínas Env-codificadas (gp120, gp41), Tat, Nef.
- Macrófagos/Moléculas derivadas de microglia
- Factores tóxicos de bajo peso molecular: ácido quinolínico, glutamato, cisteína, óxido nítrico, superanión, peroxinitrito, Ntox.
- Metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandina E₂ y F₂, leucotrieno B₄ y D₄, tromboxano B₂, factor activador de plaquetas.
- Citoquinas: TNF-alfa, IL-1beta, IFN-alfa
- Quemoquinas: MCP-1 (proteína quimioatrayente de macrófagos, RANTES (células T normales expresadas y secretadas, reguladas en activación), MIP-1 alfa (proteína inhibidora de macrófagos)
- Metaloproteinasas de matriz: MMP-2,-7,-9

El virus reside primariamente en la microglia y en macrófagos lo cual podría no ser suficiente para iniciar la neurodegeneración, se ha propuesto que factores asociados con la infección prolongada por VIH en la periferia serían importantes desencadenantes para la presentación de demencia. Uno de esos factores puede ser el incremento en el número de monocitos que expresan CD16 y CD69. Estas células activadas se adhieren al endotelio cerebral, migran y luego desencadenan numerosos procesos deletéreos. Múltiples moléculas liberadas por macrófagos y microglia se han implicado en la neuropatogénesis de la demencia asociada al VIH, se ha descubierto que la delección de el receptor de quemoquina-beta, CCR5, promueve menor riesgo de demencia asociada al VIH comparado con individuos que no tienen este polimorfismo. CCR5 es crucial para la infección de la microglia por el VIH y también modula las vías proinflamatorias. Muchas células en el sistema nervioso central son capaces de producir citoquinas, pero las mayores fuentes son células gliales activadas como macrófagos, microglia y astrocitos. El TNF-alfa es una citoquina inflamatoria importante en la infección porque se incrementa y tiene habilidad para influencia la liberación de otras moléculas inflamatorias y modula los niveles de neurotransmisores excitotóxicos. Los estudios demuestran que la proteína inhibidora de macrófagos alfa (MIP1 alfa) y RANTES (células T normales expresadas y secretadas, reguladas en activación) son capaces de bloquear la muerte neuronal inducida por gp120, posiblemente alterando las señales de calcio en las neuronal, inhiben la infección y también sirven como moléculas quimioatrayentes para macrófagos activados o infectados o ambos.

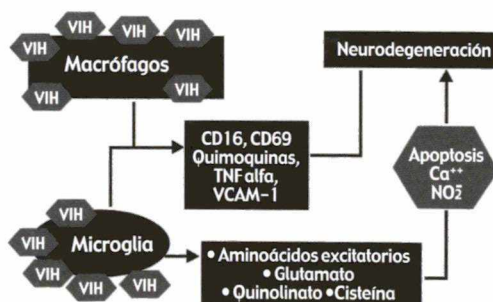


Figura 3. Los macrófagos y la microglia infectados producen factores proinflamatorios y aminoácidos excitatorios que median la neurodegeneración por fenómenos de apoptosis y producción de radicales libres

La barrera hematoencefálica es crucial para la infección del SNC. Las quemoquinas (citoquinas inductoras de la migración celular) tales como la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) parecen regular la migración de mononucleares de sangre periférica a través de la barrera, aunque la relevancia de esta invasión cerebral por linfocitos no es clara. La migración celular también involucra moléculas de adhesión, y el incremento de la expresión vascular de la molécula de adhesión celular-1 (VCAM-1) se ha implicado en la migración mononuclear dentro del cerebro durante la infección por VIH. También se sugiere que el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) apertura una ruta paracelular a través de la barrera hematoencefálica. Todo esto indica que la demencia asociada al VIH se presenta en estadios avanzados en relación a un círculo vicioso de alteración en la regulación inmune y la disfunción de la barrera hematoencefálica para provocar el ingreso de células infectadas o con activación inmune en el cerebro suficientes para causar injuria neuronal. En animales de experimentación se ha visto alteraciones de la barrera hematoencefálica cuando se expresa la proteína de envoltura gp120 en una forma que circula en el plasma, sugiriendo que el virus circulante o sus proteínas de envoltura pueden también causar disfunción de la barrera durante la fase de viremia de la infección primaria.

La infección en el sistema nervioso puede detectarse por medición del ARN en el líquido cefalorraquídeo, se ha reportado correlación entre carga viral y el grado de disfunción cognitiva (demencia o desorden cognitivo/motor mínimo).

La infección cerebral por VIH, llamada encefalitis-VIH se caracteriza por intensa astrocitosis reactiva, disminución de mielina e infiltrado predominante de monocitos incluyendo macrófagos derivados de sangre, microglia residente y células gigantes multinucleadas. De todas formas el número de estas células no se correlaciona con el grado de función cognitiva, los factores más cercanamente relacionados con demencia incluyen incremento de microglia, ARN mensajero de TNF- α elevado en microglia y astrocitos, evidencia de excitotoxinas, disminución en la densidad sináptica y dendrítica y pérdida neuronal selectiva. Muchos estudios además han demostrado que la demencia asociada al VIH se relaciona con evidente apoptosis neuronal, pero esto no está claramente asociado con la carga viral o historia de demencia la distribución to-

pográfica de apoptosis neuronal se correlaciona con evidencia de atrofia estructural muy asociada con marcadores de activación microglial especialmente en estructuras grises subcorticales profundas.

La microglia activada también libera aminoácidos excitatorios y sustancias relacionadas incluyendo glutamato, quinolinato, cisteína y la amina Ntox. Estos aminoácidos pueden inducir apoptosis neuronal a través de un proceso conocido como excitotoxicidad que provoca formación excesiva de Ca^{2+} y radicales libres (óxido nítrico y anión superóxido) por sobreestimulación de los receptores de glutamato. Algunas proteínas del VIH como la gp120, gp41, Nef y Rev y Tat, han reportado también ser de neurotoxicidad directa, aunque se requieren altas concentraciones de proteínas y cultivos neuronales aislados para observar estos efectos. Posiblemente esta toxicidad se produce por un mecanismo que involucra la inducción de la vía del transductor de señal y activador de transcripción I- κ B (JAK1-STAT1) y de las metaloproteinasas de matriz. Entonces principalmente proteínas virales tóxicas y factores liberados por la microglia actúan sinérgicamente para promover neurodegeneración, aún en ausencia de invasión viral extensa del SNC.

Diferentes secuencias de proteínas de envoltura han mostrado ser directa e indirectamente neurotóxicas *in vitro* e *in vivo*, tales como los transportadores CD4 y las regiones hipervariables en VIH-1 gp120, posiblemente a través de un mecanismo excitotóxico que involucra a receptores de glutamato y la activación de canales de calcio que operan con voltaje. La expresión de Tat (Figura 4) tiene una función importante en la transcripción viral, en la activación de genes del huésped y en su habilidad para causar muerte neuronal.



Figura 4. La proteína viral Tat mediante la expresión de genes del VIH provoca indirectamente la formación de radicales libres y por medio de expresión de interleuquina 6, alteración en la barrera hematoencefálica.



La proteína gp120 podría inducir apoptosis en neuronas fetales humanas a través de la activación vías de quinasas reguladas en el extracelular; algunos reportan que la inducción sería mediada por la proteína quinasa mitógeno activada p38, además provoca aumento en la expresión de interleuquina 1 beta. Estudios *in vitro* usando Tat han demostrado que la quinasas cintaza glicogenada neuronal 3beta y la caspasa9 también regularían la supervivencia neuronal.

La injuria neuronal, pérdida dendrítica y atrofia cerebral son complicaciones frecuentes de la infección con el VIH-1. Los macrófagos y la microglia pueden liberar ácido quinolínico, una neurotoxina, y NMDA (N-metil-D-aspartato) receptor agonista, que se cree contribuye a la injuria neuronal y a la pérdida de volumen cerebral. En el estudio realizado por Melvyn y col se encontró que concentraciones elevadas de ácido quinolínico en líquido cefalorraquídeo se correlacionan con atrofia cerebral severa, cuantificada por resonancia, en las regiones vulnerables a injuria excitotóxica (la corteza límbica y el estriado) pero no en regiones relativamente resistentes a excitotoxicidad (la corteza no límbica, tálamo y sustancia blanca). El incremento de la concentración de ácido quinolínico también se correlaciona con niveles elevados de RNA de VIH-1 en líquido cefalorraquídeo. En soporte de la especificidad de esta asociación, los niveles en sangre de ácido quinolínico no tuvieron correlación con los volúmenes estriatal o límbico, y los niveles de beta-2 microglobulina, un marcador no específico y no excitotóxico de activación inmune no tuvo correlación con la pérdida regional de volumen cerebral. Estos resultados son consistentes con la hipótesis de que el ácido quinolínico en el tejido cerebral contribuye a la atrofia en zonas cerebrales vulnerables en la infección por VIH y que la replicación viral es un valor significativo de la síntesis local de ácido quinolínico.^[6]

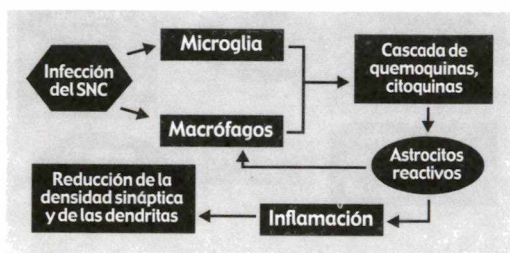


Figura 5. La microglia y los macrófagos activan la cascada de quemoquinas y citoquinas que conducen a la activación de los astrocitos y después a la reducción de la densidad sináptica y de las dendritas.

MECANISMOS DE APOPTOSIS:

Se ha demostrado en cerebros de pacientes con el complejo sida-demencia la presencia de apoptosis en células neuronales y no neuronales, se han propuesto como factores que conducen a esta lesión a la proteína TAT y el FNT-alfa por mecanismos que envuelven incremento del estrés oxidativo.

MARCADORES INMUNOLÓGICOS Y VIROLÓGICOS

Desde que se produce la primoinfección, la actividad viral se traduce en la elevación de marcadores que reflejan la probabilidad de desarrollar sida con mayor o menor rapidez. Estos factores revelan de forma directa (carga viral o linfocitos CD4) o indirecta (microglobulina beta-2, neopterina o antígeno p24) la acción que ejerce el VIH sobre el sistema inmunológico del enfermo, y se ha usado de forma independiente o en combinación para identificar el riesgo de progresión de la enfermedad.

Los marcadores inmunológicos como la disminución de linfocitos T CD4 es un buen indicador para determinar la probabilidad de desarrollar sida. Sin embargo, su eficacia para predecir afección neurológica y neuropsicológica es controversial, algunos autores sugieren que no se presenta afección neuropsicológica hasta que el sistema inmunológico está muy deteriorado. Por ello, las diferencias individuales en el rendimiento neuropsicológico de seropositivos podrían ser al menos en parte, debido a diferencias en el nivel de compromiso inmunitario de sujetos evaluados.

Otro marcador inmunológico directamente relacionado es la razón CD4/CD8, siendo más probable la presencia de deterioro cuanto menor es la razón CD4/CD8.

En cuanto a los marcadores inmunológicos indirectos se han estudiado la microglobulina beta-2 y la neopterina. La neopterina sería marcador de progresión de la infección, así como su relación cuando su concentración es elevada con la presencia de deterioro neuropsicológico y el desarrollo de la demencia asociada al VIH. En relación a la microglobulina beta-2, su valor se equipara con la progresión de la enfermedad, pero para algunos autores la relacionan con alteraciones neuropsicológicas y con el desarrollo y la intensidad de la demencia asociada al VIH.

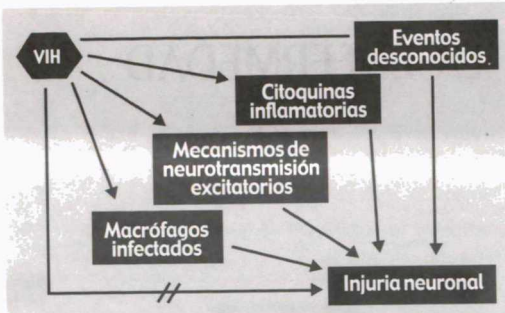


Figura 6. Son muchos los mecanismos que podrían estar involucrados en la injuria neuronal en pacientes con demencia asociada al VIH, incluso eventos aún no conocidos.

CONCLUSIONES

- La vía predominante para injuria neuronal en la demencia asociada al VIH es indirecta por liberación de toxinas por los macrófagos, microglia y astrocitos, existe además lesión directa a través de proteínas virales
- Las proteínas virales tóxicas y factores tóxicos liberados por la microglia y macrófagos actúan sinérgicamente para promover neurodegeneración, disfunción neuronal y astrocítica, y por consiguiente daño neuropsicológico.
- El daño cognitivo en la demencia relacionada a la infección por VIH se relaciona con la presencia de la proteína externa del VIH gp120 que causaría muerte neuronal y aumento de la expresión de interleuquina 1-beta.

- La liberación de exotoxinas como glutamato y quinolato, de las neuronas provoca lesión neuronal por alteración en los canales de calcio controlados por receptores del N-metil-D-aspartato.
- El gen TAT, se desprende del VIH, circula en la sangre y causa efectos tóxicos en las células nerviosas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Markus K, Gwenn A, Garden, Stuart A. Lipton. Pathways to neuronal injury in HIV associated dementia. *Nature* 2001; 410: 988-994
2. Rodríguez-Álvarez M, Vázquez-Justo E. Influencia de factores relacionados con la infección en el rendimiento neuropsicológico de seropositivos al VIH. *Neurología* 2002; 17:328-36.
3. Dawson VL. Role of nitric oxide in HIV dementia. *AIDS Weekly Plus*; 2003 May 13.
4. Sánchez-Alavez M, Navarro L, Díaz-Ruiz O, Galicia-Castillo O, Sánchez-Navaz F, Murillo-Rodríguez E, et al. Aspectos moleculares de la demencia asociada con el sida. *Salud Ment* 1999; 22(2): 49-65.
5. Power C. Retroviral diseases of the nervous system: pathogenic host response or viral gene-mediated neurovirulence? *Trends in Neurosciences* 2001; 24: 163-9.
6. Heyes MP, Ellis RJ, Ryan L, Childers ME, et al. Elevated cerebrospinal fluid quinolinic acid levels are associated with region-specific cerebral volume loss in HIV infection. *Brain* 2001; 124: 1033-42.
7. Zheng J, Ghorpade A, Thylin MR, Cotter R, Niemann D, Gelbard H, Epstein L, Swatz J. Chemokine receptor-mediated neuronal apoptosis in HIV-1 associated dementia: signal transduction pathways and role of progeny virion and neural cell diversity. *Conf Retroviruses AIDSLineAIDS/20711531*.
8. Rausch DM. The SIV model of HIV-associated dementia. *NeuroAids* 1999; 2 Issue 11.
9. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Mechanisms in HIV dementia and other CNS diseases. *NIH Guide* feb 22 2000 00-065.

INMUNOPATOGENÉESIS DE LA ENFERMEDAD DE BORNA

DR. JOSÉ CARLOS DELGADO RÍOS

La enfermedad de Borna es una enfermedad del sistema nervioso central propia de caballos y algunas otras especies de vertebrados, cuya manifestación está dada por anomalías de la conducta, acumulación de antígenos específicos de la enfermedad en las neuronas del sistema límbico y presencia de infiltrado de células inflamatorias en el cerebro. El síndrome se halla mediado inmunológicamente³.

HISTORIA

La enfermedad de Borna fue descubierta hace un siglo en un pueblo llamado Borna, situado al sur de Alemania, en el cual se produjo una epidemia entre el ganado equino, observándose la muerte de cerca de 20000 caballos tras una penosa agonía. Otras formas de epidemia se presentaron en algunas regiones de Suiza, afectando a ganado ovino, bovino, gatos, perros y aves⁵. Se llegó a determinar que el virus causante de tales epidemias era un virus análogo al de la encefalitis epidémica, correspondiendo a la ciencia veterinaria el estudio de dicho virus, hasta la década de 1980^{3,7}. En la década de 1990 se descubrieron las primeras huellas genéticas del virus, así como se determinó la secuencia de todo el genoma viral. En 1994 se desarrolló el descubrimiento de las proteínas virales del virus de la enfermedad de Borna en muestras de sangre de enfermos portadores de depresión⁷.

Hans Ludwig, médico investigador de la universidad libre de Berlín y Liv Bod, investigadora del instituto Robert Koch de Berlín, generaron gran controversia en 1995, al afirmar que el virus en cuestión causaba más de la mitad de depresiones clínicas en humanos, coincidentemente con

la detección del RNA viral en dichos enfermos^{21,27}. También se desarrollaron estudios en la universidad de Sapporo, Japón, en la cual el virólogo Kazuyoshi Ikuta, descubrió que el 5 % de donantes de sangre eran portadores del virus, lo cual correspondía a una peligrosa posibilidad de transmisión del virus por transfusiones de sangre. En 1996, Kazuhiko Ikeda descubrió la presencia de RNA viral en un pequeño número de cerebros de enfermos con esquizofrenia y enfermedad de Parkinson, así como también en cerebros normales, lo cual generó mayor controversia en relación al desarrollo de enfermedad en humanos^{22,23}.

En enero de 1997, Bode y Ludwig, publican un artículo en la revista "The Lancet", afirmando que la amantadina podía interrumpir la división del virus de la enfermedad de Borna en cultivos de laboratorio, lo cual pudo revelar cierta aproximación hacia un enfoque terapéutico. Asimismo Bode afirma la posibilidad que el virus se halle en el cerebro todo el tiempo, pero que invade el torrente circulatorio al replicarse intensamente, registrándose resultados positivos dos semanas después del episodio depresivo agudo. Esto se realizó en muestras obtenidas en diferentes fases de depresión bipolar^{2,5,7}.

En 1999, en el hospital general Tzu Chi de Taiwan, se ha descubierto la presencia de anticuerpos en suero de pacientes con esquizofrenia, patología bipolar o depresión, así como en sus parientes y cuidadores de centros de salud mental, postulando incluso que los fármacos empleados en el tratamiento de la esquizofrenia tenían efectos antimicrobianos^{3,7,8,11}.

La mayoría de investigadores creen que el virus no causa problemas en la mayoría de las personas, sino que afecta a los individuos predispuestos a padecer la enfermedad mental, ya sea por dotación genética u otros factores, interrumpiendo quizás las interconexiones neuronales^{2,18}.

VIROLOGÍA

El virus de la enfermedad de Borna es un virus RNA unicatenario, no segmentado, de cadena negativa, perteneciente al orden de los mononegavirales y miembro de la familia Bornaviridae (Figura 1). Son virus esféricos (80 a 125 nm) y con una envoltura, lo cual es corroborado por su sensibilidad a disolventes orgánicos, luz ultravioleta y detergentes. Existe un alto nivel de homología genética entre los virus²³⁻²⁶. Aunque es similar a los rabdovirus y a los paramixovirus, es novedoso en que transcribe y replica su genoma en el núcleo, siendo el único virus conocido con ésta propiedad, y emplea el empalmado del RNA para regular la expresión del gen^{29,30}. No muestra replicación citolítica. Consta de 6 fragmentos proteicos: proteínas N, P, M, G, L y P10, los cuales se subdividen en:

- Proteínas glicosiladas: M y G.
- Proteínas fosforiladas: P y L.
- Formas heterocomplejas: P+N+P10.

Las proteínas heterocomplejas son muy importantes debido a que permiten la entrada y salida del RNA viral, dentro y fuera del núcleo²⁻⁵.

La organización genómica y estrategias de replicación son similares a los virus del orden Mononegavirales. Las partículas virales se hallan firmemente asociadas a la célula, siendo liberadas hacia los fluidos corporales o cultivos de tejidos infectados. Infecta principalmente las

células de origen neural (neuronas, astrocitos, oligodendrocitos). La producción de virus Borna infeccioso y niveles de subunidades virales no infecciosas (ejemplo, ribonucleoproteínas virales o proteínas agregadas) varían según las diferentes líneas celulares². Hallazgos característicos son los cuerpos de inclusión de Joest-Degen formados por agregados de material viral^{12,27,28}.

EPIDEMIOLOGÍA

El virus de la enfermedad de Borna tiene una distribución mundial, afectando clásicamente a ganado equino, ovino bovino, gatos, perros y aves, siendo la mayoría de portadores asintomáticos y con infección persistente. Corresponde a una encefalomielitis viral subaguda^{10,11}.

En la infección natural, dicho virus es eliminado por secreciones corporales, tales como secreciones nasales y saliva infectada, así como también se puede dar dicha infección con alimentos y agua contaminados. En modelos experimentales puede alcanzar el cerebro por vía intracraneal, intranasal, periférica o por la cavidad peritoneal^{12,14}.

En la infección natural existe un período de incubación de 2 a 3 meses, mientras que en la forma experimental: 4 a 8 semanas. Se manifiesta al inicio por trastornos de conducta (hiperactividad, agitación psicomotriz, agresividad), pudiendo desarrollar durante la evolución compromiso neurológico rápidamente progresivo y frecuentemente fatal. Muchos casos de enfermedad de Borna no tienen sintomatología clínica¹⁵.

NEUROPATOLOGÍA

El virus Borna es altamente neurotrópico, teniendo un tropismo preferencial por células del sistema límbico e hipotálamo, es decir se aloja en zonas del cerebro que regulan las emociones. En estudios de pacientes seropositivos al virus de la enfermedad de Borna, se apreció más comúnmente lesiones focales cerebrales en sustancia blanca (60%), así como también en estructuras como el putamen, complejo amigdalohipocámpico (gyrus dentado) y cerebelo (células granulares y de Purkinje)^{18,19}. Histológicamente se aprecia un infiltrado inflamatorio parenquimal y perivascular, caracterizado por respuesta inmune de tipo celular (células T CD8 y CD4), cuya presentación está dada en relación con el inicio de los síntomas. En la fase crónica de la enfermedad de Borna se aprecia de forma característica una prominente atrofia cortical, degeneración

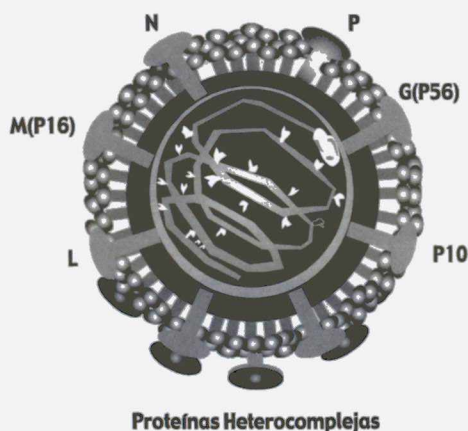


Figura 1. Estructura del genoma viral



espongiforme e hidrocefalia ex vacuo. En ratas no tratadas se han encontrado cambios necrobióticos en células cerebrales en estadios tempranos de la enfermedad, y la pérdida neuronal es un hallazgo prominente de la enfermedad de Borna. La replicación viral se aprecia principalmente en células neurales (neuronas, astrocitos, oligodendrocitos), creyéndose inicialmente que la replicación era exclusiva de dichas células. Más tarde se encontró que los lugares de replicación incluían el sistema nervioso periférico y células no neurales (sangre, timo y médula ósea) en relación con estados de inmunosupresión. En todos aquellos tejidos se hallan los cuerpos de inclusión ya descritos^{15,16}.

FORMAS CLÍNICAS

Los síndromes específicos producidos por la infección del virus Borna dependen de muchos factores del huésped, tales como la especie, la edad, el estado inmune y la predisposición genética del animal en el momento de la infección; así como del tamaño del virus^{29,30}.

Entre los principales síndromes clínicos, tenemos: infección inaparente; enfermedad de Borna aguda; enfermedad de Borna crónica e infección persistente.

Existen dos formas clínicas definidas de la enfermedad: encefalítica y del desarrollo.

ENCEFALÍTICA

Aparece 3 a 4 semanas después de la exposición al virus y tiene una alta morbimortalidad. Se produce por lisis de las células infectadas, mediada por invasión directa del virus Borna (mecanismo directo). Se halla asociada con un infiltrado celular mononuclear masivo dentro del parénquima cerebral¹⁶. La enfermedad se puede expresar inicialmente como anomalías del desarrollo incluyendo hiperactividad, hiperreactividad y agresividad, y subsecuentemente deterioro neurológico rápidamente progresivo y frecuentemente fatal, caracterizado por convulsiones, ataxia y paraplejía^{12,13}. Por razones aún no claras, muchos animales sobreviven a ésta forma aguda de enfermedad, y varias semanas después muestran signos de enfermedad de Borna crónica, en la cual se observa resolución de los infiltrados inflamatorios en el sistema nervioso central. En modelos experimentales (ratas Lewis) sobrevivientes con la forma crónica de la enfermedad se aprecia una destrucción cerebral permanente (atrofia cerebral e hidrocefalo) y signos crónicos de enfermedad neurológica, tales como apatía crónica y ceguera^{13,14}.

ENFERMEDAD DE BORNA DEL DESARROLLO

Esta forma se aprecia en especies animales que no exhiben los signos de enfermedad neurológica seria. Ocurre tras la infección por el virus Borna de varias especies de animales inmaduros (ejemplo, ratas Lewis recién nacidas) y animales con un sistema inmune deprimido (ejemplo, ratas atímicas, timentomizadas o inmunodeprimidas por efecto de ciertas drogas)¹³. En dichos animales se observa ausencia de infiltrado celular inmune en el parénquima cerebral, probablemente debido a infección del timo durante la etapa de maduración del sistema inmune, llevando a tolerancia inmunológica específica para el virus Borna^{14,17}. Esta hipótesis no muestra aún comprobación directa. Aunque dichos enfermos pueden parecer normales al observador casual, tienen documentadas anomalías del desarrollo asociadas con déficits neuroanatómicos, neuroquímicos y neuroinmunes¹⁹. Varias de estas anomalías han sido justificadas tras la realización de pruebas neuropsicológicas destinadas a descubrir trastornos del desarrollo, revelando hiperactividad, déficits cognitivos, anomalías en el desarrollo social, y ansiedad crónica. Entre los hallazgos responsables de ésta forma de enfermedad se reconocen la desaparición de neuronas específicas en el cerebelo (células granulares y Purkinje), gyrus dentado del hipocampo y córtex cerebral, así como alteraciones en la plasticidad sináptica^{24,25}. Interesantemente se ha reportado niveles anormales de citoquinas (factor de necrosis tumoral, interleuquina-1b, factor de crecimiento b) y quemoquinas, además de serotonina, norepinefrina, dopamina, y otros neurotransmisores²³.

INMUNOPATOGÉNESIS

La extraordinaria importancia del papel del hospedero en la expresión clínica de la enfermedad de Borna es un hallazgo consistente en las investigaciones desarrolladas sobre el virus¹. Es considerado por estudios que la generación de la respuesta inmune celular es crítica en el desarrollo de la forma dramática de la enfermedad, debiendo permanecer intacta al igual que la inmunidad humoral para actuar contra el virus Borna^{12,14,19}.

La entrada viral se produce por vía nasal, produciéndose su replicación en el epitelio olfatorio (Figura 2). No ha sido identificado receptor celular alguno para el virus Borna. La diseminación solamente es por trans-

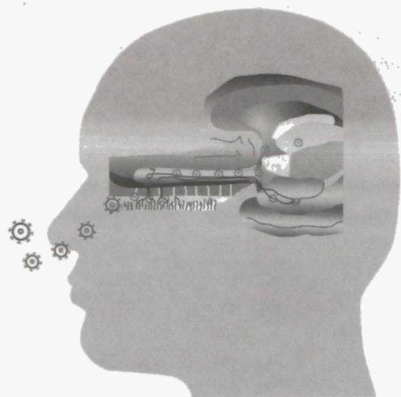


Figura 2. Vía de transmisión y acceso al sistema nervioso

porte intraaxonal, migrando a través del bulbo olfatorio y por conexiones sinápticas neuronales hacia diversas áreas del sistema nervioso central, observándose gran replicación en neuronas y astrocitos, y en menor grado en oligodendrocitos y células endoteliales¹⁷. Existe un tropismo preferencial por las células del sistema límbico, lo cual se ha comprobado por la mayor concentración de partículas virales en neuronas del hipocampo. En caso de infección persistente se apreciarán partículas virales en tejidos no neurales, tales como, membrana mucosa nasal, células mononucleares de sangre periférica, glándulas salivales y mamas, riñón, timo y médula ósea (Figura 3)^{27,29}.

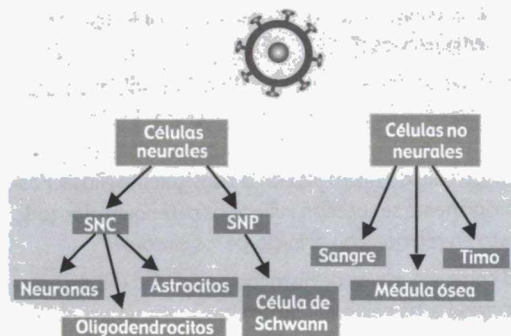


Figura 3. Tipos celulares afectados.

ENTRADA VIRAL

El virus Borna ingresa a la célula huésped por un mecanismo de endocitosis, mediado por una disminución del pH, lo cual lleva al ingreso del genoma viral^{1,3,6}.

La penetración y fusión del virus en el interior de la célula se produce gracias a las proteínas virales G y M (glicosiladas), siendo la proteína G (p56) la que se halla más comprometida en la penetración y fusión viral en las membranas celulares del hospedero. La proteína M (p16) se localiza en la matriz proteica viral. Existen señales de localización nuclear que permiten el ingreso de la partícula viral (señales de importación), así como señales de exportación nuclear (Figura 4). Tienen como única propiedad entre los virus RNA no segmentados la replicación y transcripción en el núcleo celular³⁰.

PAPEL DE LA INMUNIDAD CELULAR

Ha sido bien establecido que la inmunidad celular juega un papel muy importante en el mecanismo inmune de la enfermedad. Se ha descubierto que el proceso inmunopatogénico es mediado por las células T CD8⁺, jugando un papel de ayuda las células T CD4⁺. Estas células tienen un papel significativo en la destrucción de las neuronas infectadas por el virus Borna. Planz y col¹ emplearon un modelo de rata infectada para identificar el primer péptido procesado naturalmente por el virus Borna-ASYAQMTTY- de la nucleoproteína (p40), el cual es reconocido por las células T CD8⁺ en asociación con RTI.A¹, un tipo de molécula del complejo mayor de histocompatibilidad, parte de las moléculas de clase I, que es responsable de la presentación convencional del antígeno hacia los linfocitos T citotóxicos¹. La expresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I ha sido observada en forma difusa en todo el tejido cerebral, mientras las moléculas de clase II se han restringido a localización perivascular.

MECANISMOS DE ACCION

Existen dos teorías que explican el mecanismo de acción de los linfocitos CD8⁺:

MECANISMO DIRECTO

Las células T CD8⁺ emplean vías citotóxicas para la destrucción de las células blanco infectadas con el virus Borna o las que expresan antígenos virales, exhibiendo especificidad antigénica para las nucleoproteínas, así como también participa el mecanismo de apoptosis celular^{3,4,9}.

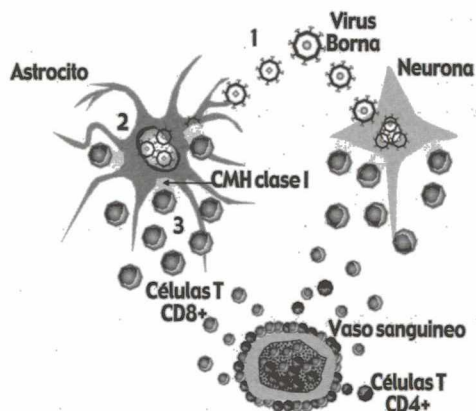


Figura 5. Vía Directa. (1) penetración celular, (2) replicación nuclear, y (3) lesión citotóxica directa, mediado por complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).

Existe un incremento en la evidencia que las células T CD4⁺ actúan como células T helper, mientras las células T CD8⁺ ejercen funciones efectoras para la destrucción de las células infectadas por el virus, llevando a enfermedad degenerativa severa cerebral^{3,7,9}. La presencia de las células T CD8⁺ in vivo y la detección del complejo mayor de histocompatibilidad clase I se han apreciado en preparaciones linfocíticas de tejido cerebral in vitro, pudiendo correlacionarse con el inicio de la enfermedad y la aparición de degeneración de células cerebrales, incluyendo neuronas infectadas por virus¹³. Figura 5.

MECANISMO INDIRECTO

Es el mecanismo más importante y corresponde a la inmunidad mediada por células (hipersensibilidad tardía tipo IV). Figura 6. La habilidad para inducir una infección cerebral por virus Borna, sin encefalitis, permite el estudio de una respuesta inmune celular neural endógena¹. Sin embargo, en ratas infectadas existe una intensa activación celular microglial y expresión transitoria de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y II. En la infección neonatal (ratas Lewis), la presencia de astrocitos reactivos (astrogliosis) ha sido reconocida por años, lo cual constituye una respuesta a la infección o injuria del sistema nervioso central, en la cual los astrocitos expresan un marcador característico, la proteína ácida fibrilar glial (GFAP). Varios hallazgos recientes incluyen la presencia de anomalías regionales en el RNAm de citoquinas, quemoquinas, neuro-

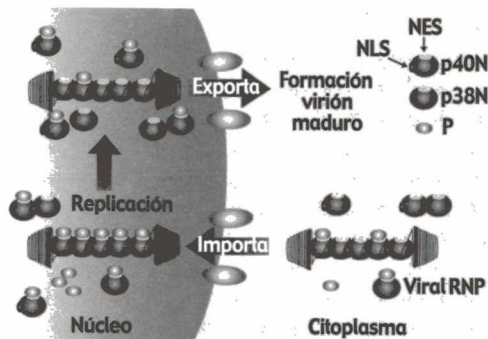


Figura 4. Penetración y replicación viral.

transmisores, genes de apoptosis, neurotropinas y otras sustancias neuroactivas⁵.

El daño celular y la destrucción se producen a través de la secreción de citoquinas y factor de necrosis tumoral. Los niveles elevados de interleuquinas, FNT a e interferón gama durante el pico de la enfermedad de Borna aguda, sugiere fuertemente éste mecanismo. En ratas infectadas neonatalmente con virus Borna, existe una mayor elaboración de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF-alfa, IL-1a e IL-1b), citoquinas supresivas (TGF-β1) y quemoquinas (IP-10 y RANTES). Las citoquinas tales como IL-1B y TNF-alfa, constituyen potentes inductores de astrocitosis y pueden inducir varios de los déficits del desarrollo y funcionales, tales como trastornos en el aprendizaje y actividad motora¹⁰. Quemoquinas también fueron detectadas en animales que eran genéticamente alterados por la ausencia de moléculas del complejo de histocompatibilidad de la clase II, sugiriendo una estimulación directa de la síntesis de quemoquinas por infección del virus Borna^{3,8}. La mayor secreción de neurotrofinas es una respuesta común a la injuria en el sistema nervioso⁸.

En ratas, se aprecia un infiltrado celular inicial en espacios perivascuales, constituido por células T CD8⁺, CD4⁺, células NK y macrófagos, lo cual conlleva a la activación de astrocitos y microglia con la consiguiente gliosis. Posteriormente se aprecian infiltrados parenquimales, todo esto en relación con el inicio de los síntomas⁹.

El complejo mayor de histocompatibilidad (HLA-I) restringido a las células T citotóxicas juega un papel muy importante en la patogénesis, contribuyendo a la destrucción de células infectadas por el virus¹⁷.

El mayor mecanismo efector antiviral de los linfocitos T CD8⁺ constituye la lisis de las células blanco mediadas por perforinas^{6,8}. En infección de ratas por virus Borna, la expresión incrementada del RNAm de las perforinas, se correlacionó con un influjo de células T CD8⁺ dentro del cerebro, actividad citotóxica mediada por células T CD4⁺ y eliminación del virus en ratas inmunizadas¹. Estos datos sugieren un papel importante para las perforinas en la enfermedad inducida por el virus Borna. Un estudio realizado por el instituto de microbiología e higiene en Freiburg, Alemania (Hausmann 2001) analizó el papel de las perforinas en un modelo animal (ratones), para la inmunopatogénesis de la enfermedad de Borna mediada por células T CD8⁺, mediante la introducción de un gen de perforina defectuosa en el genoma de ratones altamente susceptibles al desarrollo de la enfermedad, demostrando que la enfermedad neurológica mediada por células T CD8⁺ podía ocurrir en ausencia de perforinas, lo cual es considerado como el mayor mecanismo lítico de las células T CD8⁺.

Las perforinas asociadas a las granzimas A y B constituyen el mayor componente de la vía de exocitosis granular⁷, la cual es una de las dos vías por las cuales las células T CD8⁺ producen la lisis de la célula blanco infectada.

Recientemente se ha detectado el virus de la enfermedad de Borna en macrófagos¹².

PAPEL DE LA INMUNIDAD HUMORAL

Aunque es conocido que la respuesta inmune celular juega un papel preponderante en el desarrollo de la enfermedad de Borna clásica, el papel de los anticuerpos en la protección de la infección y/o promoción de la enfermedad aún no está bien comprendido¹. Numerosas células B pueden ser detectadas en lesiones encefálicas, en estadios tardíos de la enfermedad aguda. Estudios en modelos experimentales (ratas Lewis), han descubierto la presencia de anticuerpos neutralizantes para las proteínas virales N y P en fases tardías de la infección; sin embargo, restringen la replicación viral en la célula huésped del sistema nervioso central y previene la migración a otras partes del organismo (Figura 7). Otros investigadores no reportan evidencia de anticuerpos neutralizantes en ningún estadio de la infección, mientras que algunos encuentran actividad neutralizante en suero y líquido cefalorraquídeo de animales infectados crónicamente. Existe un estudio desarrollado en 1998 por Stitz y Nöske en la Universidad de California, acerca del papel funcional de los anticuerpos neutralizantes en la enfermedad de Borna y su influencia en el tropismo viral fuera del sistema nervioso central, presentándose evidencias del papel biológico de los anticuerpos neutralizantes en la infección persistente. La presencia de los anticuerpos neutralizantes contra el virus Borna

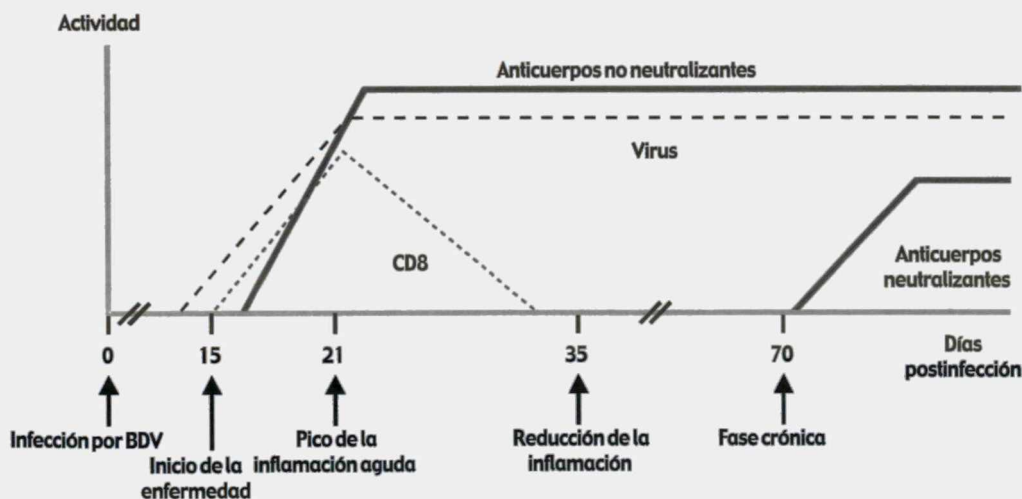


Figura 7. Cinética de los mecanismos inmunes.

restringidos al tejido neural, así como su ausencia resulta en invasión del virus hacia tejidos no neurales e infección de las células organoespecíficas. Este modelo de investigación también propone que la restricción del virus en el tejido neural puede ser restaurada por transfección de anticuerpos neutralizantes si el tratamiento se instaura antes que el virus logre invadir el tejido no neural². Sin embargo, la presencia temprana de dichos anticuerpos no logra prevenir la infección cerebral persistente y la presencia del virus en nervios periféricos, un hallazgo que puede explicar otras infecciones persistentes del sistema nervioso central².

Estudios sobre el papel biológico de dichos anticuerpos contra antígenos específicos han sido realizados en suero de individuos infectados, incluyendo humanos². Los dos blancos de la actividad neutralizante son la gp 18 (glicoproteína atípica) y la glicoproteína mayor, gp 84/94². Furrer y col¹ describen in vivo la actividad neutralizante de los anticuerpos monoclonales específicos para la glicoproteína mayor (gp94), sugiriendo de ese modo la posibilidad potencial de una vacuna efectiva contra el virus de la enfermedad de Borna. Otros estudios concluyen que los anticuerpos antivirales no parecen contribuir a la inmunopatogénesis en el cerebro. No ha sido posible hasta el momento discriminar totalmente entre el impacto de las respuestas humoral y celular en base a trabajos previos con modelos animales de inmunosupresión o tolerancia inmunológica². Existen evidencias que las células T CD4⁺ se hallan comprometidas en la síntesis de anticuerpos antivirales. El tratamiento de ratas infectadas por el virus de la enfermedad de Borna con anticuerpos monoclonales anti-CD8 no solo reduce o inhibe los mecanismos inflamatorios, sino también previene la degeneración neuronal y pérdida de sustancia cerebral. Así mismo dicho tratamiento resulta en inhibición de la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, pero no en las moléculas de clase II.

PAPEL DE LOS NEUROTRANSMISORES

Los mecanismos específicos del papel de los neurotransmisores en la patogénesis de la enfermedad de Borna no han sido totalmente establecidos. Se desconoce exactamente cual de las vías inmunogénicas están afectadas por los neurotransmisores (mecanismo directo o mediado por células). La toxicidad por neurotransmisores puede ser un factor contributorio al daño observado en ratas infectadas neonatalmente. El antígeno del virus

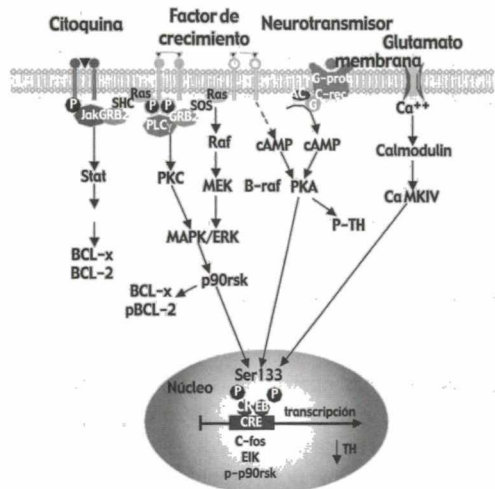


Figura 8. Papel de los sistemas de neurotransmisores

Borna es hallado en regiones ricas en neurotransmisores excitatorios, y es expresado en astrocitos responsables del mantenimiento de la homeostasis cerebral¹. Se ha demostrado recientemente in vitro que la infección del virus Borna de astrocitos corticales lleva a un severo deterioro en su capacidad para detoxificación del glutamato, con consecuencias potenciales de neurotoxicidad excitatoria. Este hallazgo sugiere un mecanismo significativo potencial para la toxicidad asociada al virus Borna relacionado a la infección y disfunción astrocítica. También se ha podido apreciar edema y daño neuronal colinérgico cortical, lo cual se encuentra antes del desarrollo de la encefalitis. Otras vías implicadas corresponden a sustancias como colecistoquinina, decarboxilasa, somatostatina y dopamina (Figura 8).

EVIDENCIA DE ENFERMEDAD INDUCIDA POR EL VIRUS BORNA EN HUMANOS

El virus de la enfermedad de Borna no ha sido identificado como una clara etiología de enfermedad en humanos. Sin embargo basado en el conocimiento acerca de la biología del virus y la patogénesis de la enfermedad en especies no humanas, es posible especular acerca de los hallazgos clínicos de infección en humanos. Aunque el virus Borna se ha encontrado como agente etiológico de encefalitis aguda o crónica idiopática en humanos, no existen grandes estudios que promuevan o refuten dicha hipó-

tesis. Una expresión alternativa de infección en humanos por el virus Borna puede ser similar a la encontrada en ratas neonatos, con una preponderancia de síntomas de enfermedad del desarrollo. Los humanos con infección por virus Borna pueden no presentar fiebre, cambios en la esfera mental u otros signos típicos de encefalitis viral aguda; sin embargo, pueden desarrollar posteriormente signos de enfermedad mental, tales como depresión, manía, ansiedad, desórdenes cognitivos, discinesia tardía, disfunción social, desórdenes de la alimentación y epilepsia idiopática. Mayormente, si la infección ocurrió intraútero o durante los primeros tres meses de vida, se pueden observar desordenes autistas con anormalidad en la interacción social, ansiedad crónica, déficit cognitivo y evidencia de desarrollo anormal del cerebelo e hipocampo.

Varias secuelas de la infección por virus Borna son debidas a una respuesta autoinmune estimulada por la infección viral (ejemplo, encefalitis postviral y síndrome de Guillain Barré) y no debidas al daño directo del virus. En varios modelos experimentales, la infección por el virus Borna induce la formación de autoanticuerpos (ejemplo, contra proteínas celulares), observados en el suero de pacientes con la infección, mas no en suero de la etapa de preinfección. En forma similar a otras infecciones virales, es posible que los autoanticuerpos sean el resultado de lisis celular y liberación de proteínas del huésped, desarrollándose la respuesta autoinmunitaria. Alternativamente, los autoanticuerpos pueden actuar por el mecanismo de "mimetismo molecular" contra antígenos del hospedero. Finalmente, la posibilidad que los anticuerpos que coincidentemente reconocen los antígenos del virus Borna, pueden estar presentes en el suero de individuos que no habrían sido infectados, también es considerado. Aquellos autoanticuerpos pueden o no ser relevantes en la presentación clínica de la enfermedad, siendo coincidentemente detectados en tests, incluyendo los antígenos del virus Borna.

En la década pasada, el RNA y proteínas del virus Borna, así como sus anticuerpos y/o el virus mismo han sido hallados en sangre, LCR, y/o cerebros de pacientes con Síndrome de fatiga crónica, donantes de sangre, infectados con VIH, pacientes con esquizofrenia o con un subtipo de la misma (síndrome deficitario), personas sanas, pacientes con esclerosis múltiple y/o depresión, pacientes con demencia no Alzheimer y degeneración hipocampal, y pacientes con varios otros desórdenes psiquiátricos. Reportes de falla en la búsqueda de evidencias de infección por virus Borna asociados con enfermedad

específica se han incrementado. La incapacidad para hallar evidencia de infección por virus Borna en sangre, LCR y/o tejido cerebral, ha sido reportada en estudios de pacientes con síndrome de fatiga crónica, esquizofrenia, esclerosis múltiple, infectados por VIH y pacientes psiquiátricos. Son necesarios muchos más estudios en ésta área, debido a factores técnicos, así como ausencia de entendimiento completo de la biología del virus Borna en el animal y humano, lo cual probablemente está contribuyendo a la controversia.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Borna es ocasionada por la infección de un virus perteneciente a la familia *Bornaviridae*, de replicación y transcripción nuclear, y altamente neurotrópico, con gran afinidad por el tejido neural correspondiente al complejo amigdalohipocámpico.

Representa un excelente modelo sistémico para el estudio de los mecanismos inmunopatológicos basados en la reacción inmune mediada por células T en el sistema nervioso central. Existen dos formas clínicas características: encefalítica aguda y persistente (defectos propios del desarrollo), cuya presentación depende de muchos factores del hospedero, sobre todo de predisposición a padecer la enfermedad. El papel inmunopatogénico principal está dado por los linfocitos T CD8+, mientras que los linfocitos CD4+ tienen un papel de ayuda en la síntesis de anticuerpos (Figura 9).

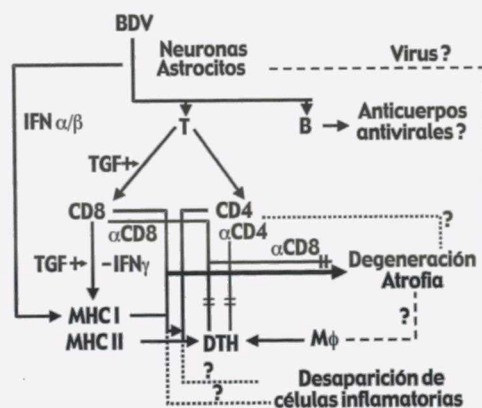


Figura 9. Mecanismos inmunopatogénicos



El mecanismo preponderante es la hipersensibilidad tardía (mediada por células), lo cual ocasiona daño y destrucción celular por secreción de citoquinas y otras sustancias neurotóxicas, tales como las perforinas. La inmunidad humoral no tiene un papel preponderante en la afección del sistema nervioso, observándose la presencia de anticuerpos neutralizantes en forma tardía. Existen estudios que apoyan el papel de ciertos neurotransmisores, tales como el glutamato en la inmunopatogénesis de ésta enfermedad. La enfermedad de Borna en humanos tiene aún aspectos controversiales, a pesar de muchas evidencias de su asociación con enfermedades tales como, esquizofrenia, desórdenes del afecto, trastorno obsesivo compulsivo, esclerosis múltiple, demencia, infección por VIH y síndrome de fatiga crónica, así como en donantes de sangre y trabajadores de salud mental. Existe una nueva variante del virus Borna que produce una enfermedad neurológica rápidamente fatal en humanos, la cual al presente está siendo objeto de muchos estudios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carbone KM, Rubin SA, Nishino Y, Pletnikov MV. Borna disease: virus-induced neurobehavioral disease pathogenesis. *Curr Opin Microbiol* 2001; 4: 467-75.
2. Stitz L, Nöske K, Planz O, Furrer E, Lipkin WI, Bilzer TA. Functional role for neutralizing antibodies in Borna disease: Influence on virus tropism outside the central nervous system. *J Virol* 1998; 72: 8884-92.
3. Hausmann J, Schamel K, Staeheli P. CD8⁺ T lymphocytes mediate Borna disease virus-induced immunopathology independently of Perforin. *J Virol* 2001; 75: 10460-66.
4. Nöske K, Bilzer T, Planz O, Stitz L. Virus-specific CD4⁺ T cells eliminate Borna disease virus from the brain via induction of cytotoxic CD8⁺ T cells. *J Virol* 1998; 72: 4387-95.
5. Carbone KM. Borna disease virus and human disease. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 513-27.
6. Stitz L, Dietzschold B, Carbone KM. Immunopathogenesis of Borna Disease.
7. Stitz L, Bilzer T, Planz O. The Immunopathogenesis of Borna Disease Virus Infection. *Front in Biosci* 2002; 7: 541-55.
8. Kobayashi T, Kamitani W, Zhang G, Watanabe M, Tomonaga K. Borna disease virus nucleoprotein requires both nuclear localization and export activities for nucleocytoplasmic shuttling. *J Virol* 2001; 75: 3404-12.
9. Nakamura Y, Nakaya T, Hagiwara K, Momiyama N, et al. High susceptibility of Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) to Borna disease virus. *Vaccine* 1999; 17: 480-9.
10. Lipkin WI, Travis H, Carbone KM, Wilson MC. Isolation and characterization of Borna disease agent cDNA clones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4184-88.
11. Stitz L, Sobbe M, Bilzer T. Preventive effects of early anti CD4 or anti CD8 treatment on Borna disease in rats. *J Virol* 1992; 66: 3316-23.
12. Richt JA, Stitz L, Wekerle H, Rott R. Borna disease, a progressive meningoencephalomyelitis as a model for CD4⁺ T cell-mediated immunopathology in the brain. *J Exp Med* 1989; 70: 1045-50.
13. Stitz L, Planz O, Bilzer T. Lack of antiviral effect of Amantadine in Borna disease virus infection. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 1988; 186: 195-200.
14. Allen JB, Manthey CL, Hand AR, Ohura K, Ellingsworth L. Rapid onset synovial inflammation and hyperplasia induced by transforming growth factor α . *J Exp Med* 1990; 171: 231.
15. Furrer E, Bilzer T, Stitz L, Planz O. High dose Borna disease virus infection induces nucleoprotein-specific CTL-response and prevention of immunopathology. *J Virol* 2001; 75: 11700-08.
16. Walker MP, Jordan I, Briesse T, Fisher W, Lipkin I. Expression and characterization of the Borna Disease virus Polymerase. *J Virol* 2001; 74: 4425-28.
17. Planz O, Pleschka S, Ludwig S. Mek-specific inhibitor u0126 blocks spread of borna disease virus in cultured cells. *J Virol* 2001; 75: 4871-77.
18. Richt JA, Schmeel A, Frese K, Carbone KM, Narayan O, Rott R. Borna disease virus-specific T cells protect against or cause immunopathological Borna disease. *J Exp Med* 1994; 179: 1467-73.
19. Sauder C, Hallensleben W, Pagentecher A, Schneckenburger S, et al. Chemokine gene expression in astrocytes of Borna disease virus-infected rats and mice in the absence of inflammation. *J Virol* 2000; 74: 9267-80.
20. Furrer E, Bilzer T, Stitz L, Planz O. Neutralizing antibodies in persistent Borna disease virus infection: prophylactic effect of gp94-specific monoclonal antibodies in preventing encephalitis. *J Virol* 2001; 75: 943-51.
21. Bachmann MF, Kalinke A, Althage G, Freer C, Burkhardt H. The role of antibody concentration and avidity in antiviral protection. *Science* 1997; 276: 2024-27.
22. Binder GK, Griffin DE. Interferon gamma mediated site specific clearance of alphavirus from CNS neurons. *Science*. 2001; 293: 303-6.
23. Briesse T, A., Schneemann A, J., Lewis Y, S., Park S., Kim S., Ludwig H., Lipkin W. I. Genomic organization of Borna disease virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 4362-4366 (1994).
24. Parra B, Hinton D, Marten NW, Bergmann C, et al. IFN-gamma is required for viral clearance from central nervous system oligodendroglia. *J Immunol* 1999; 162: 1641-47.
25. Parra B, Lin MT, Stohman C, Bergmann R, Atkinson R, Hinton DR. Contributions of Fas-Fas ligand interactions to the pathogenesis of mouse hepatitis virus in the central nervous system. *J Virol* 2000; 74: 2447-50.
26. Murray P, McGavern D, Lin X, Njenga K, Leibowitz J, Pease R, Rodriguez M. Perforin-dependent neurologic injury in a viral model of multiple sclerosis. *J Neurosci* 1998; 18: 7306-14.
27. Van den Broek, Hengartner H. The role of perforin in infections and tumour surveillance. *Exp Physiol* 2000; 85: 681-5.
28. Rott R, Becht H. Natural and experimental Borna disease in animals. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995; 190: 17-30.
29. Trapani JA, Sutton VR, Smyth MJ. CTL granules: evolution of vesicles essential for combating virus infections. *Immunol Today* 1999; 20: 351-6.
30. Caplazi P, Ehrensperger F. Spontaneous Borna disease in sheep and horses: immunophenotyping of inflammatory cells and detection of MHC-I and MHC-II antigen expression in borna encephalitis lesions. *Vet Immunol Immunopathol* 1998; 61: 203-20.

FISIOPATOLOGÍA DEL VASOESPASMO INDUCIDO POR LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA

DR. CARLOS ABANTO ARGOMEDO

INTRODUCCIÓN

El vasoespasmo secundario a la hemorragia subaracnoidea (HSA) aneurismática se presenta en el 40 a 70% de los casos, y es sintomático en el 17 a 40% de los pacientes. Pese al tratamiento médico preventivo, la isquemia relacionada con el vasoespasmo puede volverse sintomática. En realidad, el vasoespasmo es responsable de numerosas muertes o de secuelas neurológicas por isquemia y se reporta que dobla el riesgo de mortalidad en la HSA.^[1]

Son predictores independientes para la identificación temprana del vasoespasmo sintomático: grosor del coágulo subaracnoideo en la TAC, incremento temprano del promedio de la velocidad de flujo en la arteria cerebral media (>120 cm/sg y < quinto día), puntuación en la Escala de Coma de Glasgow < 14, y ruptura de un aneurisma de la arteria cerebral anterior o de la carótida interna (Figura 1).^[2]

El tratamiento de los pacientes con vasoespasmo sigue siendo un reto en la práctica clínica. Las terapias específicas han estado ausentes debido al limitado entendimiento de los mecanismos patogénicos de esta enfermedad muy compleja. A lo largo de la década pasada una variedad de mecanismos moleculares han sido explorados y muchos mediadores han sido implicados en su patogénesis, incluyendo:

- Mediadores derivados del endotelio (óxido nítrico, radicales libres de oxígeno, endotelina, lipooxigenasa y ciclooxigenasa, y sus metabolitos).
- Mediadores derivados del músculo liso de los vasos sanguíneos (inhibición de los canales de potasio,

sodio, activación de los canales de calcio, reducción en los segundos mensajeros [AMPc y GMPc], activación de la CPK).

- Mediadores proinflamatorios involucrados en la disrupción de la barrera hematoencefálica (serotonina, histamina, bradiquinina), citoquinas (IL-1, TNF α e IL-6), y moléculas de adhesión; y
- Activación de genes inducido por el estrés (proteínas de choque de calor, hemoxigenasa-1).

Una de las mayores dificultades en el estudio de la patogénesis de esta compleja enfermedad es el uso de modelos animales adecuados que simulen vasoespasmo en la enfermedad humana.^[3]

El propósito del siguiente artículo es hacer una revisión de los últimos avances en la fisiopatología del vasoespasmo inducido por la hemorragia subaracnoidea aneurismática.

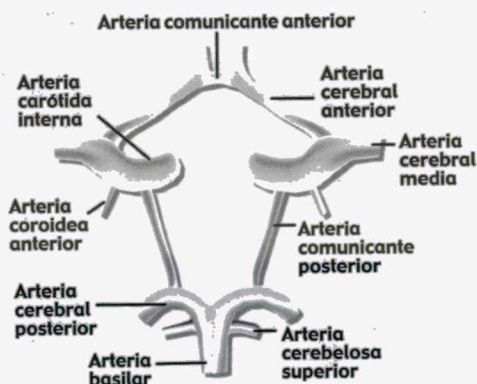


Figura 1. Polígono de Willis. En la ruptura de aneurismas de la circulación anterior hay mayor riesgo de vasoespasmo.



FISIOLOGÍA DE LA RUPTURA DEL ANEURISMA Y VASOESPASMO

El cerebro normalmente recibe el 15% del gasto cardiaco. El flujo de la arteria cerebral media es de 97 mL/min y el del segmento proximal de la arteria cerebral anterior de 65 mL/min. El cerebro normalmente tiene un flujo sanguíneo alto y constante. En respuesta a cambios regionales en el metabolismo; sin embargo, el flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) puede variar notoriamente. La resistencia de la vasculatura cerebral cambia en relación con la presión de perfusión cerebral (PPC) y con las necesidades metabólicas del cerebro. Esta varía de tal manera que pueda producir un flujo adecuado y relativamente constante sobre un amplio rango de presiones tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. El cese completo del flujo sanguíneo por 6 a 15 segundos puede resultar en pérdida de la conciencia y si se extiende por más de 3 minutos ocurre infarto cerebral.

El principal factor fisiológico extrínseco que gobierna el FSC es la PPC, que es la presión arterial media (PAM) menos la presión intracraneana (PIC) y las presiones de los gases arteriales. La hipercapnia causa dilatación y la hipocapnia constricción de los vasos sanguíneos cerebrales. En el rango normal de la PaCO_2 , el flujo sanguíneo cerebral cambia 5% por cada cambio en 1 mmHg en la PaCO_2 . Los efectos de la PaCO_2 anulan los cambios de la PaO_2 hasta que se alcancen niveles de hipoxia extrema (± 50 mmHg). El FSC varía directamente con la PaCO_2 e inversamente con la PaO_2 . Un incremento de 1 mmHg en la PaCO_2 está asociado con un incremento del FSC de 2 mL/100 mg/min y con un incremento en el volumen sanguíneo cerebral de 0,04 mL/100 g en el rango fisiológico. La falla del transporte de oxígeno conduce a un incremento en la producción de ácido láctico. Los iones hidrogeniones se acumulan y se produce hiperemia. Si el FSC es excesivo para un nivel particular de metabolismo cerebral, la sangre venosa es relativamente hiperoxigenada. La acidosis cerebral y la hiperoxemia venosa pueden estar asociados con hipoxia generalizada, infarto, y con hemorragia subaracnoidea (HSA). El edema cerebral puede ser agravado por la pérdida de control vasomotor normal sobre los vasos de resistencia. La estabilidad del pH tisular cerebral es salvaguardada por cambios locales en el LCR, en la ventilación pulmonar,

en la capacidad de amortiguación del cerebro, y por los cambios metabólicos inducidos por el HCO_3^- en el tejido cerebral. La relación entre el PaCO_2 arterial y el HCO_3^- del LCR es importante para determinar cómo va a variar el tono de los vasos sanguíneos cerebrales. El pH del LCR es normalmente menor que el de la sangre (7,30 vs 7,40). En pacientes crónicamente hipercárbicos, la reducción aguda en la PaCO_2 puede ocasionar disfunción cerebral por isquemia, debido a que los niveles de HCO_3^- del LCR han sufrido cambios compensatorios. La hipertensión pasiva en la presencia de altas concentraciones de HCO_3^- en el LCR puede producir vasoconstricción cerebral extrema. Debido a que los pacientes con daño cerebral severo están generalmente ya hiperventilando y óptimamente hipercárbicos, la hiperventilación pasiva adicional puede no inducir reducciones deseadas en la presión intracraneana (PIC).

Los signos de hipoxia empiezan cuando la PaCO_2 disminuye a 20 mmHg en sujetos normales. La vasculatura cerebral en áreas cerebrales con injuria; sin embargo, puede ser refractaria a la hipocapnia. En un modelo primate de HSA hubo disminución de la reactividad al CO_2 . Sólo se demostró un gran incremento en el FSC cuando PaCO_2 fue incrementada a niveles extremos (60-65 mmHg) luego del cuadro agudo de la HSA. Hubo regulación del CO_2 en el 81% de los pacientes grado I y II; sin embargo, el 79% de los pacientes grado III y el 70% de los pacientes grado IV mostraron deterioro de la regulación química.

Los vasos sanguíneos extracraneales e intracraneales son innervados tanto por nervios adrenérgicos como colinérgicos. La mayoría de éstos se origina de los sistemas nerviosos autonómicos extracraneales y parasimpáticos. No hay evidencia de control neurogénico tónico del FSC. La estimulación máxima continua del ganglio cervical superior produce una disminución del 5 a 10% del FSC. Aunque muchas drogas producen cambios dramáticos en el tono arteriolar al inyectarse en el lumen de la arteriolas sistémicas, a menudo no afectan el FSC. Por ejemplo, la inyección intracarotídea de norepinefrina, no cambia el FSC y aparentemente no cruza el endotelio vascular cerebral intacto. Se desconocen los efectos sobre las áreas isquémicas donde la barrera hematoencefálica puede volverse permeable. La innervación adrenérgica de los vasos extraparenquimales es más completa que aquella alrededor de las

arterias y arteriolas intraparenquimales. Hay evidencia de un sistema noradrenérgico central que inerva directamente los vasos sanguíneos. Un suministro parasimpático a las arteriolas de la pía es llevado a cabo probablemente por el VII nervio craneano. Hay una lista creciente de sustancias del sistema perivascular que incluyen VIP, SP, neurotensina, 5-HT, péptido liberador de gastrina, colecistoquinina, NPY, somatostatina, y fibras noradrenérgicas. Las fibras nerviosas autonómicas están localizadas en el tejido conectivo laxo contiguas a la adventicia de las arterias. Hay contacto citoplásmico estrecho entre las células musculares lisas y los nervios.^[4,5]

MECANISMOS DE AUTORREGULACIÓN CEREBRAL

Hay considerable evidencia de que la isquemia secundaria a la HSA contribuye a un pronóstico desfavorable. Uno de los factores de la cadena de eventos que conducen a la isquemia, parece ser el deterioro o pérdida de la autorregulación cerebral, que es la capacidad intrínseca del cerebro para mantener un flujo san-

guíneo constante durante los cambios de la presión arterial o de otros estímulos fisiológicos o patológicos. Pueden distinguirse 2 tipos principales de autorregulación cerebral:

- La autorregulación cerebral metabólica, conducida por los cambios en la tasa metabólica cerebral; y
- La autorregulación cerebral por presión, que tiene 2 subcategorías. Primero, hay una autorregulación cerebral dinámica que puede ser caracterizado como la respuesta del FSC o de la PIC a los cambios rápidos de la presión arterial o de sus propiedades pulsátiles; y segundo, la autorregulación cerebral por presión estática, que puede ser caracterizado como la respuesta del FSC o de la PIC a cambios lentos de la presión arterial (Figura 2).

El deterioro de la autorregulación cerebral precede al vasoespasmo, el vasoespasmo en curso empeora la autorregulación cerebral. Los vasos parenquimales distales a las arterias con espasmo angiográfico luego de la HSA no exhiben una estática normal de autorregulación cerebral.^[6]

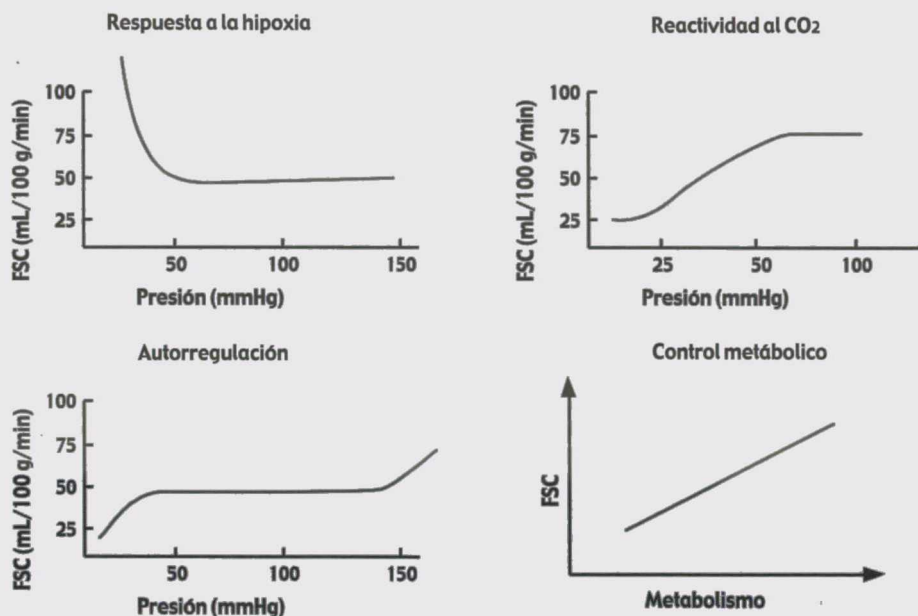


Figura 2. Principales factores que afectan el control de la circulación cerebral.



PATOLOGÍA

El vasoespasmo cerebral debido a la HSA es una contracción prolongada que conduce a isquemia cerebral o infarto. Estudios morfológicos de las arterias cerebrales durante el vasoespasmo han mostrado extensa necrosis de las células musculares lisas y descamación y distrofia de las células endoteliales. El mecanismo de muerte celular es desconocido.

Mediante el microscopio de luz se ha mostrado arrugamiento de la lámina elástica interna y aumento en la cantidad de tejido conectivo. Mediante microscopía electrónica se han evidenciado cambios apoptóticos en las células endoteliales, caracterizados por la condensación de la cromatina nuclear y la separación de la membrana basal. Se discute el posible papel de la apoptosis en el vasoespasmo cerebral.^[7]

PAPEL DE LOS MEDIADORES DERIVADOS DEL ENDOTELIO

Hay evidencia de que la producción del anión (O_2^-) está incrementada en la HSA. El vasoespasmo puede ser atribuido en parte a los efectos de la hemorragia sobre interacciones entre O_2^- y óxido nítrico (ON). Tanto una disminución en la dilatación mediada por ON como un aumento en la contracción dependiente de la proteinquinasa han sido demostrados luego de la HSA. Especies de oxígeno reactivo estimulan ambas vías. El O_2^- reacciona con el ON para formar peroxinitrito ($NOOO^-$), depletando potencialmente el NO disponible para la vasodilatación. También se ha propuesto que el superóxido produce vasoconstricción directa, aunque esto es controversial. La superóxido dismutasa convierte O_2^- a H_2O_2 y puede atenuar el vasoespasmo debido a la HSA.^[8,9]

La concentración de la endotelina-1 plasmática se correlaciona con la isquemia cerebral tardía luego de la HSA, sugiriendo que un incremento en la tasa de conversión de la endotelina en el endotelio predice los síntomas isquémicos. El incremento de la actividad de la enzima convertidora de endotelina-1 en el suero durante la segunda semana puede reflejar la severidad de la injuria endotelial a las arterias cerebrales.^[10,11]

La concentración de endotelina-1 en el LCR podría ser un marcador útil para detectar vasoespasmo cerebral luego de HSA.^[12]

También juegan un papel importante los péptidos natriuréticos. Hasta la fecha se han descrito 3 tipos de péptidos natriuréticos:

- El péptido natriurético auricular (PNA), producido principalmente en la aurícula derecha en respuesta a la hipervolemia y al incremento en la precarga cardíaca.
- El péptido natriurético cerebral (PNC) es producido principalmente en los ventrículos cardíacos, y el
- Péptido natriurético tipo C, es principalmente liberado del endotelio vascular en respuesta a la injuria e inflamación.

Se ha demostrado que todos los tipos de péptidos natriuréticos son potentes vasodilatadores y natriuréticos. También han mostrado efectos directos sobre los vasos sanguíneos, que conducen a vasodilatación directa o a través de la inhibición de las señales vasoconstrictoras, tales como la endotelina. Aunque primariamente de origen cardíaco, se ha demostrado también que el péptido natriurético cerebral es producido en el hipotálamo, de manera que su liberación puede ser inducida por procesos patológicos que comprometan esta región.

Muchos estudios han enfatizado la frecuente ocurrencia de hiponatremia en el vasoespasmo cerebral como causa del deterioro neurológico que sigue a la HSA aneurismática. Estos estudios especulan que la natriuresis y el síndrome perdedor de sal secundario son responsables de hiponatremia, en vez del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIHAD).

Los resultados sugieren que los niveles plasmáticos del PNC están elevados inmediatamente después de la HSA, aunque estos incrementan marcadamente durante el curso clínico sólo en los pacientes con vasoespasmo cerebral sintomático.

No obstante, los presentes hallazgos sugieren que pese a algunos efectos protectores, tales como la dilatación, la secreción del péptido natriurético cerebral, puede exacerbar la reducción del flujo sanguíneo debido a vasoespasmo arterial y finalmente dar por resultado daño cerebral por isquemia.^[13]

PAPEL DE LOS MEDIADORES DERIVADOS DEL MÚSCULO LISO DE LOS VASOS SANGÜÍNEOS

La ruptura de un aneurisma intracraneal libera sangre arterial hacia el espacio subaracnoideo. La coagulación de la sangre subaracnoidea activa a las plaquetas que liberan potentes factores de crecimiento para las células de la pared vascular. Entre estos factores de crecimiento están el factor de crecimiento AB derivado

de las plaquetas (PDGF-AB), el factor de crecimiento transformador- β 1 (TGF- β 1), y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). El PDGF y el TGF- β son potentes mitógenos de las células musculares lisas de la media vascular y de los fibroblastos de la adventicia; mientras que el VEGF estimula la proliferación del endotelio vascular. Estudios previos han mostrado que los factores de crecimiento de las plaquetas están incrementados en el LCR de pacientes con HSA. La proliferación celular y el subsiguiente engrosamiento de la pared vascular puede contribuir al vasoespasmo.^[14]

El LCR de pacientes con HSA que tienen vasoespasmo puede estimular al músculo liso vascular a producir contracción *in vitro*. Evento mediado por el calcio.^[15]

Papel de los mediadores proinflamatorios

El vasoespasmo y la isquemia cerebral secundaria son las complicaciones más importantes de la HSA, un estudio mostró que la liberación de la IL-1 β , IL-6 y el FNT α en el espacio subaracnoideo de pacientes con HSA está asociado con el desarrollo de velocidades del flujo sanguíneo cerebral (VFSC) incrementadas en las arterias cerebrales basales, sugiriendo un papel fisiopatológico de excesiva respuesta inflamatoria subaracnoidea del huésped en las complicaciones hemodinámicas luego de la HSA (Figura 3).

La secreción de estas citoquinas proinflamatorias aumenta gradualmente, alcanzando concentraciones pico en los días 5-9. La liberación de citoquinas es compartimentalizada.

Los desencadenantes para la respuesta inflamatoria pronunciada del huésped en el espacio subaracnoideo de los pacientes con HSA todavía no se conocen.

Un mecanismo podría ser la activación del complemento, un estímulo inflamatorio fuerte mediante la ruptura de los eritrocitos inducida osmóticamente. Esto es sugerido por hallazgos *in vitro* de hemólisis de los eritrocitos mediado por el complemento en el coágulo sanguíneo subaracnoideo o por concentraciones elevadas de factores del complemento en el LCR de pacientes con HSA. La liberación subaracnoidea de citoquinas inflamatorias podría contribuir al vasoespasmo cerebral de varias formas:

- Una vez liberados en el espacio subaracnoideo, estos mediadores (17-26kD) podrían fácilmente acceder a las células del músculo liso de las arterias

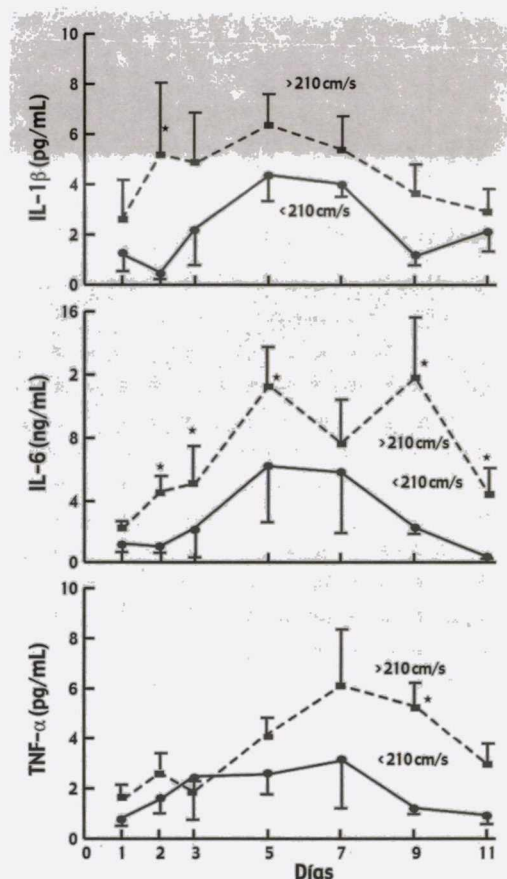


Figura 3. Concentraciones de citoquinas en el LCR en pacientes con HSA que exhiben velocidades de flujo sanguíneo cerebral < 210 cm/s o > 210 cm/s.

basales contiguas del lado de la adventicia como aún las moléculas más grandes (por ejemplo, peroxidasa, MW 40 kD) pasan de la cisterna magna a través de la pared vascular hacia la membrana basal en minutos. Esto es posible debido a que la superficie de las arterias cerebrales piales no está confinada por colágeno o fibroblastos, pero sí está en contacto directo con el LCR nutricional. En los vasos con músculo liso, estos mediadores podrían causar espasmo directamente, aunque los efectos de las citoquinas inflamatorias sobre el tono vascular todavía permanece en controversia. Mientras que algunos de estos mediadores (por ejemplo IL-1 β)

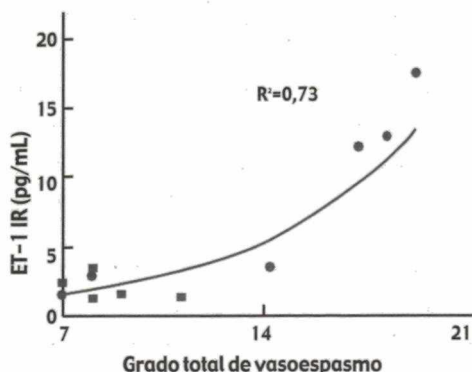


Figura 4. Relación entre la concentración de inmunorreactividad (IR) de IL-1 y el grado total de vasoespasm (GTV).

pueden actuar como vasodilatadores e incrementar la permeabilidad endotelial, la citoquina IL-6, que exhibió la Respuesta más potente de todas las citoquinas estudiadas es fuertemente vasoconstrictora *in vitro*.

- Las citoquinas, pueden también modular el tono vascular de manera indirecta; por ejemplo, mediante la inducción de la síntesis de vasoconstrictores como ET-1 (Figura 4) o por la inducción de la expresión de moléculas de adhesión responsables del reclutamiento leucocitario focal. Sin embargo, tiene que enfatizarse que factores adicionales pueden jugar un papel en la fisiopatología del estrechamiento de las arterias cerebrales luego de la HSA y que múltiples enfoques terapéuticos a las complicaciones cerebrovasculares luego de la HSA están siendo explorados.

Aunque los correlatos clínicos y de laboratorio encontrados no pueden probar relaciones causales, este estudio sostiene la hipótesis de que una respuesta inflamatoria abrumadora del huésped en el espacio subaracnoideo de pacientes con HSA juega un papel central en la patogénesis del vasoespasm y subsiguiente isquemia cerebral. Como una consecuencia terapéutica de estos hallazgos, se especula que la administración subaracnoidea temprana de estrategias antiinflamatorias y anticitoquinas podría prevenir las complicaciones hemodinámicas post HSA.^[16]

INTEGRACIÓN DE LOS EVENTOS QUE PARTICIPAN EN LA PATOGENESIS DEL VASOESPASMO

Treggieri-Venzi y col.^[17] resumieron los eventos que ocurren en la patogénesis del vasoespasm. Los factores hematológicos circulantes que implican la formación de radicales libres superóxido conducen a una inactivación inicial de óxido nítrico, un potente vasodilatador, y un incremento en la actividad de la proteínaquinasa C lipídica con liberación de reservas de calcio intracelular. Además, estos radicales libres alteran el balance de las prostaglandinas circulantes a favor de la prostaglandina E2 vasoconstrictora. La hemoglobina ferrosa que tiene mayor afinidad que el óxido nítrico por el nitrógeno barre al óxido nítrico circulante normalmente producido en la pared de los vasos por la acción de la óxido nítrico sintetasa. La disminución de los niveles del óxido nítrico dan por resultado una disminución en la concentración de GMP cíclico, que puede aumentar los efectos vasoconstrictores de la proteína endotelina-1. Otras macromoléculas circulantes que juegan un papel en el vasoespasm incluyen a la serotonina, productos de degradación de la fibrina, trombina, hierro, iones de potasio, catecolaminas, vasopresina, y angiotensina. La degradación de la proteína asociada a filamentos delgados involucrada en la regulación del músculo liso juega un papel adicional en el vasoespasm.

Además de la proteínaquinasa C, varios otros grupos de enzimas quinasas juegan un papel en el vasoespasm. La proteínaquinasa, probablemente prolongue la contracción inhibiendo la desfosforilación de la cadena ligera de miosina involucrada en la contracción del músculo liso, mientras que la proteínaquinasa C puede tener un papel en la contracción tónica del músculo liso.

Conforme avanza el tiempo, la hiperplasia de la íntima y la fibrosis subendotelial continúan comprometiéndose el lumen de los vasos; el proceso es además exacerbado por la agregación leucocitaria y plaquetaria que también puede infiltrar la pared del vaso. La activación de los leucocitos probablemente también contribuya a la ruptura de la barrera hematoencefálica que puede conducir a disfunción microcirculatoria y jugar un papel en la patogénesis del edema cerebral difuso.^[18]

CONCLUSIONES

Hay un limitado entendimiento sobre los mecanismos patogénicos del vasoespasmo inducido por la HSA aneurismática. Una variedad de mecanismos moleculares han sido explorados y muchos mediadores han sido implicados en su patogénesis incluyendo: mediadores derivados del endotelio, mediadores derivados del músculo liso de los vasos sanguíneos, mediadores proinflamatorios, y activación de genes inducido por el estrés.

Una de las mayores dificultades en el estudio de la patogénesis de esta compleja enfermedad es el uso de modelos animales adecuados que simulen vasoespasmo en la enfermedad humana.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. S. Condette-Auliac, et al. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Interest in diffusion-weighted MR imaging. *Stroke*. 2001; 32: 1818-1824.
2. Qureshi AI, et al. Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2000; 28(4): 984-90.
3. Bhargava Anish. SAH-induced cerebral vasospasm: unraveling molecular mechanisms of a complex disease. *Stroke*, January 23, 2003.
4. Macdonald RL y Weir B. Pathology and Pathogenesis of Cerebral Vasospasm. En: *Cerebral vasospasm*. Editorial Academic Press. USA. 2001. Pág. 87-500
5. Vavilala M, et al. Cerebrovascular flow and vascular physiology. *Anesthesiology Clinics of North America*. 2002; 20(2).
6. Lang EW, et al. Cerebral autoregulation testing after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: The phase relationship between arterial blood pressure and cerebral blood flow velocity. *Critical Care Medicine*. 2001; 29(1).
7. Zubkov AY, et al. Apoptosis of endothelial cells in vessels affected by cerebral vasospasm. *Surg Neurol*. 2000; 53(3): 260-6.
8. McGirt MJ et al. Attenuation of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in mice overexpressing extracellular superoxide dismutase. *Stroke* 2003; 33: 2317-2323.
9. Sadamitsu D, et al. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of nitric oxide metabolites in postoperative patients with subarachnoid hemorrhage. *Critical Care Medicine*. 2002; 29(1)
10. Juvela S. Plasma endothelin and big endothelin concentrations and serum endothelin-converting enzyme activity following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2002; 97(6): 1287-93.
11. Mascia L, et al. Temporal relationship between endothelin-I concentrations and cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 1185-1190.
12. Suzuki K. Endothelin-I concentration increases in the cerebrospinal fluid in cerebral vasospasm caused by subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 2000; 53(2): 131-5.
13. Svirgi GE, et al. Brain natriuretic peptide and cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Clinical and TCD correlations. *Stroke* 2000; 31: 118-122.
14. Borel CO, et al. Possible role of vascular cell proliferation in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 427-433.
15. Pyne GJ, et al. Cerebrospinal fluid from subarachnoid hemorrhage patients causes oxidative metabolism compared to vascular smooth muscle force generation. *Acta Neurochirurgica* 2001; 143: 59-63.
16. Fassbender K, et al. Inflammatory cytokines in subarachnoid hemorrhage: Association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 534-537.
17. Treggiari-Venzi, et al. Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A problem of neurointensive care. *Neurosurgery*. 2001; 48: 249-262.
18. Janjua N, et al. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Current Opinion in Critical Care*. 2003; 9: 113-119.

PAPEL DE LAS ESTATINAS EN LA PREVENCIÓN DEL ICTUS ISQUÉMICO

DRA. WENDY PAREDES GOMEZ

INTRODUCCIÓN

El objetivo de este trabajo es revisar las características básicas, comprender mejor las evidencias clínicas y utilizar de manera racional las estatinas en el EVC isquémico. Las estatinas son un grupo de fármacos que han revolucionado la terapia de las dislipidemias, porque inhiben la HMG-CoA reductasa, enzima clave en la síntesis del colesterol. Tienen un mejor perfil de eficacia y tolerabilidad que los restantes tipos de fármacos anteriormente usados para tal fin.

En la actualidad, se usan varios tipos de estatinas: lovastatina, pravastatina y simvastatina son derivados del metabolismo fúngico; fluvastatina y atorvastatina son sintéticos. Estos fármacos han demostrado su eficacia para reducir el colesterol sérico sin efectos colaterales importantes. Varios estudios han demostrado que el uso de estatinas (pravastatina, lovastatina y simvastatina) en pacientes coronarios disminuye de una forma significativa la morbimortalidad de causa vascular, incluyendo los infartos cerebrales y los AIT.

Las estatinas constituyen un elemento terapéutico valioso en la prevención del ictus en pacientes con enfermedad coronaria. Su uso es también recomendable en pacientes con historia previa de enfermedad cerebrovascular con el objeto de disminuir la tasa de recurrencias del ictus y prevenir la ocurrencia de eventos coronarios, los que representan la causa más frecuente de muerte en estos pacientes. Las investigaciones clínicas demuestran que las lesiones ateroscleróticas, pueden revertirse clínicamente si se trata de forma agresiva la hipercolesterolemia, por ejemplo, con inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Otra de las ventajas de las estatinas es que afectan a procesos implicados en la aterosclerosis, como la respuesta inflamatoria, la fibrinólisis y la coagulación.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis se define como un desorden inflamatorio crónico caracterizado por la presencia de monocitos, macrófagos, linfocitos T, proliferación de células musculares lisas, elaboración de matriz extracelular y neovascularización. Existen diversos grados de alteraciones arteriales en su capa íntima por acumulación local de lípidos, constituyentes sanguíneos, de tejido fibroso y alteraciones de la capa media de la pared vascular (Figura 1)

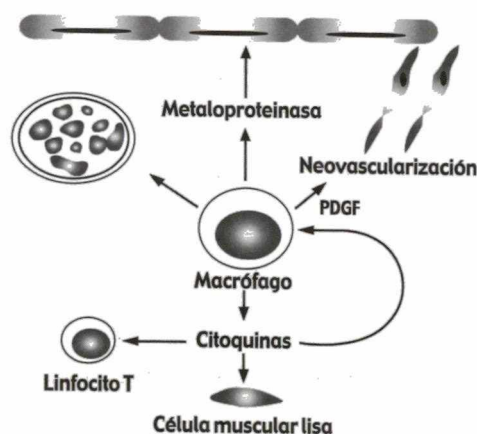


Figura 1. Papel de los macrófagos en la formación de la placa

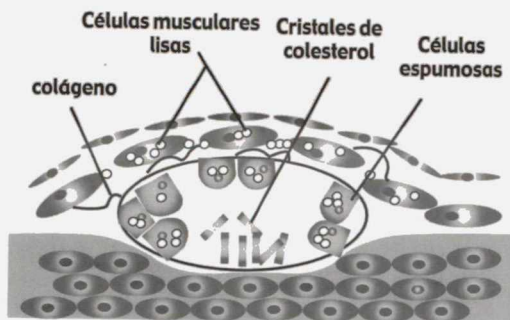


Figura 2. Placa de ateroma

Dos de los factores más relacionados con la aparición de aterosclerosis son la hiperlipemia y la hipertensión arterial.

La lesión característica es la placa fibrosa, que consiste en una cápsula de células musculares y tejido fibroso cubierta por una capa de endotelio y una zona central lipídica (Figura 2)

Para explicar la patogenia de la aterosclerosis se han propuesto dos hipótesis: lipídica y la de lesión endotelial crónica.

Hipótesis lipídica

Elevación plasmática de LDL penetra en la pared arterial produciendo acumulación de lípidos en las células musculares lisas y en los macrófagos. La LDL aumenta la hiperplasia de las células musculares lisas y su migración a la región íntima en respuesta a los factores de creci-

miento. La LDL es oxidada y se hace más aterogénica, siendo quimiotáctica para los monocitos, estimulando su migración a la íntima. Los receptores de los macrófagos facilitan la entrada de LDL oxidada a éstas células, siendo citotóxica para el endotelio. (Figura 3)

Hipótesis endotelial

La lesión endotelial produce la pérdida del endotelio, adhesión de plaquetas, quimiotaxis de monocitos y linfocitos de células T, liberación de factores del crecimiento procedente de las plaquetas y de los monocitos que provocan la migración de las células musculares lisas de la media a la íntima, donde se replican, sintetizan tejido conjuntivo y proteoglicanos formando una placa fibrosa. Otras células, por ejemplo macrófagos, células musculares lisas producen factores de crecimiento que contribuyen a la hiperplasia muscular lisa.

La placa aterosclerótica puede crecer lentamente y producir una estenosis grave o evolucionar hasta la oclusión arterial total. Con el tiempo, la placa se calcifica. Algunas placas son estables pero otras, ricas en lípidos y células inflamatorias pueden sufrir una rotura espontánea, exponiendo el contenido de la placa a la sangre circulante. Estas placas se consideran inestables y están asociadas con el comienzo de un episodio isquémico agudo.

En pacientes con aterosclerosis se ha observado la aparición de disfunción vaso motora, asociada principalmente a daño en el endotelio. Así, se comprobó, que mientras la infusión de acetilcolina produce vasodilatación arteriolar en individuos sanos, en pacientes con ateros-

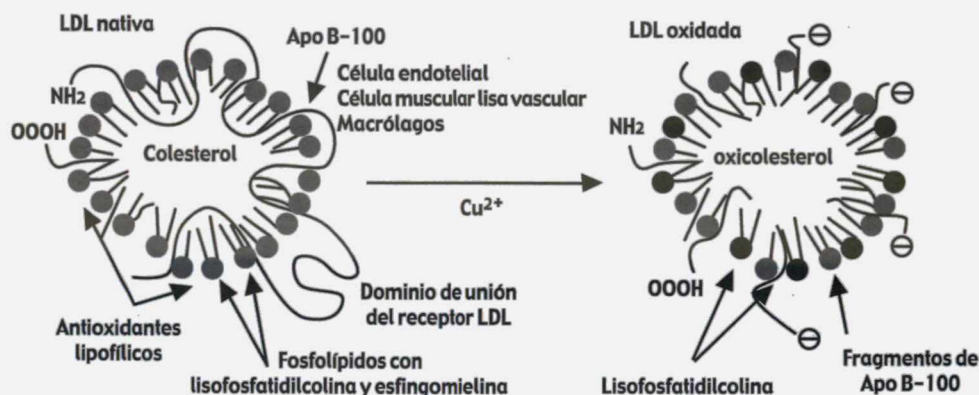


Figura 3. Representación esquemática de la conversión de la LDL nativa en LDL oxidada

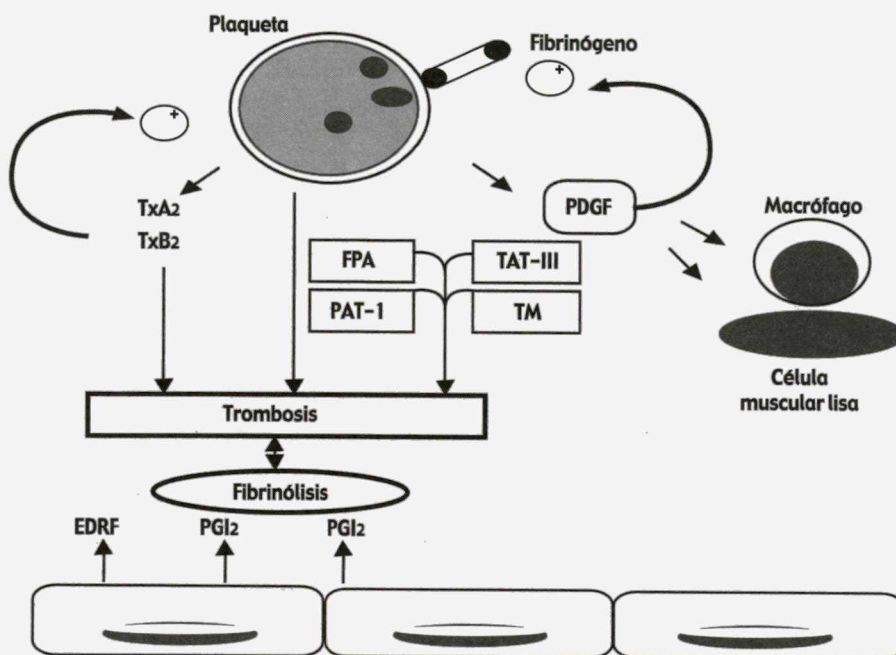


Figura 4. Trombosis, fibrinólisis y endotelio.

cleriosis, se produce una respuesta contráctil; ésta disfunción vasomotora es anterior a la aparición de la lesión aterosclerótica y esta directamente relacionada con el incremento de los niveles de LDL en plasma.

El endotelio se encarga de la regulación vasomotora, inhibición de la actividad plaquetaria, inhibición de la trombosis y la fibrinólisis. (Figura 4)

MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS ESTATINAS

El hígado es el sitio principal de las síntesis de lipoproteína y del catabolismo de las LDL. Las tres cuartas partes del depósito de colesterol es endógeno y lo restante se produce en el hígado a partir del mevalonato.

La HMG-CoA reductasa es la enzima que regula la velocidad de síntesis de colesterol en el hígado y en otros tejidos (Figura 5).

Las estatinas se unen al sitio activo de la reductasa, funcionando como inhibidores competitivos, por lo cual disminuyen la síntesis y el contenido intracelular de colesterol (Figura 6).

ACCIONES DESCRITAS DE LAS ESTATINAS

- Inhibición de la HMG CoA reductasa.
- Disminución de la actividad metabólica de los macrófagos en las placas de ateroma.
- Mejor respuesta coronaria a la Ach (Treasure y col. 1995)

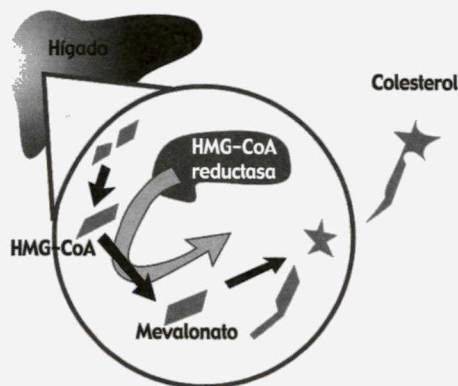


Figura 5. Acción de la HMG-CoA

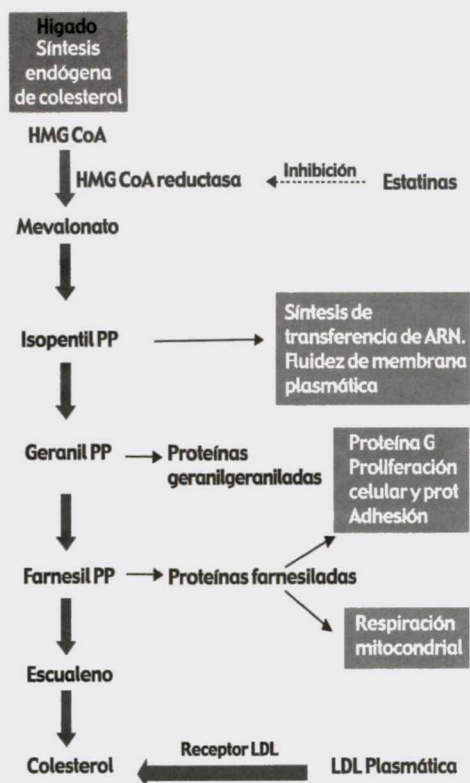


Figura 6. Mecanismo de acción de las estatinas

- Disminución del número de ataques isquémicos (Andrews et. Al. 1997).
- Disminución de la concentración plasmática de LDL
- Efecto antiproliferativo sobre las células de la musculatura lisa vascular. Inhibición la migración, así como la hipertrofia de las células de la musculatura lisa vascular (Nishio y col. 1998)
- Inhibición la oxidación de LDL en monocitos, contribuyendo este efecto a la disminución de células espumosas (simvastatina, lovastatina).
- Disminución de la agregación plaquetaria y fibrinólisis^{5,6}
- Mejoramiento de la función endotelial (Treasure y col 1995)
- Cambios sobre la presión arterial: en ratas genéticamente hipertensas en tratamiento con simvastatina se observó mejora en la función en-

dotelial, sin disminución significativa en valores de PA (Álvarez de Sotomayor y col.)

- Lovastatina previene la aparición de HTA en ratas (Jiang y Roman 1997) y que pravastatina disminuyó los valores de presión arterial en ratas Dahl (Wilson y col. 1998)
- Reducción del daño glomerular y de la hipertrofia renal.

ESTATINAS Y EVC: RESULTADOS DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS

En el Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), publicado en 1994 se comparaban placebo y 40 mg de simvastatina en pacientes con patología coronaria y colesterol elevado. Tras un seguimiento de cinco años a 4400 pacientes el porcentaje de infartos y AIT era 4,3% para placebo y 2,7% para simvastatina (reducción del 37%). Tabla I

El estudio CARE compara 40 mg de pravastatina y placebo en pacientes coronarios y una media de colesterol de 209 mg. Los 4159 pacientes incluidos fueron sometidos a medidas dietéticas y luego aleatorizados. El grupo tratado con pravastatina tuvo un 2,6% de ictus frente al 3,8%

Tabla I. Estudios con estatinas.

4S	Simvastatina (n= 2221)	Placebo (n= 2223)
• Ictus mortal	14	12
• Ictus no mortal	61	90
Reducción relativa de riesgo 37% (Lancet 1994; 344: 1383-9)		
CARE	Pravastatina (n= 2081)	Placebo (n= 2078)
• Ictus	52	76
• Ictus y/o AIT	92	124
• Hemorragia cerebral	2	6
WOSCOPS	Pravastatina (n= 3302)	Placebo (n= 3293)
• Ictus mortal	6	4
• Ictus no mortal	40	47
(N Engl J Med 1995; 333: 1301-7)		
LIPID	Pravastatina (n= 4502)	Placebo (n= 4512)
• Ictus mortal	22	27
• Ictus no mortal y/o mortal	164	204
Reducción relativa de riesgo 19% (N Engl J Med 1998; 339: 1349-57)		



en el grupo placebo (reducción 31%), de una reducción del 24% en eventos coronarios. Tabla 1.

En 1995 se publicó el West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS): incluyó 6595 pacientes varones entre los 45 y 64 años con hipercolesterolemia tratados con pravastatina 40 mg/d y placebo obteniéndose una reducción del riesgo coronario (29%) y reducción de ictus (10%), que no fue estadísticamente significativa. Tabla 1.

Reducción relativa de riesgo 10%

El estudio LIPID evaluó 9014 pacientes comparando 40 mg/dL de pravastatina y placebo en pacientes coronarios sin hipercolesterolemia. Aparece una disminución de ictus en el grupo tratado del 19%. Tabla 1.

En 1998, se publicó en JAMA el resultado del AFCAPS/Text CAPS comparándose 20 mg de lovastatina frente a placebo en 6065 pacientes normocolesterolémicos, de los cuales 97 eran mujeres, estudiando la prevención primaria de eventos coronarios. Los resultados fueron una reducción del 37% del riesgo de primeros episodios coronarios y del 40% de un primer infarto, con reducción de eventos cardiovasculares en un 25%.

Eventos coronarios y relación con HDL

Un metaanálisis de 13 ensayos clínicos con estatinas en ictus Blauw encuentra una disminución del riesgo de ambos del 31% en los tratados con estatinas fueron 20 400 pacientes y 181 con EVC en los tratados y

Tabla 2. AFCAPS/Text CAPS

Estudio	Estatina		Placebo	
	Ictus	N	Ictus	N
• Prevención primaria				
– ACAPS	0	460	5	459
– KAPS	2	224	4	223
• Prevención secundaria				
– PLAC	2	75	2	76

261 en el grupo placebo. Los autores calculan que unos 40 ictus se podrían prevenir tratando 10 000 pacientes coronarios durante dos años.

En otro metaanálisis, Crouse y col analizan 12 ensayos, en los que la reducción del ictus es de 27%. En prevención primaria de la enfermedad coronaria, los ictus se reducen un 15% frente a un 31% de reducción en prevención secundaria. Se considera que al tratar durante un año a 1000 pacientes se previenen unos dos episodios coronarios y uno o dos ictus.

En el metaanálisis de Hebert que incluye 16 ensayos clínicos, con un total de 29 000 pacientes y un seguimiento medio de 3 años, los pacientes tratados con estatinas tenían una reducción del riesgo de ictus del 29% y de un 22% de la mortalidad total.

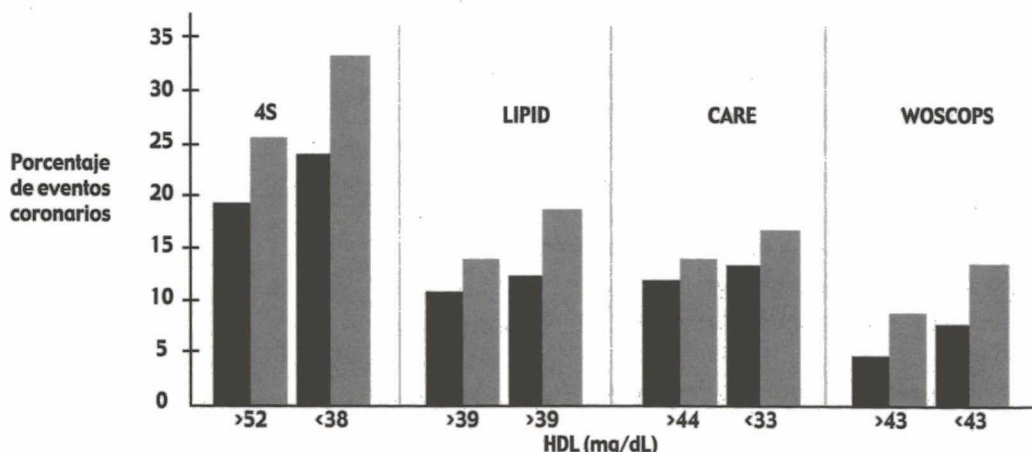


Figura 7. Eventos coronarios y relación con HDL en los diferentes ensayos clínicos

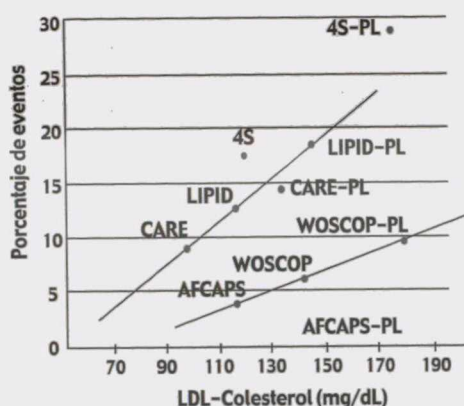


Figura 8. Eventos y relación con el LDL en estudios recientes

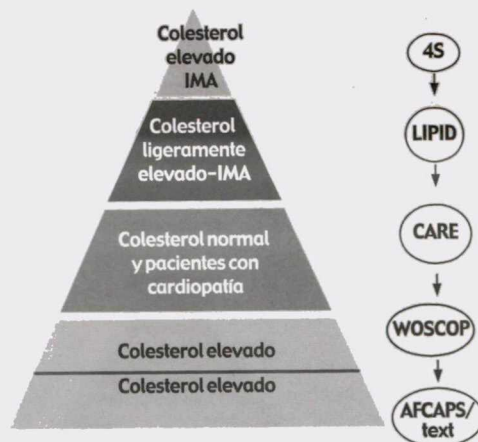


Figura 9. Pirámide de los ensayos clínicos

Metaanálisis por Buchert comparó estatinas y el resto de medidas hipolipemiantes (dieta, fibratos). Del análisis de 28 ensayos con 49 477 pacientes tratados y 56 636 controles, se concluye que el riesgo relativo de ictus en los tratados con estatinas era del 0,76 y el grupo de otras intervenciones (dieta, fibratos) era 1,0.

INDICACIONES DE ESTATINAS

- Pacientes coronarios (Infarto o angina) con colesterol total normal o elevado, para la prevención de nuevos episodios coronarios y de ictus.

- Enfermedad aterosclerótica demostrada tanto cerebral como coronaria.
- Infarto cerebral aterotrombótico y estenosis carotídea > 50%.
- Pacientes que han padecido un ictus o que tienen factores de riesgo
- Múltiples factores de riesgo vascular: hipercolesterolemia, perfil lipídico de riesgo.

EFFECTOS ADVERSOS

Estreñimiento, náusea, dolor abdominal, insomnio, cefalea, diarreas miopatías. Elevación de transaminasas

Tabla 3. Drogas que interfieren con el metabolismo de las estatinas

Mecanismo	Efecto	Interacción	Estatina
Inhibición de citocromo p 450 3A	Disminución del metabolismo de las estatinas y aumento del riesgo de efectos secundarios	Amiodarona, claritromicina, eritromicina, fluconazol, ketoconazol, diltiazem, metronidazol, sertralina, verapamil, fluoxetina,	Lovastatina Simvastatina Atorvastatina
Competencia por citocromo P 4503a	Reducción de concentraciones séricas de estatinas. Aumenta riesgo de miopatía	Barbitúricos, carbamazepina, griseofulvina, rifampicina, Gemfibrozilo y otros fibratos.	Lovastatina Simvastatina Atorvastatina
Inhibición del CYP 2C9	Disminuye metabolismo de fluvastatina	Amiodarona, cimetidina, cloranfenicol, fluoxetina, metronidazol, omeprazol, TMP/SMT	Fluvastatina
Inhibición del CYP 2C9	Disminuye el metabolismo de las drogas involucradas	Warfarina, fenitoína, diazepam, losartán, diclofenaco, ibuprofeno	Fluvastatina

**Tabla 4. Características de las estatinas**

Característica	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Atorvastatina	Fluvastatina
• Dosis mg/dL	20-80	10-40	20-80	10-80	20-80
• Reducción máxima del LDL%	40	34	47	60	24
• Reducción % de LDL	34	34	41	50	24
• Reducción % TG	16	24	18	29	10
• Incremento % HDL	8.6	12	12	6	8
• Vida media plasma (h).	2	1-2	1-2	14	1-2
• Absorción con alimentos	Aumenta	Disminuye	Ninguno	Ninguno	Despreciable
• Tiempo óptimo administración	Mañana y tarde	Acostarse	Tarde	Tarde	Acostarse
• SNC	Si	No	Si	No	No
• Excreción renal (%)	10	20	13	2	6
• Metabolismo hepático	Cit P 450-34A	Conjugación	Cit P 450-34A	CitP 450-34A	Cit P 450- 2C9

CONTRAINDICACIONES

- Absolutas: Enfermedad hepática, embarazo.
- Relativas: Uso drogas que inhiben el sistema enzimático citocromo P450.
- Disminuyen los eventos coronarios en pacientes con o sin cardiopatía coronaria.
- La reducción del riesgo es proporcional a la disminución del LDL.

DROGAS QUE INTERFIEREN CON EL METABOLISMO DE LAS ESTATINAS

REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE ICTUS

Metaanálisis: Crouse y col ¹³ se considera:

- La reducción del colesterol pueden la progresión de la aterosclerosis carotídea extracraneal
- Pueden estabilizar la placa aterosclerótica ¹⁴
- Pueden reducir los ictus secundarios a eventos coronarios
- Disminuye niveles de endotelina, inhiben la trombogénesis, agregación plaquetaria.

CONCLUSIONES

- Las estatinas son el pilar del tratamiento de las dislipidemias y mejoran el pronóstico de las enfermedades ateroscleróticas.
- Constituyen un elemento terapéutico valioso en la prevención de ictus en pacientes con enfermedad coronaria.
- Estarían indicadas en todos los pacientes con ictus de origen ateromatoso como prevención primaria de la cardiopatía isquémica, en pacientes con ictus e hipercolesterolemia y en los que presentan estenosis carotídea, sintomática y asintomática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Downs JR, Clearfield M, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *Jama* 1998; 279: 1615-22.
2. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, et al. Prevention of coronary heart disease with 2pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
3. Pearson AT. Lipid-lowering therapy in low-risk patients. *JAMA* 1998; 279: 1.659- 1.660.
4. *N Engl J Med* 1999; 340(14):1115-6, discusión 1116-7
5. *N Engl J Med* 1998; 339(8):489-97
6. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the 4S. *Lancet* 1995; 334: 1383-9.
7. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
8. Long-term intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Program. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl Med* 1998; 339: 1349-57.
9. Gould AL, Rossouw JE, et al. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97:946-52.
10. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Eng J Med* 1999; 341:498-511.
11. Vaughan CJ, et al. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1-10.
12. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
13. Blauw GJ, Lagay AM, et al. Stroke, statins, and cholesterol: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 1997; 28(5):946-50.

EVENTOS CARDIOEMBÓLICOS Y LAS TERAPIAS DE REPERFUSIÓN

DR. EDUARDO HERNANI LAU

INTRODUCCIÓN

El stroke isquémico es un síndrome de múltiples etiologías y manifestaciones clínicas. La aterosclerosis de las arterias, grandes y pequeñas que irrigan al cerebro es la causa más común de stroke isquémico. La aterosclerosis de la aorta proximal también es una fuente importante de émbolos cerebrales. Cerca del 20% de los EVC isquémicos son debidos a embolismos cardiogénicos, más comúnmente de una fibrilación auricular. (Figura 1)

Una variedad de otros trastornos oclusivos arteriales pueden ser la causa primaria o contribuir a la patogénesis del stroke.

En el pasado, la atención se encontraba en la vasculatura extracraneal como una fuente de embolismo cerebral. Con el advenimiento de la ecocardiografía transesofágica, ha llegado a tener más importancia la causa cardíaca. En pacientes jóvenes con EVC criptogénico, las anomalías cardíacas son probablemente la principal fuente de embolias cerebrales.

Entre un 15 y 35% de los pacientes con EVC y que tienen estenosis significativa (< 60%) en la vasculatura extracraneal, demostradas por arteriografía pueden probablemente también tener una fuente de cardioembolia (Figura 2). Aún los infartos lacunares pueden ser relacionados en un 50% de casos a patología cardíaca embólica.^[1]

El corazón es reconocido como una fuente importante de embolias cerebrales. Podemos dividir a los trastornos cardíacos asociados a EVC en: disritmias eléctricas

o trastornos cardíacos mecánicos. Dentro de las anomalías mecánicas podemos mencionar las congénitas como son el foramen oval patente o como la consecuencia de cirugía cardíaca como son los *bypass* aortocoronarios.^[2]

Los eventos moleculares iniciados por isquemia focal aguda pueden ser señalados como una cascada dependiente del tiempo caracterizada por disminución de la producción de energía, sobreestimulación de los receptores neuronales de glutamato, excesiva acumulación intraneuronal de sodio, cloro, e iones de calcio, daño mitocondrial y muerte celular eventual. Los objetivos fundamentales de la intervención son la restauración del flujo sanguíneo cerebral tan pronto como sea posible y proteger las neuronas por interrupción o enlentecimiento de la cascada isquémica. Estudios realizados con la utilización de resonancia magnética y tomografía con emisión de positrones sugiere que la isquemia crítica rápidamente produce un núcleo de infarto cerebral rodeado por tejido hipóxico pero potencialmente salvable.^[10]

LA FIBRILACIÓN AURICULAR Y LOS ECV

En 1978 Wolf reportó un incremento de 5 veces la incidencia de stroke en pacientes con fibrilación auricular de tipo no reumática, comparada a la población normal. El riesgo asociado a stroke fue de 0,2 por 1000 en el grupo etario de 30 a 39 años y de 39 por 1000 en el de 80 a 89 años. El mismo grupo reportó que el riesgo dependía también de la duración de la fibrilación.^[3]

Las anomalías de la coagulación han sido sugeridas por varios estudios. El incremento de beta-tromboglobulina, factor 4 plaquetario y otros marcadores de activación plaquetaria, han sido señalados dentro de las 12 horas de instalada la fibrilación. Esto

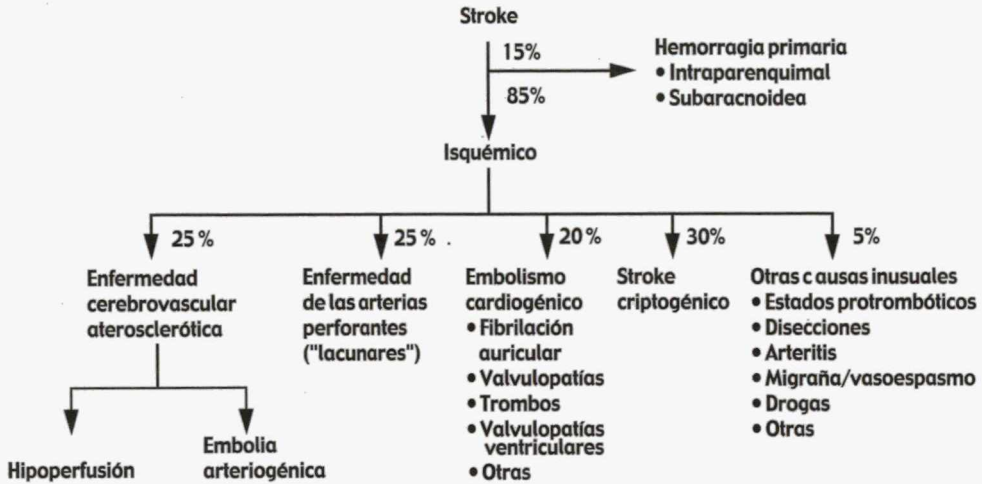


Figura 1. Clasificación de stroke

ha sugerido que la disfunción de la aurícula izquierda provee de un ambiente para la formación de trombos que conllevan al embolismo cerebral.^[6]

Muchos estudios han investigado si cualquier anomalía asociada puede predecir el potencial de embolización

en pacientes con fibrilación auricular crónica. Petersen y otros sugirieron que los pacientes que estuvieran en fibrilación auricular y quienes también tuvieran insuficiencia cardíaca o hipertensión pueden estar en riesgo alto para EVC y el crecimiento auricular izquierdo incrementa el riesgo en pacientes con fibrilación es controversial.^[4] Shiveley y col. midieron la velocidad de del flujo sanguíneo en diferentes áreas de la aurícula izquierda. El riesgo de Stroke incrementó como la velocidad disminuyó pero por debajo de 14 cm/seg.^[5]

El riesgo de stroke en pacientes con fibrilación auricular crónica fue cerca de 5 veces la población normal, los pacientes quienes sólo tuvieron fibrilación auricular, menores de 65 años, sin diabetes, hipertensión ni EVC isquémico previo, ni disfunción de VI tuvieron baja tasa de stroke, cerca de 1% al año. Pacientes mayores de 65 años, con uno o más de estos factores, tuvieron un riesgo de 4% al año.^[2] (Tabla 1)

El potencial de embolización de otras arritmias cardíacas como la taquicardia o bradicardia supraventricular o ventricular o los bloqueos cardíacos de varios tipos no han sido investigados. En general los trastornos neurológicos mostrados por estos pacientes están relacionados o con cualquier anomalía estructural cardíaca de fondo o con el potencial de estas arritmias a ser asociadas con apreciable o completo cese del gasto cardíaco.

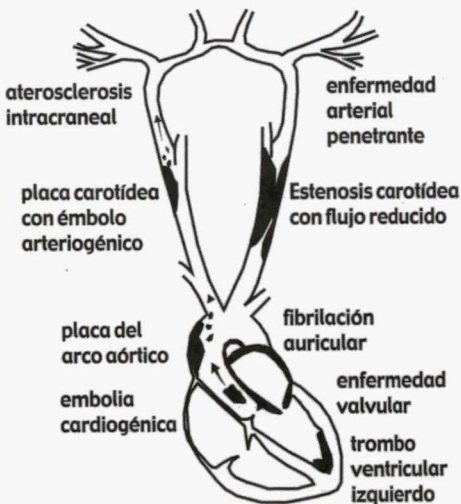


Figura 2. Sitios más frecuentes causantes de stroke isquémico en anomalías cardíacas y arteriales

Tabla 1. Prevención de stroke en fibrilación auricular. Estratificación de riesgo (según estudios clínicos)

Riesgo alto

- Mujeres > 75 años
- Presión sistólica > 160 mmHg
- Disfunción de VI < 30%
- Cardiopatía coronaria isquémica
- Diabetes mellitus

Riesgo intermedio

- Historia de hipertensión arterial
- No características de riesgo alto

Riesgo bajo

- Pacientes < 65 años
- No historia de hipertensión arterial
- No características de riesgo alto

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE UNA CIRUGÍA CARDIACA

Las complicaciones neurológicas de una cirugía cardiaca pueden ser consideradas como focales o globales y en ambos casos pueden ser transitorias o permanentes. Las complicaciones neurológicas focales incluyen ataques isquémicos transitorios, stroke, pero también pueden ser los abscesos cerebrales, las infecciones focales del sistema nervioso en pacientes inmunodeprimidos con trasplante cardiaco.

En el estudio de Egloff de 3593 pacientes que se sometieron a una cirugía cardiaca, 25 sufrieron EVC isquémico, de los cuales 25% fueron fatales. Las principales etiologías fueron un émbolo de la aorta ascendente, o de una válvula cardiaca, trombo en aurícula izquierda o ventrículo izquierdo, embolización aérea, arresto cardíaco, hemorragia cerebral, desconocido pero posiblemente relacionado a un alto grado de estenosis de arteria carótida interna ipsilateral o un 50% de estenosis de ambas arterias carótidas internas.^[2]

La incidencia de DVC perioperatorios durante una cirugía de revascularización miocárdica es de 0,9 a 5,2%. Los factores de riesgo que han sido asociados incluyen la edad avanzada, la enfermedad vascular periférica y una historia de algún evento cerebrovascular.^[7]

La estenosis carotídea significativa, de más de 50% identificada por ecografía vascular es asociado con una tasa de EVC de 6%, que puede incrementarse a 15% con oclusión de la carótida interna. Por lo tanto la identificación de pacientes que van a ser sometidos a revascularización miocárdica con estenosis carotídea significativa es por lo tanto de suma importancia. El manejo quirúrgico de estos pacientes sin embargo, constituye un problema de discusión, una cirugía combinada simultánea de endarterectomía carotídea más revascularización miocárdica han sido sugeridos por algunos para prevenir la secuela de ambas enfermedades.

MIXOMAS AURICULARES

Los mixomas auriculares, son otras de las patologías que pueden manifestarse como una embolización. La secuela neurológica predominante es la de embolización de fragmentos de tumor o de trombos. Es estimado que un 30 a 40% de los pacientes con mixoma auricular, tienen evidencia de embolización con un 27% en región cerebral en algunos estudios (Knepper y col 1988; Reynen 1995). El ataque isquémico transitorio puede ser la manifestación neurológica más común del mixoma auricular. En la era de la trombólisis, si el producto embólico incluye trombo, la trombólisis puede ser efectiva en la recanalización del proceso, sin embargo la terapia intraarterial puede ser más adecuada debido a que da la oportunidad de descartar la formación de un pseudoaneurisma por angiografía.

TERAPIA TROMBOLÍTICA

Desde que la FDA aprobó el uso del tPA, en los EVC isquémicos en junio de 1996, los avances en el tratamiento de los mismo han cambiado dramáticamente. Ahora son categorizados como una emergencia y requieren una rápida asistencia e intervención en orden a reducir el grado de daño cerebral y el deterioro funcional subsecuente. En adición a las intervenciones terapéuticas y número de estrategias quirúrgicas y médicas han sido puestos en práctica para prevenir estos eventos. Por identificación de los pacientes de alto riesgo e iniciando la terapia apropiada, hasta un 50% de los EVC isquémicos pueden ser prevenidos.^[8]

Desde que la mayoría de los EVC isquémicos son causados por un evento tromboembólico de una arteria intracraneal, el uso de trombolíticos fue una elección natural para la terapia aguda. El objetivo del tratamiento



trombolítico es promover la disolución del trombo y restaurar el flujo sanguíneo. El mecanismo básico de acción consiste en convertir el plasminógeno en plasmina resultando en la degradación de fibrina y la subsecuente recanalización del vaso. El primer uso de los agentes trombolíticos para un infarto cerebral se remonta a fines de 1950. Los primeros reportes fueron no exitosos por una variedad de razones incluyendo la falta de imágenes tomográficas que invariablemente conducen al tratamiento de pacientes con hemorragia intracerebral. En los primeros estudios el tratamiento con agentes como estreptoquinasa y uroquinasa resultaron en una alta incidencia de hemorragia intracerebral sin alguna evidencia de beneficio clínico^[9].

El entusiasmo por el uso de agentes trombolíticos en los EVC isquémicos agudos fue renovado con la publicación de ciertos estudios experimentales en animales. Un estudio demostró mejoría significativa en la función neurológica de conejos tratados con tPA después que coágulos de sangre fueron inyectados dentro de la circulación carotídea (Zivin y col en 1985). Otro fue la publicación de un estudio en primates demostrando la recanalización exitosa de arteria cerebral media ocluida exitosa usando uroquinasa intraarterial (Del Zopo en 1986).

El infarto del tejido cerebral es el resultado de una serie de eventos fisiopatológicos. El disturbio en el flujo sanguíneo cerebral reduce la disponibilidad de nutrientes que conducen a la producción de productos finales ácidos, y por último a la reducción del pH intracelular. Otros factores que pueden jugar un papel en la severidad del daño son los factores de respuesta inflamatoria, la ruptura de la barrera hematoencefálica y la liberación de radicales libres. Existe un tiempo determinado para que la isquemia produzca un daño irreversible. El daño focal permanente empieza dentro de varios minutos de producida la reducción significativa del flujo sanguíneo cerebral y es completado dentro de aproximadamente las 6 horas. Hay un periodo corto de tiempo donde el daño es completamente reversible si el flujo sanguíneo es restaurado. La tasa de recanalización es dependiente de una variedad de factores que incluyen la edad, composición y tamaño del trombo así como del sitio de oclusión.^[10-12]

En el presente, el tPA es la única droga aprobada por la FDA en el tratamiento de EVC isquémicos. Los datos obtenidos del Instituto Nacional de Trastornos Neu-

rológicos y del Stroke Trial demostraron que el tPA dado dentro de las tres primeras horas de producido el evento mejoraba la funcionalidad a los 3 meses. Sin embargo evidencias recientes han mostrado que el beneficio se lleva cabo hasta un año. Uno de los estudios más importantes es el NINDS trial, este estudio fue aleatorizado, multicéntrico, estudio control-placebo. El beneficio del tPA fue demostrado a lo largo de todos los EVC isquémicos

La terapia trombolítica para el tratamiento de los EVC isquémicos ha sido el tema de recientes investigaciones. En el pasado hasta nueve importantes estudios aleatorizados, placebo controlados han sido reportados usando tPA intravenoso, estreptoquinasa, o prouroquinasa intraarterial. El principal de 1995, el NINDS trial demostró beneficio substancial en pacientes con un evento de menos de 3 horas de evolución. En 1996 la FDA basado en el reporte del NINDS aprobó el uso de tPA para los EVC isquémicos agudos, comenzando así una nueva era en el manejo de los EVC isquémicos entonces siendo reconocidos y tratado como una emergencia de tiempo crítico. Los estudios posteriores han ayudado a mejorar en definir la seguridad, eficacia y uso óptimo de la terapia trombolítica.

Dentro de los estudios realizados con tPA, podemos mencionar 4 grandes, en los cuales se usaron diferentes dosis, ventanas terapéuticas y protocolos de tratamiento, tenemos el NINDS, el ECASS, el ECASS II y el ATLANTIS.

El NINDS, un estudio aleatorizado, a doble ciego, placebo control, enroló a 624 pacientes a recibir tratamiento dentro de las 3 horas de instalado el evento, para esto fue requerido previamente una tomografía para excluir la presencia de hemorragia cerebral. Los pacientes elegidos recibieron tPA intravenoso a una dosis de 0,9 mg/kg (hasta una dosis máxima de 90 mg) versus el placebo. Al grupo del tPA se le dio un bolo que constituyó el 10% de la dosis calculada y el restante se le administró en 60 min. Esto fue estudiado en 2 partes, una primera parte era evaluar la recuperación neurológica temprana, esto es dentro de las primeras 24 horas, en donde no hubo diferencia significativa. En la segunda parte se evaluó a los 3 meses en donde si hubo un beneficio significativo. Los pacientes con tPA estuvieron con al menos 30% de tener o no una mínima discapacidad comparado con el grupo placebo. El tratamiento con tPA resultó en un incremen-

Índice de Barthel				
	No discapacidad o mínima (95 ó 100)	Moderada discapacidad (55-90)	Severa discapacidad (0-50)	Muertes
t-PA		13	13	24
Placebo	38	16	17	28
Escala de Rankin modificada				
	No discapacidad o mínima (0 ó 1)	Moderada discapacidad (2-3)	Severa discapacidad (4-5)	Muertes
t-PA	41	20	15	24
Placebo	28	24	21	28
Escala de Glasgow				
	No discapacidad o mínima (1)	Moderada discapacidad (2)	Severa discapacidad (3-4)	Muertes
t-PA	43	16	16	24
Placebo	32	18	22	28
Porcentaje de pacientes				

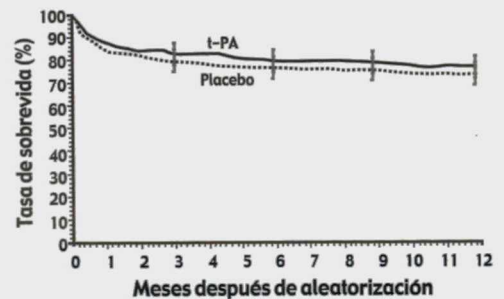
Figura 3. Resultados a los 12 meses con tPA.

to absoluto de 11 a 13% en el número de pacientes con buen éxito y reducciones adicionales fueron observadas en la proporción de pacientes severamente discapacitados o muerte a los 3 meses. La tasa de mortalidad a los 3 meses fue de 17% en el grupo tratado con tPA y 21% en el grupo placebo. La hemorragia intracerebral sintomática ocurrió en 6,4% de los pacientes que recibieron tPA vs 0,6% de los de grupo placebo.^[13]

No fue conocido, si el beneficio encontrado a los 3 meses por el estudio NINDS sería sostenido por un periodo más largo. Es así como Kwatkowski y col^[19], siguieron a los pacientes con stroke isquémico tratados con tPA dentro de las tres primeras horas, encontrando que los pacientes tratados con tPA tuvieron al menos 30% más de posibilidad de no tener discapacidad a los 12 meses que el grupo control. No se encontró diferencia significativa en cuanto a la mortalidad a los 12 meses entre el grupo tPA 24% versus el grupo placebo 28%. (Figuras 3, 4) La tasa de recurrencia de stroke a los 12 meses fue similar en los 2 grupos.

El ECASS I fue un estudio multicéntrico, a doble ciego placebo controlado que aleatorizó 620 pacientes dentro de las 6 horas de instalado el evento para tratarlo

con tPA endovenoso a una dosis de 1,1 mg/kg (dosis máxima de 100 mg) versus placebo. En este estudio se valoró a través del índice de Barthel y la Escala modificada de Rankin a los 90 días. Igualmente se valora con puntos secundarios según la Escala de Stroke Escandinava a los 90 y 30 días la mortalidad. Y por último valoraron la recuperación neurológica temprana y la



Nº en riesgo					
t-PA	312	258	248	243	238
Placebo	312	248	239	231	226

Figura 4. Tasa de supervivencia luego de stroke en grupo con tPA y placebo al año.



Tabla 2. Estudios con tPA en pacientes con stroke isquémico

Estudios	Nº pacientes	Dosis (mg) máxima	Tiempo de ventana	Hemorragia intracerebral sintomática		Mortalidad		Beneficio
				TPA (%)	Placebo (%)	TPA (%)	Placebo (%)	Muerte o dependencia OR (95% CI)
• NINDS	624	0,9 (90)	≤ 3 h	6,4	0,6	17,4	20,6	0,49 (0,35-0,69)
• ECASS-I	620	1,1 (100)	≤ 6 h	19,8	6,5	22,0	15,6	0,68 (0,55-0,95)
• ECASS-II	800	0,9 (90)	≤ 6 h	8,8	3,4	10,5	10,7	0,72 (0,55-0,95)
• ATLANTIS	547	0,9 (90)	3-5 h	7,0	1,1	11,0	6,9	1,04 (-)

estadía hospitalaria. En este estudio concluyen que la trombólisis es efectiva en mejora de algunas mediciones funcionales y neurológicas en un subgrupo de pacientes con déficit neurológico moderado a severo y sin signos de infarto extenso en la tomografía inicial. Sin embargo la identificación de este subgrupo es difícil y depende en el reconocimiento de signos tempranos mayores de tomografía de infarto reciente.^[14]

El ECASS II fue un estudio diseñado para valorar la misma dosis de tPA usada en el estudio NINDS (0,9 mg/kg con una dosis máxima de 90 mg), pero con una ventana de tratamiento de 6 horas. En este estudio un total de 800 pacientes fueron aleatorizados, a doble ciego. Los agentes antitrombóticos fueron prohibidos durante las primeras 24 horas. Los puntos de valoración fueron la escala modificada de Rankin a los 90 días, siendo favorables para una escala de 0 a 1 y no favorable en una escala de 2 a 6. En los resultados se obtuvo que 40,3% de los pacientes tratados con tPA tuvo un resultado favorable versus un 36,3% de los pacientes con placebo, con una diferencia absoluta de 3,7%. No hubo diferencias en la tasa de mortalidad 10,3% para el grupo tratado con tPA y 10,5% para el grupo placebo. La hemorragia intracranial ocurrió en el 8,8% de los pacientes tratados con tPA versus 3,4% del grupo placebo.

Las diferencias en la eficacia entre los estudios NINDS y el ECASS II puede ser explicado por la población utilizada y la ventana de tratamiento. En el ECASS II los pacientes tuvieron strokes más leves que en la población del NINDS. En el ECASS II sólo 158 pacientes recibieron el tPA dentro de las 3 horas de iniciado el evento, a diferencia del NINDS.^[15]

El estudio ATLANTIS fue iniciado en 1991 para evaluar la seguridad y eficacia del tPA en pacientes con stroke isquémico dentro de las 6 horas de producido el evento, esto conformó la Parte A. En 1993 el estudio fue cambiado a dentro de las 5 horas de iniciado el evento (Parte B). En 1996 con la aprobación por la FDA del tPA dentro de las 3 primeras horas, la Parte B fue modificada para agrupar pacientes de 3 a 5 horas de iniciado el evento. El protocolo fue similar al NINDS salvo por el tiempo de ventana. En la parte A se aleatorizó un total de 142 pacientes y en la parte B se aleatorizó 613 pacientes. El estudio fue concluido en julio de 1998 debido a que un análisis interino sugirió que la detección de un efecto beneficioso de tPA no fue muy alto. Se obtuvo como resultado, 32% de los pacientes placebo y 34% para los tratados con tPA tuvieron una excelente recuperación a los 3 meses. La tasa de hematoma intracerebral sintomática fue de 1,1% con placebo versus 7% con tPA. La tasa de mortalidad a los 90 días fue de 6,9% con placebo versus 11% con tPA. Los investigadores concluyeron que el uso de tPA más allá de las 3 horas no daba beneficios.^[16] (Tabla 2)

Dentro de los estudios con estreptoquinasa tenemos 3 grandes como son el MAST-italiano, el MAST-europeo y el estudio Australiano.

El MAST italiano fue suspendido después de que 622 pacientes fueran aleatorizados para el tratamiento con estreptoquinasa con 1,5 millones U, dados en 1 hora y dentro de las primeras 6 horas de iniciado los síntomas más aspirina 300 mg/día sola o con estreptoquinasa juntos. La tasa de mortalidad a los 10 días fue signifi-

tivamente más alto en el grupo con estreptoquinasa 27% versus 12% con placebo y mucho más alta cuando se asoció a aspirina 34%. La tasa de hemorragia intracraneal sintomática fue de 6% en el grupo con estreptoquinasa, 10% en el grupo con terapia combinada y 0,6% en el grupo con placebo. No hubo reducción significativa en la tasa de mortalidad ni en la discapacidad a los 6 meses en los pacientes tratados con estreptoquinasa.

El MAST Europeo aleatorizó a 270 pacientes con stroke de menos de 6 horas de duración. Los pacientes fueron tratados con estreptoquinasa con 1,5 millones de unidades versus placebo. La hemorragia intracraneal sintomática ocurrió en 17,5% de los pacientes versus 3% del grupo placebo. La tasa de mortalidad a los 10 días fue de 35% con estreptoquinasa versus 18% con placebo.

En el estudio australiano que aleatorizó a 340 pacientes dentro de las 4 horas de iniciado el evento. Este estudio fue abandonado debido a un incremento en la mortalidad y en la discapacidad en el grupo tratado con estreptoquinasa, particularmente en pacientes tratados más allá de las 3 horas.

Por lo tanto, los estudios con estreptoquinasa han demostrado que hay un incremento en la mortalidad y en la tasa de hemorragia intracerebral sintomática cuando se da ésta dentro de las 6 horas y a una dosis de 1,5 millones.

Los estudios de trombólisis intraarterial tenemos el PROACT y el PROACT II. La terapia trombolítica intraarterial puede ser por infusión regional o local, directamente al trombo usando catéteres supraselectivos. Estos avances tienen potenciales ventajas de un incremento en la tasa de recanalización, mejora de la agudeza diagnóstica, y tal vez incremento en la seguridad debido a una reducción en la dosis total de la droga a administrar. Las desventajas incluyen la limitada disponibilidad de facilidad tanto de personal capacitado como de logística, y el retraso inherente en la administración de la droga asociado a la realización de la angiografía previa.

El PROACT trató a 40 pacientes con oclusión de la arteria cerebral media con rpro-uroquinasa intraarterial versus placebo. Todos los pacientes recibieron heparina endovenosa. El tratamiento se llevó a cabo a un promedio de 5,5 horas de iniciado el evento.

La tasa de reperusión fue significativamente mayor con rpro-uroquinasa 58% versus 14% con placebo. No hubo diferencia significativa en la tasa de transformación hemorrágica sintomática temprana, que ocurrió en 15,4% del grupo tratado con rpro-uroquinasa versus 7,1% del grupo placebo. La tasa de mortalidad y el éxito clínico a los 90 días también favoreció al grupo tratado con rpro-uroquinasa, pero sin alcanzar significancia estadística. La tasa de recanalización y el riesgo de sangrado fueron influenciados por la dosis de heparina.

El PROACT II fue diseñado para ver la eficacia y seguridad de rpro-uroquinasa intraarterial en pacientes con oclusión de la arteria cerebral media de menos de 6 horas de duración. Un total de 180 pacientes fueron aleatorizados para recibir 9 mg de rpro-uroquinasa más heparina o heparina sola. La dosis de heparina fue la misma para ambos grupos (2000 U de bolo y 500 U/hora en infusión de 4 horas). Un beneficio estadístico y clínicamente significativo fue encontrado en el grupo con rpro-uroquinasa. La mortalidad fue de 25% en el grupo con rpro-uroquinasa versus 27% en el grupo control. La hemorragia intracraneal sintomática ocurrió en el 10% de pacientes con rpro-uroquinasa y 2% en el grupo control. La tasa de reperusión fue de 66% en el grupo rpro-uroquinasa versus 18% en grupo control.^[17]

En el momento, el uso de terapia trombolítica intraarterial no ha recibido la aprobación de la FDA y debería ser limitado a estudios clínicos o a pacientes altamente seleccionados.

En cuanto al estudio tomográfico previa a la realización de la trombólisis para excluir hemorragia cerebral y diagnóstico no isquémicos. La TAC es también sensible para la detección de signos tempranos de infarto cerebral. Pacientes con evidencia de un infarto cerebral mayor definidos por la presencia de un efecto de masa o hipodensidad isquémica mayor que un tercio del territorio de la arteria cerebral media están en un riesgo mucho mayor de desarrollar hemorragia intracraneal sintomática luego de una terapia trombolítica. Generalmente estos pacientes no deberían de recibir terapia con tPA (Tabla 3). El uso de Resonancia Magnética para la selección de pacientes que van a ser sometidos a terapia trombolítica está bajo investigación. Datos preliminares sugieren que pueden identificar los pacientes quienes particularmente se beneficiarán de la terapia trombolítica.^[18]

**Tabla 3. Características de pacientes con stroke isquémico que debieran ser tratados con tPA.**

- Diagnóstico de stroke isquémico con déficit neurológico evidenciable
- Los signos neurológicos no deben desaparecer espontáneamente
- Los signos neurológicos no deben ser menores, ni aislados
- Debe tenerse cuidado en el tratamiento de un paciente con déficit neurológico mayor
- Los síntomas de stroke no deben ser sugestivos de hemorragia subaracnoidea.
- Inicio de síntomas en menos de 3 horas antes del inicio del tratamiento
- No traumatismo encefalocraneano, ni stroke en los últimos 3 meses
- No infarto de miocardio en los últimos 3 meses
- No hemorragia gastrointestinal, ni del tracto urinario en los últimos 21 días.
- No cirugías mayores en los últimos 14 días
- No punción arterial en un sitio no compresible en los últimos 7 días.
- No historia de hemorragia intracraneal previa.
- Presión sanguínea no elevada (sistólica < 185 mmHg y diastólica < 110 mmHg)
- No evidencia de sangrado activo o trauma agudo en el examen
- No ingesta de anticoagulantes o si lo ha estado tomando debe tener un INR $\leq 1,5$
- Si recibe Heparina en las últimas 48 horas el TTPa debe estar en un rango normal
- Plaquetas $\geq 100\,000\text{ mm}^3$
- Glucosa sanguínea $\geq 50\text{ mg/dl}$ ($2,7\text{ mmol/l}$)
- No convulsiones con déficit neurológico residual postictal
- TAC cerebral no debe mostrar un infarto multilobar (hipodensidad > 1/3 del hemisferio cerebral)
El paciente o familia comprenda los potenciales riesgos y beneficios del tratamiento

CONCLUSIONES

La administración intravenosa de tPA es la única terapia aprobada para el tratamiento de pacientes con stroke isquémico agudo. Su uso es asociado a mejoría para un amplio espectro de pacientes cuidadosamente seleccionados, quienes pueden ser tratados dentro de las 3 primeras horas de producido el evento.

El tPA (0,9 mg/kg a una dosis máxima de 90 mg) es recomendado pasarlo en 60 minutos, con 10% de la dosis dada como un bolo en un minuto. El paciente debe entrar a una unidad de cuidados intensivos neurológi-

co para monitoreo. El perfil neurológico debe ser realizado cada 15 minutos durante la infusión del trombolítico y cada 30 minutos para las siguientes 6 horas y entonces cada hora hasta cumplir las 24 horas de tratamiento.

Si el paciente desarrolla cefalea, hipertensión aguda, náusea o vómitos, se debe de discontinuar la infusión y obtener una TAC cerebral. La medición de la presión arterial debe realizarse cada 15 minutos por las primeras 2 horas, luego cada 30 minutos para las siguientes 6 horas y luego cada hora hasta completar 24 horas de iniciado el tratamiento.

Si la presión sistólica es $\geq 180\text{ mmHg}$ o una diastólica $\geq 105\text{ mmHg}$ se debe de administrar antihipertensivos. Si la presión oscila entre 105 y 120 mmHg la diastólica y la sistólica entre 180 y 230 mmHg debe darse labetalol 10 mg endovenoso en 1 a 2 minutos. Puede darse o repetir el doble de la dosis cada 10 minutos hasta un dosis máxima de 300 mg. Una alternativa puede ser comenzar con una dosis de bolos seguida de una infusión de 2 a 8 mg/min.

Si la diastólica está entre 121 y 140 mmHg o una sistólica > 230 mmHg se debe proceder como se mencionó anteriormente y si la presión no baja se debe considerar el inicio de infusión de nitroprusiato de sodio.

El uso de anticoagulantes y agentes antiplaquetarios debería de retrasarse por 24 horas de iniciado el tratamiento.

La administración intraarterial de al menos un trombolítico parece ser de algún beneficio en el tratamiento de paciente cuidadosamente seleccionados, en el stroke isquémico secundario a una oclusión de la arteria cerebral media. La relativa utilidad de la administración intrarterial no es establecido, además el equipo médico experto y los equipos sofisticados no están ampliamente disponibles. La trombólisis intraarterial es una opción, que no ha sido aprobado por la FDA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Streifler JY, Katz M. Cardiogenic cerebral emboli: diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol* 1995;8:45-54.
2. Oppenheimer, Stephen M; Lima, Joao. Neurology and the heart. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998;64: 289-97.
3. Michael D, Ezekowitz, MBChB, Dphil, FACC, and pavlo I. Netrebko, MD. Anticoagulation in management of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 26-31.
4. Souvik Sen Oppenheimer, Stephen M. Cardiac Disorders and

- Stroke. *Curr Opin Neurol* 1998;11:51-6.
5. Shively BK, Gelgland EA, Crawford MH. Regional left atrial stasis during atrial fibrillation and flutter. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1722-29.
6. Gustafsson C, Blomback M, Britton M, Hamsten A, Svensson J. Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke* 1990;21:47-51.
7. Braekken SK, Russell D, Brucher R, Abdelnoor M, Svennevig JL. Cerebral Microembolic Signals During Cardiopulmonary Bypass Surgery: Frequency, Time of Occurrence, and Association with Patient and Surgical Characteristics. *American Heart Association* 1997; 28:1988-92.
8. Lindsberg PJ, Kaste M. Thrombolysis for acute stroke. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 73-80.
9. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, et al. *American Heart Association* 2003;34: 1056-83.
10. Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 710-22.
11. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001; 119: 300S-320S.
12. Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, Newell DW, Sacco RL. AHA Scientific Statement: Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: a statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999;30: 2502-11.
13. The National Institute of Neurological Disorders, and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1581-87.
14. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-25.
15. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II): Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998; 352: 1245-51.
16. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S, for the ATLANTIS Study Investigators. Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 hours after symptom onset: The ATLANTIS Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282: 2019-26.
17. Wechsler L, Roberts RM, Furlan AJ, Higashida RT, Dillon W, Roberts H, et al, for the PROACT II Investigators. *American Heart Association* 2003;34: 1224-29.
18. Parsons MW, Barber A, Chalk J, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol* 2002; 51:28-37.
19. Kwiatkowski TG, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year: National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340: 1781-87.

DEFECTO EMBRIOGÉNICO EN EL ORIGEN DE LAS MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

DR. JUAN ELÍAS LIRA MAMANI

INTRODUCCIÓN

Las primeras descripciones de malformaciones arteriovenosas de piel y órganos visibles se encontraron en los primeros manuscritos. El papiro de Ebers de 1500 antes de Cristo, ya contenía descripciones de hemorroides, tumores de piel, hidrocele, venas varicosas y aneurismas. El surgimiento de la cirugía como disciplina, necesitaba un detallado conocimiento de la circulación sistémica y de la circulación cerebral, las que comenzaron por los trabajos de Harvey (1628) y de Willis (1664) respectivamente, y que luego se complementaron con el descubrimiento por Malpighi (1661) del sistema capilar¹. En el siguiente siglo William Hunter (1757) fue capaz de identificar las características clínicas y algunos detalles hemodinámicos de las Malformaciones arteriovenosas extracraneales. A lo que inicialmente se llamó como "tumores eréctiles", ya para 1894, Wagner había compilado de la literatura 24 denominaciones diferentes donde predominaban los términos de "angioma" introducido por Hughes Bennet en 1854 y el de "cavernoma" atribuido a Plenck (1776)¹. Los primeros casos reportados de malformaciones arteriovenosas cerebrales fueron atribuidos a D'Arcy Power en 1888 y a Steinheil en 1894, los cuales fueron los iniciadores de la descripción de la enfermedad aunque, el primer diagnóstico clínico se debe a Hoffmann (1898)¹. Ya a principios del siglo XX, Giordano en 1905, y Krause en 1908, publicaron sus primeras descripciones prácticas de las malformaciones arteriovenosas cerebrales².

Las malformaciones vasculares cerebrales son errores congénitos en la morfogénesis vascular originados por fallos o disfunción del proceso embrionario de maduración capilar, que resultan en la formación anormal de canales arteriales, venosos o capilares con o sin la presencia de comunicaciones arteriovenosas directas¹¹. De manera general estas lesiones cerebrales constituyen un problema de salud, pues representan entre el 1 y el 8% de las causas de los accidentes cerebrovasculares, con una incidencia general promedio de 1 caso nuevo por cada 100 000 habitantes cada año, un riesgo de sangrado anual del 2 al 4%, una edad de aparición más temprana y un índice de incapacidad por sangrado que está próximo al 50%^{1,3}.

HISTOPATOLOGÍA

Han sido reportadas a través del tiempo un gran número de clasificaciones patológicas, donde algunas de las más notables fueron: la de Virchow (1868), en la cual el autor realizó su propio estudio, definiendo 4 tipos fundamentales de malformaciones y describió que "Un tipo de angioma puede transformarse en otro por cambios en la lesión, flujo o por proliferación celular"; la de Bailey y Cushing (1928) donde por primera vez se separaron en 2 grupos las verdaderas neoplasias vasculares de los de origen malformativo, aunque mantenía al angioma cavernoso como una neoplasia; la de Russel-Rubinstein (1963). Una de las más simples y más frecuentemente utilizadas es la clásica clasificación histopatológica de McCormick^{4,5} que fue posteriormente ampliada por Awad⁶, en la cual las malformaciones arteriovenosas vasculares cerebrales comprenden las siguientes variedades:

- Malformaciones arteriovenosas propiamente dichas (MAV).

- Angiomas cavernosos
- Malformaciones venosas
- Telangiectasias capilares
- Transicionales
- Mixtas

En el caso de las mixtas, se consideran como tal: la combinación de dos o más de las variantes antes mencionadas, histológicamente distinguibles en regiones separadas de la misma lesión, dividiendo las malformaciones vasculares mixtas en:

- Angioma cavernoso y malformación venosa.
- MAV y malformación venosa
- Angioma cavernoso y MAVs o telangiectasia capilar

Las malformaciones arteriovenosas propiamente dichas constituyen la segunda variedad más común y la mejor conocida, solo precedida en frecuencia por las malformaciones venosas. Las MAVs afectan a vasos del espacio subaracnoideo que se extienden al parénquima encefálico, o pueden aparecer en el interior del mismo, consistentes en un grupo anómalo de vasos apretados y enredados en un nido, a través de los cuales las arterias cerebrales drenan directamente a las vénulas o venas estando ausente el lecho capilar normal (Figura 1)⁷.

LOCALIZACIÓN

Las MAV se pueden encontrar en cualquier parte del sistema nervioso central con una frecuencia propor-

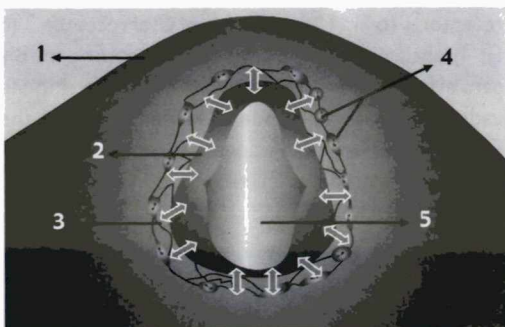


Figura 1. Estado precoroideo. La difusión de nutrientes a todo el tubo neural suficiente desde el plexo vascular superficial de las leptomeninges primitivas. 1. Ectodermo no neural. 2. Tubo neural. 3. Leptomeninge primitiva. Vasos arteriales y venosos primitivos. 5. Cavidad del tubo neural

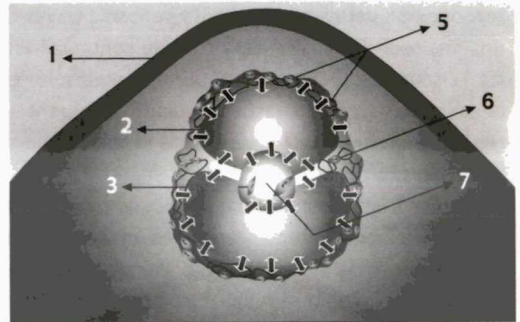


Figura 2. Estado cororoideo. El desarrollo de la fisura cororoidea y del plexo cororoideo en respuesta al constante aumento del espesor de las paredes del tubo neural, asegura un aporte de nutrientes satisfactorio. 1. Ectodermo no neural. 2. Tubo neural. 3. Vasos del plexo cororoideo. 4. Leptomeninges primitivas. 5. Vasos arteriales y venosos de las leptomeninges. 6. Fisura cororoidea. 7. Cavidad del tubo neural

cional al volumen del tejido cerebral presente⁷. Entre el 70 y 93% son supratentoriales y generalmente deriva de la irrigación arterial de cerebral media aunque en menos frecuencia por arteria comunicante anterior y posterior²⁸.

ORIGEN

El origen de las MAV se atribuye generalmente al desarrollo anómalo del sistema vascular cerebral, aunque la anomalía responsable o desencadenante de la malformación vascular continúa siendo un motivo de controversia¹.

El desarrollo del sistema vascular comienza durante la tercera semana y llega a conformarse con el patrón arterial y venoso del adulto hacia la décima o undécima semanas y continúa su maduración hasta después del período postnatal¹⁶.

Durante la mitad de la tercera semana el inicial disco germinal bilaminar se transforma en trilaminar al migrar células epiblasticas y formarse el mesodermo. Estas células mesodérmicas comienzan a diferenciarse en islas de sangre que coalescen y se canulan formando una red difusa de canales primitivos tanto arteriales como venosos en la superficie del sistema nervioso embrionario.

La posterior maduración consiste en pequeñas ramas emergidas en ángulo recto a estos vasos y que continúan luego dividiéndose, permitiendo la eventual in-



terconexión del sistema arterial y venoso a través de una fina red de canales capilares que continúa hasta las 12 semanas. Durante este período embriológico de la formación de los vasos sanguíneos que transcurre entre las semanas 7 y 12 es más probable que se formen las MAV cerebrales, posiblemente resultante de un error angioblástico local o por la persistencia de las conexiones directas entre los futuros lado arterial y venoso del plexo vascular primitivo con un fallo en el desarrollo de la red capilar interpuesta^{18,19}. Existen estudios más recientes que ponen en duda el origen de las MAVs en esta etapa embriológica y que se basan en el gran número de detecciones prenatales de malformaciones aneurismáticas de la vena de Galeno con el uso de la ultrasonografía y la resonancia magnética²⁰, a la par de la ausencia de reporte alguno en el cual se haya podido identificar una MAV en la etapa intrauterina. Estas lesiones comúnmente asientan en las ramas arteriales distales, principalmente en las zonas limítrofes entre los grandes territorios vasculares, sugiriendo que la lesión inicial se origina en el período fetal final o posparto inmediato cuando estas áreas se forman²⁰. Los mecanismos moleculares inherentes a la génesis y mantenimiento de este fenotipo vascular anormal no están bien dilucidados. Recientemente se ha identificado que dos sistemas fundamentales de factores de crecimiento angiogénicos y sus receptores específicos tirosinquinasa para las células endoteliales, median varias fases de la formación de los vasos sanguíneos durante la vasculogénesis y la respuesta vascular a la injuria. Los receptores para los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que median la proliferación endotelial, la migración, la adhesión y la formación tubular y el grupo de las citoquinas (angiopoetina) con sus receptores, principalmente el Tie-2, que median la interacción de la matriz extracelular, proceso esencial en la fase de maduración y remodelación vascular, son los más invocados^{21,22}, aunque el factor-beta transformador del crecimiento y el factor-2 de crecimiento fibroblástico son otros candidatos propuestos²². El concepto del origen congénito de las MAVs como única causa, ha sido recientemente cuestionado²⁰. Desde la publicación del primer caso donde se constató el surgimiento de novo de una MAVc, en una paciente con una angiografía previa normal, realizada por otra razón 6 años antes, ha tomado más fuerza.

TEORIA VEGF/VPF

(factor de crecimiento de la célula vascular/factor de permeabilidad vascular)

El papel del VEGF (factor de crecimiento de la célula vascular) en vasculogénesis es fundamental. Es el único factor de crecimiento presente en el sincitiotrofoblasto en el primer trimestre de embarazo. En concentraciones pequeñas el VEGF orquesta la proliferación de las células endoteliales; en concentraciones altas, dirige su migración y cambios morfológicos de oval a fusiforme. El VEGF/VPF es una glicoproteína altamente conservada, dimerica, disulfuro-anclada, de 34-45 kDa. Es el primer miembro de una familia que comprende el factor de crecimiento placentario y otras proteínas no muy bien caracterizadas. Su función principal es aumentar la vascularización capilar.

El sistema VEGF está conformado por el VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, Flt-1 y PlGF (factor de crecimiento placentario) que se unen como homo o heterodímeros con especificaciones y afinidades diferentes a sus receptores celulares diferentes: Flt-1 (fms-like tyrosine kinase), Flk-1 y Flt-4. Los receptores para VEGF-B y Flt-1, aún no han sido identificados (Carmeliet y Collen en Polak) diferenciadas en las células endoteliales y organizándose en túbulos, para acomodarse al aumento de la presión sanguínea, a medida que avanza el desarrollo embrionario y la organogénesis del músculo bomba. Se postula que se da un defecto en la producción de este factor disminuido en cantidad, así menos comúnmente se ha encontrado que el defecto sea la calidad de estos factores, consecuentemente va a estar disminuidos los efectos descritos.

TEORÍA: RECEPTORES TIROSINQUINASA

Sirven de anclaje a los miembros de la familia VEGF: El receptor 1 (o Flt-1), ancla el A y el C; el receptor 3 (o Flt-4), ancla el C. No se conoce el receptor para B y para el factor de crecimiento C-fos inducido. (Modificado de Polak JM. Modern Visualization of the Endothelium. Harwood Academic Publishers. p. 190). El defecto encontrado es una disminución en el número de receptores lo que condicionaría una respuesta insuficiente frente al estímulo de los factores VEGF.

TEORÍA: DE LAS ANGIOPOYETINAS

La familia de las angiopoietinas (Angs) está conformada por 3 isoformas identificadas hasta el momento: Ang-1, Ang-2 y Ang-3 que tienen un receptor común denominado TEK o Tie2. Estas Angs juegan un papel impor-

tante en la embriogénesis de la vasculatura. Hasta el momento, por splicing alternativo, se han identificado 3 isoformas de la Ang-1: 1,3 kb, 0,9 kb y 0,7 kb (Huang). La Ang-1 es un factor de crecimiento clave en embriogénesis cuyo gen se encuentra localizado en el cromosoma 8q23.1 (Kuk). Su antagonista es la Ang-2. EITNF- α induce síntesis de Ang-2 en presencia del NF- κ B que antagoniza con la Ang-1 interfiriendo su acción en embriogénesis. Cuando se bloquea la Ang-1 se llega a defectos en el remodelado vascular.

TEORIAS: DEL FACTOR-BETA TRANSFORMADOR DEL CRECIMIENTO Y EL FACTOR-2 DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO.

Estudios de investigación en pollos indican que la proliferación de la célula endotelial es un factor importante en la angiogénesis tisular. Risay (en Feinberg y col) ha identificado un factor de crecimiento fibroblástico ácido (aFGF) y el factor-beta transformador del crecimiento. El investigador encuentra aumentada la actividad mitogénica del aFGF y del bTGF en el tejido en desarrollo mostrando un plateau a la altura del día 14. Hay paralelismo con la expresión del gen del aFGF durante el desarrollo endotelial, sugiriendo que su defecto es determinante en la mitogénesis de la Célula endotelial.

CONCLUSIONES

Las malformaciones arteriovenosas cerebrales se conocen desde la antigüedad.

Las causas que ocasionan la aparición, la incidencia y prevalencia exacta en la población se mantienen en la incertidumbre (principalmente resultante del gran número de pacientes asintomáticos).

La teoría más aceptada es la disminución de los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que median la proliferación endotelial, la migración, la adhesión y la formación tubular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Yasargil MG. *Microneurosurgery* Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1988.
- Tolosa Colomer E. *Malformaciones Arteriovenosas Cerebrales*. En: Obrador Alcalde S, Ibáñez J. *Tumores Intracraneales: Monografía del Instituto de Oncología de Madrid*. Madrid: Paz Montalvo; 1952. pp. 423-49.
- Valavanis A. The role of angiography in the evaluation of cerebral vascular malformations. *Neuroimaging Clin N Am* 1996;3(6):679-704.
- McCormick WF. The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. *J Neurosurg* 1966;24:807.
- McCormick WF. Pathology of vascular malformations of the brain. In: Wilson CB, Stein BM, eds. *Intracranial arteriovenous malformations*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984.
- Awad IA, Robinson JR, Mohanty S, Melinda LE. Mixed vascular malformation of the brain: Clinical and pathogenic considerations. *Neurosurgery* 1993;33:179-88.
- Holland M, Holland EC, Martin NA. Clinical presentation and diagnostic evaluation of intracranial arteriovenous malformation. In: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL, eds. *Practice of Neurosurgery*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. Cap 142.
- Camarata PJ, Heros RC. *Arteriovenous Malformations of the Brain*. In: Youmans JR. *Neurological Surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1996. pp. 1372-404.
- Cotran RS, Kumar V, Collins T, Robbins. *Patología estructural y funcional*. G ed. Madrid: Mc Graw-Hill; 2000. p. 1360.
- Staph C, Mohr JP, Pile-Spellman J, Solomon RA, Sacco RL, Connolly ES. Epidemiology and natural history of arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus* 2002 Jun 19; <http://www.neurosurgery.org/focus/nov01/11-5-1.pdf>
- Berman MF, Sciacca RR, Pile-Spellman J, et al. Then epidemiology of brain arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 2000;47:389-97.
- Hofmeister C, Stapf C, Hartmann A, Sciacca RR, Mansmann U, Terbrugge K, et al. Demographic, morphological and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2000;31:1307-10.
- Ondra SL, Troup H, George ED. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: A 24 years follow-up assessment. *J Neurosurg* 1990;73:387.
- Forster DM, Steiner L, Hakanson S. Arteriovenous malformations of the brain. A long-term clinical study. *J Neurosurg* 1972;37:562-70.
- Barr WB, Jaffe J, Wasserstein J, Michelson WJ, Stein B. Regional distribution of cerebral arteriovenous malformations. Interactions with sex and handedness. *Arch Neurol* 1989;46:410-2.
- McLone D, Naiditch T. Embryology of the cerebral vascular system in children. In: Edwards MSB, Hoffmann HJ, eds. *Cerebral vascular disease in children and adolescents*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989.
- Duckett S. The establishment of internal vascularization in the human telencephalon. *Acta Anat (Basel)* 1971;80(1):107-13.
- Parkinson D, Bachers. Arteriovenous malformation. *J Neurosurg* 1980;53:285-99.
- Garretson HD. Vascular malformations and fistulas. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. *Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill; 1985.
- Campi A, Scotti G, Filippi M, Gerevini S, Striginimi F, Lasjaunias P. Antenatal diagnosis of vein of Galen aneurismal malformation: MR study of fetal brain and postnatal follow-up. *Neuroradiol* 1996; 38:87-90.
- Staph C, Mohr JP, Sciacca RR, et al, Pile-Spellman J, et al. Incident hemorrhage risk of brain arteriovenous malformation located in the arterial borderzone. *Stroke* 2000;31:2365-8.
- Nelson MD Jr, Gonzalez-Gomez I, Gilles FH, Dyke Award. The search for human telencephalic ventriculofugal arteries. *AJNR* 1991;12:215-22.
- Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999;13:9-22.
- Uranishi R, Baev NI, Ng P-Y, Kim JH, Awad IA. Expression of endothelial cell angiogenesis receptors in human cerebrovascular malformations. *Neurosurgery* 2001;48(2):359-68.
- Hashimoto T, Lam T, Boundreau NJ. Abnormal balance in the angiotensin-tie2 system in human brain arteriovenous malformation. *Circ Res* 2001;20:111-3.

SÍNDROME DE APNEA DE OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

DR. RAFAEL DEL ÁGUILA FLORES

OBJETIVOS

Analizar la importancia de los trastornos de la respiración vinculados al sueño como un problema de salud pública. Analizar la evidencia disponible sobre la utilidad diagnóstica de la polisomnografía (PSG) para identificar trastornos de la respiración vinculados al sueño en los cuales la intervención terapéutica mejore la morbilidad y/o mortalidad en la población afectada. Analizar la evidencia disponible sobre la sensibilidad y/o especificidad de estudios alternativos a la PSG.¹

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente 50 millones de personas de a través de Norteamérica señalan anualmente un cierto tipo de problema del sueño a su médico. Se ha estimado que nueve por ciento de mujeres y 24 por ciento de hombres envejecidos 30 a 60 tienen cierto grado de sueño obstructor apnea (OSA) —un total 20 millones de personas debido a la cobertura de media de aumento de este problema el público está siendo rápidamente enterado que OSA puede ser un problema serio que requiere la atención médica.²

El síndrome de apneas obstructivas del sueño (SAOS), descrito en 1976 por Guilleminault, se caracteriza por episodios recurrentes de colapsos parcial o completo de la vía aérea superior durante el sueño, como consecuencia de los cuales se produce desaturación arterial de oxígeno y una reacción de despertar que renueva la respiración. La hipoxemia y la fragmentación del sueño conducen a una serie de alteraciones de di-

ferentes órganos y sistemas que causan un aumento en la morbilidad y mortalidad de los enfermos, además de deterioros importantes en su calidad de vida.

La apnea del sueño (AS) es un trastorno caracterizado por episodios de apnea e hipopnea detectados mientras la persona duerme. Si bien las estimaciones son variables la prevalencia oscilaría entre el 2 y el 4% de los adultos jóvenes. En personas mayores de 65 años se describen frecuencias de entre 20 y 60%. Se la asocia a distintas comorbilidades como aumento del riesgo de enfermedad coronaria, hipertensión y arritmias ventriculares. Se ha sugerido que provoca un aumento de la mortalidad en la población afectada. El síndrome de resistencia aumentada de vías aéreas superiores (SRAVAS) ha sido definido por la presencia de microdespertares electroencefalográficos causados por el esfuerzo respiratorio, consecuencia del aumento de la resistencia en la vía aérea superior, sin evidencias de apneas, hipopneas o desaturaciones.³

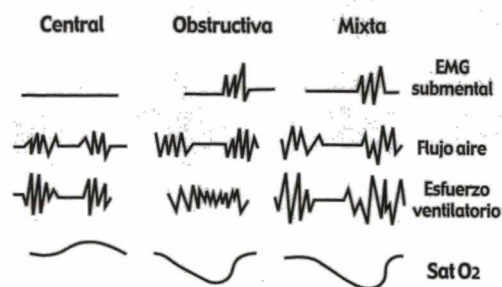


Figura 1.

Se describen factores de riesgo para AS y SRAVAS. Los más reconocidos son: pacientes roncadores, obesos, circunferencia de cuello aumentada, obstrucción nasal o faríngea, hipotiroidismo y acromegalia.

El diagnóstico de AS o SRAVAS deriva en la decisión de efectuar un tratamiento. De entre varias posibilidades la más aceptada es el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). La PSG policanal nocturna en un laboratorio de sueño se considera el test de referencia para el diagnóstico de AS y el SRAVAS.⁴

DEFINICIÓN

Síndrome caracterizado por episodios recurrentes de colapso parcial o total de la vía aérea superior durante el sueño. Como consecuencia de esto, se produce desaturación arterial de oxígeno que determina microdespertares que reanudarán la respiración. Siendo la hipoxemia y la fragmentación del sueño las que determinaran las alteraciones en órganos y sistemas que condicionan a un deterioro en la calidad de vida.

Por convención, las apneas se definen como el cese del flujo aéreo oronasal durante más de 10 segundos. Si el flujo está presente pero a disminuido a más el 50% del valor basal, el episodio se denomina hipopnea.⁵

LA CLASIFICACIÓN DE LAS APNEAS

Está basada en la presencia o ausencia del estímulo central y las divide en 3 tipos: (Figura 1)

- Apneas centrales en las que está abolido transitoriamente el estímulo central a los músculos respiratorios

- Apneas obstructivas, en las que el cese del flujo aéreo se debe a oclusión de la vía aérea orofaríngea, lo que determina persistencia del esfuerzo ventilatorio
- Apneas mixtas en las que una apnea central es seguida de un componente obstructivo.

Las manifestaciones más frecuentes de este síndrome son el ronquido intenso, la somnolencia diurna excesiva (Tabla 1), el déficit de memoria y deterioro intelectual, la depresión, y la asociación con patología cardiovascular (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y accidente vascular encefálico). Los síntomas se desarrollan lenta y progresivamente a lo largo de los años, explicando que la consulta sea tardía en la mayoría de los casos. El diagnóstico de apneas del sueño se sospecha por la historia de ronquido intenso, somnolencia diurna exagerada y, en un porcentaje importante de los pacientes, por la observación de las apneas por algún testigo.

La confirmación se realiza por medio de una polisomnografía durante el sueño, que permite identificar, cuantificar y clasificar las apneas, así como las etapas del sueño en que se producen, junto al registro de la saturación arterial de oxígeno que se relaciona con los episodios de apnea.⁶

Aunque todavía es motivo de controversia el número de apneas consideradas como patológicas, los pacientes con alteraciones clínicamente significativas, asociadas a caídas de la saturación arterial de oxígeno, generalmente tienen 10 a 15 eventos por hora de sueño. Por ello, convencionalmente se acepta el diagnóstico de SAOS con índices de más de 10 eventos de apneas más hipopneas por hora, junto a una clínica compatible.

Tabla 1. Escala de somnolencia de Epworth

¿Con qué frecuencia está somnoliento o se queda dormido en cada una de las siguientes situaciones?

Aplique la siguiente escala: 0, nunca; 1, baja frecuencia; 2, moderada frecuencia; 3, alta frecuencia.

	0	1	2	3
1. Sentado y leyendo	0	1	2	3
2. Viendo televisión	0	1	2	3
3. Sentado en un lugar público (ejemplo: cine o reunión)	0	1	2	3
4. Viajando como pasajero en un auto durante una hora	0	1	2	3
5. Descansando en la tarde cuando las circunstancias lo permiten	0	1	2	3
6. Sentado y conversando con alguien	0	1	2	3
7. Sentado en un ambiente tranquilo después de almuerzo (sin alcohol)	0	1	2	3
8. En un auto, mientras se encuentra detenido por algunos minutos en el tráfico	0	1	2	3



Figura 2.

Existe, además, el síndrome de resistencia elevada de la vía aérea, que consiste en somnolencia diurna exagerada y ronquido durante el sueño pero sin período de apnea. El estudio polisomnográfico permite demostrar un aumento progresivo del esfuerzo ventilatorio seguido de frecuentes reacciones de despertar, que causan fragmentación del sueño, sin producirse modificaciones en el flujo aéreo ni en la saturación arterial de oxígeno.⁹⁻¹¹

FISIOPATOLOGÍA

La patogenia es multifactorial y compleja. El mecanismo que conduce al colapso de la vía aérea superior es la generación de una presión crítica subatmosférica durante la inspiración, sobrepasando la capacidad de los

músculos dilatadores y abductores de mantener la estabilidad de la vía aérea superior. El inicio del sueño produce hipotonía muscular que favorece aún más el colapso, que puede ocurrir a una frecuencia tan alta como 60 a 80 veces por hora, produciéndose reacciones de despertar que permiten que se reanuden el tono muscular y la respiración⁸ (Figuras 2 y 3)

Existen factores anatómicos que determinan una cavidad faríngea pequeña y que favorecen el colapso de la vía aérea superior: hipertrofia amigdalina, micrognatia, macroglosia, etcétera. La obesidad contribuye a la reducción del diámetro por depósito de grasa en la zona retrofaríngea. (Figura 4)

Existen estudios que demuestran que en sujetos con apneas del sueño existe una mayor colapsabilidad faríngea, debida a una mayor "compliance" de los tejidos. En algunos de estos pacientes se suma una resistencia elevada e la vía aérea de la zona nasal, que contribuye al colapso por aumento de la presión subatmosférica generada en la faringe durante la inspiración⁹

La estrechez de la vía aérea superior durante el sueño conduce al ronquido, el cual consiste en oscilaciones de alta intensidad producida por el paladar blando, paredes de la faringe, epiglotis y lengua. El ronquido estrepitoso puede representar una condición intermedia entre la normalidad y SAOS, en que el tamaño faríngeo y la colapsabilidad son anormales, pero no llegan a causar

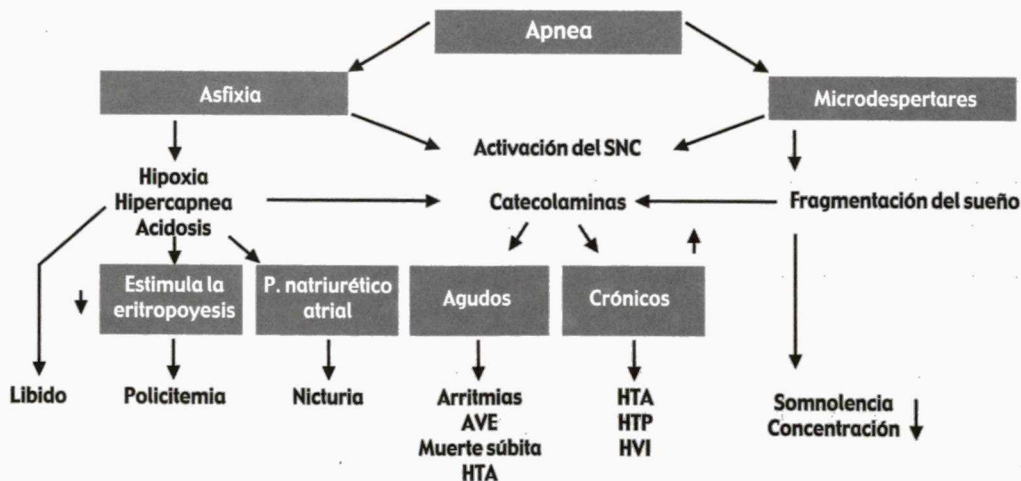


Figura 3.

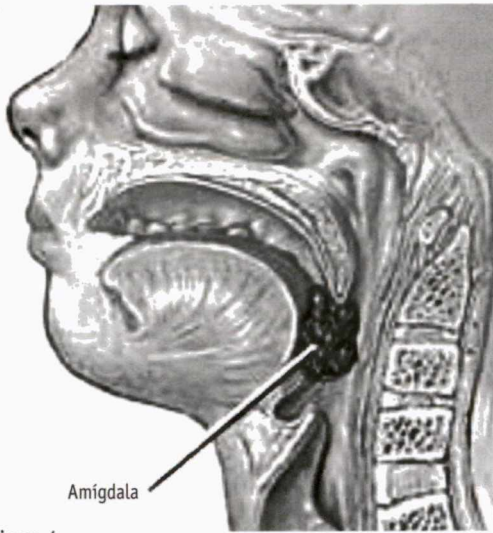


Figura 4.

colapso. No obstante, puede ser considerado un marcador clínico para identificar apneas obstructivas en sujetos poco sintomáticos y pacientes con SAOS. En estudio epidemiológicos, el ronquido estrepitoso es reconocido por el 37% de los encuestados al azar y somnolencia excesiva por el 36%. Se ha demostrado que individuos que presentan ronquido estrepitoso frecuente tienen un riesgo relativo de 1,3 y 2,0 (ajustado según peso) de hipertensión arterial y enfermedad isquémica coronaria, respectivamente. Los factores de riesgo para ronquido incluyen sexo masculino, edad mayor de 40 años, tabaquismo y uso de alcohol o hipnóticos.¹⁰

RELEVANCIA DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA

La revisión sistemática sobre estudios epidemiológicos de Wright y col. (1997) concluye que para asegurar que la apnea de sueño es un predictor independiente de mortalidad, la evidencia disponible es débil. La principal limitación es la ausencia de control de obesidad como posible factor de confusión.

Para la asociación de apnea de sueño con morbilidad cardiovascular (hipertensión, arritmias, insuficiencia cardíaca) la conclusión es similar.

Se describen estudios donde se objetivó asociación con accidentes, aunque su calidad no era óptima.

Los autores descartan que la AS pueda predisponer a accidentes cerebrovasculares (ACV) dado que hay estudios que demuestran que el sentido de la asociación es inversa: los pacientes con ACV pueden desarrollar trastornos del sueño.

Davies jerarquiza a la excesiva somnolencia diurna y el deterioro secundario de la calidad de vida como determinantes principales del impacto de estos trastornos sobre la salud pública y aporta evidencia sobre la posible relación de la apnea de sueño con el desarrollo de hipertensión nocturna.

Wright y col., en su publicación de 1998, vuelven a relativizar la relevancia de la AS en la salud pública. Se basan fundamentalmente en la variedad de definiciones para la entidad y enfatizan la necesidad de estudios con seguimiento a largo plazo para evaluar el impacto en la morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

Las variables relacionadas con mayor riesgo de AS (factores de riesgo) más estudiadas son edad, obesidad, roncador habitual, circunferencia del cuello y sexo masculino. Los síntomas relacionados a mayor probabilidad de diagnóstico de AS son la excesiva somnolencia diurna y apneas observadas por convivientes.

Entre los predictores para trastornos de la respiración vinculados al sueño más utilizados se encuentran la medición directa o indirecta (radiografías, tomografía, resonancia) de cabeza y cuello, Índice de masa corporal, medidas endoscópicas de laringe/nasofaringe y cuestionarios estructurados que incluyen preguntas sobre historia de roncador, apneas observadas por convivientes y síntomas de somnolencia diurna.

La prevalencia observada en la mayoría de los estudios prospectivos en población de pacientes con sospecha de trastornos respiratorios vinculados al sueño oscila alrededor del 50%.

Pendlebury y col. describen que pacientes con AS leve o moderada sin tratamiento tienden a progresar en un estudio con media de seguimiento de 17 meses.⁵⁻¹²

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Aunque las apneas obstructivas del sueño ocurren a cualquier edad, los pacientes son habitualmente hombres de 30 a 60 años de edad, con historia de ronquido, somnolencia diurna excesiva, obesidad e hipertensión arterial de larga data. Las mujeres con SAOS son habitualmente obesas o posmenopáusicas.



El motivo de consulta más frecuente es la somnolencia diurna excesiva, que puede ser leve o limitar la actividad cotidiana y laboral. Son frecuentes, además la disminución de la capacidad de concentración, el déficit de memoria, la irritabilidad, depresión e impotencia.

En la historia clínica dirigida al sueño, es posible obtener el relato de ronquido intenso, episodios de apnea detectados por la pareja o familiares, inquietud psicomotora nocturna, insomnio, sueño poco reparador y cefalea matinal.

MANIFESTACIONES NEUROPSICOLÓGICAS

El colapso recurrente de la vía aérea superior conduce a una reacción de despertar que provoca fragmentación y deterioro de la calidad del sueño (disminuyen las fases de sueño profundo: ondas lentas y REM). Existen evidencias de que la alteración de la arquitectura del sueño es la causa de la somnolencia excesiva.

Se ha propuesto que la desaturación nocturna de oxígeno causa la depresión de las funciones neuropsicológicas. Se ha demostrado una disminución de memoria, atención y coordinación visual-motora.

Este último factor podría contribuir a la mayor frecuencia de accidentes automovilísticos observada en estos pacientes.

También se ha descrito elevación de la presión intracraneana relacionada con las apneas, no se sabe si por el efecto de la desaturación de oxígeno o por hipercapnia.

La elevación de la presión intracraneana puede relacionarse con la cefalea matinal, síntoma frecuente del SAOS

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Tienen importancia por su impacto en la morbimortalidad, especialmente por la relación que existe con hipertensión arterial, arritmias, eventos coronarios y accidentes cerebrovasculares.

La desaturación de oxígeno causa hipertensión pulmonar y estimula el sistema simpático, produciendo secreción de catecolaminas e hipertensión arterial sistémica.

Durante las apneas se produce bradicardia por aumento del tono vagal y al término de ésta, taquicardia, siendo frecuente el ciclo braditaciarritmias. Existe una relación significativa entre la desaturación de oxígeno y focos ectópicos ventriculares, especialmente con saturaciones menores de 60%. El retorno venoso aumenta por la presión intrapleurales negativa, que puede llegar a -60 cm de H₂O y aumenta la postcarga ventri-

cular. El aumento del volumen ventricular derecho reduce la distensibilidad volumen expulsivo del ventrículo izquierdo.

La hipertensión arterial sistémica no se explica completamente con la obesidad concomitante. La disminución de la presión arterial después del tratamiento del SAOS sugiere que la desaturaciones nocturnas repetitivas serían la causa. Como resultado de la desaturación de oxígeno y en la vasculatura pulmonar, puede detectarse una hipertrofia ventricular derecha en la ecocardiografía. No obstante, la falla cardíaca derecha y corazón pulmonar son menos frecuentes, pues requerirían la presencia adicional de hipoxemia diurna, hipercapnia o EPOC.

MANIFESTACIONES RENALES

Muchos pacientes tienen edema periférico asociado con falla cardíaca derecha. Además, existen poliuria nocturna, aumento de la excreción de sodio, cloro y potasio urinario. Durante los períodos de apnea ocurren elevaciones del péptido natriurético auricular, atribuido a vasoconstricción inducida por hipoxemia, lo cual podría ser un factor importante en el balance de sodio y agua. También puede ocurrir proteinuria y síndrome nefrótico, cuyo mecanismo no es claro. Se ha demostrado que el tratamiento revierte las anormalidades urinarias.¹¹⁻¹³

TRATAMIENTO

GENERAL

Bajar de peso significa reducir la frecuencia y gravedad de las apneas obstructivas y mejora el flujo de la vía aérea superior. Así mismo, el ronquido también puede mejorar con la baja de peso.

Evitar el alcohol antes de las horas de sueño y contraindicar el consumo de hipnóticos y depresores del sistema nervioso central, ya que acentúan los ronquidos y las apneas.

Deberá efectuarse el estudio de la función tiroidea con el propósito de corregir casos de hipotiroidismo.

También debe efectuarse de rutina una evaluación otorrinolaringológica: la indicación de cirugía de la vía aérea superior debe ser discutida según los hallazgos de cada caso particular. Dado que la obstrucción nasal puede potenciar el colapso de la vía aérea durante el sueño, están indicados los descongestionantes nasales antes de dormir en aquellos sujetos en los que se ha demostrado congestión nasal.

Si los desórdenes del sueño son dependientes de la posición supina, debe recomendarse evitar esta posición, ya que se ha demostrado que dormir en decúbito lateral o con la cabecera elevada mejora los índices de apnea del sueño.

Las recomendaciones generales son útiles en los pacientes con SAOS y pueden ser todo el tratamiento necesario en casos leves, pero en enfermos con trastornos moderados a graves (más de 20 eventos/h), el tratamiento de elección es el CPAP nasal, que reduce la morbilidad de estos pacientes. Debido a que no es claro el límite en el cual la alteración es patológica, los roncadores asintomáticos, con algún grado de apnea y desaturaciones mínimas, deben tratarse en forma conservadora.

PRESIÓN POSITIVA CONTINUA NASAL

El CPAP nasal es el tratamiento de elección para pacientes con SAOS. Esta técnica introduce, mediante una mascarilla, una presión positiva constante, ajustable, a través de la nariz, de modo que la vía aérea superior aumenta su volumen y aérea de sección. Durante el uso de CPAP, el paladar blando es empujado hacia atrás, lo que evita el escape de aire a través de la boca, lo que mantiene la presión positiva. Mediante pruebas de ensayo-error efectuadas durante la polisomnografía, se determina el nivel de presión más efectivo y confortable. Múltiples estudios comprueban que las apneas obstructivas se eliminan con el uso de CPAP, hay mejoría de la oxigenación, de los parámetros cardiovasculares y de las alteraciones neuropsicológicas, así como de los síntomas y de la calidad de vida.⁹⁻¹²

Entre un 76 y 89% de los pacientes toleran bien el uso de CPAP a largo plazo, la adaptación es mejor si la somnolencia diurna era grave antes del tratamiento, y es peor en los roncadores asintomáticos.

El BiPAP es una técnica que permite ajustar en forma independiente la presión positiva inspiratoria y espiratoria. De este modo, la presión positiva que previene la obstrucción de la vía aérea puede ser ajustada a un nivel eficaz. Mientras que la presión positiva espiratoria, que puede ser incómoda, se puede ajustar a un nivel más bajo, logrando una mejor adaptación al sistema. Una ventaja adicional de este equipo es que posee una frecuencia respiratoria mandatoria que permite su uso como ventilador nasal nocturno. La limitación es su elevado costo.^{12,13}

CIRUGÍA

Aun cuando la traqueostomía es curativa, es muy agresiva, por lo que sólo excepcionalmente ha sido empleada. La operación más frecuente es la uvulopalatofaringoplastia (UPP). El objetivo es agrandar el orificio faríngeo mediante la resección de la úvula, paladar blanco, amígdalas y tejido blando redundante. El éxito, definido como la reducción de más de un 50% de las apneas obstructivas, varía de 35 a 83%. Se puede predecir una buena respuesta si el paladar blando es mayor de 40 mm y el diámetro de sección de la vía aérea es pequeño. De modo similar la cirugía es a menudo exitosa si el sitio de obstrucción es retropalatino, mientras que si el sitio de obstrucción es hipofaríngeo, los resultados son más pobres. Los candidatos a cirugía maxilofacial son aquellos que presentan escasa tolerancia al CPAP, colapso hipofaríngeo comprobado, o alteraciones anatómicas evidentes. Aun cuando los resultados comunicados son buenos y similares al CPAP, es un procedimiento agresivo, que debiera reservarse en caso de fracaso de otros tratamientos y de presencia de condiciones anatómicas susceptibles de ser corregidas con este tipo de cirugía.

Puede ser útil la corrección de anomalías anatómicas en adultos con desviación septal nasal, hipertrofia cornetes, amígdalas grandes, úvula grande o tumores faríngeos. Sin embargo, los estudios polisomnográficos no muestran mejoría consistente, por lo que esta cirugía estaría indicada para mejorar los beneficios y la tolerancia del CPAP.

OTROS TRATAMIENTOS

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

El acetato de medroxiprogesterona estimula el centro respiratorio y tiene algún grado de efectividad en la hipoventilación alveolar. Aun cuando los obesos con el síndrome de Pickwick (obesidad e hipoventilación) han demostrado mejoría en la respuesta ventilatoria diurna con esta droga, no hay una mejoría consistente en las apneas obstructivas o en la saturación nocturna.

Oxigenoterapia.

La desaturación de oxígeno y el tiempo total de apnea disminuyen, aunque durante el período inicial pueden prolongarse las apneas y observarse acidosis respiratoria como consecuencia. Se ha demostrado que el uso de oxígeno a un flujo de 4 litros por minuto durante al menos 1 mes tiene resultados inferiores al del CPAP.

El oxígeno transtraqueal puede ser útil en pacientes con EPOC y SAOS, pero su uso es todavía motivo de investigaciones.¹³⁻¹⁵

IMPLICANCIAS Y CONCLUSIONES

Los trastornos del sueño aparecen como un problema importante de salud pública afectando fundamentalmente la calidad de vida por presencia de síntomas (somnolencia diurna), y posiblemente por mayor riesgo de hipertensión y accidentes. El diagnóstico se confirma con PSG que es un estudio invasivo y costoso.

Estudios alternativos (PSG canales parciales, PSG de noche dividida) pueden ser útiles en pacientes con alta probabilidad de AS. El tratamiento de elección es el uso de CPAP que tiene baja tasa de aceptación de tratamiento y adherencia subóptima en muchos casos, además de su alto costo. Los beneficios del mismo son principalmente mejoría sintomática y en la calidad de vida. (Figuras 5 y 6)

Si bien la PSG es un estudio indicado para el diagnóstico de apnea de sueño, su utilización debe ser considerada críticamente bajo diferentes aspectos.

No existe aún suficiente evidencia que demuestre un incremento de la morbilidad cardiovascular y/o mortalidad en pacientes con AS por lo que su diagnóstico y tratamiento específico sólo ha demostrado, hasta el momento, mejoría en los síntomas, la calidad de vida y de algunos indicadores indirectos como la hipertensión nocturna.

Por otro lado, los trastornos respiratorios relacionados con el sueño son una condición relativamente frecuente en la población general y los métodos de diagnóstico son costosos por lo que la generalización de su utilización tendría importantes implicancias en los costos del sistema de salud.

A la luz de estos aspectos es aun controvertida su utilidad, la cual podría limitarse a pacientes:

- con alto impacto de los síntomas en su vida diaria,
- alta sospecha de apnea de sueño (factores de riesgo, síntomas),
- que estarían dispuestos a utilizar CPAP y
- que han intentado otras medidas (deshabitación al tabaquismo, tratamiento de obesidad, evitar medicación predisponente como benzodiazepinas)^{15,16}

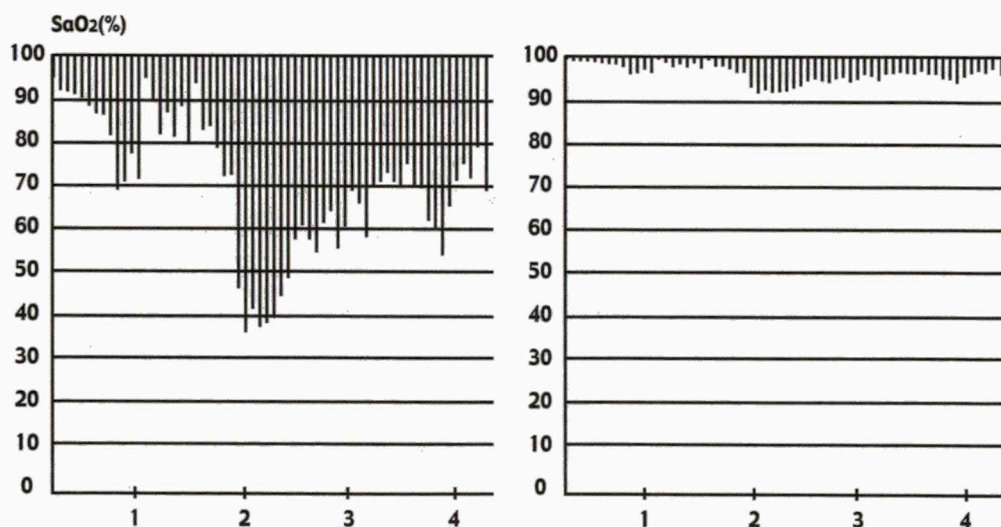


Figura 5. Registro nocturno continuo de saturación arterial de oxígeno (SaO_2). El trazado de la izquierda muestra las desaturaciones típicas de un paciente con apneas obstructivas. Como comparación, se ilustra el de un individuo normal (derecha). Mediante un programa computacional se puede calcular SaO_2 basal, SaO_2 media, SaO_2 mínima, índice de saturación del 4% (número de eventos por hora de caída de la $SaO_2 > 4\%$ del valor basal) duración de la $SaO_2 < 90\%$.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Engleman HM, Kingsscott RN, Martin SE, Douglas NJ. Cognitive function in the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep* 2000; 23 (Suppl 4):s102-8.
2. Sala H, Nigro C, Rabec C, Guardia AS, Smurra M. Consenso Argentino de Trastornos Respiratorios Vinculados al Sueño. *Medicina* (Buenos Aires) 2001;61:351-363.
3. Nowack WJ. Polysomnography: Overview and Clinical Application. *eMedicine Journal*, April 11 2001; 2(4).
4. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. 2nd Ed. Philadelphia:WB Saunders, 1994;667-77.
5. Strohl K, Redline S. State of art. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:279-89.
6. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
7. Häkkinen H, Summala H. Sleepiness at work among commercial truck drivers. *Sleep* 2000;23(1):49-57.
8. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 1995;8:1161-78.
9. Ziegler MG, Mills PJ, Lored JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *CHEST* 2001;120(3):887-93.
10. Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, Masa JF, Maimo A, Montserrat JM, Monasterio C, Bosch M, Ladaria A, Rubio M, Rubio R, Medinas M, Hernandez L, Vidal S, Douglas NJ, Agustí AG. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134(11):1015-23.
11. Lored JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale E. Effect of continuous positive airway pressure vs placebo continuous airway pressure in obstructive sleep apnea. *CHEST* 1999; 116:1545-1549.
12. Jokic R, Klimaszewski, Crossley M, Sridhar G, Fitzpatrick MF. Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *CHEST* 1999;115:771-781.
13. Chesson AL, Ferber RA, Fry JM, Grigg-Damberger M, Hartse KM, Hurwitz TD, Johnson S, Littner M, Kader GA, Rosen G, Sangal B, Schmidt-Nowara W, Sher A. Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and Related Procedures. An American Sleep Disorders Association Report. *Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Sleep* 1997; 20(6):476-477.
14. Thorpy M, Chesson AL, Kader GA, Millman R, Potolicchio S, Reite M, Rosen G, Wooten V. Practice Parameters for the use of Polysomnography in the Evaluation of Insomnia. An American Sleep Disorders Association Report. *Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Sleep* 1995;18:55-7.
15. Epstein LJ, Dorlac GR. Cost-effectiveness analysis of nocturnal oximetry as a method of screening for sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 1998; 113:97-103.
16. Ellis E, Grunstein R. Medico-Legal aspects of sleep disorders. *Sleep Medicine* 2001; 5:33-46.

ESPECTRO DE MUTACIÓN DEL SISTEMA HIPOCRETINA EN LA NARCOLEPSIA HUMANA

DR. ARMIN H. DELGADO SALINAS

INTRODUCCIÓN

La narcolepsia, palabra derivada del significado griego "somnolencia", es una enfermedad del sistema nervioso poco conocida y reportada en nuestro medio, caracterizada por la tétrada de somnolencia diurna excesiva (el síntoma más relevante), cataplexia (pérdida súbita del tono muscular en respuesta a emociones intensas), parálisis del sueño (imposibilidad de moverse durante el sueño o al despertar) y alucinaciones hignagógicas (experiencias vividas durante el inicio del sueño)^[1,2] entidad nosológica que ha tomado nuevamente importancia clínica, debido a que en los últimos cuatro a cinco años, gracias a los avances tecnológicos en la investigación molecular, el entendimiento de su fisiopatología se ha transformado, dando nuevas luces para su diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Es interesante y anecdótico conocer, que la lucha por el entendimiento de esta anomalía, se inició con la búsqueda del posible tratamiento para la obesidad en el año 1998, cuando dos equipos de trabajo totalmente distintos (Sutcliffe y col, Yanagisawa y col), en forma casi simultánea, publicaron la identificación de dos péptidos derivados de un solo gen y que más tarde llamaron hipocretina (debido a su localización en el hipotálamo y secuencia homóloga a la secretina) u orexina (derivado del significado apetito en griego).^[3,4]

Mucho antes, la inmunohistoquímica demostró que estos péptidos se localizaban en los cuerpos celulares de las regiones medial y laterales del hipotálamo, siendo el último muy conocido como "centro del apetito" (Sholam y Teitelbaum 1982).^[5]

Los frutos de la neurogenética ya se cosecharon cuando Dement y colaboradores, reportaron que la narcolepsia canina era causada por un tipo de gen autosómico recesivo (Baker y col. 1985)^[6] y el grupo de Mignot reforzó el hallazgo al identificar el gen responsable de la narcolepsia canina como una mutación no funcional del gen para la hipocretina tipo 2 (Lin y col. 1999).^[7]

En el año 2000, se determinó que la narcolepsia humana era producida por la pérdida de las células productoras de hipocretina en el sistema nervioso central, mayormente como un fenómeno de neurodegeneración y que al contrario de la enfermedad canina, no mostraba una posibilidad de mutación genética^[8-10].

En la presente revisión, trataremos de analizar las implicancias y analogías del modelo animal, haciendo énfasis en el aspecto neurobiogenético, para entender los mecanismos de muerte neuronal en la narcolepsia humana; mencionaremos el término orexina o hipocretina en forma indistinta, para respetar la trascendencia de la publicación original.

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La narcolepsia se presenta en aproximadamente 1 caso cada 2000 individuos en los reportes norteamericanos y europeos, siendo en su mayoría casos esporádicos^[11,12]. La literatura actual la confirma como una enfermedad común, poco reconocida en el ámbito no médico, siendo su prevalencia comparable a etiologías tan comunes como esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson; por otro lado, su inicio predomina en la segunda y tercera década de vida (cuando el desarrollo sexual y académico se ve incrementado), en ambos

sexos por igual y con compromiso de la población infantil en aproximadamente 10% de casos^[13,14].

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por presentar severa somnolencia diurna y una desorganización parcial o total del ciclo sueño/vigilia; las siestas generalmente tienen un papel reparador en forma transitoria y puede experimentarse durante la noche, dificultad para mantener el sueño^[15].

En relación a los demás síntomas, solamente la cataplexia es altamente específica para la narcolepsia; narcolepsia-cataplexia sucede en el 70% de casos, esta última puede aparecer primero en menos del 10% de pacientes. Usualmente, los síntomas se establecen de manera gradual, aunque algunas veces la cataplexia y la parálisis del sueño pueden disminuir o aun desaparecer con el paso de los años^[16,17].

NEUROANATOMÍA FUNCIONAL DEL SISTEMA HIPOCRETINA/OREXINA

Los neuronas productoras de hipocretina han sido observadas principalmente en el hipotálamo lateral, posterior y perifornical. Las fibras de estas células están ampliamente distribuidas en el SNC, pero están concentradas en el hipotálamo, amígdala, núcleo acumbens, septum, y centros monoaminérgicos como locus coeruleus (noradrenalina), núcleo tubérculo mamilar (histamina), núcleo dorsal del rafe (serotonina) y área tegmental ventral (dopamina)^[18]. Basándonos en

estas proyecciones, es fácil reconocer su rol multifuncional, pero parece que el papel más relevante es la regulación del ciclo sueño/vigilia^[19].

Este péptido existe en dos formas (Figura 1), hipocretina 1 (orexina A) e hipocretina 2 (orexina B), los cuales derivan del mismo precursor (preprohipocretina) gracias a un fenómeno proteolítico llevado a cabo en las neuronas del hipotálamo lateral. Asimismo, existen dos tipos de receptores acoplados a proteínas G, la hipocretina 1 tiene mayor afinidad que la hipocretina 2 para el receptor tipo 1, pero ambos péptidos tienen similar afinidad para el receptor tipo 2^[20]. Es importante mencionar que las neuronas del locus coeruleus están densamente pobladas con receptores tipo 1 pero no tipo 2, sucediendo lo contrario con el tubérculo mamilar, el cual contiene receptores tipo 2 pero no tipo 1; las células serotoninérgicas y dopaminérgicas contienen ambos subtipos de receptores^[21, 22].

Todos los estudios electrofisiológicos realizados en animales, refieren que la hipocretina es un péptido excitador (promueve la vigilia e inhibe el sueño REM); estos descubrimientos han sido reportados tanto en el locus coeruleus como en los núcleos del rafe, área tegmental anterior, sustancia nigra y núcleo del tubérculo mamilar; el hallazgo de que las células del tubérculo mamilar responden de manera excitatoria (gracias a la acción de la hipocretina), confirma que el receptor tipo 2 tiene un papel excitador, al menos en lo que respecta a la transmisión histaminérgica^[23-25].

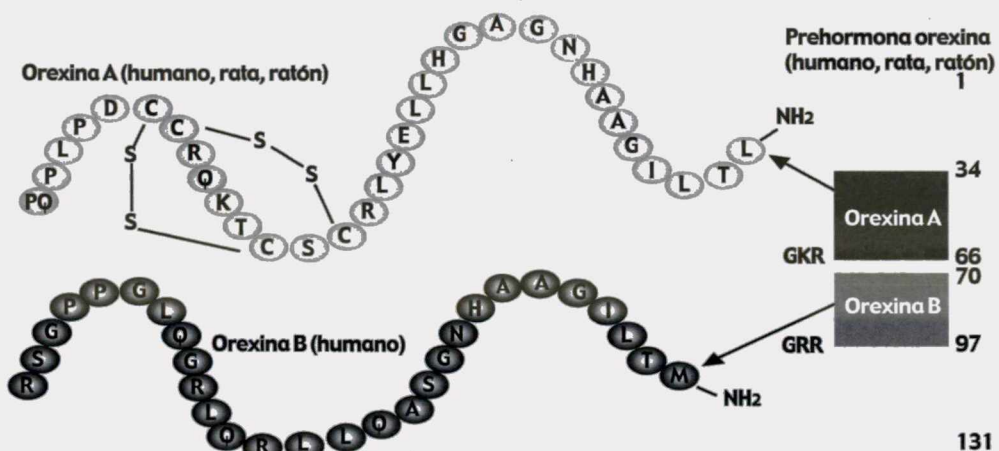


Figura 1. Bioquímica de las moléculas de hipocretina 1 y 2 humana y de ratón

NEUROPATOLOGÍA DEL SISTEMA HIPOCRETINA/OREXINA

Existen dos estudios importantes que muestran una marcada disminución de hipocretina en el LCR^[10, 26], probablemente como resultado de la pérdida de neuronas productoras de hipocretina/orexina. No olvidemos que una hipótesis valdiera sobre la reducción de la activación de hipocretina de los núcleos monoaminérgicos del tallo cerebral, podría ser responsable de la aparición de cataplexia; y que una reducción en la activación en los ganglios de la base, causaría somnolencia excesiva.

Un trabajo pionero neuropatológico^[27], encontró en cerebros de pacientes fallecidos con diagnóstico de narcolepsia, una dramática pérdida de neuronas productoras de hipocretina/orexina de aproximadamente 85 a 95%; es decir, menos de 10 000 células de un total de 80 000 que posee un cerebro normal.

Todo el proceso de pérdida neuronal aun es desconocido; la destrucción de estas neuronas es altamente selectivo debido a que se respeta el número de células adyacentes, tal es el caso de las neuronas productoras de melanina, que no son afectadas a pesar de la cercanía anatómica. La posibilidad de estar implicado un fenómeno de autoinmunidad, sigue siendo controversial debido a que el número de astrocitos puede estar moderadamente incrementado en las regiones cercanas a la destrucción celular^[28].

AUTOINMUNIDAD Y NARCOLEPSIA

Entre las enfermedades asociadas con el complejo mayor de histocompatibilidad (MCH), la narcolepsia humana muestra una asociación importante con un alelo específico del antígeno leucocitario humano (HLA), según lo reportado por Mignot y colaboradores^[12] en 1998, pero todavía la teoría autoinmunitaria persiste incompleta.

En los inicios de los años 80, un grupo japonés^[29] encontró una asociación significativa entre casos de narcolepsia-cataplexia y HLA clase I Bw35. Asimismo, estos estudios^[30] se extendieron rápidamente a la clase II, hasta llegar a la sustentación que el alelo HLA-DQB1*0602 es el mejor marcador para narcolepsia entre grupos étnicos distintos^{31,32}. La mayor parte de pacientes (88 a 98%) con cataplexia son positivos a este

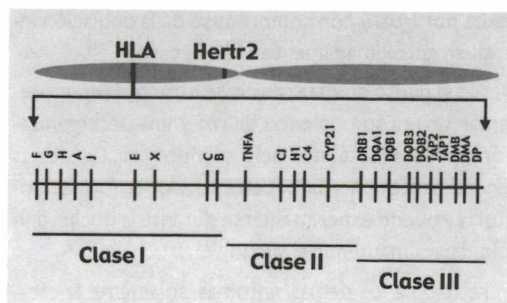


Figura 2. Vista general de las tres clases de HLA y la localización del receptor tipo 2 de hipocretina en el cromosoma 6 humano

alelo; de forma interesante, la asociación HLA en pacientes sin cataplexia indica un 40% de asociación de HLA-DR2 y DQB1*0602, lo que sugiere una heterogeneidad y/o un efecto directo del alelo DQB1*0602 sobre la severidad de la enfermedad y la ocurrencia de cataplexia.

La mayoría de enfermedades asociadas fuertemente al complejo mayor de histocompatibilidad, por ejemplo, artritis reumatoidea, diabetes, esclerosis múltiple, entre otros, representan procesos de naturaleza autoinmune. La asociación DQB1*0602 y narcolepsia, podría resultar de una injuria autoinmune dentro del sistema nervioso central; pero, como sucede en la mayoría de enfermedades autoinmunes, la narcolepsia humana no presenta autoanticuerpos detectables en suero o bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo, ni actividad de células T o participación de moléculas de citoquinas. Sin embargo, es posible que la respuesta inmunitaria esté presente al inicio de la enfermedad, pero disminuya o desaparezca completamente al momento de la evaluación del paciente^[33, 34].

GENÉTICA Y ASPECTOS FAMILIARES

Los aspectos genéticos de la narcolepsia humana son complejos y la presencia de casos en un mismo grupo étnico, no pueden explicarse solamente con la teoría del factor HLA; aunque, conocemos que familiares en primer grado tienen 40 veces mayor riesgo de desarrollar narcolepsia en relación a la población general. Para la mayoría de investigadores actuales, la genética tiene un protagonismo parcial, como lo expresa el modelo de gemelos monocigotos donde solamente

existe un 25% de afectación. Sin embargo, los modelos animales son un claro ejemplo para reflexionar sobre las bases y teorías de mutación dentro del sistema hipocretina/orexina en el ser humano^[35-38].

El trabajo en ratones, gracias a la alteración de la expresión de genes tanto para la hipocretina tipo 1 y 2, fabricó un modelo con ausencia de receptores, concluyendo que los ratones sin el receptor tipo 2 experimentaban cese del movimiento, lo que calificaron como ataques de sueño, sin embargo, los modelos sin receptor tipo 1 también presentaron alteraciones del sueño pero mostraron menores signos de narcolepsia^[39-42].

La narcolepsia canina y humana tienen similitudes desde el punto de vista clínico, epidemiológico y genético; los perros, como nosotros, no tienen mayormente historia familiar, sin embargo, la enfermedad puede ser genéticamente transmisible en forma autosómica recesiva con penetrancia completa, por un único gen conocido como *canarc-1* en familias de raza Doberman y Labrador. Los mismos estudios concluyeron que la narcolepsia canina era producida por una mutación en el gen para el receptor tipo 2 de hipocretina; además, determinaron que los animales con expresión homocigote exhibían el síndrome en forma completa con cataplexia, sueño fragmentado, y excesiva somnolencia diurna; en cambio, los animales heterocigotos fueron asintomáticos bajo condiciones basales, pero podían expresar breves episodios de cataplexia bajo intensa estimulación farmacológica gracias a la activación de sistemas colinérgicos e inhibición de sistemas monoaminérgicos. De manera interesante, no se han encontrado mutaciones del gen de hipocretina en otros casos esporádicos de narcolepsia canina; estos resultados son paralelos con los observados en humanos, donde la ausencia de mutaciones corresponde a la mayoría de casos^[7, 43, 44].

Existe polimorfismo en los casos familiares para ambos tipos de receptores, pero ninguna mutación causa la enfermedad, como ha sido reportado en el estudio de tres generaciones negativas al alelo HLA-DQB1*0602^[45-47]. La mayoría de casos aparecen durante la adolescencia (15 a 25 años) aunque, siempre existe una excepción a la regla, dado por el caso de un individuo con clínica severa desde la infancia y al cual se le halló una mutación en el gen de la preproorexina^[26]. Este paciente presentó severas crisis de cataplexia (5 a 20 ataques

por día), somnolencia diurna, parálisis de sueño y alucinaciones hipnagógicas; debutó con cataplexia a los 6 meses de edad, los episodios de inicio con sueño REM fueron documentados desde los 2 años; y sintomatología adicional, incluyeron movimientos periódicos de piernas en forma severa y episodios nocturnos de bulimia desde los 5 años de edad; los estudios de HLA indicaron positividad de los alelos DRB1*0402, DRB1*0701, DQB1*0202 y DQB1*0302, agregándose además que las concentraciones de hipocretina 1 no eran detectables en el líquido cefalorraquídeo. Este interesante caso podría expresar una mutación "de novo" o a fenómenos de deficiencia en la transcripción o generación de autoanticuerpos, que podrían resultar en la pérdida del péptido, sin destrucción de neuronas productoras de orexina^[48-50].

INVESTIGACIONES FUTURAS

Es muy cierto que por muchos años se ha pensado que la narcolepsia humana es una enfermedad de etiología autoinmune; sin embargo, es de resaltar, como en tan poco tiempo una patología del SNC, ha logrado captar la atención de muchos investigadores renombrados; desde el descubrimiento de la molécula de hipocretina en 1998, el entendimiento del modelo animal en 1999 y la revelación de déficit de hipocretina humana en el 2000^[51-53].

El compromiso potencial del sistema hipocretina en otras enfermedades neurológicas, es un gran atractivo para el neurólogo del siglo XXI, como su asociación con la enfermedad de Parkinson, distrofia miotónica, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Guillain-Barré, traumas craneanos, alteraciones vasculares, entre otras^[54,55].

El misterio de la narcolepsia podrá desvelarse con el desarrollo de agentes farmacológicos dirigidos hacia los receptores de hipocretina acoplados a proteínas G y/o al reemplazo de células perdidas con nuevo material productor de hipocretina de alta calidad genética.

CONCLUSIONES

La narcolepsia humana en nuestros días, desde el punto de vista farmacológico se maneja en forma sintomática utilizando compuestos tipo amfetamina (estimulantes del SNC) y antidepresivos (TCAs y SSRIs), sustancias que tienen efectos adversos y en forma parcial controlan la enfermedad.



La ausencia total o parcial de hipocretina en la mayoría de casos, junto a la publicación de una rara presentación en un niño con severa sintomatología, apoyan fuertemente las teorías de deficiencia de hipocretina por mecanismos de inmunidad, neurodegeneración y mutación genética, implicados entre sí mismos.

El entendimiento de los mecanismos que llevan a este proceso patológico serán un requisito obligatorio antes de desarrollar cualquier estrategia preventiva o curativa de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Guilleminault C, Anagnos A. Narcolepsy. In: Kryeger M, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*, 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders, 2000: 676-686.
- Guilleminault C, Robinson A. Narcolepsy. In: Chokroverty Sudhansu, ed. *Sleep medicine disorders: Basic science, technical considerations, and clinical aspects*, 2nd edn. Butterworth-Heinemann, 1999: 427-440.
- De Lecea L, et al. The hypocretins: Hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 322-7.
- Sakurai T, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-85.
- Shoham S, Teitelbaum P. Subcortical waking and sleep during lateral hypothalamic "somnolence" in rats. *Physiol Behav* 1982; 28: 323-33.
- Baker TL, Dement WC. Canine narcolepsy-cataplexy syndrome: Evidence for an inherited monoaminergic-cholinergic imbalance. In McGinty DJ, Drucker-Colin R, Morrison A, Parmeggiani PL (eds). *Brain Mechanisms of Sleep*. 1985. New York, Raven Press, pp 199-234.
- Lin L, et al. The REM sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98: 365-76.
- Thannickal TC, et al. Human narcolepsy is linked to reduced number, size and synaptic bouton density in hypocretin-2 labeled neurons. *Abstr Soc Neurosci* 2000; 26: 2061.
- Nishino S, et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39-40.
- Thannickal TC, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000; 27: 469-74.
- Hublin C, et al. The prevalence of narcolepsy: an epidemiological study of the Finnish twin cohort. *Ann Neurol* 1994; 35: 709-16.
- Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology* 1998; 50 (2 Suppl 1): S16-S22.
- Overeem S, et al. Narcolepsy. Clinical features, new pathophysiological insights and future perspectives. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 78-105.
- Broughton WA, Broughton RJ. 1994. Psychosocial impact of narcolepsy. *Sleep* 17 (Suppl): S45-S49.
- Aldrich MS. The clinical spectrum of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. *Neurology* 1996; 46: 393-401.
- Okun ML, et al. Clinical aspects of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups. *Sleep* 2002; 25: 27-35.
- Silber MB, et al. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: A population-based study. *Sleep* 2002; 25: 197-202.
- Peyron C, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J. Neurosci* 1998; 18: 9996-10015.
- Scammell TE. The neurobiology, diagnosis and treatment of narcolepsy. *Ann Neurol* 2003; 53: 154-166.
- Marcus JN, et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J Comp Neurol* 2001; 435: 6-25.
- Date Y, et al. Orexins, orexigenic hypothalamic peptides, interact with autonomic, neuroendocrine and neuroregulatory systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 748-53.
- Mullet MA, et al. Hypocretin 1 in the lateral hypothalamus activates key feeding-regulatory brain sites. *Neuro Rep* 2000; 11: 103-8.
- Hagan JJ, et al. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increase arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 10911-16.
- Brown RE, et al. Orexin A excites serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus of the rat. *Neuropharmacology* 2001; 40: 457-9.
- Eriksson KS, et al. Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus. *J Neurosci* 2001; 21 (23): 9273-79.
- Peyron C, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med* 2000; 6: 991-7.
- Erllich SS, Itabashi HH. Narcolepsy: a neuropathologic study. *Sleep* 1986; 9: 126-132.
- Broberger C, et al. Hypocretin/orexin and melanin-concentrating hormone-expressing cells form distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: relationship to the neuropeptide Y and agouti gene-related protein systems. *J. Comp Neurol* 1998; 402: 460-74.
- Ju T, et al. An analysis of human B lymphocyte antigen system other than HLA-DR locus, and HLA typing for narcolepsy and SEL. In: Watanabe I. (Ed.). *Annual report of research committee on host factors of intractable diseases, for the year 1980*. Ministry of Health and Welfare, 1981. Tokio, pp. 141-7.
- Matsuki K, et al. Human histocompatibility leukocyte antigen (HLA) haplotype frequencies estimated from the data HLA class I, II and III antigens in 111 Japanese narcoleptics. *J Clin Invest* 1985; 76: 2078-83.
- Fernandez-Vina M, et al. HLA class II haplotype in Amerindians and in black North and South American. *Tissue Antigens* 1991; 38: 235-8.
- Just JJ, et al. African-American HLA class II allele and haplotype diversity. *Tissue Antigens* 1997; 49: 547-55.
- Mignot E, Hungs M, Lin L. Narcolepsy and the HLA region. *J Neuroim* 2001; 117: 9-20.
- Taheri S, Zeitzer JM, and Mignot E. The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. *Annu. Rev. Neurosci.* 2002; 25: 283-313.
- Hungs M, Mignot E. Hypocretin/orexin, sleep and narcolepsy. *BioEssays* 2001; 23: 397-408.
- Beuckmann C, Yanagisawa M. Orexins: from neuropeptides to energy homeostasis and sleep/wake regulation. *J. Mol Med* 2002; 80: 329-42.
- Lecea, et al. Hypocretins/orexins as integrators of physiological information: lessons from mutant animals. *Neuropeptides* 2002; 36: 85-95.

38. Taheri S, Mignot E. The genetics of sleep disorders. *The Lancet Neurology* 2002; 1: 242-50.
39. Chemelli RM, et al. 2000 Polysomnographic characterization of orexin-2 receptor knockout mice. *Sleep* 23 (Suppl. 2):A296.
40. Bayer L, et al. Alteration of the expression of the hypocretin (orexin) gene by 2-deoxyglucose in the rat lateral hypothalamic area. *Neuroreport* 2000; 3: 531-3.
41. Terao A, et al. Prepro-hypocretin (Prepro-orexin) expression is unaffected by short-term sleep deprivation in rats and mice. *Sleep* 2000; 23: 1-8.
42. Zhang J, et al. Orexin (hypocretin)-like immunoreactivity in the cat hypothalamus: a light and electron microscope study. *Sleep* 2001; 24: 67-76.
43. Nishino S, Mignot E. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy. *Prog in Neurobiol* 1997; 52: 27-78.
44. Hungs M, et al. Identification and functional analysis of mutations in the hypocretin (orexin) genes of narcoleptic canines. *Genome Research* 2001; 11: 531-9.
45. Mignot E, et al. Complex HLA-DR and DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 686-99.
46. Olafsdottir BR, et al. Polymorphisms in hypocretin/orexin pathway genes and narcolepsy. *Neurology* 2001; 57: 1896-99.
47. Gencik M, et al. A prepro-orexin gene polymorphism is associated with narcolepsy. *Neurology* 2001; 56: 115-7.
48. Smart D, Jerman JC. The physiology and pharmacology of the orexins. *Pharmacol Therap* 2002; 94: 51-61.
49. Mignot E, et al. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutics targets for sleep disorders. *Nature Neurosc Supplement* 2002; 5: 1-6.
50. Alvarez C, Sutcliffe G. Hypocretin is an early member of the incretin gene family. *Neurosc Lett* 2002; 324: 169-72.
51. Samson WK, Resch Z. The hypocretin/orexin story. *Trends in Endocrinol and Metab* 2000; 11: 257-62.
52. Mignot EA commentary on the neurobiology of the hypocretin/orexin system. *Neuropsychopharmacol* 2001; 25: S5-S13.
53. Siegel JM, et al. A brief history of hypocretin/orexin and narcolepsy. *Neuropsychopharmacol* 2001; 25: S14-S20.
54. Silber MH, et al. Solving the mysteries of narcolepsy. *Neurology* 2001; 56: 1616-18.
55. Ripley B, et al. CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology* 2001; 57: 2253-58.



NEUROBIOLOGÍA DEL DOLOR

DR. MIGUEL PAZ JARA

INTRODUCCIÓN

La experiencia dolorosa es universal. El dolor episódico o persistente que incluye el lumbago, la cefalea y los problemas osteoarticulares es una de principales razones por la que son requeridos los sistemas de salud. Además de la población incluida en estos grupos el aumento en la prevalencia del cáncer y el temor de estos pacientes de morir con dolor (72%) hacen de gran relevancia clínica el problema.^[1]

Un paso evolutivo mayor en los sistemas de plasticidad nerviosa ha sido la adquisición de la capacidad de detectar y recordar el peligro.^[2]

La elucidación de los mecanismos fisiopatológicos del fenómeno doloroso tiene aun el problema de la sistematización.

Esta revisión ensaya la integración de los mecanismos como sistema de información en la teoría de la personalidad.^[7]

DEFINICIONES

La concepción del fenómeno doloroso ha cambiado de una sensación subjetiva común hacia una experiencia de base cognitiva^[3].

La asociación internacional de estudio del dolor (IASP), es el ente que a nivel mundial maneja el consenso de la terminología especializada.^[1] La definición del dolor señala una experiencia desagradable sensitiva y emocional asociado a un daño tisular actual o potencial.

Es así que consideraremos el dolor de acuerdo a la temporalidad en agudo o crónico y por la fisiopatología en nociceptivo y neuropático.^[1]

No existe un límite arbitrario de tiempo en la definición de la temporalidad. Si bien, la evolución de la injuria y el fenómeno inflamatorio se relacionan principalmente al dolor agudo y los cambios neurológicos al dolor crónico estos no presentan una relación dicotómica.

El dolor nociceptivo es aquel producido por la activación de los receptores de dolor por daño tisular. Este puede ser a su vez somático o visceral.

Dolor neuropático es aquel producido por lesión de las neuronas aferentes periféricas o secundarias, o cambios en el SNC que producen una generación de señales traducidas como dolor.

Otros términos comúnmente usado incluyen el de dolor fisiológico (nociceptivo); dolor persistente (nociceptivo con proceso inflamatorio prolongado); dolor crónico (neuropático).

EL SISTEMA DEL DOLOR

NIVELES DE ORGANIZACIÓN

Nivel molecular

En el dolor nociceptivo la transducción del estímulo requiere del complejo receptor/canal iónico. Se han identificado proteínas que responden a estímulos químicos irritantes tanto extrínsecos como intrínsecos como VR1, DRASIC y P2X3 expresados en las neuronas sensoriales. Transductores de calor nocivo incluyen los receptores del vaniloide VR1 y VR1. En el *C. elegans* se ha identificado un transductor mecánico de la familia de los canales iónicos mDeg.^[2]

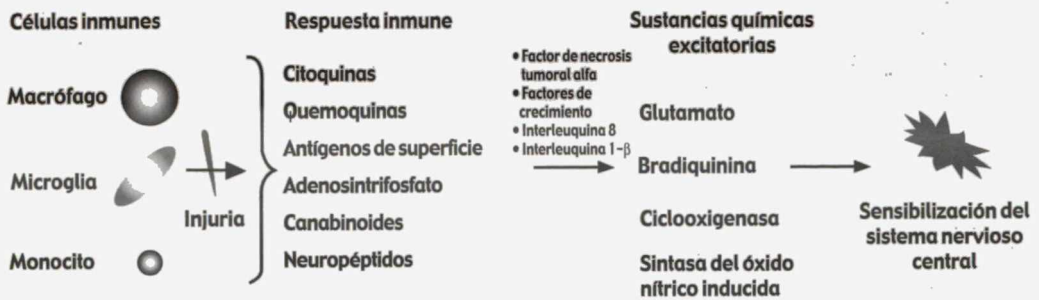


Figura 1. Esquema de las consecuencias celulares y sistémicas del status epiléptico

La formación del potencial de acción se inicia con la apertura de los canales de sodio y el cierre de los canales de potasio. La interacción de la matriz nerviosa de los receptores y canales con mediadores inflamatorios como bradiquinina, citoquinas, prostaglandinas entre otro modifica la actividad de los complejos descritos fenómeno descrito como sensibilización primaria o periférica.^[1] Además la lesión expone nociceptores hasta entonces silentes.

Los complejos de receptores, canales iónicos y los neurotransmisores en las sinapsis que incluyen el sistema incluyen los de glutamato, neuropéptidos como sustancia P, CCK, serotonina, opioides, etc.

Nivel celular

Las neuronas de fibras Ad mielinizada conducen señales a 5-30 m/s son importantes para la localización del estímulo y aquellas de fibra C conducen estímulos a < 1 m/s es importante para la sensibilización por receptores polimodales. La participación del fenómeno inflamatorio recluta mecanorreceptores de las fibras Ab.^[4]

En la médula la sinapsis con neuronas de segundo orden (lámina I de Rexed), interneuronas (lámina II de Rexed), y neuronas de gama dinámica ancha (lámina V de Rexed).^[4] Esta organización neuronal es la base de la teoría del control regulado y del dolor referido del dolor nociceptivo visceral.

Es así como las convergencias y divergencias sinápticas en la neurona va dando las posibilidad de localizar y controlar el proceso nociceptivo.

La persistencia del estímulo lleva a la expresión de genes como el de la IL-8 y el c-fos asociados a cambios neuroplásticos relacionados a la deaferentación.

La lesión del nervio producen en la neurona una canalopatía con sobreexpresión de canales de sodio tipo III el cual genera actividad ectópica.^[5]

Nivel tisular

El estímulo en el asta dorsal es focalizado por la activación de interneuronas inhibitorias (GABA, glicina) tanto segmentarias como descendentes.^[2]

La información nociceptiva es transmitida desde la médula espinal hasta el tálamo y la corteza cerebral a través de cinco vías ascendentes.^[4]

El haz espinotalámico comprende los axones de las neuronas específicas de la nocicepción y las de gama dinámica ancha (láminas I, V, VII). Estos axones se proyectan al lado contralateral de la médula espinal y ascienden a la sustancia blanca anteroexterna, para terminar en el tálamo.

El haz espinoreticular está formado por los axones de las neuronas de las láminas VII y VIII. Asciende por el cuadrante anteroexterno de la médula espinal y termina tanto en la formación reticular como en el tálamo. Muchos de sus axones no cruzan la línea media.

El haz mesencefálico comprende los axones de las neuronas de las láminas I y V. Se proyecta al cuadrante anteroexterno de la médula espinal hasta la formación reticular del mesencéfalo y la sustancia gris periacueductal, y por la vía del haz espinoparabraquial se proyecta a los núcleos parabraquiales, los cuales se proyectan

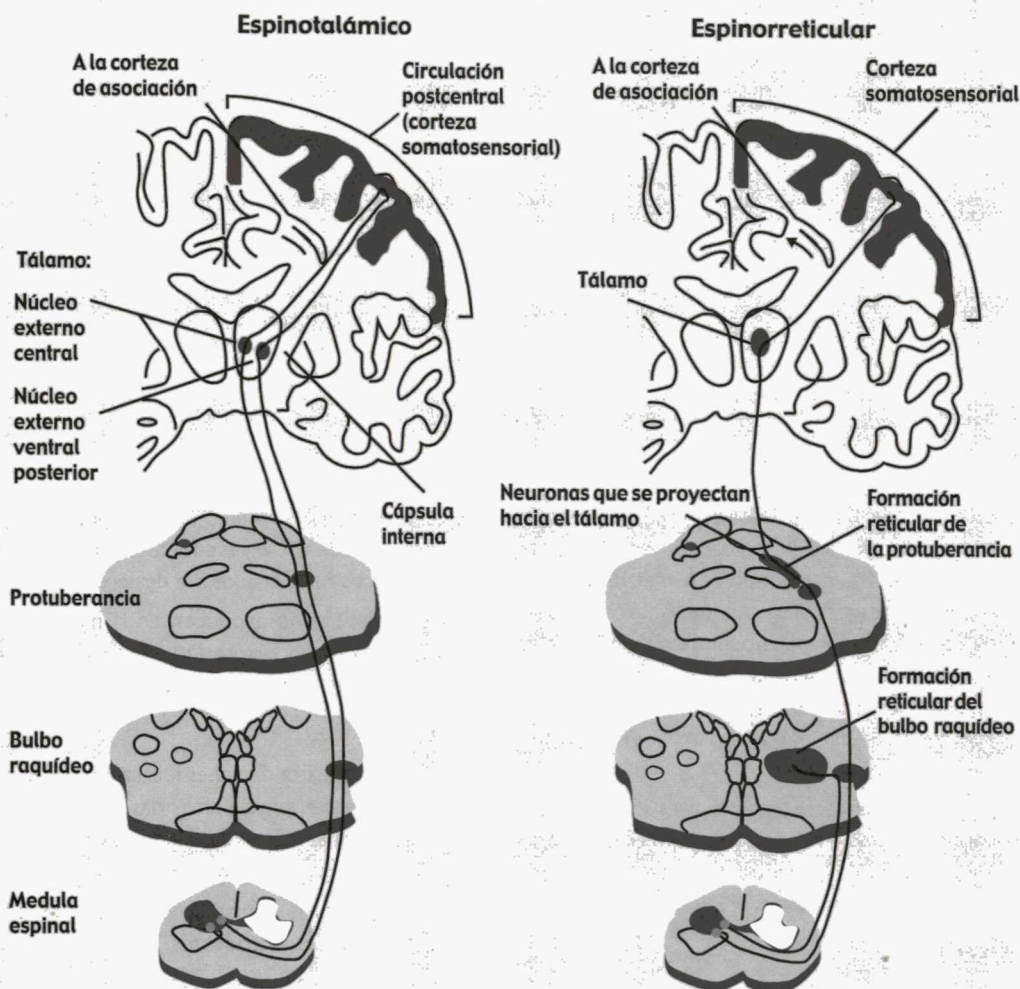


Figura 2.

al núcleo amigdalino. Muchos de los axones de esta vía se dirigen a la parte dorsal del funículo externo.

El haz espinocervical surge de neuronas del núcleo cervical externo, localizado en la sustancia blanca externa de los dos segmentos cervicales superiores de la médula espinal. El núcleo cervical externo recibe señales de neuronas nociceptivas de las láminas III y IV. Sus axones, en su mayoría, cruzan la línea media y ascienden por el lemnisco medio a los núcleos del mesencéfalo y los núcleos externos ventroposteriores y posteromediales del

tálamo. Algunos de los axones de las láminas III y IV se proyectan a través de las columnas dorsales y terminan en los núcleos gracil y cuneiforme.

El haz espinohipotalámico comprende los axones de las neuronas de las láminas I, V, y VIII. Se dirigen directamente a los centros de control autonómico supraespinal y se piensa activan respuestas neuroendocrinas y cardiovasculares.

Es la multiplicidad de las vías de entrada que hacen al fenómeno doloroso de tan difícil comprensión.

NIVEL ORGANISMO

El tálamo es la principal estación de relevo sensorial y donde esta información es dirigida a la corteza cerebral y a los núcleos subcorticales. La vía nociceptiva entra al tálamo dividido en el sistema lateral sensorial discriminativo y el sistema medial afectivo motivacional.^[6]

El sistema lateral está formado por los núcleos ventrales posteriores, el VP medial (cara) y el VP lateral (cuerpo) con proyección a S1, el VP inferior con proyección probable a S2, el VP mediobasal que lleva el gusto.

El sistema medial está compuesto por los núcleos intralaminares (centromediano, centrolateral y parafascicular) y de la línea media se proyectan a la corteza cingulada anterior.

Además, los núcleos anteriores y dorsal lateral se proyectan a la corteza cingulada posterior.

La porción parvocelular de los núcleos medios dorsales tienen conexiones prominentes con la corteza prefrontal medial y orbitaria y la amígdala; mientras la porción parvicelular tiene conexiones prominentes con la región prefrontal dorsolateral.

Los ganglios basales mantienen conexiones con programas motores y su regulación por reentrada a través del tálamo.

En los estudios relativos al fenómeno doloroso se ha observado la activación del núcleo accumbens en relación a la activación de las cortezas prefrontal medial, insular, entorrinal e hipocampal. La pars reticulata de la sustancia nigra es la mayor salida hacia la corteza prefrontal vía los núcleos talámicos ventromedial y mediodorsal. Por este último tiene salida del pálido ventral.^[6]

Algunos autores sostienen la existencia de un sistema neural que incluye la amígdala, el hipotálamo medial y la sustancia gris periacueductal que integrarían alteraciones fisiológicas y conductuales ante la amenaza de injuria o dolor. Los estudios en PET no relacionan activamente a la amígdala en la percepción de dolor salvo en circunstancias de miedo ante la amenaza. Lo que se explicaría por su rol en la "memoria emocional". Sin embargo, las asociaciones que presenta en cuanto a conexiones con la corteza cingulada anterior, la ínsula y las áreas de asociación somatosensitivas. Las eferencias en núcleos autonómicos hipotalámicos y del tronco cerebral como la sustancia gris periacueductal, el núcleo del tracto solitario, la formación reticular y el núcleo dorsal del nervio vago.^[6] Nos hace sospechar de un rol relevante en el fenómeno doloroso.

La activación directa de la sustancia gris periacueductal produce analgesia mediada por receptores opioides

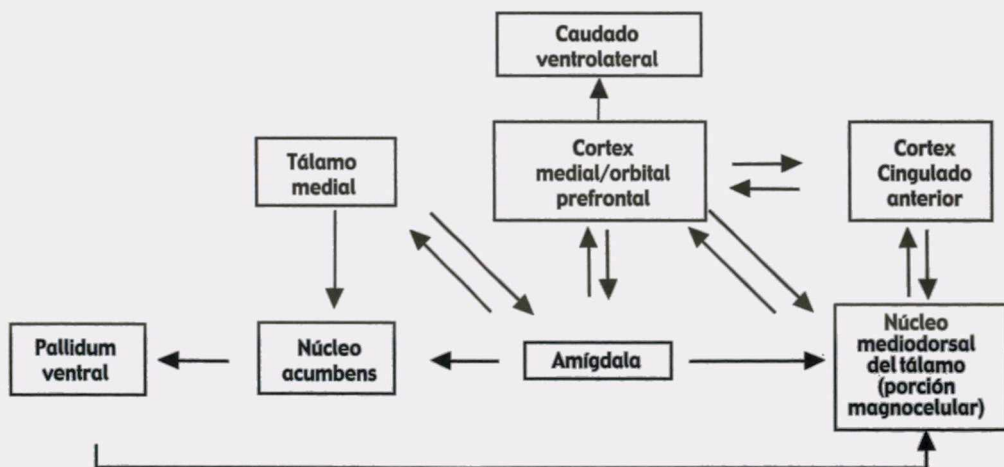


Figura 3.

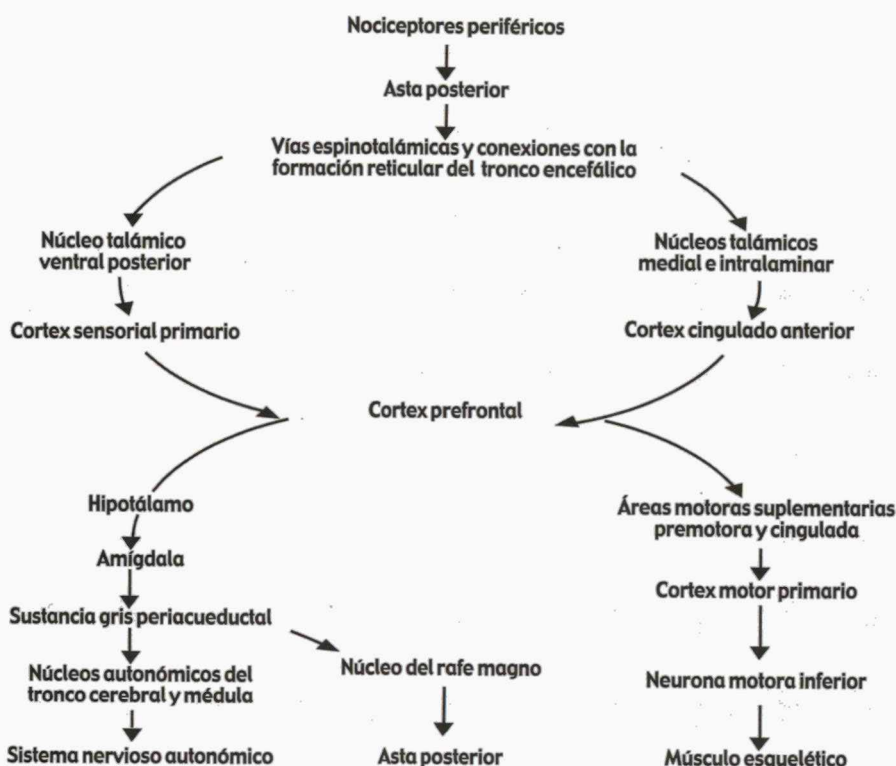


Figura 4.

tipo m en el asta dorsal. La proyección de esta al núcleo del rafe magno de la formación reticular medular produce analgesia por vía serotoninérgica, relacionada a la lámina II de Rexed.

La activación de la vía noradrenérgica del locus coeruleus produce también analgesia.^[6]

Otras fibras descendentes hacia el asta dorsal que algunos denominan como sistema antinociceptivo incluyen aquellas de la corteza motora precentral y somatosensitiva en las láminas VI y VII.^[6]

NIVEL ANIMAL SUPERIOR

La ínsula es un área bastante activa respecto al dolor. Sus conexiones se pueden agrupar en la ínsula posterior dorsal la cual se relaciona a las corteza somatosensitiva (1,2,5,7b), las áreas auditiva, visual, las cortezas prefrontal, orbitofrontal y premotora^[6]. La ínsula anterior ventral está conectada con estructuras au-

tonómicas, olfatorias, gustatoria, límbica y paralímbica. Las relaciones de esta área con el complejo amigdaliano, la corteza cingulada anterior y la corteza orbitofrontal caudal han hecho plantear la hipótesis del circuito del componente afectivo y reactivo al dolor.

La lesión de la corteza insular produce un síndrome denominado asimbolia al dolor.^[4,6]

La corteza cingulada (circunvolución del cuerpo calloso), es una parte del sistema límbico, se divide en una parte anterior (25, 24, 33, 32) con características de eferencia y una parte posterior (29, 30, 23, 31) con características de aferencia. Esta última recibe conexión con las cortezas frontal, parietal, temporal y occipital, se considera una "subdivisión cognitiva".

Mientras la relación de la parte anterior con el complejo amigdaliano es considerada como "la subdivisión afectiva".

Nivel personalidad

Las áreas de asociación prefrontal (10, 9, 46) son las que tienen mayor correlación en los estudios de PET y fMRI con la experiencia dolorosa. Las observaciones clínicas correlacionan lesiones en estas áreas con respuesta con fallas en el planeamiento y determinación de la actuación.^[4,6]

Las áreas de asociación somatosensitiva polimodal las áreas 5 y 7 son las más consistentes en cuanto a actividad. La integración sensitiva en percepción. La falla en la anticipación son relaciones clínicas observada en pacientes lesionados.^[4,6]

Las áreas orbitofrontales presenta también intensa actividad, sin embargo no se han descrito asociaciones clínicas.^[4]

FISIOPATOLOGÍA

El conocimiento a la actualidad del fenómeno doloroso se describe en relación a si es nociceptivo o neuropático.

DOLOR NOCICEPTIVO

Activación del sistema del dolor, a través de la transducción del estímulo nocivo y la transmisión del impulso nervioso, en condiciones fisiológicas en la médula la transmisión es por glutamato por receptores no NMDA.^[2]

PLASTICIDAD DEPENDIENTE DE LA ACTIVACIÓN

Se manifiesta como un progresivo aumento en la respuesta del sistema al estímulo repetitivo.

Autosensibilización: plasticidad dependiente de la activación en las terminales nociceptivas.

Windup (enrolamiento): plasticidad dependiente de la activación en el asta dorsal, se inicia con la participación de la transmisión glutamatérgica por receptores NMDA produciendo potenciales postsinápticos excitatorios prolongados.

MODULACIÓN DEL SISTEMA DEL DOLOR

El mecanismo responsable de la modulación es la fosforilación de receptores y canales por cascadas de las vías de las quinasas de serina/treonina y la de tirosina.

Heterosensibilización: es la modulación de las terminales periféricas de los nociceptores, se da por exposición a mediadores inflamatorios y factores neurotróficos liberados en la injuria.

- **Sensibilización central:** es la modulación de la transmisión sináptica nociceptiva. Los cambios por la actividad nociceptiva prolongada o de alta frecuencia pueden ser homosinápticos o heterosinápticos dependiendo si se quedan sólo en el segmento activado. La potenciación homosináptica se asocia a activación del receptor NMDA facilitado por la activación del receptor AMPA, con un mecanismo similar a la potenciación a largo plazo del hipocampo. La potenciación heterosináptica se produce por estímulos de baja frecuencia transmitidos por fibras C con activación del receptor NMDA.
- **Desinhibición:** es la depresión prolongada de la inhibición, se describe por activación de alta frecuencia de las fibras Ad, involucra también la activación del receptor NMDA.

MODIFICACIÓN DEL SISTEMA DEL DOLOR

- **Modificación de las neuronas sensoriales primarias:** la inflamación persistente y la pérdida de contacto del terminal hace que es pierdan el flujo de sustancias tróficas. En este caso se aumenta los receptores VR1 y los canales de sodio; además se aumenta la producción de sustancia P y BDNF. Se produce una facilitación a la sensibilización central.
- **Modificación de las neuronas que transmiten dolor:** se producen cambios en el asta posterior mediados por la activación de la cascada MAPK/pCREB. Con cambios en los receptores (NK1, TrkB, GABA-R), en los transmisores (dinorfina, encefalina, GABA), y la inducción de COX2. Las consecuencias la disminución de interneuronas y la desinhibición, con actividades ectópicas.

DOLOR NEUROPÁTICO

La injuria del nervio o una lesión en la vías involucradas puede producir dolor.^[3]

MODULACIÓN DEL SISTEMA DEL DOLOR

- **Sensibilización periférica:** obedece a la variación de factores neurotróficos. Se manifiesta por la expresión de receptores de vaniloide y el de neuroquinina 1.

Además del fenómeno de inflamación neurogénica mediado por el factor de crecimiento nervioso. Se expresa además el canal de sodio tipo III con producción de descargas ectópicas.



Tabla 1.

Mecanismo	Hallazgos diagnósticos	Blanco molecular	Drogas
• Canales de Na ⁺ generales: redistribución o expresión alterada	Dolor espontáneo, parestesia	Canales de Na ⁺ sensibles a tetrodotoxina	Anestésicos locales antiepilépticos, antiarrítmicos (por ejemplo, mexiletina), antidepresivos tricíclicos
• Canales de Na ⁺ específicos	Dolor espontáneo	Canales de Na ⁺ resistentes tetrodotoxina	Bloqueadores selectivos
• Sensibilización central	Hiperalgesia (en respuesta a tests usando tacto, frío, dolor)	Receptor NMDA (glutamato, glicina), receptor de neurofina 1, proteinquinasa sintasa del óxido nítrico neuronal,	Antagonistas NMDA (por ejemplo, ketamina, dextrometorfano, memantina) glicina, neuroquinina 1; inhibidores de sintasa del óxido nítrico neuronal y proteinquinasa
• Sensibilización periférica	Hiperalgesia en respuesta a presión Hiperalgesia en respuesta a estímulo térmico Inflamación neurogénica	Receptor vaniloide Receptor de neuroquinina 1 Factor de crecimiento neural	Capsaicina, cannabinoides Antagonistas de receptores de neuroquinina 1 Antagonistas de factor de crecimiento neural
• Actividad simpática	Dolor espontáneo	Receptores adrenérgicos alfa factor de crecimiento neural	Fentolamina, guatenedina, clonidina, antagonistas de factor de crecimiento neural
• Inhibición reducida	Hiperalgesia	Receptores opioides, GABA, transaminasa, adenosina, purina, kainato, colecistoquinina, acetilcolina (nicotínico)	Morfina, gabapentina

- Sensibilización central: depende también de la transmisión glutamatérgica NMDA por mecanismos similares a la potenciación a largo plazo.
- Reducción de la Inhibición: por el mismo mecanismo que el dolor nociceptivo.

MODIFICACIÓN DEL SISTEMA DEL DOLOR

- Modificación de las neuronas sensoriales primarias: similar al dolor nociceptivo por el aumento de BDNF y del canal de sodio III asociado a la disminución de los receptores opioides m. Pero con disminución de la sustancia P, el CGRP y el VR I. Los cambios en la conexión por aumento de las conexiones de neuronas de fibras Ad determinan las pocas opciones terapéuticas.
- Modificación de la neurona que transmite dolor: de forma similar al dolor nociceptivo.

IMPPLICACIONES EN LA PRÁCTICA

La sistematización de la experiencia dolorosa permite hacer un enfoque terapéutico racional al paciente que aqueja de dolor. Dada la complejidad del fenómeno doloroso es más que justificado un enfoque multidimensional y multidisciplinario para los pacientes que aquejen dolores crónicos o persistentes.

Muchas complicaciones en la práctica clínica se pueden evitar controlando el dolor agudo.

IMPPLICACIONES EN LA INVESTIGACIÓN

Si bien se han encontrado numerosos hallazgos en el estudio del dolor este carece aun de una sistematización comprensible.

Se carece aun de relaciones clínicas consistentes de la persona que aqueja de dolor crónico y la fisiopatología de las funciones mentales superiores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brandley G. Scientific American Medicine. 2003. Secc II, Chap XIV.
2. Woolf CJ 1; Salter MW.2 Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. Science 2000; 288: 1765-68.
3. Holdcroft A, Power I. Management of pain. BMJ 2003; 326: 635-9.
4. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editors: *Principles of Neural Science*, ed 6. Elsevier, New York, 2000.
5. Waxman S. Acquires channelopathies in nerve injury and MS. Neurology 2001; 56(2).
6. Hudson A. Pain Perception and Response: Central Nervous System Mechanisms. Can J Neurol Sci 2000; 27: 2-16.
7. Ortiz P. Cuadernos de Psicobiología Humana: Psiconeurología de la actividad conciente. 2000.

NEUROESTEROIDES

DR. BENIGNO BALLÓN MANRIQUE

INTRODUCCIÓN

Los esteroides son componentes importantes en el funcionamiento del medio interno, son sintetizados principalmente en las glándulas suprarrenales y gónadas, con características conocidas desde hace mucho tiempo.

Los neuroesteroides son un grupo de esteroides sintetizados en células del sistema nervioso central y periférico, con características y funciones distintas a los esteroides clásicos.^[1,2]

Las primeras descripciones de los neuroesteroides fueron hechas en 1980 por Baulieu y colaboradores. Fue un largo el camino demostrar la síntesis de novo de esteroides en el tejido cerebral, y encontrar las enzimas involucradas en la síntesis de estas moléculas, en células del tejido nervioso.^[2]

El presente trabajo tiene como objetivo describir los conocimientos actuales en cuanto a la síntesis de estas moléculas, su mecanismo de acción y sus implicancias clínicas conocidas.

NEUROESTEROIDOGÉNESIS

Los esteroides y neuroesteroides son sintetizados a partir de colesterol o de precursores importados de tejidos periféricos, por una serie de reacciones enzimáticas. Las enzimas involucradas en estas reacciones se pueden clasificar de acuerdo a su asociación o no, al citocromo P450. En la Figura 1 se describe las complejas reacciones involucradas en la síntesis de los esteroides.^[1]

Las enzimas P450 son un grupo de enzimas oxidativas, encontradas en genes simples en múltiples especies, estas

enzimas están formadas por 500 aminoácidos que contienen un grupo hemo, y se encuentran sobretodo en mitocondrias y microsomas. Como se aprecia en la Figura 1, una misma enzima puede participar en varias reacciones químicas.

También se observa que existe un grupo de enzimas no relacionadas al citocromo P450, codificadas por genes distintos, con funciones diversas.

A diferencia de la vía clásica de síntesis de esteroides, en el sistema nervioso no se encuentra la enzima P450c21.^[1]

En el sistema nervioso, se han encontrado estas enzimas sintetizadoras en células neuronales y gliales, con características propias en distintas regiones del sistema nervioso. Por ejemplo la enzima P450scc es sintetizada principalmente en astrocitos^[3], oligodendrocitos^[4], y en neuronas de regiones específicas, como el ganglio cervical superior; neuronas de la piel^[5] y células de Purkinje^[6,7]. También se han encontrado diferencias en cuanto a que estas enzimas pueden tener diferente localización dentro de la misma neurona^[8], así por ejemplo se ha encontrado que la enzima P450c17 se encuentra tanto en el cuerpo neuronal como en axones y dendritas. También se especula que estas enzimas puedan ser sintetizadas en un lugar y ejercer acciones a distancia.^[1]

En la Tabla 1, se describen las principales localizaciones de las enzimas esteroideogénicas dentro del sistema nervioso central y periférico, evidenciándose su amplia distribución.^[1,2]

También es importante señalar que los esteroides no solo son sintetizados de novo a partir del colesterol, sino que también se pueden sintetizar a partir de esteroides circulantes, así por ejemplo, la progesterona, 11 deoxicorticosterona y testosterona pueden ser utilizados para la síntesis de neuroesteroides activos como

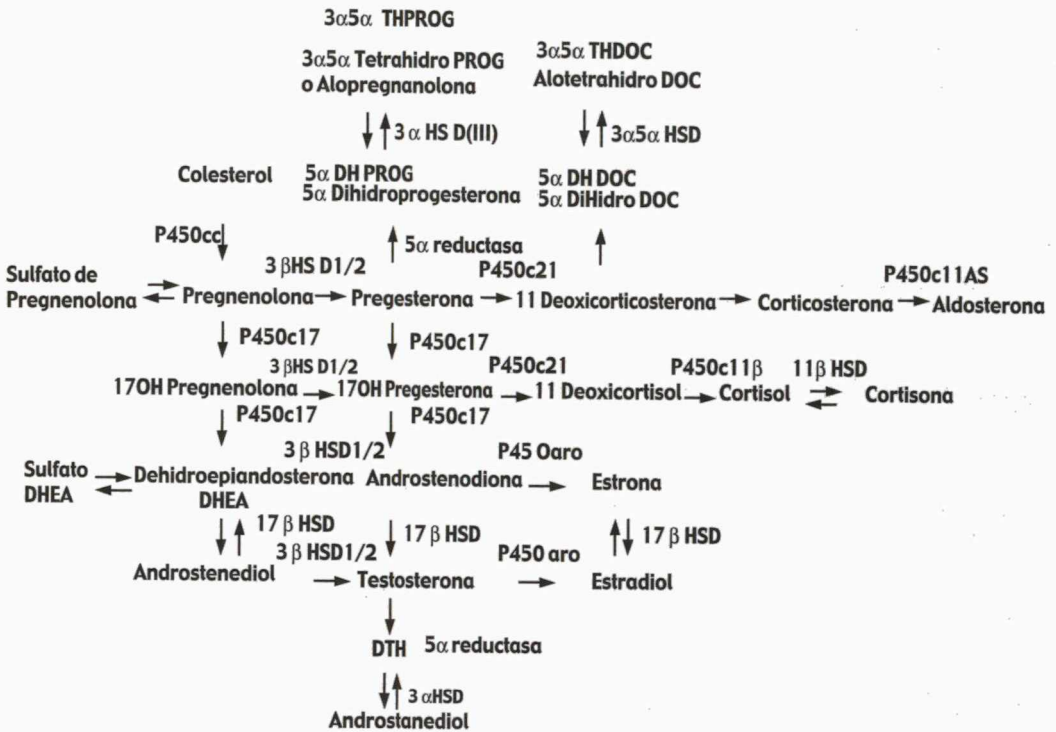


Figura 1. Biosíntesis de los neuroesteroides

alopregnanolona, 3α5α tetrahydroDOC o androstenediol en el cerebro^[1]. Este hecho demostraría la interacción entre el ovario (con la síntesis de progesterona), glándula suprarrenal (11 deoxicorticosterona), y los testículos (testosterona), para la síntesis de neuroesteroides.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los neuroesteroides han demostrado su acción en tejidos embrionarios, y adultos, en estudios realizados en animales y en humanos.

Las acciones de los neuroesteroides se realizan a través de mecanismos genómicos, a través de receptores intracelulares, pero también pueden ejercer su acción a través de novedosos mecanismos no genómicos^[1].

Estos mecanismos no genómicos, son los más interesantes descritos en el sistema nervioso, su acción se produce interactuando con receptores de neurotransmisores, ubicados en la superficie celular^[1,2], además recientemente se ha descrito acciones a través de su unión

a proteínas asociadas a microtúbulos, modulando la dinámica del citoesqueleto neural.^[9]

Se han descrito acciones de los neuroesteroides principalmente, en receptores GABA_A^[2,10], NMDA y receptor sigma^[10-12]. En estos receptores pueden tener una acción estimulante o inhibidora. Los principales receptores relacionados con neuroesteroides, y su acción son resumidos en la Tabla 2

RECEPTORES GABA_A

Son los receptores mejor documentados en su interacción con neuroesteroides. Los receptores GABA_A pertenecen a la familia de canales iónicos ligados a voltaje, que contienen regiones específicas para GABA, benzodiazepinas, barbitúricos, y anticonvulsivantes. El receptor GABA_A, está formado por diferentes subunidades alfa, beta, gama y delta. Los efectos de los neuroesteroides, pueden ser positivos, como el de la alopregnanolona, o negativos como el producido por sulfato de pregnenolona.^[13,14]

Tabla 1. Localización de las enzimas estereoidogénicas en el Sistema Nervioso

	Córtex	Hipocampo	Bulbo Olfatorio	Ganglio Basal	Hipotálamo	Cerebelo	Tronco	Médula	SNP
• P450scc	++	+	+	++	+	+		+	++
• P450c11β	+++	+++		+++	++	+++			
• P450c11AS	++	+			+++	+			
• P450c17	++	++	-	+	-	+	++	++	++
• P450c21									
• P450aro	+	+		+	+				
• 3 β HSD	+	+	+	++	+	++	++	-	
• 17 β HSD	+	+		+	+	+	-	-	
• 11 β HSD									
• (tipos I y II)	+	+			+	+	+		
• 5α reductasa	+	+		+	+	+	+	+	+
• 3 α reductasa									
• (tipos II y III)	+	+	++	+	+	+	+		
• STS	+	+	-	-	-	-	-	-	+
• StAR	+	+	+		+				

+ presencia de enzima o mRNA
STS esteroide sulfatasa

- enzima no detectada en esa región
StAR steroidogenic acute regulatory protein

Los neuroesteroides modulan la función gabaérgica, a través del aumento o disminución, en el receptor GABA_A de la frecuencia y duración de su apertura.^[2]

RECEPTORES NMDA

También pueden ser influenciados en forma negativa por neuroesteroides como el 17beta-estradiol, o en forma positiva por la pregnenolona, DHEA, y sulfato DEA^[15], el mecanismo exacto de su interacción se desconoce, pero se especula, que podría ser a través de la proteína G.^[16]

MIELINIZACIÓN

Se ha reportado que la progesterona, promueve la mielinización in vitro y en vivo, incrementando la tasa de formación de mielina por las células de Schwann, y mejorando la mielinización en nervios periféricos lesionados^[17,18], estos se deben a su capacidad de modular la expresión de proteínas involucradas en la mielinización, como la proteína P0 y la proteína periférica de mielina 22.^[19]

ORGANOGENÉISIS

Se especula que los neuroesteroides, tienen un rol importante en promover, guiar y refinar el crecimiento axonal y las conexiones sinápticas durante el desarrollo del sistema nervioso.^[1]

Así por ejemplo se ha descrito que DHEA y su sulfato, son potentes moduladores del crecimiento neural, en adición a sus funciones en varios receptores de neurotransmisores. Estos neuroesteroides selectivamente incrementan el crecimiento neurítico en regiones donde el P450c17 es sintetizado (enzima clave para la síntesis de estos neuroesteroides). Específicamente DHEA promueve el crecimiento axonal y los contactos sinápticos, mientras que el sulfato de DHEA promueve el crecimiento dendrítico. La DHEA y su sulfato tienen efectos locales, regulando específicamente el crecimiento neurítico en el neocórtex durante la embriogénesis^[20].

Por otra parte se ha encontrado que la alopregnanolona induce la regresión axonal en el hipocampo desarrollado, sugiriendo que los neuroesteroides, tendrían una acción en el refinamiento del crecimiento axonal.^[21]

IMPLICACIONES CLÍNICAS

Los efectos de los esteroides en el sistema nervioso, han sido clásicamente asociados con la regulación de los genes por medio de receptores intracelulares, los nuevos conocimientos indican que además ejercen su función a través de la modulación de neurotransmisores, o a través de la alteración de señales intracelulares en cascada. Su acción en receptores GABA_A y NMDA, sugie-

**Tabla 2. Receptores de neurotransmisores afectados por neuroesteroides**

Receptor	Esteroides	Tipo de modulación
GABA_A	3a5a y 3a5b derivados de progesterona, 11DOC y testosterona	Positivo
	Sulfato de pregnenolona y sulfato de DHEA	Negativo
NMDA	DHEA y sulfato de pregnenolona	Positivo
	17beta-estradiol	Negativo
AMPA	Sulfato de pregnenolona	Negativo
Kainato	17beta-estradiol y progesterona	Positivo
	Sulfato de pregnenolona	Negativo
Glicina	Progesterona y sulfato de pregnenolona	Negativo
5-HT₃	(17a y 17b) estradiol, progesterona, testosterona y 3a5a tetrahidroprogesterona	Negativo
	Sulfato de pregnenolona	No afecta
Sigma tipo I	DHEA	Positivo
	Sulfato de pregnenolona	Negativo
Nicotínico	Progesterona	Negativo
Oxitocina	Progesterona	Negativo

ren que los neuroesteroides tendrían una influencia predecible en alteraciones de conducta, diferenciación sexual, y otros eventos muy importantes, que describiremos a continuación.

ALTERACIONES PSÍQUICAS:

ESTRÉS

Las concentraciones de neuroesteroides y sus enzimas formadoras pueden ser moduladas por el estrés, el ciclo ovárico y las manipulaciones hormonales. Se ha descrito que la alopregnanolona (sintetizada a partir de progesterona), tiene efectos ansiolíticos. El estrés incrementa la concentración cerebral de alopregnanolona y alotetrahidroDOC, activando los receptores GABA_A.^[22,23] El incremento de alopregnanolona está asociado con el decremento de dopamina y norepinefrina en el córtex prefrontal, sugiriendo que la alopregnanolona podría influenciar en las vías mesolímbocorticales dopaminérgicas, un sistema que es crucial en la respuesta neuroquímica al estrés.^[24] Alopregnanolona puede también alterar la respuesta endocrina al estrés por atenuación de el incremento de corticosterona y adrenocorticotrofina en plasma, y también por atenuación del incremento de vasopresina en el núcleo ventromedial paraventricular^[25], o por disminución de la liberación de acetilcolina inducida por estrés.^[26]

EFFECTOS ANSIOLÍTICOS

Alopregnanolona, y otros 3alfa-hidroxiesteroides tales como el THDOC o androstanediol, son potentes ansiolíticos. Estos efectos se cree son relacionados a los receptores GABA_A, aunque de una manera distinta que las benzodiazepinas.^[1] Al contrario de alopregnanolona otros neuroesteroides como DHEAS y sulfato de pregnenolona, producen respuestas mixtas en ansiedad^[27-30]. Estudios in vivo han indicado que la amígdala podría ser el mediador del efecto ansiolítico de los neuroesteroides.^[31]

EFFECTOS ANTIDEPRESIVOS

Recientes estudios sugieren que los neuroesteroides pueden tener un rol en ciertas formas de depresión.

En animales los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina incrementan en 10 a 15 minutos la producción de alopregnanolona en regiones específicas del cerebro, indicando que estos medicamentos pueden actuar directamente en las enzimas neuroesteroidogénicas^[32], incrementando su actividad. Se ha descrito que los niveles de alopregnanolona en LCR y plasma son menores en pacientes con diagnóstico de depresión unipolar, y que estos neuroesteroides aumentan su concentración durante el tratamiento con fluvoxamina o fluoxetina, asociado a una mejoría en las escalas clínicas de depresión.^[33]

Estos hallazgos sugieren que el incremento de ciertos neuroesteroides en la depresión puede ser una forma de terapia, y que las alteraciones en su síntesis pueden contribuir al desarrollo de esta dolencia.

ALCOHOL

Son conocidos los efectos sedativos del alcohol, aunque no se conocen los mecanismos exactos que producen este efecto. Investigaciones sugieren la hipótesis que los neuroesteroides alopregnanolona y alotetrahydrodeoxycorticosterona, pueden jugar un rol en la potenciación de los efectos sedativos del alcohol, mediante la activación de receptores GABA_A.^[1]

CRISIS EPILÉPTICAS

Es conocida la influencia hormonal, en la aparición de crisis epilépticas, puesto que estos cambios hormonales alteran la susceptibilidad de la excitabilidad neuronal. Alteraciones en la transmisión gabaérgica, están asociados con desórdenes epilépticos, y consecuentemente muchas de las terapias antiepilépticas están dirigidas hacia el complejo GABA_A. En humanos los fenómenos epilépticos se ven alterados por factores como el inicio de la pubertad, gestación y estrés, sugiriendo la influencia del componente hormonal. A continuación describiremos las funciones descritas de algunos neuroesteroides en su asociación con crisis epilépticas.

NEUROESTEROIDES DERIVADOS DE LA PROGESTERONA

Se han descrito cambios cíclicos en las crisis, en mujeres con epilepsia. Mujeres con epilepsia catamenial o epilepsia parcial compleja, presentan un incremento de sus crisis durante la fase folicular del ciclo menstrual, justo después que los niveles circulantes de progesterona se reducen. En mujeres con epilepsia catamenial, se encuentran niveles reducidos de progesterona comparadas con pacientes normales^[35], y una terapia intermitente con progesterona puede disminuir la frecuencia de crisis.^[36,37] Los efectos antiepilépticos de la progesterona se deben a su conversión en alopregnanolona. La administración de alopregnanolona en modelos animales reduce la actividad convulsiva, mejora la recuperación y previene el daño hipocámpal^[38].

Durante el ciclo menstrual, la incidencia de crisis disminuye, cuando los niveles de alopregnanolona se incrementan a niveles dentro del rango de concentración que ha demostrado *in vitro*, potenciar los efectos de los receptores GABA_A.^[39] También se ha descrito que la dis-

minución de alopregnanolona, más que de progesterona, incrementa la susceptibilidad a crisis epilépticas.^[40]

Uno de los mecanismos de acción de la alopregnanolona, es a través de la modulación de la composición de los receptores GABA_A.

NEUROESTEROIDES DERIVADOS DE LA TESTOSTERONA

La testosterona tiene efectos menos consistentes en relación a crisis epilépticas, por sí misma o a través de sus metabolitos DHT, 3alfa-androstanediol y estradiol. Evidencias sugieren que la testosterona puede influenciar en las crisis convulsivas en parte debido a su acción en los receptores GABA_A, a través de su metabolito 3alfa-androstanediol. Recientes datos sugieren que el 3alfa-androstanediol, reduce el número y duración de las crisis parciales o generalizadas, y reduce la lesión hipocámpal, en varios modelos animales.^[41]

MEMORIA

Los neuroesteroides se han encontrado relacionados con la adquisición y pérdida de memoria, así la infusión de sulfato de pregnenolona en el núcleo magnocelular basal, o en el hipocampo, incrementan la performance de memoria en ratas, mientras que la infusión de alopregnanolona intraventricularmente, deteriora la memoria.^[42]

Pregnenolona, DHEA, y su sulfato también incrementan la memoria tras su inyección intraventricular en ratas. Se ha encontrado que el sulfato de pregnenolona, incrementa la memoria, promoviendo la liberación de acetilcolina en el hipocampo. También hay evidencia que el incremento de la memoria se ejerce a través de la acción en los receptores sigma.^[43]

Es interesante especular que la pérdida de memoria asociada con muchas enfermedades y con el desarrollo normal, pueda ser el resultado de alteraciones en la neuroesteroidogénesis.

NEUROPROTECCIÓN

Se conoce en humanos, que la DHEA y su sulfato, son los esteroides más abundantes durante el desarrollo, y sus niveles disminuyen durante el desarrollo de enfermedad, estrés, o con el avance del tiempo.^[44]

Se puede especular que los neuroesteroides podrían tener un efecto neuroprotector de injurias como la neurodegeneración o la isquemia.

En modelos de isquemia medular o cerebral, la administración de DHEA, reduce la injuria neuronal y glial. Cuan-



do la DHEA es administrada antes o durante el evento isquémico, reduce la injuria hipocampal CA1. También protege cultivos neuronales hipocampales contra la neurotoxicidad mediada por el glutamato. El antagonista GABA_A bicuculina, abole el efecto neuroprotector de DHEA, sugiriendo que el rol neuroprotector se da a través de receptores GABA_A.^[45]

Pregnenolona y progesterona también han demostrado reducir el daño medular primario y secundario, y promover la recuperación neurológica.^[46] Se ha visto mejoría en la actividad locomotora en animales con contusión medular tratados con progesterona, evento que se relaciona con el crecimiento de sustancia blanca (efecto de la progesterona en la mielinización). Aun no se conoce si es que los efectos benéficos de la pregnenolona son mediados por su conversión a progesterona, o si es que la pregnenolona tiene efectos benéficos propios o por su conversión a otros neuroesteroides como la DHEA.

La alopregnanolona parece reducir los cambios producidos por glutamato en modelos hipocampales de neurotoxicidad. La administración de progesterona en forma crónica o aguda en ratas disminuye el tamaño del infarto experimentalmente.^[47] Este neuroesteroide también reduce el edema cerebral post TEC.^[48]

Se puede concluir que varios neuroesteroides, son agentes neuroprotectores contra neurotoxicidad crónica y aguda, a través de distintos mecanismos.

CONCLUSIONES

Los neuroesteroides, son esteroides sintetizados en células del sistema nervioso central y periférico, con características propias. Estos ejercen su acción a través de mecanismos intracelulares clásicos, pero también a través de nuevos mecanismos como en receptores de membrana para neurotransmisores. Numerosos estudios demuestran que los neuroesteroides están envueltos en varios procesos neurológicos y psíquicos. Aunque todavía es incompleto nuestro conocimiento sobre estas moléculas, los neuroesteroides son una parte en la compleja respuesta de los desórdenes neurológicos y representan un promisorio futuro terapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mellon S, Griffin L. Neurosteroids: biochemistry and clinical significance. *Trends in Endocrinol Metabol* 2002;13:35-43.
2. Baulieu E. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23:963-87.
3. Mellon SH. Neurosteroid biosynthesis: genes for adrenal

steroidogenic enzymes are expressed in the brain. *Brain Res* 1993;629:283-92.

4. Jung-Testas I. Neurosteroids: biosynthesis of pregnenolone and progesterone in primary cultures of rat glial cells. *Endocrinology* 1989;125:2083-91.
5. Campagnone NA. Expression of the steroidogenic enzyme P450_{sc} in the central and peripheral nervous systems during rodent embryogenesis. *Endocrinology* 1995;136:2689-96.
6. Ukena K. Cytochrome P450 sidechain cleavage enzyme in the cerebellar Purkinje neuron and its neonatal change in rats. *Endocrinology* 1998;139:137-47.
7. Furukawa A. Steroidogenic acute regulatory protein transcripts constitutively expressed in the adult rat central nervous system: localization of StAR. *J Neurochem* 1998;71:2231-38.
8. Campagnone NA. Steroidogenic enzyme P450_{c17} is expressed in the embryonic central nervous system. *Endocrinology* 1995;136:5212-23.
9. Puia G, Belelli D. Neurosteroids on our minds. *Trends in PharmacolSci* 2001;22:266-7.
10. Lambert JJ. Neurosteroid modulation of native and recombinant GABA_A receptors. 1996;16:155-74.
11. Spivak CE. Desensitization and noncompetitive blockade of GABA receptors in ventral midbrain neurons by a neurosteroid DHEA sulfate. *Synapse* 1994;16:113-22.
12. Monnet FP. Neurosteroids, via sigma receptors, modulate the norepinephrine release evoked by NMDA in the rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:3774-78.
13. Lambert JJ. Neurosteroids and GABA_A receptor function. *Trends Pharmacol. Sci.* 1995;16:295-303.
14. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB*. 1992;23:11-disorders. *Neurology* 1986;36:1607-10.
15. Park-Chung M. 3 α -hydroxy-5 β -pregnan-20-one sulfate: a negative modulator of the NMDA-induced current in cultured neurons. *Mol. Pharmacol* 1994;46:146-50.
16. Rupprecht R, Holsboer F. Neuropsychopharmacological properties of neuroactive steroids. *Steroids* 1999;64:83-91.
17. Koenig HL. Progesterone synthesis and myelin formation by Schwann cells. *Science* 1995;268:1500-03.
18. Chan JR. Glucocorticoids and progestins signal the initiation and enhance the rate of myelin formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998;95:10459-64.
19. Desarnaud F. Progesterone stimulates the activity of the promoters of peripheral myelin protein 22 and protein zero genes in Schwann cells. *J. Neurochem.* 1998;71:1765-68.
20. Bologna L, et al. DHEA and its sulfated derivative reduce neuronal death and enhance astrocytic differentiation in brain cell cultures. *J. Neurosci. Res.* 1987;14:2763-74.
21. Brinton RD. The neurosteroid 3 α hydroxy-5 α -pregnan-20 one induces cytoarchitectural regression in culture fetal hippocampal neurons. *J. Neurosci.* 1994;14:2763-74.
22. Morrow AL. Steroid hormone metabolites potentiate GABA receptor-mediated chloride ion flux with nanomolar potency. *Eur. J. Pharmacol.* 1987;142:483-85.
23. Purdy RH. Stress-induced elevation of γ aminobutyric acid type A receptor-active steroids in the rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1991;88:4553-57.
24. Zimmerberg B, Brown RC. Prenatal experience and postnatal stress modulate the adult neurosteroid and catecholaminergic stress responses. *Int. J. Dev. Neurosci.* 1998;16:271-28.
25. Patchev VK. The neurosteroid tetrahydroprogesterone attenuates the endocrine response to stress and exerts glucocorti-

- coid-like effects on vasopressin gene transcription in the rat *hypothalamus*. *Neuropsychopharmacology* 1996;15:533-40.
26. Dazzi L. Inhibition by the neurosteroid allopregnanolone of basal and stress-induced acetylcholine release in the brain of freely moving rats. *Brain Res.* 1991;710:275-80.
 27. Melchor CL, Ritzmann RF. Dehydroepiandrosterone is an anxiolytic in mice on the plus maze. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1994;47:437-41.
 28. Reddy DS, Kulkarni SK. The role of GABA_A and mitochondrial diazepam-binding inhibitor receptors on the effects of neurosteroids on food intake in mice. *Psychopharmacology* 1998;137:391-400.
 29. Melchor CL. Pregnenolone and pregnenolone sulfate, alone and with ethanol, in mice on the plus-maze. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1994;48:893-97.
 30. Purdy RH. Neurosteroids and GABA_A receptor function. *Adv. Biochem. Psychopharmacol* 1992;47:87-92.
 31. Akwa Y et al. The amygdala mediates the anxiolytic-like effect of the neurosteroid allopregnanolone in rat. *Behav. Brain Res* 1999;106:119-25.
 32. Uzunova V. Increase in the cerebrospinal fluid content of neurosteroids in patients with unipolar major depression who are receiving fluoxetine or fluvoxamine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998;95:3239-44.
 33. Uzunov DP et al. Fluoxetine elicited changes in brain neurosteroid content measured by negative ion mass fragmentography. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996;93:12599-12604.
 34. Luisi S. Serum allopregnanolone levels in pregnant women: changes during pregnancy at delivery and in hypertensive patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2000;85:2429-33.
 35. Bonuccelli U, et al. Unbalanced progesterone and estradiol secretion in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res.* 1989;3:100-106.
 36. Chia KV, Scarffe RJ. Catamenial epilepsy. *Aust. N. Z. J. Obstet* 1993;33:93-94.
 37. Herzog A.G. Intermittent progesterone therapy and frequency of complex partial seizures in women with menstrual disorders. *Neurology* 1986;36:1607-10.
 38. Frye CA. The neurosteroid 3 α 5 α THP has antiseizure and possible neuroprotective effects in an animal model of epilepsy. *Brain Res.* 1995;696:113-20.
 39. Reddy DS, Rogawski MA. Enhanced anticonvulsant activity of ganaxolone after neurosteroid withdrawal in a rat model of catamenial epilepsy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000;294:909-15.
 40. Smith SS, et al. GABA_A receptor α 4 subunit suppression prevents withdrawal properties of an endogenous steroid. *Nature* 1998;392:926-30.
 41. Frye CA, Reed TA. Androgenic neurosteroids: anti-seizure effects in an animal model of epilepsy. *Psychoneuroendocrinol* 1998;23:385-99.
 42. Ladurelle N et al. Prolonged intracerebroventricular infusion of neurosteroids affects cognitive performances in the mouse. *Brain Res* 2000;858:371-79.
 43. Reddy DS, Kulkarni SK. Possible role of nitric oxide in the nootropic and antiamnesic effects of neurosteroids on aging and dizocilpine induced learning impairment. *Brain Res.* 1998;799:215-229.
 44. Orentreich N, et al. Long-term longitudinal measurements of plasma DHEA sulfate in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1992;75:1002-04.
 45. Lapchak PA, et al. DHEA sulfate is neuroprotective in a reversible spinal cord ischemia model: possible involvement of GABA_A receptors. *Stroke* 2000;31:1953-6.
 46. Guth L, et al. Key role for pregnenolone in combination therapy that promotes recovery after spinal cord injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994;91:12308-12.
 47. Kummon Y, et al. Neuroprotective effect of postischemic administration of progesterone in spontaneously hypertensive rats with focal cerebral ischemia. *J. Neurosurg* 2000;92:848-52.
 48. Stein DG. Brain damage, sex hormones and recovery: a new role for progesterone and estrogen. *Trend Neurosci* 2001;24:386-91.

MOLÉCULAS QUIMIOTRÓPICAS EN EL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

DR. JOSÉ ENRIQUE CRUZ VÍLCHEZ

Cada tarea que realiza el sistema nervioso maduro, depende de la existencia de interconexiones exactas y precisas entre los millones de neuronas, las cuales se desarrollan en forma paulatina durante el desarrollo embrionario y post natal.

El sistema nervioso comienza a desarrollarse en un estadio relativamente tardío de la embriogénesis. Cuando empieza a formarse ya se han generado tres capas celulares principales. Las células neurales y gliales derivan de una capa de células ectodérmicas localizadas a lo largo de la línea media en la parte dorsal del embrión durante su estadio de gástrula; las células ectodérmicas que no siguen el programa neural de diferenciación forman por su parte la

Las neuronas, son células excitables que permiten el procesamiento de la información en el cerebro mediante la transmisión de señales eléctricas complejas² la diferenciación de las células nerviosas esta controlada por dos grupos de señales inductoras, las formadas por otras células y las activadas o inducidas tras la exposición de otra célula; la respuesta dependerá de la competencia, que es la capacidad de la célula a responder las señales inductoras¹.

Cuando ha finalizado la proliferación celular, las neuronas migran de la zona ventricular del tubo neural hasta los lugares donde van a residir finalmente². La capacidad que los mecanismos moleculares aseguren la diferenciación de las células nerviosas en los momentos y lugares adecuados es importante, sin embargo es necesario explicar la especificidad de las conexiones sinápticas funcionales.

Las relaciones topológicas de las neuronas en el sistema nervioso son complejas y precisan de un conjunto especial de mecanismos para desarrollarse en forma apropiada. Estos mecanismos implican un reconocimiento de señales ambientales por parte de los axones en crecimiento. Las vías por las que crecen proporcionan un gran número de señales moleculares para

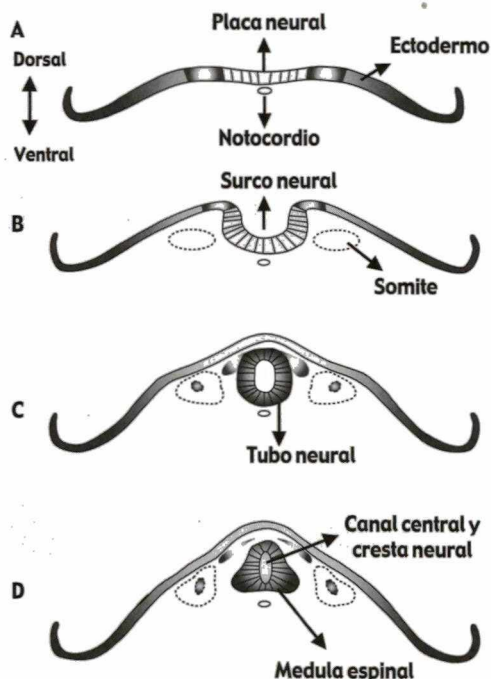


Figura 1. Formación del tubo neural

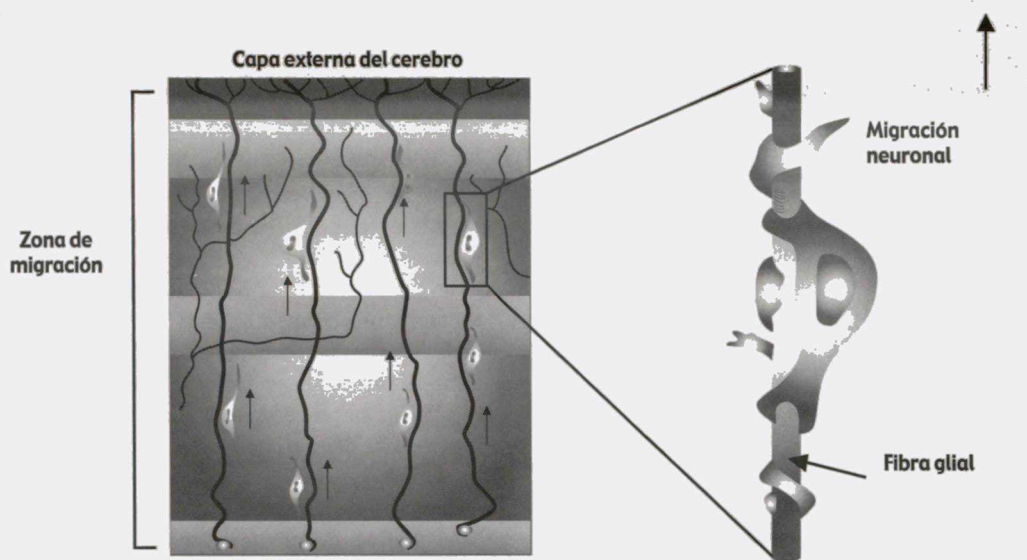


Figura 2. Migración neuronal²

guiarlos y los axones poseen receptores muy específicos para reconocer e interpretar las señales.¹

Los axones en elongación terminan en una protuberancia conocida como cono de crecimiento³, Santiago Ramón y Cajal, propuso que el cono de crecimiento sería el responsable de la búsqueda del camino por parte del axón, siendo esta una estructura sensitiva que recibe señales que lo orientan al ambiente hacia donde se debe dirigir el axón, según sean las señales positivas o negativas. Estos conos de crecimiento tienen tres regiones principales: El núcleo central y del cuerpo proliferan largas y delgadas extensiones conocidas como filopodios y entre los filopodios están los lamelopodios. La capacidad sensitiva del cono depende principalmente de sus filopodios.

El ambiente que rodea las células proporciona un juego complejo de ordenes para el axón en vías de crecimiento; según las señales, el cono de crecimiento es estimulado para avanzar, retraerse o girar.

Existen algunos axones (los primeros) que alcanzan su objetivo cuando el embrión es pequeño y la distancia a salvar es corta a estos axones se les llama "axones

pioneros". Los axones que salen después pueden llegar a su destino siguiendo los primeros. En el transcurso de las investigaciones se ha logrado determinar sustancias que permiten guiar los axones y establecer conexiones sinápticas después que estos salen de las neuronas hacia las células diana y cómo éstas se modificarían con la experiencia.¹

En 1893, Ramón y Cajal propuso la hipótesis quimio-táctica, según la cual, serían los flujos de sustancias quimioatrayentes las que guiarían los conos de crecimiento hasta su objetivo final, esto fue pocos años después de haber descrito el cono de crecimiento.⁴ La visión molecular del rastreo axonal se expuso por primera vez a principios de este siglo por J.N Langley. Diferente era lo que manifestaba Paul Weiss, quien creía que los axones solo recibían instrucciones generales sobre el camino que debían tomar, y que la mayor parte del crecimiento axonal era aleatorio, estas ideas para la época no dejaron de ser razonables y proponía que las conexiones sobrevivían por que eran las únicas en que el axón emparejaba sus patrones de actividad eléc-



trica: llamando a esto estereotropismo; Roger Sperry, discípulo de Weiss concluyó que el reconocimiento axón-objetivo, se basaba en el ajuste químico y no en la validación funcional de las conexiones formadas en forma aleatoria, lo que se conoció como hipótesis de quimioespecificidad, la cual produjo una intensiva investigación de estas "moléculas de reconocimiento"¹

El objetivo es conocer sustancias quimiotrópicas que dirigen el crecimiento y establecimiento inicial de las conexiones durante la etapa de migración neuronal.

FACTORES REGULADORES DEL CONO AXONAL

MOLÉCULAS DIFUSIBLES

SEMAFORINAS

Un grupo de genes aislados al inicio de la década de 1990 muy conservado en la escala de los invertebrados como en vertebrados y que codifican unas 30 moléculas, conforma la extensa familia de las semaforinas, conocidas en el pollo como colapsinas⁴

Clases de semaforinas:

- Transmembranarias (clases 1, 4 y 5)
- Secretables (clases 2 y 3)
- Las ancladas por un dominio GPI (clase 7)
- Tipo vírico (clase V)

Los receptores celulares a través de los cuales las semaforinas efectúan su actividad biológica son los miembros de la familia de las neuropilinas y recientemente se ha identificado en el genoma humano: en el par cromosómico 10, la neuropilina-1 y en el par 2, la neuropilina-2.

Las funciones que se ha observado en diferentes poblaciones axonales cuando se exponen a fuentes de semaforinas secretables es un efecto quimiorrepelente: los axones parecen eludir la fuente, de la que emanan las semaforinas. La semaforina mejor estudiada es la semaforina 3A, que en vertebrados ha demostrado ser quimiorrepelente en el caso de los axones de las neuronas pequeñas de los ganglios espinales, dependientes del factor de crecimiento nervioso (NGF); también en repeler los conos de crecimiento de las motoneuronas de los pares craneales que proyectan a estructuras dorsales de diversas aferencias del sistema nervioso periférico de los axones sensoriales olfativos

y de los axones de las neuronas del hipocampo y de las neuronas piramidales de la corteza cerebral; en este último caso, la sema 3A, es capaz también de atraer el crecimiento de las neuritas apicales⁴.

La semaforinas 3A, sema 3B, sema 3C y sema 3F se han descrito como fuertes agentes quimiorrepelentes de los axones de las células simpáticas.

Además la sema 3A y la sema 3F repelen selectivamente las diferentes poblaciones entorriñohipocámpicas, mientras que la sema 3C se ha sugerido que desempeña un papel en la formación de las conexiones entre el septum y el hipocampo. La sema 3F repele los axones de las neuronas de proyección del bulbo olfativo. La sema 3E parece ser un factor quimiorrepelente que regularía la innervación sensorial del tronco recientemente se ha descrito que tanto la sema 3B como la sema 3F – también los *slits* – repelen los axones comisurales de la médula espinal sólo cuando éstos han cruzado previamente la línea media.

En trabajos recientes se ha descrito, que algunas semaforinas pueden efectuar un efecto quimioatrayente sobre poblaciones axonales. La sema 1A, es capaz de atraer y fascicular axones del sistema del sistema nervioso del saltamontes. También se ha descrito que la sema 3C atrae axones de las neuronas corticales y la sema 3B atrae los axones de las células mitrales del bulbo olfativo.

No solo la sema 1A tienen un efecto sobre el crecimiento axonal. Dependiendo del grado de dimerización y de oligomerización, otras semaforinas transmembranarias participan también en los procesos de orientación del crecimiento axonal, no da por contacto, como se ha descrito en invertebrados, sino a distancia.

Los mutantes nulos para la sema 3A, no presentan anomalías significativas, aunque si se observa un marcado retraso en el desarrollo del cerebro, como demuestra un grosor de la corteza en los mutantes en un 70% del normal.

EFRINAS

Las efrinas y los receptores Eph son una familia de moléculas que han sido implicados en muchos aspectos del desarrollo y la migración neuronal⁵. Las efrinas en dos grupos basadas en su estructura y ligadas al receptor: Las A y B, efrinas ligadas al receptor A ligadas al receptor B, una excepción a esta regla es la EphA4 la cual tiene un receptor para ambas⁹.

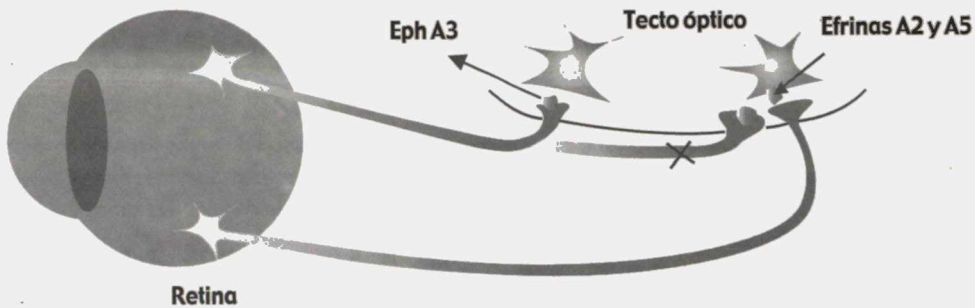


Figura 3. Formación de las conexiones en la vía visual de la rana

La unión de efrinas a eph-quinasas interviene en una señal inhibidora que guía a los axones en vías de desarrollo. En los cono de crecimiento hay quinasas cuya activación genera una señal inhibidora que reorienta el crecimiento en una nueva dirección. Las efrinas son ligandos que están presentes en células tectales y que también están distribuidos ampliamente por todo el sistema nervioso ⁴.

NETRINAS

Se trata de proteínas secretables parecido a la laminina – un potente estimulador del crecimiento axonal por contacto- su estructura heterotrimérica no tiene segmento transmembranario y presenta un extremo C-terminal de carácter básico, su particularidad, ya que éste sería el típico de cada netrina y por él se unirían a los componentes de la matriz extracelular

Hasta la fecha se han descrito tres miembros de la familia: netrina 1, netrina 2 y netrina 3. Es la netrina 1 la que parece ejercer efectos más potentes.

Se han aislado hasta siete receptores diferentes de netrinas y moléculas homólogas. En los vertebrados destacan el DCC (*deleted in colorectal cancer*) y la neogenina, que son los receptores que median los efectos atrayentes de esta familia molecular en mamíferos. Tres tipos de Unc5 son los responsables de los efectos quimiorrepelentes de estas moléculas en mamíferos: Unc5h1, Unc5h2 y Unc5h3. La netrina 1 y 2 se unen con idéntica afinidad a ambos tipos de receptores. Pero la

netrina-3 reconoce DCC con mucha menor afinidad que la netrina 1 y la 2 mientras que su unión a los miembros de la familia Unc5 es similar a la de las otras netrinas.

El efecto clásico de las netrinas, descrito es el de atracción vía DCC de los axones en la médula espinal remediando el efecto que sobre ellos ejerce la placa del suelo. Las netrinas reproducen el efecto atrayente de la eminencia ganglionar medial del telencéfalo basal sobre los axones corticofugales los axones del giro dentado y del área CA3 del hipocampo en su proyección hacia el hipocampo contralateral. Las netrinas atraen los axones talámicos para el correcto desarrollo de la proyección talamocortical, a los precerebelosos, a los de las neuronas de los núcleos del puente vía DCC y a los axones retinianos tanto en pollo como en ratón.

Slits

Son moléculas secretables de unos 200 aminoácidos sin dominio transmembranario alguno. En los mamíferos se han identificado hasta la fecha tres moléculas: slit-1, slit-2 y slit-3.

Los receptores de los slits en los mamíferos son los robo-1, 2 y 3 (*roundabout*), tienen un gran dominio intracitoplasmático, que incluye sitios de posible tirosin fosforilación y dos motivos parecidos al CDO de los vertebrados (*CAM-related/down-regulated in oncogenes*).

Los slits son moléculas menos difusibles que otros tipos moleculares, por lo que su radio de acción en slits



es menor. La función de estas moléculas, es la de producir una fuerte repulsión de los conos de crecimiento. Así se ha visto en el caso de las neuronas de los ganglios espinales, en las células mitrales del bulbo olfativo, en las neuronas del giro dentado del hipocampo y en la proyección talamocortical. Slit-2 sería responsable del efecto del septum sobre los axones de las células mitrales del bulbo olfativo y recientemente se ha observado también que slit-2 probablemente en concomitancia con la sema 3B, sería responsable de que los axones de la médula espinal no vuelvan a cruzar la línea media, una vez que ya lo han hecho por primera vez⁸. En determinadas poblaciones producen colapso del cono de crecimiento, como ocurre con las células mitrales del bulbo olfativo y las neuronas del giro dentado.

OTRAS MOLÉCULAS SECRETABLES CON EFECTO QUIMIOTRÓPICO SOBRE LOS CONO DE CRECIMIENTO

- **HGF/SF** (*Hepatocytic growth factor/scatter factor*)
Es una molécula relacionada estructuralmente con el plasminógeno, aunque carece de actividad enzimática. Su acción vendría mediada por un receptor tirosinquinasa, como es el c-Met. Su acción parece limitada a atraer los axones de las motoneuronas espinales que inervan las extremidades, remediando el efecto del mesénquima regional y de las células del esclerótomo
- **BMP-7** (*Bone morphogenetic proteins*)
In vitro remedia efectos quimiorrepelentes que muestra la placa del techo del tubo neural sobre los axons comisurales funciona complementariamente con la netrinas. También provoca cierto colapso de las conos de crecimiento de este mis-

mo tipo neuronal.

- **Ácido retinoico**
Promueve el crecimiento neurítico de células del tubo neural del pollo, a la vez que atrae la elongación de sus axones.
- **Sonic** (*Sonic hedgehog*)
Sustancia secretado a distancia, se propone que tiene el efecto ventralizante en la formación del patrón retinotectal de conexiones axonales

MOLECULAS DE ADHESIÓN CELULAR

CADERINAS

Las caderinas son por lo menos un grupo de por lo menos 100 glucoproteínas que abarcan toda la membrana y están relacionadas entre si. Los dominios extracelulares de las caderinas prototípicas son cinco segmentos relacionados, cada uno de ellos con cerca de 100 aminoácidos que fijan el calcio. Uno de los primeros miembros que se aislaron es la N-caderina que abunda en el sistema nervioso¹.

INTEGRINAS

Son heterodímeros, extraídos de un conjunto de por lo menos 16 cadenas a y b. Cada dímero reconoce un conjunto diferentes de ligandos, interactuando las integrinas de los conos de crecimiento con lamininas en la matriz extracelular.

LA SUPERFAMILIA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Su dominio extracelular incluye uno o más segmentos característicos cada uno de ellos con 100 aminoácidos, la estructura de estos segmentos está dominada

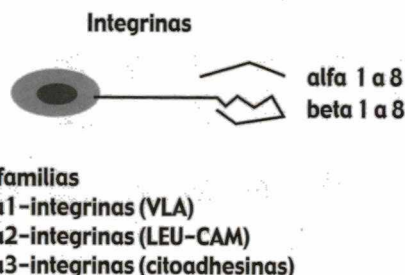
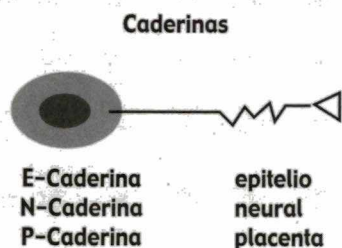


Figura 4. Caderinas e integrinas

por puentes disulfuro que forman un patrón regular, el miembro mejor caracterizado es la NCAM.

Las caderinas y las moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas generalmente actúan con otros de su misma clase y la adherencia inicial que producen es débil, lo que genera una reacción citoplasmática que la fortalece.

PROTEÍNAS DE MATRIZ EXTRACELULAR

LAMININAS

Son componentes importantes de todas las laminas basales tanto en vertebrados como en invertebrados. Son heterotriméricos cruciformes relacionados con subunidades α , β , γ , procedentes de una familia de por lo menos 5 genes α , 4 β y 3 γ . Hasta el momento se han aislado 14 triméricos, cada uno de ellos con una distribución propia¹.

REELINA

Es una glicoproteína de la matriz extracelular que falta en el mutante murino *reeler*⁶ de aproximadamente 400 Kda con dos sitios de separación¹. Su acción biológica se media por dos tipos de receptores, VLDLR y receptor de la apolipoproteína E, receptor 2 (ApoER2).⁶ Secretada por la zona marginal de la vesícula

telencefálica, incluyendo las células de Cajal-Retzius, desempeña un papel importante en la organización de la placa cortical.⁴

Estudios de ablación en el hipocampo durante el desarrollo muestran que las células de Cajal Retzius secretan un factor quimioatrayente, previsiblemente la reelina, que resultaría fundamental para la llegada de las fibras aferentes al hipocampo⁷.

Recientes estudios han revelado dos distintos tipos de migración neuronal, la radial y tangencial, cada tipo consiste en dos poblaciones neuronales diferentes que participan en la corticogénesis. Una población prolifera desde la zona subventricular anterior (SVZ) y penetra al plano subcortical guiado por un gradiente de reelina secretado por células de Cajal-Retzius, ácido-gaminobutírico. Una segunda población neuronal consiste en una migración tangencial de los neuroblastos que proliferan en la SVZ⁶.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Principios de Neurociencias. 4ª Edición. 2001.
2. Información obtenida en Internet. Desarrollo Del Sistema nervioso*
3. Gomez MR, Gomez TM. Modelo experimental y patológico que explican como se regula la migración celular y se orientan los

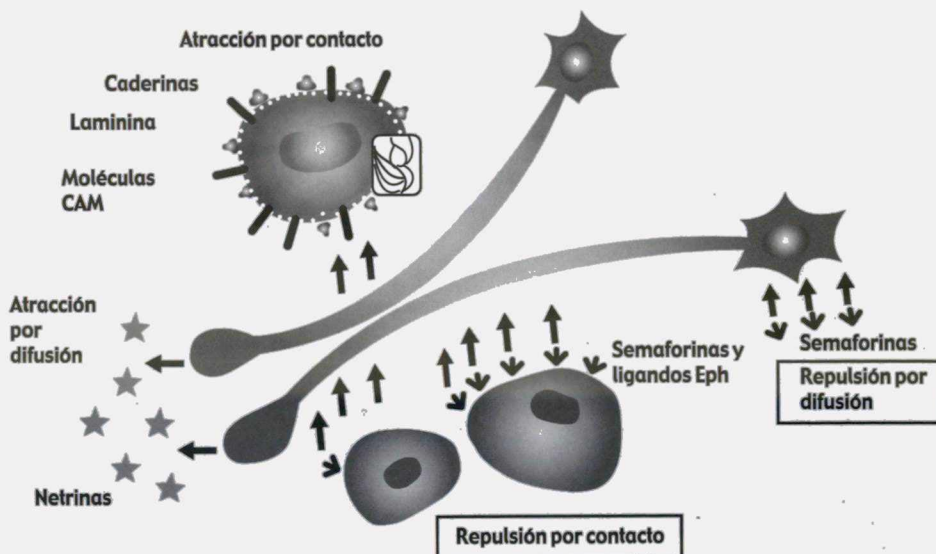


Figura 5. Fuerza de atracción y repulencia ejercida por distintas moléculas para el crecimiento axonal



- axones. *Rev Neurol* 1996;24(135):1351-55.
4. De Castro F. Moléculas quimiotrópicas como mecanismo de orientación del crecimiento axonal y de la migración neuronal durante el desarrollo del sistema nervioso de los mamíferos. *Rev Neurol* 2001; 33:54-67
 5. Howard MA, Rodenas Ruano A, Henkemeyer M, Martin GK, Lonsbury-Martin BL, et al. Eph receptor deficiencies lead to altered cochlear function. *Hear Res* 2003; 178: (1-2):118-30
 6. Kim HM, Qu T, Kriho P, Smallheiser, Pappas D, et al. Reelin function in neural stem cell biology. *Proc Natl Acad Sci USA*.2002; 99 (6): 4020-25.
 7. Föster E, Tielsch, Saum B, Weiss KH, Johanssen C, et al. Reelin, disable 1, and β_1 integrins are required for the formation of the radial glial scaffold in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13178-183.
 8. Marin O, Plump AS, Flames N, Sánchez-Camacho C, Tessier-Lavigne M, et al. Directional guidance of interneuron migration to the cerebral cortex relies on subcortical slit 1/2-independent repulsion and cortical attraction. *Development* 2003; 130(9): 1889-901.
 9. Holmberg J, Frisen J. Ephrins are not only unattractive. *Trends in Neurosc* 2002;25:5

SISTEMAS DE NEUROTRANSMISORES EN LAS DIFERENCIAS DE SEXO

DRA. MARÍA ELENA NOVOA MOSQUERA

INTRODUCCIÓN

Históricamente, las diferencias de sexo cerebral están siendo interpretadas, y están en boga desde el momento de su descubrimiento. Durante el siglo XIX los anatomistas consideraron como prueba de inferioridad del intelecto femenino, el bajo peso promedio y anatómicamente la mayor simetría de los cerebros femeninos. Pensamiento que pudo poner trabas a la investigación en cuanto a diferencias de sexo cerebral agregando inclinaciones políticas a otra parte del esfuerzo científico. No obstante, investigaciones sobre las diferencias de sexo resurgieron en 1970 centrándose sobre un tópico de carga política lenta: La base neural de conductas reproductivas y funciones relacionadas^[1].

Diferencias estructurales se asocian a ambos sexos en cuanto a diferencias cerebrales que ayudan a resolver preguntas de cómo se rompen las contribuciones estructurales para la función cerebral. Por ejemplo, diferencia de sexo en el área preóptica medial (MPOA), respecto al tamaño de ciertos racimos celulares o la distribución de ciertos transmisores vinculados a diferencias de sexo en la conducta sexual masculina. Diferencias de sexo en el núcleo hipotalámico ventromedial vinculado a la conducta sexual femenina y diferencias de sexo en la porción anteroventral del núcleo periventricular en cuanto a regulación de hormonas gonadotrópicas. Según investigaciones el sexo se diferencia en el cuerpo calloso relacionando estas diferencias a las diferencias en habilidades cognitivas es decir en estas áreas el cerebro no se relaciona claramente a funciones reproductivas y conductas^[2,3].

Los sistemas de neurotransmisores ayudan de manera parcial a entender la función de las diferencias de sexo respecto a sus estructuras mediante la identificación de estas con sus respectivas conexiones o redes.

CORRELACIÓN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL EN LAS DIFERENCIAS DE SEXO

Las hormonas tienden a inducir diferencias en el número de células y fenotipo en ciertas áreas; pueden influenciar en el número de células por influencia programada de muerte celular, el que parece ser bajo un control de áreas sexualmente dimórficas. Las hormonas también determinan el fenotipo neuronal por influencia de parámetros como la arborización dendrítica, crecimiento neural externa y la expresión de neurotransmisores y sus receptores; por ejemplo, los pajarillos machos, típicamente cantan, pero las hembras no, diferencias reflejas al parecer en la mayor cantidad de núcleos de la canción y en el núcleo control de la canción, de los machos respecto a las hembras, que es más grande con células más grandes que tienen arborizaciones dendríticas extensas cubriendo más sinapsis.^[4] (Figura 1). Las diferencias en el sexo en relación a la estructura y función no podrían evidenciarse sin la existencia de un sistema hormonal y la expresión de neurotransmisores, que permita evidenciar la presencia de supuestas diferencias estructurales encontradas en casi cada nivel del cerebro. Notablemente las diferencias tanto en el cordón espinal como en la parte más baja del tronco cerebral, que contienen motoneuronas que inervan músculos sexualmente dimórficos, se desarrollan desde la vida fetal; por ejemplo hormonas esteroideas; como la progesterona materna juega un noble rol en la diferenciación sexual tanto en el cerebro como en la conducta,

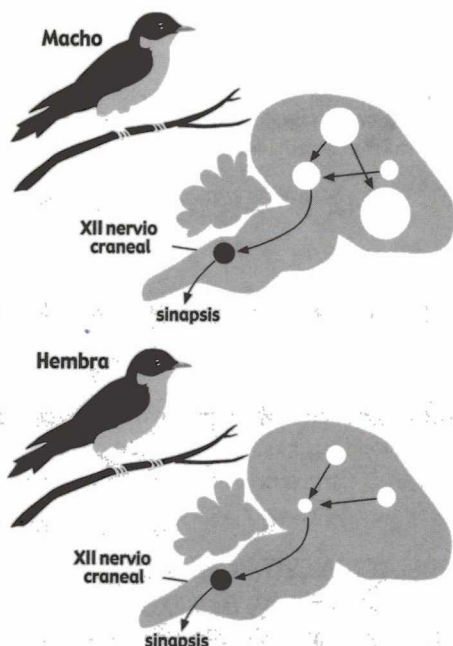


Figura 1. Regiones de control vocal (VRCs), en Finches zebra macho y hembra

previo al nacimiento, así también el tamaño de la parte central del núcleo preóptico medial depende de la presencia o ausencia perinatal de andrógenos o estrógenos^[5-8] (Figura 2). El estudio de los sistemas de neurotransmisores, o áreas dimórficas sexualmente invadas pueden ayudar a relacionar las estructuras a la función, así muchos sistemas de neurotransmisores son sensibles a niveles de esteroides sexuales en la madurez. Mediante estudios neuroquímicos se sabe que se producen en ciertas áreas, la síntesis de neurotransmisores, los que tanto en contenido como en metabolismo se diferencian sexualmente bajo la influencia de esteroides sexuales durante la madurez^[9,10].

Resultados de estos estudios sugieren que los neurotransmisores pueden estar involucrados en las funciones sexualmente dimórficas. Sin embargo, así los estudios estén homogenizados en el tejido cerebral, falta resolución anatómica adecuada y, por consiguiente, falta relacionar las estructuras a la función, ya que aun existe un gran abismo para llegar a esto; ya que si bien es cierto que los esteroides sexuales influyen en muchas funciones, no influyen en el desarrollo de muchas

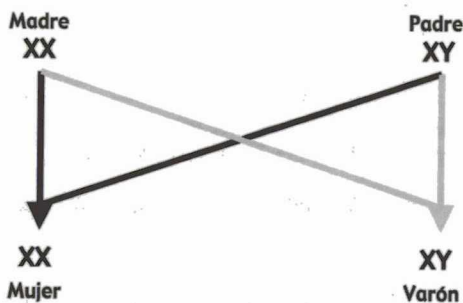


Figura 2. Cromosomas humanos

estructuras. Pese a esto, ahora la síntesis de neurotransmisores, tanto en contenido y receptores pueden estudiarse con ayuda de la histoquímica, inmunocitoquímica *in situ*, la hibridación y la autorradiografía del receptor. Técnicas que revelan efectos de esteroides sexuales en el sistema de neurotransmisores durante el desarrollo y madurez pueden compararse a efectos similares de esteroides sexuales en la función regulada por el cerebro. Su resolución anatómica permite la identificación de estructuras probablemente afectadas por las diferencias de sexo, o los efectos de esteroides sexuales sobre los sistemas de neurotransmisores bajo estudio. Esta revisión de estudios morfológicos de los sistemas de neurotransmisores sexualmente dimórficos enfatizan que estos sistemas están implicados en la regulación de la liberación de gonadotropinas y la conducta sexual según estudio en ratas. Y por más completa que sea la revisión tanto en farmacología como en neuroquímica, se evidencia la implicancia dentro de la discusión, de otros neurotransmisores que participan en funciones reproductivas^[11-13].

SISTEMAS DE NEUROTRANSMISORES Y CONEXIONES

Para entender la función de las diferencias del sexo en relación a las estructuras del cerebro que participan en ella; al mismo nivel en que estas diferencias en los sexos hacen sobre el cordón espinal se entiende como que, los componentes que constituyen estas estructuras y sus conexiones deben identificarse; partiendo de una diferenciación genética desde el momento de la concepción. (Figura 3).

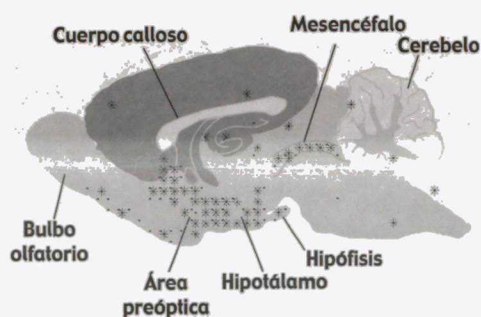


Figura 3. Distribución de los receptores de estradiol en una sección sagital del cerebro de rata. Alta concentración de receptores en la hipófisis y el hipotálamo, incluyendo el área preóptica del hipotálamo anterior. Estas áreas están involucradas en la producción de conducta sexual

Aunque la complejidad del cerebro parece prohibir este nivel de entender, la identificación de los sistemas de neurotransmisores en estructuras sexualmente dimórficas han ayudado a probar la hipótesis acerca de la función de éstos sistemas. Por ejemplo, diferencias del sexo en la distribución de la producción de colecistoquinina y células receptoras de colecistoquinina en el hipotálamo están unidas a las diferencias del sexo en la conducta lordótica; también, el sexo se diferencia en la distribución de dopamina, sustancia P, encefalina y células del rodutin-dinorfin, unidas a las diferencias del sexo en la regulación de hormonas gonadotrópicas. Estas y otras diferencias pueden ligarse a diferencias de sexo en las funciones reproductivas.

Diferencias del sexo en las proyecciones de vasopresina desde el núcleo de Bed de la Estría terminalis (BST) y el núcleo amigdalóide medial (MAN) pueden servir como ejemplo que puede ofrecer una visión de estudio respecto a diferencias del sexo en los sistemas de neurotransmisores.

El BST y el núcleo amigdalóide medial contienen muchas diferencias del sexo respecto a la densidad celular, la distribución de sinapsis, distribución de receptores de neurotransmisores y volumen de neurotransmisores ligados a sexos distintos en el mando de funciones reproductoras. Recientes estudios en las proyecciones de la vasopresina de estos núcleos en ratas y otros animales, sin embargo, sugieren que esas diferencias en los sexos tanto en la amígdala como en el BST no son necesariamente causa de la diferencia funcional respecto al sexo^[1,14,15].

CIRCUITO SEXUALMENTE DIMÓRFICO

Recientes investigaciones han establecido que el encéfalo del mamífero contiene un circuito entero que es sexualmente dimórfico. Según Richard Simerly: La conducta depende en parte del número de células en varias regiones del cerebro y conexiones entre ellas. En roedores; más regiones sexualmente dimórficas contienen más neuronas en el cerebro del macho, y en pocas regiones contienen más neuronas las hembras. Simerly enfocó su presentación a una región semejante, el núcleo anteroventral-periventricular (AVPV). (Figura 4).

Localizado en el extremo rostral del hipotálamo, el AVPV controla la ovulación. más de las neuronas en el AVPV expresan códigos genéticos de receptores de estrógenos y progesterona, haciéndolos sensibles a los niveles de circulación de estas hormonas. La AVPV conectadas a neuronas productoras de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), siendo estas, las vías de salida más fuertes en hembras que en machos. En contraste las vías sensibles de entrada al AVPV tienden a ser más fuertes en los machos que en las hembras.

Según Simerly, notó, que las hormonas promueven o disminuyen la supervivencia o número de células dentro del núcleo cerebral en vías específicas tipo celular. Esto es ejemplizado en el AVPV, que tiene proencefalinas conteniendo más neuronas en machos que en hembras. Sin embargo si una hembra es tratada con testosterona en los primeros pocos días de vida, esta población de neuronas muestra una completa inversión de sexo, indicando que la sola exposición postnatal de la hormona puede dirigir el desarrollo de esta diferencia de sexo^[16].

Las hormonas esteroideas sexuales así como el estrógeno influencia el desarrollo cerebral y la plasticidad a través de múltiples vías y señales^[17] incluyendo acciones genómicas indirectas de estrógenos que son llevados a los núcleos por una variedad de segundos mensajeros y factores de transcripción. La mejor vía caracterizada para señales estrogénicas es el mecanismo genómico directo, por lo cual la hormona esteroidea entra a la célula y se une al receptor estrogénico nuclear (ER). Este receptor actúa como un factor de transcripción para alterar la expresión de ciertos genes que actúan en las células de varias vías. La acción de desenvolvimiento del ER fue demostrado por Simerly, quien estudió los ratones lacking ERa: En este ratón, la diferenciación sexual de una población de neuronas que contienen dopamina

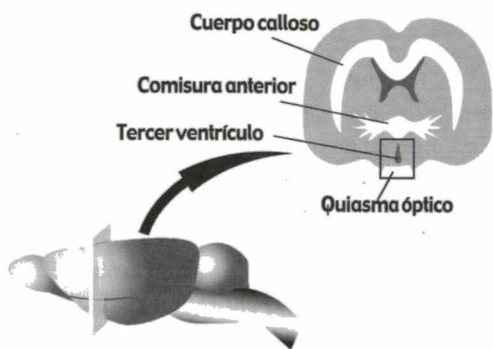


Figura 4. Dimorfismo sexual en ratas. El núcleo sexualmente dimórfico (SDN) en el hipotálamo de ratas macho es mucho más grande que el SDN de ratas hembra.

fueron bloqueadas. Los mismos receptores aparecen para ser crucial, por formación de una vía neural sexualmente dimórfica que entrega información olfatoria al AVPV: Simerly reportó que, en una serie de experimentos in Vitro, el desarrollo de esta vía depende de la exposición hormonal del AVPV y también requiere ERA. Directamente influenciando el número de células que maduran en el núcleo cerebral, y especificando la formación de vías neurales entre estos grupos celulares, ERA juegan un rol crucial determinando la arquitectura de vías encefálicas que diferencian los machos de las hembras^[18].

REGULACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE GONADOTROPINAS

Las gonadotropinas (FSH, LH, hCG), clásicamente responsables de la gametogénesis y la esteroidogénesis en las gónadas. La LH en mujeres es liberada periódicamente por la influencia estrogénica, en los varones no hay tal liberación: Investigaciones sugieren que las diferencias de sexo hacen que los marcapasos circadianos en los varones no se acoplan a los sistemas generadores de la liberación de LH. El núcleo supraquiasmático (SCN), generador principal de los ritmos circadianos, contienen grupos de células sexualmente dimórficas que se conectan con los sistemas neurales que generan la liberación de LH. Estructuralmente hay diferencias en los patrones sinápticos, números de células y el tamaño global del SCN^[19,20], pero ninguna de estas estructuras se relacionan con la liberación de LH (Figura 5).

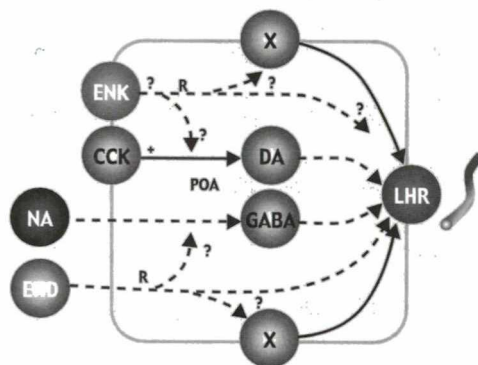


Figura 5. Vías sexualmente dimórficas implicadas en la regulación de liberación de gonadotropinas dentro del POA. Los círculos representan vesículas del sistema de neurotransmisores que están dentro (ejemplo GABA) o fuera (NA), o ambos (CCK). Las flechas indican la proyección de las vesículas. Las líneas punteadas indican el dimorfismo sexual en las proyecciones. R indica el dimorfismo sexual en los receptores para esas vías. X representa todos los otros sistemas de neurotransmisores que posiblemente influyan en las células LHRH.

Parece también haber diferencia de sexo en las efencias de vasopresina del SCN a la porción anteroventral del núcleo periventricular (AVPV). Área crucial para la liberación fásica de LH^[21], hay más fibras de vasopresina-inmuno-reactiva en machos que en hembras^[22]. Aunque no se sabe, si las proyecciones de vasopresina al AVPV regulen la liberación de LH.

Puede haber diferencia de sexo en las proyecciones del polipéptido Intestinal vasoactivo (VIP) del SCN. El RNA mensajero del VIP (VIP MRNA) varía sus niveles en el ciclo estrogénico del SCN.

La liberación de gonadotropinas puede también depender de las estructuras que influenciadas por los Sistemas de marcapasos circadianos. Estas estructuras pueden ser las neuronas que secretan la hormona LH-liberadora (LHRH), pero también ser neuronas que mediante los efectos esteroideos liberan LHRH^[13].

SISTEMAS NEURALES MEDIADORES DE EFECTOS ESTROGÉNICOS EN LA LIBERACIÓN DE LH

La base para las diferencias de sexo en los efectos de los esteroides sexuales es más probablemente encontrado en los sistemas celulares sensibles a esteroides sexuales que influyen en las células de LHRH. Pueden haber dife-

rencias hasta cierto punto en los sistemas de neurotransmisores particulares que influyen también en las células de LHRH. Hay más células de LHRH rostral al órgano vascular de la lámina terminalis (OVLt) en hebras que en machos. Si las células rostrales de LHRH reciben diferentes neurotransmisores que entran también a las células caudales de LHRH, entonces la proporción de entrada de los distintos neurotransmisores a las células de LHRH puede diferir tanto en machos como en hembras.

El efecto estimulante del estradiol sobre la liberación de gonadotropinas parece ser mediado por neuronas dentro del POA y el área hipotalámica anterior, a través de neurotransmisores endógenos como el ácido gamma-aminobutírico (GABA). La implantación de esteroides sexuales en estas áreas poco después del nacimiento, masculinizan el patrón de liberación gonadotrópica.

La noradrenalina (NA) originada en medio de áreas cerebrales posteriores como el locus coeruleus y el Sistema bulbar A1 bulbar; es liberada en el POA exógenamente, desencadenando la liberación de LH, estimulando la liberación de LHRH.

La NA actúa indirectamente sobre las neuronas de LHRH, al hacer contacto sináptico con el GABA, el que actúa directamente sobre la LHRH mediante sinapsis directa sobre sus neuronas. Resultando una acción excitatoria de parte de la NA para con el GABA, una acción inhibitoria por parte de este NT hacia el LHRH, por ende permite la liberación de LH. Estas vías NA/GABA/LHRH se regula por los péptidos opioides; al inhibir la activación noradrenérgica de liberación LHRH, desencadenando la salida de LH en hembras. En machos los opioides ejercen menor inhibición sobre las vías de noradrenalina, facilitando el estímulo estradiol sobre la liberación LHRH, por ende la no liberación de LH^[4,23].

El POA contiene varios sistemas de fibras que contienen péptidos opioides derivados de la proencefalina, la proopiomelanocortina, o de la familia de péptidos prodinorfina. Es difícil, hacer una relación de todas ellas con las diferencias de sexo en la regulación de la liberación de gonadotropinas. Por ejemplo, en la parte preóptica del núcleo periventricular (PVp), la innervación de fibras de metionina-encefalina-inmunorreactiva (Met-encefalina), son más densas en hembras que en machos. Cambios en la densidad de fibra a través del ciclo estrogénico supone un papel para estas fibras en funciones que varían a través del ciclo de estrógenos: la densidad es más alta durante el proestrógeno (cuando el estra-

diol sérico alcanza el nivel más alto) y más bajo durante la fase estrogénica. Posibles fuentes de Met-encefalina son tres áreas: 1) El AVPV que proyecta profundamente estas fibras al PVp. Esta área contiene tres veces más células de leucina-encefalina así como siete veces más células de péptido E tanto en machos como en hembras. La leucina-encefalina, péptido E y la Met-encefalina, son derivados de la proencefalina. 2) El MPN, que contiene más células de leucina-encefalina en machos que en hembras; no hay evidencias de diferencias en cuanto al sexo del número de células de Met-encefalina. 3) Hipotálamo medio basal; relacionando la síntesis de Met-encefalina con la presencia de proencefalina en el MRNA; los aumentos en su síntesis hacen que su liberación sea alta en el proestrógeno, haciendo entonces improbable la innervación de la Met-encefalina al PVp que inhibe la liberación de LHRH^[1,13].

Los péptidos opioides pueden interferir en cualquier nivel delante de la presunta vía de la NA/GABA/LHRH. Pueden estar influenciados por la secreción de LHRH incluso a través de vías neurales sexualmente dimórficas, por ejemplo a través de las vías de la colecistoquinina (CCK). Más células de CCK-inmunopositivas se encuentran en el PVp de hembras que de machos. Además, en la parte medial del MPN, el número de células que pinta para CCK son influenciadas por los estrógenos y varían por el ciclo de estrógenos, es más alta en el proestrogénico y más bajo en el diestrogénico. Desde las células de CCK en el PVp y MPN no concentran estradiol, este esteroide podría actuar indirectamente en células de CCK, posiblemente a través de esteroide-concentrado en neuronas de la P-endorfina del núcleo arcuato. Células de CCK del PVp y el MPN podrían influir en la liberación de LH por las proyecciones al AVPV que parece necesario en la liberación fásica de LH, posiblemente por acción de neuronas de dopamina (DA), desde que antagonistas de dopamina bloquean el efecto de CCK en la liberación de LH. Neuronas de dopamina hipotalámicas, activan, las formas de sinapsis de las neuronas de LHRH. Hay más células y fibras dopaminérgicas en el AVPV de hembras que de machos; esta diferencia en el sexo depende de la presencia perinatal de esteroides sexuales, las neuronas de dopamina del AVPV sin embargo no contribuyen a que haya otro sistema de neurotransmisores en la diferenciación sexual de la regulación de la liberación de gonadotropinas. El más alto el número de neuronas de dopamina que sugieren que esta vía es más fuerte en hembras que en machos^[13,24].



LA CONDUCTA SEXUAL FEMENINA

Las hembras muestran mucho más lordosis después de impregnarse con estradiol y progesterona. El hipotálamo medio basal, y particularmente el núcleo hipotalámico ventromedial (VMN), son crucial para mediar los efectos de esteroides sexuales en esta conducta. Vías que van desde el VMN hacia áreas de control motor así como a parte de la sustancia gris mesencefálica, y vías que descienden desde estas áreas, a su vez, activan las motoneuronas espinales que controlan el reflejo de lordosis.

El hipotálamo medio basal también parece ser el sitio donde el control de la conducta sexual femenina sexualmente diferenciada durante el desarrollo. Implantaciones postnatales de estradiol o testosterona en el hipotálamo medio basal disminuyen o eliminan la respuesta de lordosis a las hormonas esteroideas en la madurez. Hay diferencias de sexo, en varios núcleos del hipotálamo medio basal. El VMN parece ser más pequeño en hembras que en machos, el núcleo arcuato cercano a mostrar diferencias en patrones sinápticos. No está claro cómo estas diferencias se relacionan con la regulación de el reflejo de lordosis. Sin embargo, diferencias de sexo en los sistemas de neurotransmisores en el VMN es más fácil interpretar^[1,23,25].

FACILITACIÓN DE RECEPTIVIDAD FEMENINA

Los Sistemas noradrenérgicos contribuyen a la diferencia del sexo en la conducta sexual femenina.

Recientemente, los estudios farmacológicos han hecho pensar que los sistemas colinérgicos facilitan respuesta a la lordosis en ratas estrógeno-estimuladas mediante activación de receptores muscarínicos. El origen de estos sistemas pueden ser el núcleo tegmental dorsolateral y núcleo tegmental pedunculo pontina (lesiones de estas áreas logran abolir la estrógeno-estimulación de lordosis, sin embargo puede restaurar la función mediante inyecciones de agonistas colinérgicos a nivel intraventricular).

La entrada colinérgica al VMN podría diferenciarse sexualmente de dos maneras. Primero, en la producción de neurotransmisores: después de una gonadectomía, el tratamiento con estradiol aumenta la actividad de colina acetiltransferasa en hembras pero no en machos. Segundo, en la distribución del receptor: después de la gonadectomía, el tratamiento con estradiol aumenta el número de receptores muscarínicos en el todo el hipotálamo de las hembras pero no de los machos. Por lo que en las hembras, los aumentos de estradiol van ha

desencadenar tanto la actividad de la colina acetiltransferasa y del número de receptores muscarínicos en el VMN, poniendo en correlación la activación de la conducta receptiva femenina^[13].

La receptividad sexual femenina también se estimula por inyecciones intracerebroventriculares (icv) de oxitocina en hembras estradiol-impregnadas. Sabiendo que la oxitocina puede actuar en la parte ventrolateral del VMN; se liga en esta área al aumento después del tratamiento con estradiol. Casi todas las fibras de oxitocina en el cerebro parecen provenir de grupos celulares hipotálamo/preópticos. La oxitocina endógena, puede actuar predominantemente fuera del VMN, por ejemplo, en el POA, donde las inyecciones de oxitocina estimulan eficazmente la receptividad femenina.

Los neurotransmisores mencionados influyen previamente sobre neuronas esteroide-sensibles que estimulan la proyección o salida desde áreas motoras en la sustancia gris mesencefálica. Más células concentran estradiol y progesterona encontradas en la parte ventrolateral del VMN. Esta parte es importante para mediar efectos de esteroides sexuales en la conducta lordótica. La estimulación estrogénica de estas células para producir tanto péptidos, como prolactina son transportadas hacia áreas como la sustancia gris mesencefálica, donde ellos facilitan la lordosis^[7].

INHIBICIÓN DE RECEPTIVIDAD

Con una sola inyección de benzoato de estradiol, la progesterona facilita la lordosis en hembras más que en machos; con pulsos de dosis relativamente bajas de estradiol, la progesterona facilita la lordosis similarmente tanto en machos como en hembras. En machos, los pulsos de estradiol activan los sistemas de facilitación de lordosis. Sin embargo una sola inyección de benzoato del estradiol puede, además, activar sistemas de inhibición de lordosis, mientras anulan los sistemas que la facilitan.

Existen varias áreas cerebrales que pueden inhibir la conducta sexual de la hembra, por ejemplo el septum Lateral y el POA, ya que reciben innervación dimórfica desde los neurotransmisores implicados en la inhibición de la lordosis.

En el septum lateral, la vasopresina inhibe la lordosis en ratas hembras Wistar danesas; ante inyecciones de vasopresina icv durante el periodo crónico, mientras que inyecciones de vasopresina antagonista icv, durante el periodo leve facilitan la lordosis. Por lo que la vasopre-

sina refleja acciones endógenas en el septum lateral de estas hembras. En los machos la vasopresina tiene más fibras en el septum lateral que las hembras, por lo que también puede inhibir la lordosis.

El POA sexualmente contiene varios sistemas de transmisión dimórfica que podrían inhibir la conducta sexual de la hembra; por ejemplo la innervación de serotonina. Tanto la depleción de serotonina del área preóptica como hipotalámica, facilitan la lordosis en machos como en hembras. Como los machos tienen más receptores serotonina-1 en el POA que las hembras, la inhibición de la lordosis, puede de hecho, ser mayor en machos. Inconsistente a esto es la existencia de más fibras de serotonina en el MPN de hembras que de machos y también, que el estradiol eleve los niveles de receptores de serotonina-1 en el POA de hembras pero los baje en machos. Otro neurotransmisor que podría inhibir la conducta sexual de la hembra por acción de las neuronas de LHRH en el POA es la betaendorfina. Inyecciones de betaendorfina en el POA inhiben la lordosis, pero inyecciones de LHRH en la misma área invierten esta inhibición. Si las fibras de la betaendorfina actúan en las neuronas de LHRH para regular la lordosis, entonces el más grande número de fibras de betaendorfina en el MPN de machos comparadas al de las hembras sugieren mayor inhibición lordótica en machos. Entonces si las hembras tienen relativamente más neuronas LHRH rostral al OVLT que los machos podría significar que la betaendorfina puede influir más centralmente proyectando más neuronas de LHRH en machos que en hembras, mientras que fibras de betaendorfina son halladas caudalmente al OVLT, así, significaría que hay una mayor inhibición de lordosis por la betaendorfina en el POA de machos que de hembras.

EIVMN y su medio circundante también parece contener sistemas neurales que inhiben la conducta del lordótica. EIVMN puede recibir entrada inhibitoria, por ejemplo de las células de colecistoquinina (CCK). Inyecciones a nivel Intraperitoneal de CCK en hembras puede facilitar o inhibir la lordosis, dependiendo del nivel de receptividad sexual y del sitio de inyección. La inyección directa en el VMN inhibe la lordosis. Sabiendo que dependiendo del ciclo de estrógenos, las concentraciones de CCK en el VMN son más bajas en hembras que en machos, según se trate de hembras estrogénicas u ovariectomizadas tratadas con estradiol. Sugiriendo que el estrógeno, hace menos eficiente la inhibición de la lordosis por el CCK^[13].

LA CONDUCTA SEXUAL MASCULINA

El saber de estructuras cerebrales que regulen la conducta sexual del macho es mucho más fragmentada. Una razón para esto puede ser, contraria a la conducta sexual de la hembra y a la liberación de gonadotropinas, ya que muchos aspectos de la conducta sexual del macho disminuyen gradualmente durante semanas a meses después de una gonadectomía y sólo se restaura después de días a semanas siguientes a la reintegración de testosterona. Los cambios conductuales inducidos por la castración puede, por supuesto, reflejar cambios lentos en estructuras periféricas que gradualmente reducen la habilidad de copulación.

El POA media el efecto de esteroides sexuales sobre la conducta sexual del macho. Las lesiones del POA dañan la conducta sexual del macho, y parece influir en la conducta sexual del macho vía proyecciones descendentes que atraviesan el prosencéfalo medial hacia varias áreas del cerebro medio. El tegmento dorsolateral única área del cerebro medio donde las lesiones eliminan la conducta sexual masculina. El POA tiene conexiones con todas áreas del mesencéfalo, que como el POA, contienen gran número de células con concentración de esteroides. Lesiones en el núcleo de Bed de la estría terminalis (BNST) y en el núcleo amigdaloides medial (MA) rompen la conducta copulatoria.

El POA, BNST y MA contienen diferencias de sexo en los sistemas de neurotransmisores implicados en la regulación de la conducta sexual masculina. La dopamina podría facilitar así como inhibir la conducta sexual masculina. La innervación dopaminérgica del POA, parece facilitar la conducta sexual de macho. Mientras que inyecciones de un agonista de dopamina en el POA la inhiben. Existen más fibras de catecolaminas en el MPN de hembras que de machos, lo que significa que hay más fibras de dopamina en el MPN de hembras; derivadas del AVPV, e implica que una innervación de dopamina más densa del POA en hembras que parecen predecir una mayor tendencia a desplegar una conducta sexual masculina, siendo improbable que una posible diferencia de sexo en la innervación dopaminérgica del POA fundamente las diferencias de sexo en la conducta copulatoria masculina. El candidato fuerte, en este respeto, parece ser la innervación colinérgica del POA; ya que, inyecciones de agonistas de la acetilcolina o antagonistas en el POA de ratas sugieren que la acetilcolina disminuye el umbral de eyaculación, trabajando en los diferentes sistemas colinérgicos, posiblemente en el MA que contienen una alta densidad de receptores nicotínicos de acetilcolina más en machos que en hem-



bras. Varios estudios indican que la serotonina inhibe la conducta sexual masculina. El MPN es uno de los sitios donde la serotonina inhibe la conducta sexual masculina, dada a la baja densidad de fibras de serotonina encontradas en la división lateral del MPN de machos, comparadas a las hembras, apuntan a una baja inhibición de la conducta sexual masculina en machos. Sin embargo, la alta densidad de receptores de serotonina-1 en el POA de machos comparadas a las hembras compensa lo anterior^[17,25].

El POA, BNST y MA también refiere diferencias de sexo en los sistemas de neurotransmisores vinculados menos claramente a la conducta sexual del macho. Por ejemplo, en la parte central del MPN hay mucho más neuronas de CCK en machos que en hembras. Lesión de la parte central y su alrededor daña la conducta sexual masculina. El BNST y el MA también contienen más células de CCK en machos que en hembras. Inyecciones de CCK icv; sin embargo, no ejercen influencia sobre la conducta sexual masculina, aunque ellos inhiban la lordosis en ratas machos y hembras. Puede ser que las neuronas de CCK se proyecten a sitios difíciles de alcanzar por la inyección de CCK icv, por ejemplo el área tegmental dorsolateral.

VÍAS DE VASOPRESINA, COMO ENFOQUE DE ACCIONES CENTRALES DE ESTEROIDE SEXUALES

El BNST y MA alojan varios neurotransmisores involucrados en la conducta sexual masculina, por ejemplo la vasopresina. Las neuronas de vasopresina se proyectan hacia muchas áreas del mesencéfalo, por ejemplo el núcleo habenular lateral y el septum lateral. Los esteroides sexuales no solamente determinan el desarrollo de esta diferencia de sexo, también influyen fuertemente las vías de fibras de vasopresina en la madurez. La gonadectomía disminuye las fibras de vasopresina gradualmente hasta, después de aproximadamente 10 semanas, en el septum lateral y el núcleo habenular lateral. La castración reduce el contenido de vasopresina del septum lateral en el 90%, su reducción enlentece y disminuye patrones de penetración y eyaculación y si tales ratas castradas tienen tratamiento a largo plazo con testosterona, las fibras de vasopresina están presentes^[26].

EFFECTOS PROLONGADOS DE ESTEROIDES Y FUNCIONES SEXUALMENTE DIFERENCIADAS

Cambios lentos en el contenido de neuropéptidos posterior a una gonadectomía no solamente son vistas en las vías de vasopresina, sino también en los sistemas sexualmente dimórficos de la CCK y la sustancia P en el MPN,

BNST y MA de ratas y marmotas. La disminución de respuesta a los esteroides sexuales correlativas con la habilidad del estradiol de inducir los receptores de progesterona, puede deberse también a cambios graduales vistos en las vías de neuropéptidos. En los machos, las células de CCK en el MA, BNST y POA muestran disminución en el contenido de CCK posterior a la castración que dura más de 2 semanas y es restaurada por tratamiento con testosterona. Éstas neuronas MA y BNST probablemente se proyectan al MPN, donde la densidad de la fibra CCK disminuye gradualmente, 8 semanas después de la castración.

La gonadectomía no afecta el número de células CCK-inmuno-reactivas en el MA de hembras como de machos. Una subsecuente prueba de diferencias de sexo en funciones esteroide-dependientes no sólo refleja los efectos probados de esteroides sexuales en ese momento sino también la primera historia hormonal inmediata a la gonadectomía. Por el ejemplo, si el estradiol se inyecta poco después de una gonadectomía, el septum lateral es el que más libera vasopresina en machos que en hembras, y podría resultar en una mayor inhibición de la lordosis en los machos^[1,13,25,27].

DIFERENCIAS DE SEXO EN CEREBROS HUMANOS

Los cerebros humanos muestran diferencias varias áreas, incluyendo el cuerpo calloso, la comisura anterior, el tamaño y la forma del lóbulo temporal izquierdo, en varios grupos de neuronas en el hipotálamo, e incluso en los sistemas de neurotransmisores. Los investigadores sugieren que entre estas diferencias y las diferencias en la función (por ejemplo, habilidades en el lenguaje y la capacidad visuoespacial dadas por el cuerpo calloso; y la conducta sexual, la orientación sexual por los grupos hipotalámicos) (Figura 6). Estas diferencias del sexo pueden prevenir funciones reguladas por el cerebro. Los strokes afectan habilidades en el lenguaje de manera distinta en los varones y las mujeres. Lesiones frontales causan afasias frecuentemente más en mujeres, considerando lo contrario es verdad para lesiones temporales, sugiriendo que las diferencias del sexo son fundamentales en la organización de la función cortical. Fundamentales diferencias en la organización de la función cortical se evidencian en la MRI funcional obtenido de varones y mujeres durante tareas específicas de lenguaje. No hay diferencias dramáticas en las habilidades para ejecutar estas tareas. Las diferencias en el cuerpo calloso y la comisura anterior pueden causar diferencias del sexo en algunas funciones.

a. Lista de palabras que inician con la letra B
bien, buen, bar.
bellota, bombón, burbuja...

b. Estas dos formas son iguales?

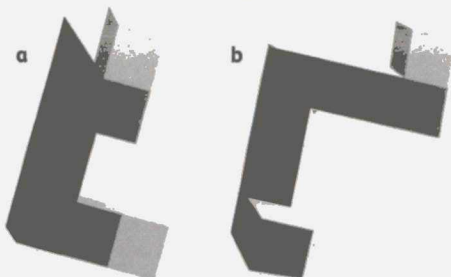


Figura 6. Operaciones cognitivas favorecen ligeramente a la mujer o al varón. a. La mujer puede formar parte de una lista de palabras iniciando con la misma letra. b. Los varones parecen ser algo mejor respecto a la rotación espacial de operaciones, tal como si resolviera dos objetos tridimensionales iguales.

Aunque algunas de las diferencias del sexo en la organización del cerebro realmente pueda prevenir la diferencia en el rendimiento del cerebro, ellos pueden contribuir paradójicamente a diferencias en comportamiento y desórdenes neurológicos. Por ejemplo, déficits cognitivos distintos vistos después de un stroke refleja modelos distintos de organización cortical, que originalmente pueden haber servido prevenir las diferencias entre varones y mujeres. Además, si la conducta tiene diferencias del sexo similares, desde el punto de vista neuroquímico tanto en humanos como en roedores, tales diferencias contribuyen a las diferencias vistas en la incidencia y expresión de los desórdenes del comportamiento. Por ejemplo, las mujeres se afligen más por los desórdenes afectivos que es los hombres, considerando que los varones desarrollan esquizofrenia a una edad más temprana que las mujeres. Si los síntomas de estos desórdenes conductuales son de hecho causados por el mal funcionamiento de los sistemas específicos de neurotransmisores, la diferencia en el sexo desde el punto de vista neuroquímico de la conducta causarán diferencias en la vulnerabilidad, y expresión de, los desórdenes conductuales^[1,28]. Así el neuroesteroide 3 α -diol que es un esteroide neuroactivo androgénico endógeno que actúa como un modulador positivo del GABA_AR, y dentro de sus acciones específicas incluyen: la

mayor actividad y menor temor de las mujeres comparado al varón; es mediador o modulador de la conducta específica sexual en relación a la ansiedad, agresión, proceso de memoria y comportamiento sexual en ambos sexos.

DIFERENCIACIÓN SEXUAL DURANTE SE- NALES GABA

El GABA es un neurotransmisor predominante, al que casi cada célula del cerebro es sensible. En el cerebro adulto, el GABA generalmente media la inhibición. En el desarrollo cerebral, sin embargo el GABA es un transmisor excitatorio.

Acciones hormonales en el cerebro indican que regiones cerebrales distintas controlan funciones diferentes. Por ejemplo, área preóptica medial (MPOA), crucial para el control y expresión de la conducta sexual masculina. Contrariamente, el núcleo ventromedial (VMN) es el sitio de mayor control de la conducta sexual femenina, mientras que el núcleo arcuato juega un rol modulatorio en la liberación de la hormona luteinizante requerida para la ovulación.

McCarty demostró que el desarrollo cambia la acción GABA de excitatoria a inhibitoria, es alterada por la exposición hormonal neonatal, siendo distinto en mujeres y en varones. El GABA excitatorio, activa indirectamente canales voltaje Ca²⁺ dependientes (por despolarización de la membrana), resultando en un incremento transitorio de concentración de Ca²⁺ libre citosólico. Neuronas del cerebro masculino expuesto a estradiol y Ca²⁺ transitorio que son dos veces la amplitud de estos neuronas no tratadas. Neuronas expuestas a estradiol también tienen un probablemente un incremento en la respuesta al GABA con despolarización de la membrana como desarrollo progresivo^[29]. Consecuentemente al incremento de la concentración de Ca²⁺ sistólico esta activación de la transcripción del factor CREB (proteína unida a la respuesta elemental del AMPc). Estudios reportan que la activación del CREB es dramáticamente incrementada en algunas regiones del cerebro masculino siguiendo la activación del receptor GABA, pero actualmente es reducido en partes del cerebro femenino. Distintos patrones de activación y desactivación del CREB son vistos en el mPOA, VN y el núcleo arcuato, bajo la puntuación de heterogeneidad regional y divergencias de la actividad GABA excitatorias versus inhibitorias postuladas al desarrollo directo de cerebros femeninos versus masculinos^[18,30,31].



CONCLUSIONES

- Muchas de las áreas que se mencionan en esta monografía están implicadas en todas estas funciones. Por consiguiente, las vías individuales de los neurotransmisores que entran o salen de estas áreas están probablemente involucradas en más de una función.
- El conocimiento vago sobre la conectividad neuronal en el cerebro son una dificultad para hacer fuertes afirmaciones sobre los Sistemas de neurotransmisores sexualmente dimórficos o cualquier sistema neuronal para esa materia.
- Existe grandes conocimientos en cuanto a la participación de los neurotransmisores determinados por la diferencia de sexo en relación a su estructura y función, como la vasopresina, que participa en la facilitación de la conducta masculina; la oxitocina y otros en la conducta sexual femenina.
- La presencia o ausencia de las hormonas esteroideas: progesterona, testosterona, estrógenos, son determinantes para el desarrollo de las diferencias cerebrales en cuanto al sexo, así como el de sus manifestaciones tanto fenotípicas como de comportamiento y otros más, partiendo de etapas tempranas del desarrollo sexual, prenatal y natal.
- Los efectos de los neurotransmisores son específicamente sexuales, dentro de los cuales por ejemplo incluye: el comportamiento social, agresividad, ansiedad, proceso de memoria, capacidad visuoespacial y el lenguaje.
- El GABA es un neurotransmisor predominante, inhibitorio en el cerebro adulto, pero excitatorio durante el desarrollo cerebral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- De Vries G, Boyle PA. Double duty for sex differences in the brain. *Behavioural Brain Research* 1998;92: 205-13.
- Madeira D, Lieberman AR. Sexual dimorphism in the mammalian limbic system. *Prog Neurobiol* 1995;45:257-333.
- De Lacoste-Utamsing C, Holloway RL. Sexual dimorphism. In: The Allen LS, Richey MF, Chai YM, Gorski RA. Sex differences in the corpus callosum of the living human being. *J Neurosci* 1991;11:933-42.
- Han TM, De Vries GJ. Neurogenesis of galanin cells in the bed nucleus of the stria terminalis and centromedial amygdala in rats: A model for sexual differentiation of neuronal phenotype. *Neurobiol* 1999;38: 491-8.
- Wagner KK, Nakayama AY, De Vries GJ. Potential role of maternal progesterone in the sexual differentiation of the brain. *Endocrinology* Vol. 139 (8): 3658-61.
- Goy RW, McEwen BS. Sexual differentiation of the brain. MIT Press, Cambridge. (1980)
- Arnold AP, Breedlove SM. Organizational and activational effects of sex steroids on brain and behavior: a reanalysis. *Horm Behav* 1985;19: 469-98.
- Pflaus JG. Sexual Differentiation of sexual Behavior. *Night Session Sexual Differentiation* November 28, 2002 pag.59.
- Vaccari A. Sexual differentiation of monoamine neurotransmitters. In: Puyez H, Parvez S, eds. Sexual differentiation of monoamine neurotransmitters. (1980) 327-351. Elsevier, Amsterdam.
- De Vries GJ, Buijs R, et al. Sex differences in vasopressin and other neurotransmitter systems in the brain. *Prog Brain Res* 1984; 61: 185-203.
- Kaira SP, Kaira PS. Neural regulation of luteinizing hormone secretion in the rat. *Endocr Rev* 1983;3:311-51.
- Crowley WR, O'Connor LH, Feder HH. Neurotransmitter systems and social behavior. In: Balthazart J, ed. Advances in comparative and environmental physiology. (1989) 161-208. Springer-Verlag, Berlin.
- De Vries GJ. Sex differences in neurotransmitter systems. *J Neuroendocrinol* 1990; 2: 1-13.
- Popper P, Priest CA, Micevych PE. Effects of sex steroids on the cholecystikinin circuit modulating reproductive behavior. In: Micevych PE, Hammer RP, editors. *Neurobiological Effects of Sex Steroid Hormones*. New York: Cambridge University Press, 1995:160-83.
- Simerly RB. Hormonal regulation of limbic and hypothalamic pathways. In: Micevych P, Hammer R, ed. *Neurobiological Effects of Sex Steroid Hormones*. New York: Cambridge University Press, 1995:85-114.
- Sakuma Y. Estrogen Receptor and Brain Sex Differentiation. *Nippon Medical School, Japan Night Session Sexual Differentiation* Tuesday, November 26 2002 pag.57.
- McEwen BS. Invited review: Estrogens' effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *J Appl Physiol* 2001;91:2785-801.
- Stacey A, Fannon, Regina M, Vidaver, Sherry A, Marts; sex, cells and signals in the developing brain. *Trends in Neurosci* 2002;25: 334-5.
- Guldner FH. Sexual dimorphism of axo-spine synapses and postsynaptic density material in the suprachiasmatic nucleus of the rat. *Neurosci Lett* 1982; 28: 145-50.
- Robinson SM, Fox TO, Dikkes P, Pearlstein RA. Sex differences in the shape of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area and suprachiasmatic nucleus of the rat: 3D computer reconstructions and morphometrics. *Brain Res* 1986; 371: 380-4.
- Wiegand S, Terasawa E. Discrete lesions reveal functional heterogeneity of suprachiasmatic structures in regulation of gonadotropin secretion in the female rat. *Neuroendocrinology* 1982; 34: 395-404.
- Watson RE Jr, Wipnd SJ, Clough RW, et al. The sexually dimorphic vasopressinergic fiber density in the medial preoptic nucleus originates in the suprachiasmatic nucleus. *Soc Neurosci* 1984; Abstr. 10: 436.362.
- Fitch RH, Denenberg VH. A role for ovarian hormones in sexual differentiation of the brain. *Behav Brain Sci* 1998; 21: 311-52.
- Neural control: <http://salmon.Psyplym.ac.uk/year2/Sexbehav.htm> at the same site
- Sexual Differentiation: [http://matweb.heuge.ch/matweb/endo/Reproductive health/Human sexual differentiation.html](http://matweb.heuge.ch/matweb/endo/Reproductive%20health/Human%20sexual%20differentiation.html)
- Wang Z, Ferris CF, De Vries GJ. Role of septal vasopressin innervation in paternal behavior in prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:400-4.
- The influence of hormones in male sexual behavior. [http://salmon.psyplm.ac.uk/year1/psy128sexual behavior/sexbehav.htm](http://salmon.psyplm.ac.uk/year1/psy128sexual%20behavior/sexbehav.htm)
- Cooke B, Hegstrom CD, Villeneuve LS. Breedlove sexual differentiation of the vertebrate brain: Principles and mechanisms. *Frontiers in Neuroendocrinology* 1988; 19:323-62.
- Perrot-Sinal TS, et al. Estradiol enhances increases in cytosolic calcium induced by excitatory GABA in neonatal hypothalamic neurons. *Endocrinol* 2001; 142:2238-43.
- Auger AP, et al. Excitatory versus inhibitory GABA as a divergence point in steroid-mediated sexual differentiation in the brain. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2001;98: 8059-64.
- Grobin AC, Morrow AL. 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one levels and GABA receptor-mediated A 36 2 Cl flux across development in rat cerebral cortex. *Develop Brain Res* 2001;131: 31-9.

IMPACTO CELULAR DE LA CRISIS CONVULSIVA Y EL STATUS EPILEPTICO

DR. DAVID LIRA MAMANI

INTRODUCCIÓN

La epilepsia se caracteriza por una hiperactividad sincrónica e intermitente de grupos de células cerebrales. No existe consenso sobre las causas y mecanismos celulares que conducen a una actividad epiléptica. Los ataques epilépticos parciales surgen de áreas epileptogénicas discretas, regiones del cerebro necesarias y suficientes para iniciar una actividad epiléptica y cuya eliminación o desconexión resulta necesaria para la eliminación completa de los ataques, lo que se emplea actualmente como fundamento de modernas técnicas de tratamiento como la cirugía de la epilepsia^[1-5].

Tanto en modelos experimentales de epilepsia en animales como en pacientes epilépticos pueden reconocerse dos tipos de zonas epileptogénicas^[4]: zona epileptogénica primaria y zona epileptogénica secundaria. La zona epileptogénica primaria es la región del cerebro en donde la actividad epiléptica se origina por primera vez. La zona epileptogénica secundaria es la región (o regiones) del cerebro que origina actividad epiléptica independiente de la zona epileptogénica primaria, como resultado de la actividad epiléptica proyectada desde la zona primaria.^[1]

Se sabe que un único o unos pocos episodios graves de crisis epilépticas de diversa etiología, pueden en algunos casos, desencadenar posteriormente ataques recurrentes, tanto en modelos experimentales con animales^[8-10] como en pacientes^[11-16]. Lo que podría permitirnos considerar que en todas las regiones epileptogénicas existen probablemente alteraciones estructurales de los circuitos neuronales; estas alte-

raciones se deben a una variedad de factores precipitantes que pueden o no incluir una historia inicial de ataques epilépticos no recurrentes.

Se ha establecido que la pérdida neuronal observada en las zonas epileptogénicas, afecta tanto a neuronas excitadoras como inhibitorias. Es decir, las múltiples patologías desencadenantes y la escasa relación directa entre lesión y epileptogenicidad hace extremadamente difícil enunciar una hipótesis unificadora que explique el sustrato patológico de la epileptogenicidad.^[1,6,7]

Existen evidencias claras de que el estatus epiléptico produce daño neuronal y gliosis en relación a la duración prolongada de la crisis, sin embargo persiste la controversia acerca de que si repetidas convulsiones de breve duración inducen daño neuronal, para determinar si las convulsiones son una causa o un resultado de daño cerebral; para lo que se han recurrido a numerosos estudios experimentales en animales y seguimiento a modelos humanos^[17], por las implicancias que las conclusiones tendrían en el manejo de estos pacientes.

FISIOPATOLOGÍA DEL STATUS CONVULSIVO

Los factores que determinan el inicio y la finalización de un status epiléptico (SE) se desconocen por el momento^[18-19]. Se considera que durante el SE (status epilepticus generalizado tonicoclónico -SEGTC- y status epilepticus parcial continuo -SEPC) los sistemas de inhibición de descargas sincrónicas repetidas -gabérgicos- fracasan en controlar los sistemas excitatorios -predominantemente glutamatérgicos sobre receptores N-metil-D-aspartato-^[18,20-24]; determinando diversos eventos fisiopatológicos con diversas consecuencias cerebrales y sistémicas^[18,25-29].

MÉDICO RESIDENTE DE NEUROLOGÍA, HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN, LIMA, PERÚ



En general, los cambios fisiopatológicos que ocurren en el SE se dividen clásicamente en dos intervalos, con un periodo de transición que ocurre aproximadamente a los 30 minutos de inicio de la actividad epiléptica, con gran utilidad como guía terapéutica. La consecuencia neuropatológica del SE es el daño neuronal selectivo, incluso irreversible, de ciertas poblaciones celulares vulnerables, como las del hipocampo, amígdala, núcleos talámicos mediales, corteza piriforme y entorrinal, capas medias del neocórtex y células de Purkinje del cerebelo^[18,30-32].

La destrucción neuronal selectiva se atribuyó inicialmente a la existencia de complicaciones sistémicas (metabólicas, hipotensión, hipoxia, fiebre, HIC, edema cerebral, etc.). No obstante, se ha comprobado que la hipoxia en grado moderado no parece constituir un factor de muerte neuronal en el SE prolongado^[33]. En la actualidad, evidencias clínicas y experimentales demuestran que el SEGTC y SEPC producen por sí mismos daño neuronal focal, en ocasiones irreversible, en relación a su duración^[18,28], incluso cuando las complicaciones sistémicas son controladas adecuadamente^[18,34].

La lesión celular parece relacionarse con la excitotoxicidad derivada de la activación de los neurotransmisores excitatorios, que se traduce en un incremento de la entrada de calcio hacia el citosol, disfunción mitocondrial, activación de lipasas y proteasas, liberación de ácidos grasos libres —sustratos para la génesis de eicosanoides (leucotrienos, prostaglandinas)—, producción de diacilglicerol, inositol trifosfato y radicales libres^[18,19,21,35,36]. Además, el SE *per se* induce cambios genéticos celulares potencialmente activadores de la apoptosis (muerte celular programada)^[18,19,37,39].

Se cree que los fenómenos moleculares que conducen a la lesión celular selectiva ya ocurren en los primeros 20 a 30 minutos, durante las crisis iniciales —el llamado periodo transicional del SE—; después de este tiempo pueden aparecer complicaciones de todos los sistemas orgánicos (HIC, metabólicos, autonómicos, cardiovasculares, respiratorios, renales), que conducen a la muerte^[18,38].

En el SEGA (status epilepticus generalizado de ausencias), se genera una inhibición sincrónica excesiva que interrumpe múltiples funciones corticales, sobre la que se intercalan periodos excitatorios^[18,20]. Por lo que el SEGA no suele producir cambios neuropatológicos, posiblemente porque, al ser de naturaleza predominantemente inhibitoria, no se acompañaría de excitotoxicidad^[18,19], por lo que la cascada metabólica descrita no sería desencadenada.

COMPLICACIONES SISTÉMICAS

En una primera fase y como consecuencia de la descarga de aminas aumenta la presión arterial sistémica y el gasto cardíaco, lo que aumenta el flujo cerebral para poder satisfacer el aumento de las necesidades metabólicas cerebrales. Sin embargo, la liberación de aminas puede precipitar un fallo cardíaco y facilitar la presencia de arritmias ventriculares y de muerte súbita en estos pacientes. (Figura 1)

A nivel pulmonar la estimulación neurovegetativa favorece la broncoconstricción, el aumento de las secreciones bronquiales y como consecuencia obstrucción de la vía aérea. A lo que se agrega, una posible broncoaspiración favorecida por la inducción del vómito, y la apnea que causa una contracción diafrágica sostenida. Asimismo, puede producirse una insuficiencia respiratoria secundaria a un edema pulmonar neurogénico causado por el aumento de las presiones pulmonares, dando lugar a hipoxemia y acidosis respiratoria.

Producto de una disfunción hipotalámica y de una contracción muscular sostenida se origina una hipertermia severa, de incluso 40° C. La presencia de hipertermia, de leucocitosis en sangre periférica y de pleocitosis con proteinorraquia en el LCR, favorecidas a su vez por la estimulación simpática, induce a sobrevalorar erróneamente la etiología infecciosa^[21,29].

La contracción muscular sostenida puede determinar rhabdomiólisis, mioglobulinemia, mioglobinuria y puede precipitar una insuficiencia renal por necrosis tubular aguda. También causa hiperkalemia, que favorece la aparición de arritmias. Como resultado del agotamiento muscular se genera CO₂, ácido láctico y acidosis metabólica. A nivel bioquímico, la hiperglucemia inducida por la estimulación simpática favorecerá la liberación de insulina que causará hipoglucemia en los pacientes con escasa reserva de glucógeno.

Finalmente y como consecuencia de la vasodilatación periférica favorecida por la acidosis metabólica, de la deshidratación causada por la hipertermia, y de la depleción de aminas, puede haber un colapso circulatorio. En definitiva, el SE puede ocasionar un fallo multiorgánico, incluyendo insuficiencia hepática y una coagulación intravascular diseminada^[40].

A nivel cerebral hay una disminución del flujo sanguíneo cerebral, dependiente de la presión arterial sistémica, al perderse la autorregulación cerebral. Como resultado de la hipoxemia, la hipotensión y de la vasodilatación cerebral, aumenta la presión intracraneal y se incrementa la isquemia-anoxia tisular cerebral y la lesión neurológica^[41].

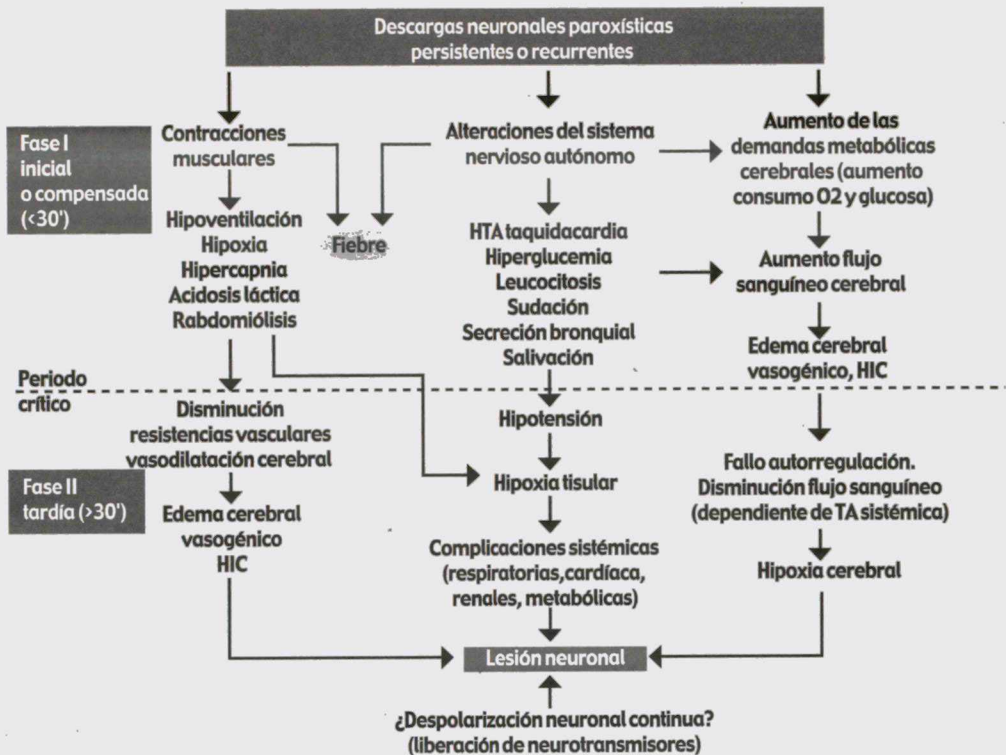


Figura 1. Esquema de las consecuencias celulares y sistémicas del estatus epiléptico

ESTUDIOS EXPERIMENTALES EN ANIMALES CON DAÑO CEREBRAL INDUCIDO POR CONVULSIONES Y STATUS EPILEPTICO

Se han implementado numerosos modelos experimentales de crisis convulsivas y status epiléptico en animales, en especial ratones; en los que se emplean sustancias químicas como la inyección de alúmina en la amígdala, la administración sistémica de kaínico, pilocarpina y el kindling amigdalár, como modelos de epilepsias parciales con manifestaciones límbicas; produciendo situaciones de hiperactividad que pueden producir estados crónicos de hiperexcitabilidad que produzcan epilepsia.

Las convulsiones febriles en modelos de ratas inmaduras no llevan a convulsiones espontáneas en el animal adulto, determinadas tanto por estudios electrofisiológicos como observación de su comportamiento, sin embargo

reducen el umbral convulsivo a estímulos excitatorios tanto en modelos in vivo e in vitro, esta alteración a largo plazo en la excitabilidad de las redes del hipocampo podrían ser consideradas proepileptogénicas.^[49]

Los cambios que se observan tanto en el *kindling* como en las convulsiones repetidas (de 5 a 60 crisis) y en el estado convulsivo que originan la epilepsia son: a) Liberación de glutámico que activa receptores NMDA; b) Aumento del nivel de calcio intracelular que activa la proteinquinasa II dependiente de calciocalmodulina; c) Apoptosis y muerte celular en el hilio del hipocampo que induce la ramificación de las fibras musgosas hipocampales y esclerosis del hipocampo; d) Ramificación de las fibras musgosas y otros cambios hipocampales que aumentan los circuitos excitadores llegando a producir crisis espontáneas de forma permanente^[50,51].



En las convulsiones repetidas, estado convulsivo y estado parcial complejo se produce pérdida de neuronas especialmente sensibles del hipocampo, amígdala, cerebelo, tálamo y corteza con proliferación glial. La esclerosis del hipocampo está relacionada con la duración del estado epiléptico y se ha atribuido al efecto excitotóxico del glutámico, aumento del calcio intracelular y aumento de la formación de ácido araquidónico, diacilglicerol, prostaglandinas y leucotrienos que son tóxicos para las células. La muerte neuronal se produce a partir de los 20 minutos por falta de reactividad vascular que impide un adecuado aporte de oxígeno al foco hipermetabólico y se observa a los 60 minutos incluso cuando se asegura una adecuada oxigenación y aporte de energía. El estado epiléptico por pilocarpina y kaínico, así como la estimulación del tracto perforante producen muerte neuronal selectivamente en el hipocampo y la amígdala, que provoca finalmente la aparición de convulsiones generalizadas y crisis límbicas^[50,51].

A nivel del SNC se produce disminución del tono gabérgico y aumento del tono glutamérgico. El incremento del tono glutamérgico que se produce por la ramificación de las fibras musgosas, un aumento de las concentraciones de glutámico, un aumento de la sensibilidad de los receptores NMDA de las células granulares del giro dentado y de las piramidales de CA3^[51,52], y un cambio en la configuración del receptor AMPA^[51,53-54]. La disminución del tono gabérgico puede deberse a pérdida de interneuronas inhibitoras y receptores gabérgicos, pero se atribuye especialmente a cambios en la composición del receptor que lo hace menos sensible a las benzodiacepinas^[50-51,55].

En el hipocampo se produce gliosis que puede tener un papel protector, ya que los astrocitos hipocampales mantienen una baja concentración de sodio que ayuda a tamponar los aumentos de potasio producidos por la actividad neuronal. Inicialmente, las crisis aumentan el número de células gliales, así como su actividad anhidrasa carbónica y ATPasa, regulando el equilibrio iónico y evitando la sincronización de las crisis, pero el fracaso de la función glial las facilita. Por ejemplo, en las lesiones por congelación y en la epilepsia hipocampal disminuye la ATPasa en la glía del foco y aumenta en la glía del tejido que lo rodea y, durante la crisis, aumenta la ATPasa neuronal pero la ATPasa glial permanece deficiente. Esta anomalía de la ATPasa de la glía del foco, unida al establecimiento de uniones intercelulares,

permite la propagación y puede ser responsable del paso de actividad interictal a ictal^[50-51].

En el foco se observan también alteraciones electrolíticas con disminución del calcio extracelular, aumento del calcio intracelular y aumento del potasio extracelular. Las crisis tienen relación con la disminución del calcio extracelular y el aumento del calcio intracelular, pero no está claro el papel del aumento del potasio extracelular, ya que es posterior al inicio de las crisis y se recupera después de haber finalizado las mismas^[50-51].

En un modelo experimental en el que se indujo status epiléptico con un antagonista gabaérgico, la bicuculina, en babuinos para analizar sus repercusiones sistémicas, se separaron en dos fases: La primera que se prolonga los primeros 25 minutos, con un incremento de la presión sanguínea con cada convulsión, intensa actividad motora, aumento de la glicemia y acidemia. La segunda fase después de los 30 minutos, donde una vez superada la capacidad de reserva funcional, se produce descompensación hemodinámica, disminución de la TA, inestabilidad respiratoria, hipertermia, disminución de glicemia y acidemia^[36]. Se evidenció disociación entre seguimiento eléctrico y manifestaciones motoras. La progresión de las descargas se alteró de acuerdo con la lesión neuronal. Después del evento se encontró daño marcado difuso cerebral principalmente en tres áreas: hipocampo, áreas medias de neocorteza y cerebelo. Dicho daño guardaba correlación con el grado de hipertermia^[32]. (Figura 2)

Otro estudio que analizó la circulación cerebral y el metabolismo en ratas previamente anestesiadas y bien ventiladas, en las que se indujo status epiléptico con Bicuculina, encontró: un aumento inicial considerable del flujo sanguíneo cerebral, especialmente de las estructuras consideradas vulnerables como áreas límbicas y neocorticales. Después de dos horas de status, el flujo en estas regiones disminuyó apreciablemente. Sin embargo, el consumo de glucosa permaneció constante, evidenciando la pérdida de la regulación entre el flujo cerebral y la tasa metabólica lo cual lleva a un daño cerebral. Adicionalmente, se analizó el contenido de guanidina monofosfato cíclico (GMPc) y ácidos grasos libres encontrando que era mayor el contenido en el cerebelo de GMPc y menor de ácidos grasos libres, lo cual lo hacía menos resistente y evidencia la alteración de las vías metabólicas ordinarias de la neurona. Se postula que el aumento de estos es resultado del cúmulo

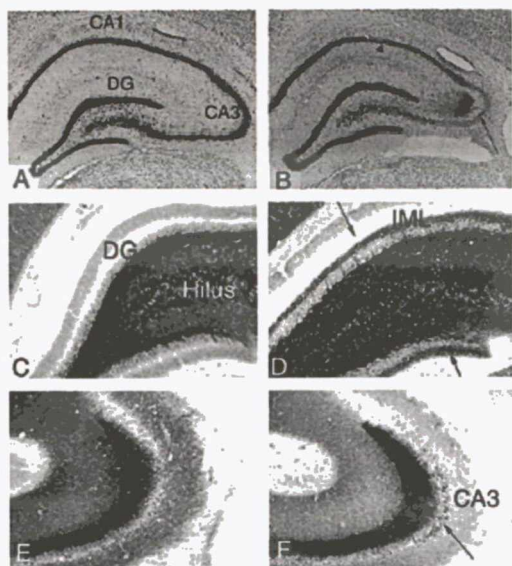


Figura 2. Cambios histológicos que ocurren después del status epiléptico (A-D) o convulsiones recurrentes (E-F). (A) Microfotografía de una rata normal teñida con tiónina. El CA1, CA3 y giro entado (DG) son observados. (B) Una rata P20 sujeta a status epiléptico 4 semanas antes de su sacrificio. Se observa una extensa pérdida neuronal en CA3 (flecha) y CA1 (punta de flecha). (C,D) Microfotografía del hilio. Los cerebros en C y D fueron teñidos con solución de Timm, que tiñe los axones de las células granulares (fibras musgosas) café oscuro. (C) Rata normal; (D) Rata adulta sujeta a status epiléptico. Se observa el teñido oscuro en la capa molecular interna del giro entado (flecha). Esto representa brotes aberrantes de fibras musgosas en una región que normalmente no está inervada por fibras musgosas. (E,F) Coloración de Timm del área CA3 del hipocampo. (E) Rata normal. (F) rata sujeta a convulsiones neonatales recurrentes. Pueden ser observados brotes aberrantes de fibras musgosas en F (flecha)

intramitocondrial de Ca^{++} , que aumenta la activación de hidrolasas incluyendo la fosfolipasa A2, lo cual lleva a la activación de ciclooxygenasas e hidroperoxidasas en presencia de oxígeno, lo cual libera radicales libres, originando un daño cerebral. Así la incapacidad de la mitocondria de liberar el Ca^{++} al citoplasma puede desencadenar el daño celular lo cual permite entender cómo en el status epiléptico no convulsivo, también puede producir necrosis neuronal^[30, 42-44].

Se han descrito los efectos excitatorios del glutamato en las neuronas del SNC, junto con posibles efectos neurotóxicos. En estudios con ácido kaínico se demostró que ocasionaba un daño en las estructuras límbicas^[45-47]; llevando a la hipótesis de que durante el

status epiléptico se produce liberación de glutamato y aspartato, que activa receptores especialmente de una subclase de receptor de glutamato, el cual es activado por la N-metil-D-aspartato (NMDA) a la que se le ha dado mucha importancia en los eventos electrofisiológicos del status epiléptico^[23]. Ésta facilita el flujo de Ca^{++} al citoplasma neuronal, desencadenando una cascada de eventos con difusión mitocondrial, activación de proteasas y lipasas que ocasionan el daño neuronal. Además estas excitotoxinas podrían originar lisis osmótica al promover el flujo de agua y cationes.

En otro estudio se usaron microelectrodos para medir la presión de oxígeno en el parénquima cerebral, demostrando que los efectos sistémicos debidos al status epiléptico, impiden aumentar el aporte de oxígeno como respuesta a la demanda metabólica aumentada que implica una crisis, esto podría contribuir a la mala regulación entre el metabolismo y el sustrato facilitando el daño neuronal.^[33,34]

ESTUDIOS EN HUMANOS CON DAÑO NEURONAL INDUCIDO POR CONVULSIONES

ESTUDIOS NEUROPATOLÓGICOS EN HUMANOS

En el análisis neuropatológico de especímenes de hipocampectomías, realizado en cirugía de epilepsia se encuentra una pérdida neuronal en CA1, CA3 y el hilio del giro dentado en más del 90% de casos, así como pérdida de interneuronas gabérgicas en el hilio del hipocampo, pérdida de dendritas de las células piramidales, ramificación de las fibras musgosas que forma una banda en la capa molecular interna del giro dentado y que puede contactar con las dendritas de las células granulares, localizaciones ectópicas de células granulares en la capa molecular interna, proliferación glial, establecimiento de uniones intercelulares entre astrocitos y anomalías en los vasos.

Los axones de las células granulares desarrollan colaterales que forman nuevas conexiones con la capa molecular interna del giro dentado, tanto con otras neuronas excitadoras como con interneuronas inhibitorias^[50,51,56]. La pérdida de interneuronas gabérgicas del hilio se produce antes que la ramificación de las fibras musgosas y cataliza los cambios que provocan el aumento de excitación recurrente. Sin embargo, en otras zonas pueden aumentar las neuro-

nas gabérgicas de forma compensadora. En la corteza de pacientes con epilepsia temporal se han descrito microlesiones de las células en candelabro que reducen de forma importante el control inhibitorio a la salida del axón de las células piramidales facilitando la amplificación de los estímulos^[6,51].

En pacientes con epilepsia mesial temporal y esclerosis del hipocampo se observan alteraciones similares a las que hay en el *kindling* y tras la administración de kaínico: los axones de las células granulares desarrollan colaterales que forman nuevas conexiones con la capa molecular interna del giro dentado, tanto con otras neuronas excitadoras como con interneuronas inhibitorias^[51,56]. Las interneuronas gabérgicas suelen estar preservadas, pero dan lugar a conexiones nuevas que podrían alterar la excitabilidad de las neuronas.

ESTUDIOS *IN VIVO* EN HUMANOS

Se ha observado que las convulsiones febriles complejas, especialmente las prolongadas pueden provocar lesiones en el hipocampo evidenciadas en estudios de resonancia magnética nuclear, donde se evidencia en estudios seriados una disminución del volumen del hipocampo en secuencias T2 y FLAIR como consecuencia de la pérdida neuronal producida^[50,51].

Mediante espectroscopia por resonancia magnética (MRS) se ha observado que los pacientes con menos concentración de GABA responden mejor a la vigabatrina. También se ha demostrado un aumento de afinidad del glutámico por los receptores NMDA en CA1 y en el giro dentado y podría haber cambios de los receptores NMDA que los hagan menos sensibles al bloqueo por magnesio o de los receptores AMPA que permita la entrada de calcio^[51,54]. Asimismo se evidencia la pérdida neuronal reflejada en una disminución del N-acetil-aspartato, marcador específico neuronal, en las regiones catalogadas como focos epileptogénicos en los pacientes con epilepsias focales, consecuencia del daño neuronal.^[48] (Figura 3)

En estudios con tomografía de emisión de protones (PET) y autorradiografía se observa una disminución de la fijación a receptores gabérgicos que puede reflejar una pérdida de interneuronas gabérgicas, que podría ser consecuencia de un exceso de liberación de GABA que provoque desensibilización^[51-57] o, más probablemente, a un aumento de subunidades del receptor GABA con poca afinidad por las benzodiazepinas.

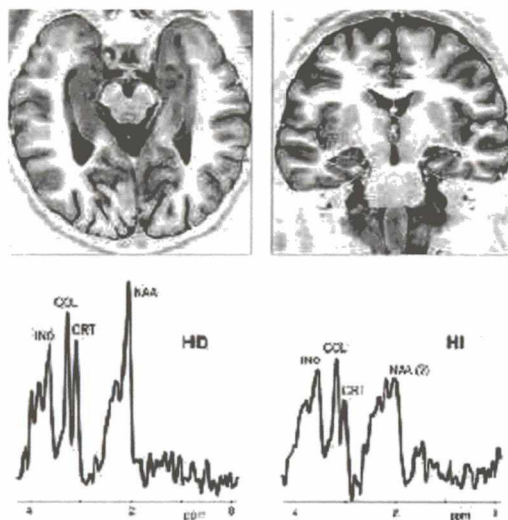


Figura 3. Espectros de protón (TE=35 ms) de hipocampo derecho (HD) e izquierdo (HI) de un varón de 33 años con crisis parciales temporales rebeldes a medicación, cuyo EEG mostró una afectación cerebral de expresión focal temporal izquierda. En la parte superior se muestran sendos cortes -axial y coronal- obtenidos de imágenes hipocámpicas mediante secuencia IR. En estas imágenes se aprecia atrofia del hipocampo, sin alteraciones de señal que sugieran gliosis asociada. En la imagen de espectroscopia se evidencia una importante reducción del marcador neuronal -NAA- en el hipocampo izquierdo, lo que indica importante pérdida neuronal en el mismo. Asimismo, se evidencia una disminución significativa en el resto de metabolitos en este hipocampo izquierdo- en especial COL y CRT- compatible con baja celularidad en la zona, en relación con la evidente atrofia. El hipocampo izquierdo muestra también signos de afectación metabólica.

Mediante autorradiografía se ha visto un aumento de receptores NMDA en piezas quirúrgicas de hipocampo en pacientes con esclerosis mesial^[51,58], y una disminución de receptores kainérgicos y NMDA en CA1 y CA3 del hipocampo que podría ser secundaria a la pérdida de células piramidales^[51,59].

CONCLUSIONES

La ocurrencia de crisis convulsivas y estatus epiléptico producen una serie de alteraciones celulares, electroencefalográficas, de funcionamiento cerebral y sistémicas que producen daño a la población neuronal y pueden llevar a su muerte selectiva, lo que ha sido motivo de múltiples estudios en modelos animales en los que se han inducido diversos tipos de crisis con-

vulsivas y estatus epiléptico, en los que se ha observado el daño neuronal producido; así como la evaluación de pacientes humanos mediante estudios de patología del tejido cerebral y estudios *in vivo* mediante el empleo de resonancia magnética, espectroscopia por resonancia magnética, entre otras modernas técnicas de apoyo diagnóstico que permiten evidenciar la disminución en el número de neuronas en determinadas zonas del cerebro; así como el seguimiento neuropsicológico de pacientes epilépticos en los que se observa un deterioro progresivo de sus funciones cognitivas.

La actividad epiléptica pueda inducir daño neuronal y gliosis, numerosos estudios así lo demuestran, tanto en modelos experimentales de epilepsia como en ciertos pacientes. En modelos experimentales se evidencia pérdida neuronal y gliosis después de la inducción de ataques epilépticos provocados químicamente con bicuculina, ácido kaínico y pilocarpina o mediante la estimulación electrofisiológica repetida de la vía perforante, la amígdala, el bulbo olfativo o el hipocampo; asimismo en otros estudios se evidencian brotes de fibras musgosas en áreas del hipocampo que normalmente no tienen este tipo de conexiones cerebrales, produciendo un aumento de la neurogénesis que aunado a la apoptosis y proliferación glial genera un incremento de la excitabilidad y la formación de focos epiléptógenos secundarios.

Se ha evidenciado pérdida neuronal y gliosis en personas que no tenían previamente epilepsia y que habían sufrido un estado epiléptico, debido a diversas causas, como la intoxicación con ácido domoico, un compuesto estructuralmente similar al ácido kaínico.

De este modo, la pérdida neuronal y la gliosis pueden ser secundarias a la actividad epiléptica y está claro que estas alteraciones y la subsiguiente reorganización sináptica que se produce contribuyen al establecimiento de ataques recurrentes e inducen al daño neuronal tanto por estatus epiléptico como por crisis convulsivas a repetición; por lo que el control precoz de las crisis de todo tipo se hace imprescindible para detener el daño cerebral que producen y sus consecuencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DeFelipe-Oroquieta J, Arellano J, Alonso L, Muñoz A. Neuropatología de la epilepsia del lóbulo temporal. Alteraciones primarias y secundarias de los circuitos corticales y epileptogenicidad. *REV NEUROL* 2002; 34: 401-8
- Penfield W, Humphreys S. Epileptogenic lesions of the brain. A histologic study. *Arch Neurol Psychiatr* 1940; 43: 240-61.
- Penfield W. Epileptogenic lesions. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1956; 56: 75-88.
- Morrell F, Smith MC, de Toledo-Morrell L. Secondary epileptogenesis and kindling. In Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p. 126-44.
- Lüders HO, Engel J Jr, Munari C. General principles. In Engel J Jr, ed. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1993. p. 137-53.
- Marco P, Sola RG, Pulido P, Alijard MT, Sánchez A, Ramón y Cajal S, et al. Inhibitory neurons in the human epileptogenic temporal neocortex: an immunocytochemical study. *Brain* 1996; 119: 1327-47.
- Mathern GW, Babb TL, Mischel PS, Vinters HV, Pretorius JK, Laite JP, et al. Childhood generalized and mesial temporal epilepsies demonstrate different amounts and patterns of hippocampal neuron loss and mossy fibre synaptic reorganization. *Brain* 1996; 119: 965-87.
- Nakajima S, Franck JE, Bilkey D, Schwartzkroin PA. Local circuit synaptic interactions between CA1 pyramidal cells and interneurons in the kainite lesioned hyperexcitable hippocampus. *Hippocampus* 1991; 1: 67-78.
- Mathern GW, Cifuentes F, Leite JP, Pretorius JK, Babb TL. Hippocampal EEG excitability and chronic spontaneous seizures are associated with aberrant synaptic reorganization in the rat intrahippocampal kainate model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 87: 326-39.
- Buckmaster PS, Dudek FE. Neuron loss, granule cell axon reorganization, and functional changes in the dentate gyrus of epileptic kainite treated rats. *J Comp Neurol* 1997; 385: 385-404.
- Meldrum BS, Bruton CJ. Epilepsy. In Adams JH, Duchon LW, eds. *Greenfield's neuropathology*. London: Arnold; 1992.
- Babb TT, Pretorius JK. Pathologic substrates of epilepsy. In Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p. 55-70.
- Duchowny M. Febrile seizures in childhood. In Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p. 647-53.
- Maher J, McLachlan RS. Febrile convulsions. Is seizure duration the most important predictor of temporal lobe epilepsy? *Brain* 1995; 118: 1521-8.
- Mizrahi EM. Acute and chronic effects of seizures in the developing brain: lessons and clinical experience. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl): S42-50.
- Ramos-Lizana J, Cassinello-García E, Carrasco-Marina LL, Vázquez-López M, Martín-González M, Muñoz-Hoyos A. Seizure recurrence after a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Epilepsia* 2000; 41: 1005-13.
- Sutula T, Hagen J, Pitkanen A. Do epileptic seizure damage the brain? *Current Opinion in Neurology* 2003; 16: 189-195.
- Tejero J, Gómez-Sereno B. Status epilepticus. *Rev Neurol* 2003; 36: 661-79.
- Fountain NB, Lothman EW. Pathophysiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12: 326-42.
- Bleck TP. Advances in the management of refractory status epilepticus. *Crit Care Med* 1993; 21: 955-7.
- Lothman E. The biochemical basis and pathophysiology of sta-



- tus epilepticus. *Neurology* 1990; 40 (Suppl 2): 13-23.
22. Bertram EH, Lothman EW. NMDA receptor antagonists and limbic status epilepticus: comparison with standard anticonvulsants. *Epilepsy Res* 1990;5:177-84
 23. Kapur J, Lothman EW. NMDA receptor activation mediates the loss of GABAergic inhibition induced by recurrent seizures. *Epilepsy Res* 1990; 5: 103-11.
 24. Kapur J, Coulter DA. Experimental status epilepticus alters GABA type A receptor function in CA1 pyramidal neurons. *Ann Neurol* 1995; 38: 893-900.
 25. Aminoff MJ, Simon RP. Status epilepticus: causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am J Med* 1980; 69: 657-66.
 26. Rowan MJ, Scott DF. Major status epilepticus: A series of 42 patients. *Acta Neurol Scand* 1970; 46: 573-84.
 27. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1988; 50: 735-41.
 28. Simon RP. Physiologic consequences of status epilepticus. *Epilepsia* 1985; 26 (Suppl 1): 58-66.
 29. Walton NY. Systemic effects of generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 1): 54-8.
 30. Holmes G. Seizure-induced neuronal injury. Animal data. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 5): S3-S6
 31. Coulter DA. Chronic epileptogenic cellular alterations in the limbic system after status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 1): 23-33.
 32. MacDonald RL, Kapur J. Acute cellular alterations in the hippocampus after status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 1): 9-20.
 33. Sasahira M, Simon RP, Greenberg DA. Neuronal injury in experimental status epilepticus in the rat: role of hypoxia. *Neurosci Lett* 1997; 222: 207-9.
 34. Duffy TE, Howse DC, Plum F. Cerebral energy metabolism during experimental status epilepticus. *J Neurochem* 1975; 24: 925-34.
 35. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 1): 37-53.
 36. Siesjö BK, Ingvar M, Folberggrava J, Chapman AG. Local cerebral circulation and metabolism in bicuculine induced status epilepticus: relevance for development of cell damage. *Adv Neurol* 1983; 34: 217-30.
 37. Sakhi S, Bruce A, Sun N. Kainic acid induces tumor suppressor p53 and apoptosis in the central nervous system. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 8): 5.
 38. Delgado-Escueta AV, Wasterlain C, Treiman DM, Porter RJ. Management of status epilepticus. *N Engl J Med* 1982; 306: 1337-40.
 39. Holmes G. Seizure-induced neuronal injury: Human data. *Neurology* 2002; 59: S15-S20.
 40. Fisher SP, Lee J, Zattuchni J, Greenberg J. Disseminated intravascular coagulation in status epilepticus. *Tromb Hemostas* 1977; 38: 909-913.
 41. Scholtes FB, Renier WO, Meinardi H. Generalized convulsive status epilepticus: Causes, therapy, and outcome in 346 patients. *Epilepsia* 1994; 35(5): 1104-1112
 42. Riviello P, de Rogalski LI, Holmes GL. Lack of cell loss following recurrent neonatal seizures. *Brain Res Dev Brain Res* 2002; 135: 101-104.
 43. Holmes GL, Gairsa JL, Chevassus-Au-Louis N, Ben-Ari Y. Consequences of neonatal seizures in the rat: morphological and behavioral effects. *Ann Neurol* 1998; 44: 845-857.
 44. McCabe BK, Silveira DC, Cilio MR, et al. Reduced neurogenesis after neonatal seizures. *J Neurosci* 2001; 21: 2094-2103.
 45. Ben-Ari Y, Gho M. Long-lasting modification of the synaptic properties of rat CA3 hippocampal neurones induced by kainic acid. *J Physiol* 1988; 404: 365-384.
 46. Wuari JP, Dudek FE. Excitatory synaptic input to granule cells increases with time after kainate treatment. *J Neurophysiol* 2001; 85: 1067-1077.
 47. Smith BN, Dudek FE. Short- and long-term changes in CA1 network excitability after kainate treatment in rats. *J Neurophysiol* 2001; 85: 1-9.
 48. García-Segura J. Avances en la fisiopatología de la epileptogénesis: aspectos metabólicos in vivo. *Rev Neurol* 2002; 34: 438-45
 49. Dube C, Chen K, Eghbal-Ahmad M, Brunson K, Soltesz I, Baram TZ. Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term. *Ann Neurol* 2000; 47: 336-344
 50. Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ. New waves of research in the epilepsies: crossing into the third millennium. In Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ, eds. *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. Advances in neurology*. Vol. 79. 3ed Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 358.
 51. Armijo J, Valdizán E, de las Cuevas I, Cuadrado A. Avances en la fisiopatología de la epileptogénesis: aspectos moleculares. *Rev Neurol* 2002; 34: 409-29
 52. Chapman A, Meldrum B. Excitatory amino acids in epilepsy and novel antiepileptic drugs. In Pisani F, Perucca E, Avanzini G, Richens A, eds. *New antiepileptic drugs*. Amsterdam: Elsevier; 1991. p. 3948.
 53. Prince HK, Conn PJ, Blackstone CD, Huganir RL, Levey AI. Down regulation of AMPA receptor subunit GluR2 in amygdaloid kindling. *J Neurochem* 1995; 64: 462-5.
 54. Rogawski MA. Mechanism-specific pathways for new antiepileptic drug discovery. In French J, Leppik I, Dichter MA, eds. *Antiepileptic drug development. Advances in neurology*. Vol. 76. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 11-27.
 55. Olsen RV, Avoli M. GABA and epileptogenesis. *Epilepsia* 1997; 38: 399-407.
 56. Dichter MA, Wilcox KS. Excitatory synaptic transmission. In Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott Raven; 1997. p. 251-63.
 57. Engel J, Dichter MA, Schwartkroin PA. Basic mechanisms of human epilepsy. In Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 499-512.
 58. MacDonald RL. Antiepileptic drug actions on neurotransmitter receptors and ion channels. In Fisher RS, Coyle JT, eds. *Neurotransmitters and epilepsy*. New York: Wiley-Liss; 1991. p. 231-45.
 59. Engelsen B. Neurotransmitter glutamate: its clinical importance. *Acta Neurol Scand* 1986; 74: 337-55.

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO: A PROPÓSITO DE UN CASO

DR. CÉSAR CAPARÓ¹, DR. VÍCTOR FERNÁNDEZ², DR. FELIPE TICONA³

RESUMEN

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) representa una urgencia extrema por lo agudo del cuadro clínico y por su alta frecuencia, condiciona muerte entre 20 y 30% de los casos.^[1] Presentamos el caso de un paciente de 20 años que inicia su enfermedad en forma insidiosa con cuadro ansioso depresivo evaluado por un psiquiatra, no se llegó a determinar con precisión la medicación indicada en esta oportunidad, pero al no conseguir mejoría fue reevaluado, y se le indicó medicación neuroléptica, ansiolítica y antidepresiva, 15 días después, presenta alza térmica, movimientos involuntarios, temblor fino, rigidez y somnolencia.

Se realizan estudios durante su hospitalización, la evolución fue tórpida, falleciendo sin conseguirse mejorar la sintomatología a los 12 días de hospitalización.

SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO

DEFINICIÓN

Reacción idiosincrática con riesgo de vida, observado en pacientes tratados con neurolépticos.

Descrita por Delay y Deniker como un cuadro clínico caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, alteración de la conciencia.^[3]

El síndrome comprende alteraciones extrapiramidales, asociadas a hipertermia y signos neurovegetativos tales como sudoración, hipertensión y taquicardia, con un curso evolutivo fatal.

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia: 0,4 a 2,4% de pacientes tratados con neuroléptico.

La aparición de síntomas se produce en 66% de los casos durante la primera semana de tratamiento neuroléptico.^[5] Aunque se han reportado casos de inicio más tardío, incluso meses. Al síndrome se le describe frecuentemente asociado con la ingestión de drogas tales como, haloperidol, flufenacina, levodopa^[6] carbamacepina^[7]. Se describe que la mayor frecuencia de aparición del síndrome está relacionada con la asociación de varios neurolépticos en el tratamiento de un paciente.^[3]

Así mismo, se ha encontrado casuísticas relacionadas con la asociación de neurolépticos a antidepresivos o de neurolépticos a antiparkinsonianos.^[3]

ETIOPATOGENIA

Una hipótesis sugiere que puede estar mediada por la reducción de la actividad dopaminérgica en el SNC, afectando a núcleos de la Base y a el hipotálamo, se basa en:

- a. El síndrome está precipitado por la administración de drogas dopaminérgicas y antidopaminérgicas, con efectos sobre el SNC.
- b. La dopamina es un neurotransmisor esencial en patologías del SNC que incluye control del tono muscular y de la termorregulación.

La rigidez muscular, la akinesia, el mutismo y el temblor pueden ser considerados como un desequilibrio dopaminérgico del hipotálamo.^[8]

- La hipertermia es producto del incremento en la producción endógena de calor y de la pérdida de capacidad para disiparlo, se sugiere además que la contractura sea la responsable.

1. MÉDICO JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO DE AREQUIPA
2. MÉDICO RESIDENTE DE NEUROLOGÍA 2DO. AÑO
3. MÉDICO RESIDENTE DE NEUROLOGÍA 3ER AÑO



- Los cambios electrolíticos son factores de riesgo, pues el proceso de recaptación de catecolaminas en los terminales nerviosas presinápticas es estrictamente dependiente de Na^+ .^[9]

CLÍNICA

Caracterizada por la aparición de síntomas, luego de horas, días o meses del tratamiento⁽¹⁾ en pacientes expuestos al fármaco o fármacos.

Levinson agrupa los signos en mayores y menores.

Los mayores son fiebre, rigidez muscular, elevación de CPK y los menores, taquicardia, anomalías de la tensión arterial, alteración del nivel de conciencia, diaforesis y leucocitosis.

Los criterios con los cuales se establece el diagnóstico son: 2 ó 3 síntomas mayores y 4 menores.

Este cuadro no es frecuente en nuestro medio y puede ser fácil de confundir con otra patología a veces con virosis o síndrome extrapiramidal, lo que nos motivó el reporte del presente caso como una muestra de nuestra experiencia en el servicio.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 20 años, soltero, estudiante, inicio insidioso, evaluado por especialista quienes diagnosticaron trastorno ansioso y adaptativo, le recetaron clonacepam, 0,25 mg, día y noche, no hay mejoría acude nuevamente a especialista le diagnosticaron, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad; descartar, trastorno psicótico. Le recetaron, clomipramina 25 mg x noche, alprazolam 0,25 mg, paciente continua con intranquilidad tendencia al llanto. Evaluado nuevamente le agregan haloperidol 20 gotas al día, fluoxetina y clonacepam.

Quince días, luego de tratamiento, presenta alza térmica, somnoliento, presenta movimientos involuntarios a predominio de extremidades superiores, temblor fino generalizado y rigidez, relajación de esfínteres, por lo que acude a emergencia.

Al ingreso se le encuentra con T° 38,5°C, FC 120 x minuto PA 130/50 mmHg. No responde estímulo verbal, ni doloroso, movimiento de retirada al dolor, Glasgow 6, pupilas midriáticas hiporreactivas, rigidez de nuca, hiperreflexia, movimientos involuntarios, irregulares de cara y extremidades superiores.

Sus exámenes auxiliares muestra: Leucocitos 14 300/mm³ al ingreso, pero al cuarto día, 16 500/mm³, con 3%

de abastones; CPK-MB 125 UI; creatinina al ingreso, 1,81; el segundo día, 2,54 y el quinto día, 1,35; electrolitos y gases al quinto día: Cl, 96; Na, 152; K, 4,22; pH, 7,28; PO₂, 51; PCO₂, 36; HCO₃, 16,8.

LCR cisternal: Presión, 550 mm H₂O; glucosa, 74 mg/dL. Píll, 11,8%. TAC normal. EEG puntas en oposición de fase frontal izquierda y paroxismos en hemisferio derecho.

Durante la evolución permanece febril fluctúa entre 37,5 a 40,5°C. Los movimientos involuntarios son permanentes; es conducido a UCI, con tubo endotraqueal, presenta episodios de status epiléptico.

Falleció el día 12 de hospitalización.

Anatomía patológica: edema cerebral leve.

Muestras al INS: biopsia y suero negativos.

DISCUSIÓN

El caso expuesto tiene, según Levinson, 3 criterios mayores y 4 criterios menores y lo más importante el antecedente de ingesta de neurolepticos lo que nos lleva a concluir en dicho diagnóstico.

Debemos diferenciarlo de la catatonía letal; primero por el tiempo de aparición de síntomas y la excitación con conciencia autodestructiva y agresividad.

Otras afecciones^[1], como DCV, virosis, TEC, neoplasmas, y las infecciones, son diferenciados por el examen físico y los exámenes complementarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lazarus A. Neuroleptic malignant syndrome, detección and marizgement. Psych Annals 1985; 15:706-11.
2. Wong A. Síndrome Neuroleptico Maligno Tabaquera Poison Center, Sao Paulo Brazil 1995.
3. Crespo Facorro B. Síndrome neuroleptico maligno una revisión bibliográfica. Ac Luso-Esp Neurol Psiquiat 1995;23:273-8.
4. Sipos L, Cubero P, Cívorda síndrome near maligno Farmacológico NC 1989 3:84-94.
5. Susmavil AG. Síndrome Neuroleptico Maligno en: Aspectos Actuales en el tratamiento de la esquioksk cap. 23 Ed. Cristian L. Editores Medios 1995; 625-55.
6. Young C, Kaufmann B. Neuroleptic malign syndrome postoperative onset due to levodopa. WJ Clin Anesthesia 1995;7:652-6.
7. Velamouir VR, et al. Management of Suspected Neuroleptico malignat syndrome. Can J Psychiatry 1995;40: 545-50.
8. Gleason PP, Conigliaro RI. Neuroleptic malignant syndrome with rispensiona. Pharmacotherapy 1997; 17 617-21.
9. Keck P, Karoff SN. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia en of a controversi. J Neuropsychiat Clin Neurosc 1995 7:135-44.
10. Levinson JL. Neuroleptic malignant syndrome. Am J Psychiatry 1985; 142:1137.

EL TRONCO CEREBRAL COMO CONTROL DE LA MIRADA VERTICAL

DR. JUSTINIANO ZEA QUISPE

INTRODUCCION

Mientras estructuras pontinas principalmente, controlan aspectos horizontales de los movimientos oculares, el mesencéfalo está involucrado preferencialmente en el control de los movimientos verticales y torsionales. Las estructuras específicas del mesencéfalo que han sido esbozadas incluyen: el núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medial (irFLM), el núcleo intersticial de Cajal (NIC), el núcleo de la comisura posterior (nCP) y la comisura posterior (CP). Otras estructuras son el colículo superior (cs) y la formación reticular mesencefálica (FRM), la cual se sitúa adyacente al tercer núcleo y núcleo intersticial de Cajal¹.

Técnicas experimentales modernas han aclarado las conexiones anatómicas que sirven para la mirada vertical, poblaciones neuronales definidas con propiedades electrofisiológicas similares y cambios conductuales delineados, causados por inactivación de tales poblaciones².

En la presente revisión se tocará tales estudios anatómicos y conductuales, lo cual conllevará el desarrollo de un esquema hipotético para la mirada vertical.

ESQUEMA HIPOTETICO PARA LA MIRADA VERTICAL

El núcleo oculomotor y troclear contiene las motoneuronas oculares que controlan los movimientos oculares verticales (Figuras 1 y 2). Estas motoneuro-

nas oculares inervan a los músculos recto superior e inferior y músculos oblicuo superior e inferior. Si bien la presente revisión concierne a desórdenes de mirada vertical, son acompañantes frecuentes los desórdenes de mirada torsional asociada y a veces indica la clave para el diagnóstico.

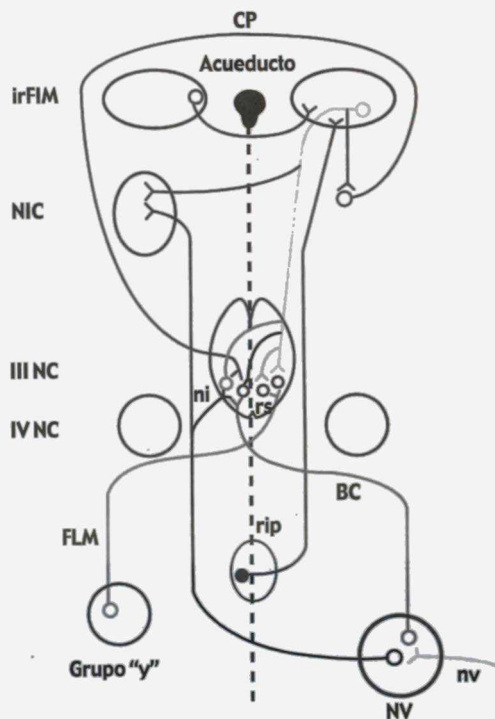


Figura 1. Mirada hacia arriba

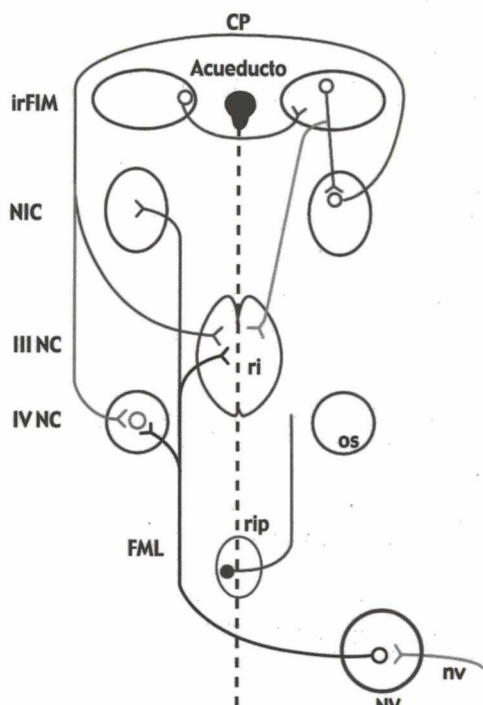


Figura 2. Mirada hacia abajo

EL NÚCLEO INTERSTICIAL ROSTRAL DEL FASCÍCULO LONGITUDINAL MEDIAL (IRFLM)

El irFLM es considerado como la estructura premotora inmediata para la generación de sacádicos verticales y torsionales. Es una estructura en forma de "ala" la cual se sitúa dorsomedial al polo posterior del núcleo rojo (nr). Una marca útil es la arteria talamosubtalámica, la cual recorre dorsomedialmente al irFLM³. La arteria talamosubtalámica nace entre la bifurcación de la arteria basilar y el origen de la arteria comunicante posterior. A veces un único vaso sanguíneo irriga ambos irFLM⁴. Caudally irFLM está separado del iC por el tracto retroflexus. En humanos, el irFLM se sitúa 1 a 2 mm de la línea media y tiene un diámetro mediolateral de 6 mm y un diámetro ventrodorsal de 2 a 3 mm. En el pasado, esta estructura fue llamada el núcleo del campo de Forel. En secciones de tinción Nissl clásico de mesencéfalo humano, la diferenciación del irFLM del iC adyacente, es dificultoso, pero utilizando inmunotinción de parvalbúmina⁵, es posible diferenciar neuronas del irFLM como

células elongadas de tamaño mediano. Las células en el iC adyacente son también parvalbúmina positivo, pero son redondas y densamente apiñados. El irFLM recibe aferencias mayores de la formación reticular pontina paramediana (FRPP), particularmente de las neuronas omnipausa, cs, nCP, núcleo fastigial y el irFLM contralateral³. El irFLM se proyecta directamente sobre las motoneuronas en el núcleo del tercero y cuarto.

Cada irFLM contiene ambas neuronas excitatorias e inhibitorias que descargan durante los sacádicos verticales y fases rápidas torsionales de nistagmus^{6,9}. Las neuronas en el irFLM se descargan para ya sea movimientos oculares hacia arriba o hacia abajo, pero solamente en una dirección para fases rápidas torsionales. Así por ejemplo, el irFLM derecho se descarga para fases rápidas que son dirigidas en sentido del reloj con respecto al sujeto, así el polo superior de cada ojo rota hacia el hombro derecho del paciente^{6,9}.

Del mismo modo, cada irFLM se proyecta simultáneamente a motoneuronas que mueven cada ojo en la misma dirección. Por ejemplo, un tipo de neurona de descarga envía axones a las motoneuronas innervando el músculo recto inferior de un ojo y el músculo oblicuo superior del otro. Estos deben ser considerados como un par de músculos unidos¹⁰. Debido a que la misma neurona y los mismos transmisores son responsables para activar ambos sets de motoneuronas^{5,10}, esto puede explicar por que los sacádicos verticales son más conjugados que los sacádicos horizontales, la cual depende del FLM para coordinar la actividad de los músculos recto medial y lateral¹¹. Un segundo hallazgo importante es que las proyecciones de neuronas de descarga en el irFLM hacia las motoneuronas que innervan los músculos elevadores (recto superior y oblicuo inferior) parece ser bilateral, con axones colaterales probablemente cruzan dentro del complejo nuclear oculomotor y aparentemente no vía CP, como han sido deducido previamente de estudios clinicopatológicos^{6,10}. Sin embargo, las proyecciones hacia las motoneuronas que innervan los músculos depresores (recto inferior y oblicuo superior), parecen ser ipsilateral^{7,10}. Esto predispone a que lesiones parciales del irFLM causen predominantemente parálisis sacádica hacia abajo. El irFLM también se proyecta hacia el iC, la cual es importante para la mirada vertical sostenida y hacia los grupos celulares del tracto paramediano, la cual releva todas las señales oculomotoras hacia el cerebelo¹².

Se ha realizado inactivación o lesión selectiva de neuronas del irFLM con inyecciones de agonista GABA muscimol y kainato¹³. Con inyecciones unilaterales, se produce un defecto moderado de sacádicos hacia abajo; este hallazgo es consistente por la bilateralidad de las proyecciones del irFLM hacia el elevador, pero no al depresor. Más importante, hay pérdida de fases rápidas ipsitorcionales específicas; por ejemplo, la inyección del irFLM derecho elimina las fases rápidas con el polo superior de cada ojo rotando hacia el hombro derecho del paciente¹⁴. Lesiones de los irFLM bilateral elimina todos los sacádicos verticales y torsionales y fases rápidas. Otros tipos de movimientos son preservados.

También, la formación reticular mesencefálica (FRM), la cual tiene conexiones con el colículo superior, núcleo de la comisura posterior, FRPP, núcleo fastigial y campos oculares corticales, parecen jugar un importante papel en la generación de sacádicos verticales^{15,16}.

NUCLEO INTERSTICIAL DE CAJAL

Mantener el ojo lejos de la posición central requiere de una contracción sostenida de los músculos extraoculares. Sin tal contracción sostenida, las fuerzas elásticas del tejido orbitario jalarían de regreso hacia la posición central. Las señales neurales de neuronas de descargas sacádicas, aferencias vestibulares y neuronas que median el seguimiento visual son todos encodificados en términos de la velocidad del movimiento¹⁷. Para los movimientos horizontales, la región del núcleo vestibular medial y el núcleo prepositus hipoglossi, a lo largo con sus proyecciones cerebelosas, juegan un papel importante. Para los movimientos oculares verticales, un contributorio mayor es el núcleo intersticial de Cajal (NIC)¹⁸.

El NIC se sitúa adyacente y caudal al irFLM (Figura 3) cerca de la región rostral del núcleo de Edinger Westphal y es separado del núcleo oculomotor por el

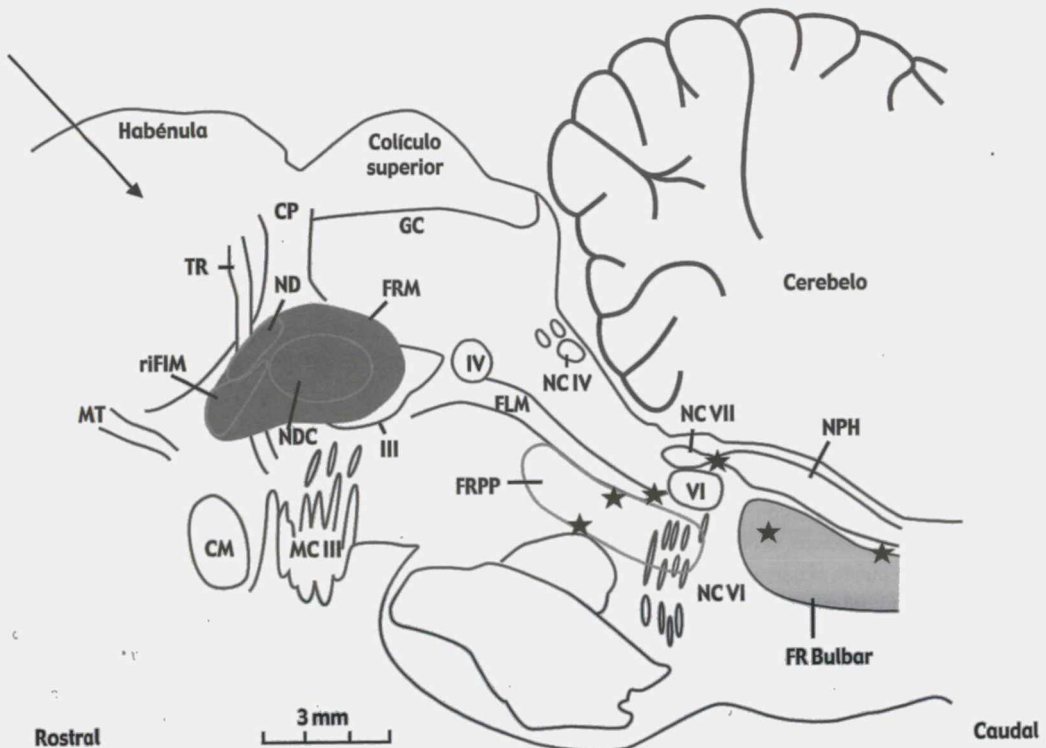


Figura 3. Corte sagital. Tronco cerebral de mono.



FLM. Mediante inmunotinción usando parvalbúmina, las neuronas del NIC son redondas y densamente apiñadas⁵. El NIC contiene al menos dos poblaciones distintas de neuronas¹⁹; uno contribuye a la integración neural para la mirada vertical, mientras que la otra está involucrada en la coordinación oculocefálica en la rotación. El NIC recibe aferencias de las neuronas de descarga sacádica del irFLM, el núcleo vestibular y el grupo "y" la cual contribuye con la mirada de seguimiento vertical. Es a través de la CP la principal proyección del NIC hacia las motoneuronas oculares en el núcleo oculomotor y troclear, así como también el NIC contralateral²⁰.

La estimulación de un NIC en un humano causó nistagmus torsional con fases rápidas que baten contralateralmente y una reacción de inclinación ocular ipsilateral²¹.

La inactivación con muscimol en forma uni o bilateral del NIC, difieren en sus efectos. La inactivación unilateral produce una reacción de inclinación ocular contralateral, la cual consiste de una inclinación cefálica contralateral asociada con desviación oblicua (hipertropía ipsilateral), intorsión del ojo ipsilateral y extorsión del ojo contralateral²². Además de que se produce nistagmus torsional-vertical, el componente torsional es más amplio en el ojo del lado de la inactivación, con fases rápidas dirigidas hacia el lado de la lesión²³. Es incierto por el momento, si una lesión unilateral puede conllevar a un seesaw nistagmus^{23,24}.

Las lesiones de los NIC bilateral limita el rango vertical de todas las clases de movimientos oculares conjugados, aunque los sacádicos no llegan a ser lentos. Además pueden ocurrir nistagmus que baten hacia arriba (upbeat). Estos hallazgos experimentales hacen posible la diferenciación de lesiones sobre el NIC del irFLM. Las lesiones del NIC limita el rango de los sacádicos verticales, pero la velocidad no llega a ser lenta como es vista en lesiones del irFLM²⁵. Además, con lesiones mesencefálicas unilaterales que causan nistagmus torsionales con fases rápidas hacia el lado de la lesión, pueden ocurrir si el irFLM adyacente está intacto; si el irFLM está también comprometido, se puede observar ya sea fases no rápidas o fases rápidas contralesionales.

LA COMISURA POSTERIOR

La CP, la cual marca la transición del mesencéfalo al diencéfalo, contiene axones que son importantes en el control de la mirada vertical. Consiste de una serie

de fibras que cruzan entremezclados con células esparcidas que constituyen los núcleos de la CP (NCP). Las fibras de la parte dorsal de la CP generalmente asciende hacia estructuras más dorsales y rostrales, mientras fibras de la región ventral predominantemente interconectan los NCP y abastecen la región del NIC²⁶. La CP contiene axones del NIC proyectándose hacia el complejo oculomotor y NIC contralateral y también lleva axones del NCP proyectándose hacia el NIC y irFLM contralateral²⁷, como también el grupo "M", la cual es importante para la coordinación de los movimientos palpebrales con la mirada vertical²⁸.

La inactivación farmacológica de la CP es similar a la provocada por inactivación del NIC. Así inyecciones de lidocaína causan alteración de la mirada vertical sostenida, resultando en nistagmus evocado por la mirada vertical y afectando las propiedades temporales del reflejo vestibuloocular vertical (RVO)²⁹. Las lesiones destructivas de la CP, sin embargo, causa déficit más extenso que restringe todos los tipos de movimientos oculares verticales, especialmente movimientos hacia arriba, sin embargo el RVO y el fenómeno de Bell puede ser parcialmente respetado³⁰.

FASCICULO LONGITUDINAL MEDIAL

El fascículo longitudinal medial (FLM) es una vía importante mediante la cual las señales para la mirada vertical alcanzan las motoneuronas oculares verticales y el NIC. Las células de origen de estos axones están localizados dentro del núcleo vestibular y encodifica señales para el RVO y seguimiento ocular. Así, los axones del FLM lleva del bulbo al mesencéfalo, señales neurales importantes para el movimiento ocular vestibular y de seguimiento vertical, y en menor escala para la mirada vertical sostenida³¹. El FLM es una ruta importante para estas proyecciones, pero el pedúnculo cerebeloso superior y otras vías también contribuyen.

Estos datos anatómicos y fisiológicos sugerirían que las lesiones del FLM (Oftalmoplejía internuclear; OIN), causarían anomalías de la mirada vertical además de la paresia de aducción ocular ipsilateral y nistagmus disociado. Es bien reconocido que la OIN unilateral causa desviación oblicua (*skew*), usualmente una hipertropía ipsilateral, la cual es un componente de un reflejo de inclinación ocular; debido a la interrupción de las proyecciones otolith-ocular hacia el NIC, núcleo oculomotor y troclear²².

Con OIN bilateral, tanto el RVO hacia arriba como hacia abajo son hipoactivos (ganancia reducida); el seguimiento vertical está moderadamente alterado, la mirada vertical sostenida está parcialmente afectada, nistagmus que bate hacia arriba (upbeat) en la mirada hacia arriba, es relativamente común³².

CONCLUSION

El esquema desarrollado en esta revisión, debe ser considerado como hipotético aún; ya que el control de la mirada vertical requiere de mayor evaluación y mayores estudios clínicos.

Del mismo modo la evaluación clínica no debe examinar solamente el rango de movimiento y alineamiento estático de los ojos, sino también las propiedades de cada clase funcional de movimiento ocular.

La razón para tal evaluación es que si bien ciertas lesiones pueden causar parálisis ya sea de movimientos oculares hacia arriba o hacia abajo o ambos; ocurre comúnmente defectos selectivos de motilidad ocular. Es también importante evaluar el RVO torsional, notando si las fases rápidas del nistagmus ocurren en ambas direcciones conforme se gira la cabeza del paciente (oreja hacia el hombro, de lado a lado). Para evaluar en forma efectiva el RVO, la cabeza del paciente debe ser rotado no solo verticalmente (inclinación hacia adelante y atrás), sino también en los planos de los canales semicirculares laberínticos verticales³³. Esto puede ser convenientemente desarrollado, girando en un primer momento la cabeza del paciente en forma horizontal (45 grados) hacia un lado y luego inclinándolo la cabeza hacia adelante y atrás.

Finalmente, la evaluación es incompleta sin evaluar la mirada horizontal y buscar anomalías de movimientos palpebrales y pupilares, de modo que desórdenes de movimientos oculares verticales no pueden ser vistos en forma aislada, sino más bien ser integrados dentro de un control global de mirada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Büttner U, Büttner JA, Rambold H, Helmchen C. The contribution of midbrain circuits in the control of gaze. *Ann NY Acad Sci* 2002; 956: 99-110.
2. Leigh RJ, Zee D. *The Neurology of Eye Movements*. 3rd edition. New York, NY Oxford University Press, 1999.
3. Büttner-Ennever JA, Büttner U. Neuroanatomy of the oculomotor system. The reticular formation. *Rev Oculomotor Res* 1988; 2:119-76.
4. Percheron G. The anatomy of the arterial supply of the human thalamus and its use for the interpretation of the thalamic vascular pathology. *J Neurol* 1973; 20:1-13.
5. Horn AKE, Büttner-Ennever JA. Premotor neurons for vertical eye movements in the rostral mesencephalon of monkey and human. Hystologic identification by parvalbumin immunostaining. *J Comp Neurol* 1998; 392:413-427.
6. Moschovakis AK, Scudder CA, Highstein M. Structure of the primate oculomotor burst generator I. Medium-lead burst neurons with upward on-directions. *J Neurophysiol* 1991; 65:203-217.
7. Moschovakis AK, Scudder CA, Highstein SM, Warren JD. Structure of the primate oculomotor burst generator. II. Medium-lead burst neurons with downward on-directions. *J Neurophysiol* 1991; 65:218-29.
8. Henn V, Straumann D, Hess BJM, Hepp K, Vilis T, Reisine H. Generation of vertical and torsional rapid eye movement in the rostral mesencephalon-experimental data and clinical implications. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991; 481 (suppl):191-3.
9. Vilis T, Hepp K, Schwarz U, Henn V. On the generation of vertical and torsional rapid eye movements in the monkey. *Exp Brain Res* 1989; 77:1-11.
10. Moschovakis AK, Scudder CA, Highstein M. A structural basis for Hering's Law: projections to extraocular motoneurons. *Science* 1990; 248:1118-19.
11. Collewijn H, Erkelens CJ, Steinman RM. Binocular co-ordination of human vertical saccadic eye movements. *J Physiol (Lond)* 1988; 404:183-97.
12. Büttner-Ennever JA, Horn AKE. Pathways from cell groups of the paramedian tracts to the floccular region. *Ann NY Acad Sci* 1996; 781:532-40.
13. Rambold H, Helmchen C, Büttner U. Unilateral muscimol inactivations of the interstitial nucleus of Cajal in the alert rhesus monkey do not elicit seesaw nystagmus. *Neurosci Lett* 1999; 272:75-8.
14. Rambold H, Helmchen C, Büttner U. Vestibular influence on the binocular control of vertical-torsional nystagmus after unilateral lesions of the interstitial nucleus of Cajal (iC) in the alert monkey. *Neuroreport* 2000; 11:779-84.
15. Halmagyi GM, et al. Jerk-waveform see-saw nystagmus due to unilateral meso-diencephalic lesion. *Brain* 1994; 117:789-803.
16. Bentley CR, et al. Fast eye movement initiation of ocular torsion in mesodiencephalic lesions. *Ann Neurol* 1998; 43:729-37.
17. Dieterich M, Brandt T. Ocular torsion and tilt of subjective visual vertical are sensitive brainstem signs. *Ann Neurol* 1993; 33:292-9.
18. Crawford JD, Cadera W, Vilis T. Generation of torsional and vertical eye position signals by the interstitial nucleus of Cajal. *Science* 1991; 252:1551-53.
19. Zuk A, Gwyn DG, Rutherford JG. Cytoarchitecture, neuronal morphology and some efferent connections of the interstitial nucleus of Cajal (INC) in the cat. *J Comp Neurol* 1982; 212:278-92.
20. Kokkoroyannis T, Scudder CA, Balaban CD, Highstein M, Moschovakis AK. Anatomy and Physiology of the primate interstitial nucleus of Cajal I. Efferent projections. *J Neurophysiol* 1996; 75:725-39.
21. Lueck CJ, Hamlyn P, Crawford TJ, et al. A case of ocular tilt reaction and torsional nystagmus due to direct stimulation of the midbrain in man. *Brain* 1991; 114:2069-79.



22. Brandt T, Dieterich M. Vestibular syndromes in the roll plane: Topographic diagnosis from brainstem to cortex. *Ann Neurol* 1994;36:337-47.
23. Rambold H, Helmchen C. Unilateral muscimol inactivations of the interstitial nucleus of Cajal in the alert rhesus monkey do not elicit seesaw nystagmus. *Neurosci Lett* 1999;272:75-8.
24. Halmagyi GM, Aw ST, Dehaene I, Curthoys IS, Todd MJ. Jerk waveform see-saw nystagmus due to unilateral mesodiencephalic lesion. *Brain* 1994;117:789-803.
25. Helmchen C, Fuhry L, Rambold H, Büttner U. The effects of mesencephalic lesions on 3-D eye movements. In: Fetter M, Haslwanter T, Misslich H, Tweed D, eds. *Three-dimensional kinematics of eye, head, and limb movements*. Amsterdam, the Netherlands: Harwood Academic Publishers, 1997:237-42.
26. Büttner-Ennever JA, Büttner U. The reticular formation. In: Büttner-Ennever JA, ed. *Neuroanatomy of the oculomotor system*. Amsterdam: Elsevier, 1988:119-76.
27. Moschovakis AK, Scudder CA, Highstein M. The microscopic anatomy and physiology of the mammalian saccadic system. *Prog Neurobiol* 1996;50:133-254.
28. Horn AKE, Büttner-Ennever JA. Premotor control of the upper eyelid: afferent projections to the M-group in macaque monkey. *Soc Neurosci Abstr* 1998;24:1889.
29. Partsalis AM, Highstein SM, Moschovakis AK. Lesions of the posterior commissure disabled the vertical neural integrator of the primate oculomotor system. *J Neurophysiol* 1994;71:2582-85.
30. Pasik P, Pasik T, Bender MR. The pretectal syndrome in monkeys. Disturbances of gaze and body posture. *Brain* 1969;92:521-34.
31. Tomlinson RD, Robinson DA. Signals in vestibular nucleus mediating vertical eye movement in the monkey. *J Neurophysiol* 1984;51:1121-36.
32. Ranalli PJ, Sharpe JA. Vertical vestibulo-ocular reflex, smooth pursuit and eye-head tracking dysfunction in internuclear ophthalmoplegia. *Brain* 1988;111:1299-317.
33. Cremer PD, Halmagyi GM, Aw ST, et al. Semicircular canal plane head impulses detect absent function of individual semicircular canals. *Brain* 1998;121:699-716.

