



IECN

INSTITUTO ESPECIALIZADO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS

Tópicos Selectos en
Neurociencias
2005



XI SEMANA DEL RESIDENTE 2005

Tópicos Selectos en Neurociencias

2005

XI Semana del Médico Residente

EDITORES:

GONZALES-QUISPE, ISIDRO

GUTIERREZ-ESPINOLA, CRISTIAN

IPANAQUE-CHIROQUE, GENARO

VARGAS-BELLINA, VÍCTOR

PRESENTACIÓN

Es una gran satisfacción realizar la presentación de una edición más del libro de publicación anual elaborada por los residentes del Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas, creo que es un gran esfuerzo que despliegan los participantes por que los momentos actuales son difíciles para publicar, que merece ser reconocido. La revisión de los artículos publicados me ha hecho recordar los años de mi formación como residente y veo que se ha presentado un gran cambio en la importancia que se otorga a los contenidos temáticos tal como la biología molecular, genética, bioquímica y su relación con el sistema nervioso sea en campo clínico como en el quirúrgico. Pienso que se ha tenido mucho cuidado en la selección de los temas para revisión, que son de actualidad y que incitan a la investigación. Espero que nos ayude a sentar las bases para que en los próximos números se puedan publicar alternadamente los trabajos de investigación que los residentes realizan en nuestro Instituto y demostrar que es parte de nuestra actividad.

Es en este contexto, es necesario destacar el rol relevante que tienen los médicos de la especialidad para iniciar y dar sostenibilidad a los avances dentro la carrera profesional y un trabajo de esta naturaleza requiere de mucha investigación tanto en el ámbito universitario académico como dentro del trabajo asistencial, con el objeto de alcanzar resultados que tienen como fin mejorar la calidad de vida de nuestra población.

Me complace de manera particular, a nombre del Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas agradecerles por el valioso aporte que deja las puertas para aquellos que buscan nuevas investigaciones en el campo de las neurociencias.

Jorge Enrique Medina Rubio
Director General

PRÓLOGO

Como parte de la tradición del Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas fundado por el Dr. Julio Oscar Trelles Montes. Cada año los Residentes de Neurología y Neurocirugía, publican sus trabajos expuestos dentro de la "Semana del Residente", en un libro, siendo esta vez la cuarta edición.

Observando desde hace más de 20 años, con mucha satisfacción, no solo por ser ex-residente de Neurología por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y de "Santo Toribio de Mogrovejo", si no por el gusto que tengo en esta oportunidad de dirigirme a una nueva generación de médicos jóvenes especialistas, que cada vez su actividad académica y asistencial es más completa, resaltando la participación de la mujer en el campo Neurológico y que a futuro espero que se extienda al Neuroquirúrgico. Logro gracias a la participación activa de las Universidades Nacionales: Mayor de San Marcos y Federico Villarreal, de Lima. Además de la Universidad de Chiclayo Pedro Ruiz Gallo, San Agustín de Arequipa y Universidad Nacional de Piura.

Me dirijo al médico ex residente que con ahínco en el estudio y perseverancia en su trabajo diario, ha logrado culminar su residentado en esta Institución que lo acogió por tres años y que trató no solamente de transmitirle conocimientos sino también contribuir en su formación humanística. Realmente espero, que se conviertan en "Embajadores" de nuestra alma mater no solo desde el aspecto científico sino cultural y social.

En esta etapa que me ha tocado vivir con los nuevos especialistas, me ha permitido tener mayor acercamiento y sobre todo apreciar diversas cualidades que muchas veces pasan desapercibidas por el que hacer diario.

En este año las revisiones bibliográficas que se presentan no solo tratan de aspectos fisiopatológicos de diversas enfermedades neurológicas sino también incluyen temas de psiconeuroinmunología y biología molecular. Es cierto, que cada vez mejoran sus trabajos, pero considero que se debe incentivar la investigación dentro de nuestro instituto ya que es la misión principal que nos rige, contando con una muy buena casuística en el campo neurológico y neuroquirúrgico.

Es por este motivo que se ha creado en este año, como una forma de promover la investigación dentro de los médicos jóvenes, el Premio "Julio Oscar Trelles Montes" al mejor trabajo de investigación en el Campo Neurológico y el Premio "Juan Franco Ponce" al mejor trabajo de investigación en el Campo Neuroquirúrgico.

Quiero recordarles que la creatividad es básica en cualquier profesión, ya que permite un mejor análisis para la toma de decisiones, la búsqueda de alternativas y oportunidades, mayor capacidad para redefinir y solucionar problemas. En general desarrollar ideas novedosas que se transformen en cambios reales. Es decir que tenemos que abarcar todas las actividades dirigidas a ayudar a nuestra institución, especialidad y sociedad para que adopte exitosamente nuevas actitudes, nuevas tecnologías y nuevas formas de actuar.

Les deseo los mejores éxitos en su vida profesional y personal.

Dra. Rosa Maria Velasco Valderas

AUTORES

- DRA. JAQUELINE CORTEZ-ESCALANTE
Médico Residente de Neurología
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS-ESSALUD
- DR. VÍCTOR VARGAS BELLINA
Médico Residente de Neurología IECN
- DR. ALFREDO CJUNO PINTO
Médico Residente de Neurología IECN
- DR. MAX EDWIN MOLINA-JARA
Médico Residente Neurología
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA
- DR. MARCELO ESPINOZA RETUERTO
Médico Residente de Neurología
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN
- DR. JUAN ELÍAS LIRA-MAMANI
Médico Residente de Neurocirugía IECN
- DR. LUIS ALBERTO ANTONIO-TOLEDO
Médico Residente de Neurocirugía IECN
- DR. ISIDRO GONZALES-QUISPE
Médico Residente de Neurología IECN
- DR. CRISTIAM GUTIÉRREZ-ESPÍNOLA
Médico Residente de Neurología IECN
- DR. NÉSTOR RÍOS-VIGIL
Médico Residente Neurología IECN
- DR. WILLY REWALZ ZAPATA-LUYO
Médico Residente de Neurocirugía IECN
- DR. LUIS SAVEDRA
Médico Residente de Neurocirugía IECN
- GENARO IPANAQUE-CHIROQUE
Médico Residente de Neurocirugía IECN

CONTENIDO

Epilepsia e Inmunología

1. Aspectos Moleculares en la Fisiopatología de la Epileptogénesis
DRA. JAQUELINE CORTEZ-ESCALANTE 9
2. Alteraciones Inmunológicas en Epilepsia
DR. VÍCTOR VARGAS BELLINA 17

Neurovasculares y Metabólicas

3. Angiopatía amiloide y enfermedad cerebrovascular
DR. ALFREDO CUNO PINTO 23
4. Angéitis Primaria del Sistema Nervioso Central: Clínica y Diagnóstico
DR. MAX EDWIN MOLINA-JARA 27
5. Patogénesis de la Neuropatía Diabética
DR. MARCELO ESPINOZA RETUERTO 31

Neurooncología

6. Genética molecular de los astrocitomas
DR. JUAN ELÍAS LIRA-MAMANI 37
7. Biología Molecular de la Metástasis en el sistema nervioso central
DR. LUIS ALBERTO ANTONIO-TOLEDO 47

Neurobiología

8. Cognición y Cerebelo
DR. ISIDRO GONZALES-QUISPE 53
9. Ganglios basales y trastornos del movimiento: un nuevo modelo
DR. CRISTIAN GUTIÉRREZ-ESPÍNOLA 57
10. Psiconeuroinmunología y proteopatías
DR. NÉSTOR RÍOS-VIGIL 67
11. Plasticidad cerebral
DR. WILLY REWALZ ZAPATA-LUYO 73

Miscelánea

12. Síndrome del cerebro perdedor de sal
DR. LUIS SAAVEDRA 85
13. Desnutrición y Sistema Nervioso: Implicancias en su Desarrollo
DR. GENARO IPANAQUE-CHIROQUE 91

AGRADECIMIENTO

Al Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas en la persona del Dr. Jorge Medina Rubio y la Dra. Rosa Velasco Valderas por su invalorable apoyo en la realización de la XI Semana del Médico Residente. A las Empresas Farmacéuticas y de Diagnóstico por Neuroimágenes por haber depositado su confianza en nosotros para la edición de este libro.

ASPECTOS MOLECULARES EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA EPILEPTOGENESIS

DRA. JAQUELINE CORTEZ-ESCALANTE

MÉDICO RESIDENTE DE NEUROLOGÍA HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS-ESSALUD

INTRODUCCIÓN

La epileptogénesis es el proceso por el que una estructura nerviosa normal se vuelve hiperexcitable hasta el punto de producir espontáneamente crisis epilépticas. El sustrato de la epileptogénesis puede ser genético y adquirido. Las epilepsias primarias o idiopáticas, tanto generalizadas como localizadas, parecen tener un sustrato genético monogénico o poligénico. Algunas epilepsias pueden ser también secundarias a alteraciones genéticas que provocan displasias o alteraciones metabólicas neuronales. Las anomalías genéticas pueden contribuir también al desarrollo de epilepsia adquirida. El estudio de los neurotransmisores enfatizó el papel del desequilibrio entre el sistema inhibitor gabaérgico y el sistema excitador glutamatérgico tanto en la génesis como en la propagación de las crisis, dando lugar al desarrollo de fármacos gabaérgicos y antiglutamatérgicos. La identificación de mutaciones en los canales iónicos y en los receptores de neurotransmisores como causa o sustrato de las epilepsias está influyendo en la clasificación de las epilepsias, cambiando el criterio de epilepsias generalizadas y localizadas, idiopáticas y secundarias, al criterio de epilepsias genéticas y adquiridas.

EPILEPSIAS GENÉTICAS

CANALOPATÍAS EN HUMANOS

La mayor parte de las anomalías genéticas de las epilepsias idiopáticas son canalopatías que afectan a genes relacionados con la estructura y función de canales iónicos voltaje dependientes o asociados a receptores de neurotransmisores.

Tabla 1. Canales voltaje dependientes

Ion	Canal	Nº de genes	Características
• Potasio	Kv	24	Rectificadores lentos: se inactivan muy lentamente; repolarización e hiperpolarización rápida de la neurona se inactivan tras varios potenciales. Corrientes A: se inactivan antes; repolarización de la neurona
	Eag	8	los Herg cardiacos se inactivan rápidamente
	KCNO	4	Corriente M que limita los potenciales repetidos: potencial de reposo
	Kca Sk	4	De baja conductancia. Dependientes de calcio. Hiperpolarización lenta de la neurona. Evita la repetición de potenciales
	Kca Bk	3	De alta conductancia. Dependiente de calcio y voltaje. Repolarización e hiperpolarización rápida de la neurona.
	Kir	15	Rectificador de corriente de entrada; dejan entrar el potasio cuando el potencial es muy bajo y se inactivan si es alto.
			Hiperpolarización lenta y potencial de reposo. Activado por proteína G y regulado por ATP
	ZP	7	Voltaje independiente. Potencial de reposo
	TTX sensible	6	Neuronas guía potencial de acción
	TTX residentes	4	Algunas neuronas sensoriales
• Calcio	S.C.D.F.	4	Tipo de activado a alto voltaje
	A.B.E.	3	Tipo NPQR. Activados a alto voltaje. Liberación de neurotransmisores
• Catión	GHL	3	Tipo T activados a bajo voltaje. Ausencias
	marcapasos	4	Algunas neuronas
	CNG	5	Dependientes de nucleótidos cíclicos
	HCN	¿?	Dependientes de nucleótidos cíclicos e hiperpolarización. Actividad marcapasos de neuronas
	Trp	9	Entrada de calcio: receptor capsalcina

Las epilepsias producidas por canalopatías son la epilepsia benigna neonatal (canal de potasio voltaje dependiente), la epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (canal de sodio voltaje dependiente) y la epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante (canal de sodio del receptor nicotínico).

EPILEPSIAS ADQUIRIDAS

EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL EN HUMANOS

En el tejido epiléptico del hipocampo de pacientes con epilepsia temporal extirpado quirúrgicamente se ha demostrado pérdida de interneuronas gabaérgicas en el hilo 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.

Se observa una disminución del tono gabaérgico y un aumento del tono glutamatergico. En estudios con tomografía de emisión de protones (PET) y autorradiografía se observa una disminución de la fijación a receptores gabaérgicos que puede reflejar una pérdida de interneuronas gabaérgicas, que puede deberse a un exceso de liberación de Gaba la cual provoque desensibilización o, más probablemente, a un aumento de subunidades del receptor Gaba A con poca afinidad por las benzodiazepinas. Mediante espectroscopia de resonancia magnética (MRS) se ha observado que los pacientes con menos Gaba responden mejor a la vigabatrina.

Así mismo, mediante autorradiografía se ha visto un aumento de receptores NMDA en piezas quirúrgicas de hipocampo en pacientes con esclerosis mesial.

Las crisis inducen gliosis y aumento de la actividad ATPasa en la glía, pero puede haber una deficiencia en la actividad ATPasa en el foco que, unida al aumento de uniones intercelulares, favorece la propagación de las crisis.

OTRAS EPILEPSIAS ADQUIRIDAS EN HUMANOS

En la epilepsia secundaria a lesiones localizadas (tumores, displasias corticales, malformaciones vasculares, cicatrices, infecciones) es probable que las crisis se originen por un estado de hiperexcitabilidad que no requiere una reorganización estructural. En las epilepsias parciales criptogénicas es posible que las alteraciones estructurales sean tan pequeñas o difusas que no lleguen a objetivarse. En la epilepsia postraumática, que puede tardar en aparecer meses o años tras la agresión, se ha observado esclerosis hipocampal, ramificación de las fibras musgosas y dispersión de las células granulares que pueden ser responsables de la aparición de la epilepsia.

SINCRONIZACIÓN Y PROPAGACIÓN DE LAS DESCARGAS

Las epilepsias se caracterizan por la capacidad de ciertas neuronas de producir cambios paroxísticos de despolarización (PDS). Estos se inician con una despolarización de la neurona que responde con una salva de potenciales de acción de alta frecuencia, acompañados de una despolarización mantenida, y suelen ir seguidos de una hiperpolarización de la neurona que finalmente vuelve a su potencial de reposo. El inicio de la descarga se atribuye a la activación de canales de sodio asociados a receptores glutamatergicos noNMDA (AMPA o KA), que permite una rápida entrada de sodio que despolariza la membrana. La despolarización mantenida y la descarga de frecuencia rápida se atribuyen a la estimulación de receptores glutamatergicos NMDA que provocan una lenta entrada de calcio, así como a corrientes de calcio voltaje dependientes.

En algunos casos, pueden deberse a anomalías en los receptores AMPA y KA que permitan la entrada de calcio. La hiperpolarización que sigue a esta despolarización sostenida tiene un componente rápido por activación de canales de cloro asociados al receptor GabaA y un componente lento que se debe a activación de canales de potasio voltaje dependientes y asociados a receptores GabaB que, en condiciones normales, limita la extensión de la descarga.

CRISIS PARCIALES

En las crisis parciales, los cambios paroxísticos de despolarización (PDS) se inician en el foco de la corteza o del hipocampo, por un predominio del tono excitador. Esta hiperexcitabilidad puede deberse a que la lesión reduzca el número de neuronas o terminaciones inhibitoras más que el de excitadoras o a que, sin alterar el número de neuronas inhibitoras, aumente el de excitadoras. Además, puede haber cambios funcionales que aumenten la sensibilidad de los receptores excitadores NMDA y reduzcan la de los receptores inhibitoras Gaba A. Otras consecuencias de la lesión son el establecimiento de uniones intercelulares entre astrocitos e incluso entre neuronas. El aumento en la frecuencia de descarga de las neuronas del foco unido a alteraciones funcionales de la glía provoca alteraciones electrolíticas como disminución del calcio extra-

Tabla 2. Epilepsias en humanos en las que se sabe o se sospecha a canalopatías

Epilepsia	Locus	Gen	Canal	Receptor
• Generalizadas monogénicas				
- Benigna neonatal (EBN1)	20q13.3	KCNQ2	K	VD
- Benigna neonatal (EBN2)	8q24	KCNQ3	K	VD
• Generalizadas poligénicas				
- Generalizada idiopática (EGI)	6p21	¿GABA-BR1 ayb?	K	GABAB
	8q24	¿KCNQ3?	K	VD
- Mioclonia juvenil (EJM2)	15q14	¿CHRNA7?	Na	Nicotínico
- Ausencia juvenil (CAE)	21q22	¿GRIK1?	Na	KA
- Ausencia juvenil	?	GABRG2	Cl	GABAA
- Con convulsiones febriles (CAE2)				
- Generalizada	19q13.2	SCN1B	Na	VD
- Con convulsiones febriles plus (GEFS+)	¿15q31.1-q33.1	¿GABRG2?	Cl	GABAA
• Parciales monogénicas				
- Nocturna del lóbulo frontal (ENFLI)	20q13.2	CHRNA4	Na	Nicotínico
	15q24	¿CHRNA3?	Na	Nicotínico
• Parciales poligénicas				
- Centro centrot temporal benigna (ECT)	15q14	¿CHRNA7?	Na	Nicotínico
- Síndrome de Angelman (AS)	15q11	¿GABRB3?	Cl	GABAA
- Ataxia episódica con mioquimia (EAI)	12p13	KCNA1	K	VD
- Síndrome de QT largo (LQTS1)	11p15.5	KCNQ1	K	VD

celular y aumento del potasio extracelular que aumentan aún más la hiperexcitabilidad del foco haciendo que la aferencia de estímulos normales provoque PDS. La actividad ictal requiere la propagación de la descarga a otras estructuras como el tálamo y, en el caso de las crisis motoras, al tronco de encéfalo.

Tabla 3. Déficit gabaérgico como sustrato de la epilepsia.

• En animales
- Epilepsias focales: Pérdida selectiva de terminaciones e interneuronas gabaérgicas
- Kindling amigdalár: menor nivel basal de Gaba, menor sensibilidad del receptor Gaba, por cambios por la expresión de subunidades y de la fosforilación
- Rata con ausencias genéticas (GAERS): disminución de subunidades B2 y B3 y menor unión del tunitracépan
- Raton lethargic: mayor densidad de receptores GabaB
• En humanos
- Pacientes con epilepsia temporal
- Disminuye la GAD y las interneuronas en candelabro
- Resonancia nuclear magnética: disminuye el Gaba occipital en los descontrolados y aumenta en los controlados
- Microdialisis: menos Gaba basal: tras la convulsión aumenta menos el Gaba en el hipocampo ipsilateral
- PET menor fijación receptores benzodiazepínicos
- Autorradiografía: disminución de receptores gabaérgicos y benzodiazepínicos bajas concentraciones de Gaba en LCR
- Posibles alteraciones genéticas
- En el receptor GabaA: epilepsia ausencia juvenil con convulsiones febriles (CAE2) epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (GEFS+), y síndrome de Angelman
- El receptor Gaba: Epilepsia generalizada idiopática (EGI)

Tabla 4. Exceso glutamérgico como sustrato de la epilepsia

• En humanos
- Pacientes con epilepsia temporal
- Sinaptogénesis anómala e hiperexcitabilidad en el hipocampo de pacientes con epilepsia temporal resistente
- Disminución de receptores MNDa en CA1 y CA3 del hipocampo
- Mayor concentración de glutámico en el microdializado del foco antes y durante la convulsión
- El glutámico aumenta más en el hipocampo ipsilateral disminución de la concentración glutámico en cortes del foco por aumento de la liberación
- LCR: Aumento de glutámico en pacientes con epilepsia
- Plasma: aumento de glutámico en las epilepsias con 3 Hz Aumento en pacientes con déficit de glutamil deshidrogenasa. Aumento en pacientes con convulsiones tónicoclónicas generalizadas y parciales
- Encefalitis de Rasmussen: parece deberse a anticuerpos contra la subunidad GluR3 del receptor AMPA.

AUSENCIAS

En las ausencias no existe un foco como tal, por lo que no puede establecerse el origen exacto de las crisis. Igual que en las crisis parciales están implicados la corteza y el tálamo pero no el hipocampo. El elemento clave parece ser las neuronas excitadoras tálamo corticales y las interneuronas talámicas reticulares que tienen la característica de tener canales T de calcio que se desactivan cuando la neurona está hiperpolarizada. Si una vez desactivados se produce un estímulo que despolarice la neurona se activan estos canales T dejando entrar calcio y despolarizando de forma sostenida la neurona, lo que provoca una descarga paroxística.

Las neuronas talamocorticales pueden hipsincronizarse por la activación de las neuronas inhibitoras reticulares que activan receptores Gaba B, hiperpolarizando la membrana y desactivando los canales T. El estímulo que inicia la despolarización de las neuronas tálamo corticales puede ser cortical o talámico.

En la corteza, un estado de hiperexcitabilidad puede activar el tálamo mediante axones corticotalámicos. En el tálamo, la hiperpolarización de las neuronas talamocorticales activa canales de sodio que despolarizan lentamente la membrana produciendo una actividad marcapasos; cuando la hiperpolarización es excesiva se desactivan los canales T provocando una descarga paroxística sincronizada sobre la corteza.

CONVULSIONES TONICOCLÓNICAS GENERALIZADAS

Pueden producirse por el estímulo fisiológico de estructuras normales cuando existe un 'fondo' epiléptico que produce un exceso de la amplificación glutamatérgica o un fracaso del control inhibitorio gabaérgico. El estímulo puede iniciarse en la corteza o en el tronco de encéfalo, pero parece haber una importante implicación del tálamo. Es posible que el factor subyacente sea una disminución del tono inhibitorio o un aumento del tono excitador que facilita la sincronización de la descarga y que de forma espontánea, o por el influjo de estímulos fisiológicos, se inicie una descarga sincronizada en la corteza que propague al tálamo que, por culpa del mismo sustrato, la amplifique exageradamente hasta que propaga al tronco de encéfalo donde provoca la convulsión generalizada. La sustancia negra, puede facilitar la generalización de las descargas paroxísticas de cualquier origen inhibiendo la vía inhibitoria que parte del colículo superior y provocando excitación por desinhibición. Las aferencias gabaérgicas que llegan a la sustancia negra inhiben esta influencia activadora. Esto explica que la inhibición de la sustancia negra impida esa generalización de las descargas.

CANALES IÓNICOS VOLTAJEDEPENDIENTES

CANALES DE POTASIO VOLTAJEDEPENDIENTES

Participan en la repolarización e hiperpolarización de la membrana que sigue a un PDS, evitando la repetición de potenciales de acción; sus alteraciones disminuyen la repolarización aumentando la hiperexcitabilidad. Se han descrito más de 20 canales de potasio. Los canales de potasio KCNQ2 y 3 forman heterómeros que se expresan en hipocampo, neocórtex y tálamo. Actúan sinérgicamente para formar corrientes M que impiden las descargas paroxísticas. Pero estas corrientes pueden ser suprimidas por diversos neurotransmisores que actúan sobre receptores acoplados a proteínas G como el receptor M1 de la acetilcolina, lo que explica la acción convulsionante de los colinérgicos. En la epilepsia temporal se han descrito alteraciones de las corrientes de potasio que son distintas según haya o no esclerosis del cuerno de Ammon. Las mutaciones en KCNQ2 producen la epilepsia benigna neonatal tipo I (EBN1) que se atri-

buye a que el canal de potasio mutante no se activa con la despolarización impidiendo la repolarización. Las mutaciones en KCNQ3 producen la epilepsia benigna neonatal tipo 2 (EBN2). También se ha sugerido que una mutación de este gen puede ser el sustrato de epilepsias idiopáticas con ausencias y convulsiones tonicoclónicas generalizadas. Las mutaciones en el gen KCNQ1 producen un canal de potasio inoperante que da lugar al síndrome del QT largo (LQTS1) con arritmias ventriculares, síncope y muerte súbita y, en algunas familias, epilepsia.

CANALES DE SODIO VOLTAJEDEPENDIENTES

El canal de sodio produce potenciales de acción en respuesta a la despolarización parcial de la membrana. Las alteraciones de su inactivación mantendrían despolarizada la membrana facilitando las descargas paroxísticas. Este canal es el lugar de acción de la mayor parte de los antiepilépticos clásicos y nuevos que, al bloquearlo, estabilizan la membrana inhibiendo la propagación de la descarga. Está formado por una subunidad α , una $\beta 1$ y una $\beta 2$. La α tiene cuatro dominios que conforman el poro de sodio. La actividad del canal es regulada por fosforilación de proteínas y por proteínas G. Las subunidades $\beta 1$ y $\beta 2$ parecen tener un papel modulador. La carbamacepina y fenitoína se fijan al canal cuando la neurona está despolarizada, lo que produce un bloqueo voltaje dependiente (es decir, que su acción es tanto mayor cuanto más despolarizada está la neurona) y uso dependiente (es decir, que es tanto más eficaz cuantas más veces descargue). Esto produce un bloqueo selectivo que afecta más a las descargas paroxísticas que a la transmisión normal. La fijación de la carbamacepina y fenitoína al canal de sodio se produce a concentraciones terapéuticas en el mismo lugar que la tetrodotoxina. El valproato bloquea las descargas de frecuencia rápida a concentraciones terapéuticas pero no parece fijarse al mismo lugar que la carbamacepina y fenitoína. El fenobarbital, primidona y clonacepam actúan sobre el mismo sitio que la fenitoína, pero a concentraciones más altas compatibles con las que se pueden alcanzar en el tratamiento del estado epiléptico. Entre los nuevos antiepilépticos es probable que la acción de la lidocaína, lamotrigina y oxcarbacepina se deba principalmente a este mecanismo, que también puede ser un mecanismo de acción importante de otros antiepilépticos como felbamato, gabapentina, ralitolina, remacemida, topiramato y zonisamida.

CANALES DE CALCIO VOLTAJEDEPENDIENTES

La activación de estos canales se acompaña de un aumento del calcio intracelular y una disminución del calcio extracelular. La entrada de calcio presináptica se ha asociado con la liberación de neurotransmisores y la entrada de calcio postsináptica con la despolarización sostenida de la neurona, con los fenómenos de LTP, con los fenómenos del *kindling* y con los fenómenos de excitotoxicidad que subyacen en la epileptogénesis. Los canales de calcio voltaje dependientes están regulados por los cambios de voltaje y por los receptores Gaba B presinápticos. Los canales de calcio están formados por subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$, β , δ y γ . Se han descrito al menos cinco tipos de canales de calcio -L, N, P, Q y T- que se diferencian en su conductancia, duración de la corriente y velocidad de inactivación. Los canales N, inhibidos por las dihidropiridinas como el nimodipino, son importantes para la liberación de monoaminas y algunos péptidos. Los canales P, inhibidos por las agatoxinas, participan en la liberación de monoaminas, glutámico y Gaba. Algunos antiepilépticos como la flunaricina y la fenitoína, así como el fenobarbital y las benzodiacepinas en dosis altas, inhiben los canales de calcio presinápticos reduciendo la liberación de neurotransmisores. Los canales T postsinápticos del tálamo se han relacionado con la actividad marcapasos que provoca los ritmos de 3 ciclos por segundo característicos de las ausencias. La etosuximida y la dimetadona (metabolito activo de la trimetadona) inhiben estos canales T, lo que podría explicar su eficacia en las ausencias. El valproato a concentraciones altas inhibe las corrientes T de calcio en neuronas aferentes primarias.

NEUROTRANSMISORES Y NEUROMODULADORES

SISTEMA GABAÉRGICO

El sistema gabaérgico está ampliamente extendido cuantitativa y espacialmente en el sistema nervioso central, estimándose que el 30-50% de las sinapsis cerebrales son gabaérgicas. El Gaba cerebral se distribuye en dos compartimientos, uno grande que forma parte del metabolismo intermediario y otro, más pequeño, que forma parte del sistema neurotransmisor.

EFFECTOS

Produce un efecto fundamentalmente inhibitorio, con un componente rápido que se debe a la activación del canal de cloro asociado al receptor Gaba A (que deja entrar cloro hiperpolarizando la neurona) y un componente lento que se debe a la apertura de canales de potasio por acción sobre el receptor Gaba B postsináptico.

La acción antiepiléptica del aumento del tono gabaérgico puede atribuirse a varios mecanismos: a) Repleción de depósitos que mejora la epilepsia cuando se debe a un déficit de Gaba; b) Efecto depresor inespecífico que evita el reclutamiento de neuronas no epilépticas en la fase de propagación de la descarga; c) Inhibición de estructuras desinhibidoras como la sustancia negra que facilitan la generalización de las crisis por inhibición del tono inhibitorio talámico o por inhibición de la vía inhibitoria córtico superior corteza, y d) Inhibición de la liberación de glutámico por el efecto sobre receptores GABA B presinápticos.

SISTEMA GLUTAMATÉRGICO

Algunos antiepilépticos como fenitoína y lamotrigina (y quizás valproato) pueden inhibir la liberación de glutámico como consecuencia de su inhibición del canal de sodio dependiente de voltaje, el fenobarbital por su acción sobre canales de calcio presinápticos y la vigabatrina por estimulación de receptores GabaB presinápticos.

SISTEMAS AMINÉRGICOS

NORADRENÉRGICO

Las neuronas noradrenérgicas del *locus cerúleo* modulan y reducen las descargas epilépticas y, viceversa, una disminución del tono noradrenérgico puede favorecer la epileptogénesis. Los agonistas $\alpha 2$ como la clonidina reducen el desarrollo de *kindling* pero no afectan las convulsiones ya establecidas.

SEROTONÉRGICO

También parece ejercer un papel inhibitorio. Los agonistas serotoninérgicos y los precursores son eficaces en el mioclono de acción posthipóxico y en algunos casos de mioclonías progresivas, pero su papel clínico es muy limitado.



Colinérgico

Parece tener un efecto excitador y facilitador de la epileptogénesis. Los agonistas colinérgicos provocan convulsiones y en el *kindling* hay una disminución de receptores colinérgicos que puede ser secundaria a un exceso de tono colinérgico. Por el contrario, los antagonistas muscarínicos como la atropina retrasan el desarrollo de *kindling* amigdalár. En el foco cortical de pacientes con epilepsia temporal resistente se ha observado un modesto aumento de neuronas colinérgicas.

SISTEMAS PEPTIDÉRGICOS

Neuropéptido Y

Se encuentra en una subpoblación de interneuronas del hilio del hipocampo que contienen Gaba y somatostatina y en las células en cesta del giro dentado que contienen Gaba. En cortes de hipocampo, inhibe la liberación de glutámico inducida por potasio y la actividad epileptiforme.

SOMATOSTATINA

Se encuentra en interneuronas del hilio del hipocampo junto al Gaba y al neuropéptido Y. En el *kindling* aumenta su concentración en la capa molecular externa del hipocampo lo que se considera un mecanismo compensador del aumento de excitabilidad de las neuronas granulares y piramidales, ya que la infusión de un anticuerpo antisomatostatina facilitó el *kindling*. Tiene efecto anticonvulsiónante frente a convulsiones inducidas por agonistas glutamérgicos.

Colecistoquinina

En el *kindling* hay un aumento de colecistoquinina en la capa molecular interna del giro dentado que podría ser un mecanismo compensador de la hiperexcitabilidad de las neuronas granulares. Tiene efecto anticonvulsiónante frente a convulsiones eléctricas.

PURINAS

La adenosina es un neuromodulador que actúa sobre el receptor A1 acoplado a una proteína G, activando canales de potasio voltaje dependientes. Postsinápticamente hiperpolariza la membrana, mientras que presinápticamente reduce la liberación de neurotransmisores, especialmente de glutámico. El ATP tiene cierta acción excitadora por acción sobre receptores P2 α

pero pasa rápidamente a adenosina que tiene efecto inhibidor. El nivel de adenosina aumenta tras unos segundos del comienzo de la crisis, por lo que se ha sugerido que la adenosina podría ser un anticonvulsiónante endógeno que limita la extensión y la intensidad de la descarga epileptica y hace que se yugule espontáneamente la crisis. En la corteza de pacientes con epilepsia temporal está reducida en un 30% la adenosina extracelular lo que podría contribuir a la propagación de la descarga, pero, al tiempo, está aumentada en el giro dentado y CA3, lo que podría representar un mecanismo compensador.

CONCLUSIONES

En la epileptogénesis intervienen múltiples causas genéticas y adquiridas. Las causas genéticas pueden provocar epilepsia como única manifestación y pueden ser el sustrato de la mayor parte de las epilepsias idiopáticas o provocar anomalías en la migración y el metabolismo neuronal que secundariamente provocan epilepsia como una manifestación más. Alteraciones genéticas en los canales de sodio y potasio voltaje dependientes, en el canal de cloro asociado al receptor GabaA y en el canal de sodio del receptor nicotínico son la causa de algunas epilepsias idiopáticas generalizadas y parciales y pueden ser el sustrato de muchas más.

En las epilepsias adquiridas hay estímulos suficientemente intensos como para provocar epilepsia por sí mismos, pero también puede desarrollarse epilepsia con estímulos menores en pacientes genéticamente predispuestos.

En la sincronización y propagación de las descargas interviene de forma decisiva el tálamo, depende de forma importante de una disminución del tono gabaérgico o de un aumento del tono glutamérgico y se evita principalmente con inhibidores de canales de sodio, fármacos gabaérgicos y fármacos antiglutamérgicos, siendo especialmente importante la inhibición de la sustancia negra. Las ausencias pueden deberse a hiperexcitabilidad cortical e hipersincronización talámica en la que intervienen los canales de calcio.

Otras sustancias involucradas en la epileptogénesis y control de las crisis son la noradrenalina, serotonina, acetilcolina, neuropéptido Y, somatostatina, colecistoquinina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Papazian DM, Bezanilla F. Voltage-dependent activation of ion channels. In Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ, eds. *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies*. Advances in neurology. Vol. 79. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 481-91.
2. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, DuPont BR, Leach RJ, Melis R, et al. A novel potassium channel gene, *KCNQ2*, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998; 18: 259.
3. Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet* 1998; 18: 535.
4. Delgado-Escueta AV, Medina MT, et al. Mapping and positional cloning of common idiopathic generalized epilepsies: juvenile myoclonus epilepsy and childhood absence epilepsy. In Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ, eds. *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies*. Advances in neurology. Vol. 79. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 351-74.
5. Keating MT. The long QT syndrome: a review of recent molecular genetic and physiologic discoveries. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 15.
6. Ackerman MJ. The long QT syndrome: ion channel diseases of the heart. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 250-69.
7. Pacia SV, Devinsky O, Luciano DJ, Vázquez B. The prolonged QT syndrome presenting as epilepsy: a report of two cases and literature review. *Neurology* 1994; 44: 1408-10.
8. Watanabe H, Nagata E, Kosakai A. Disruption of the epilepsy *KCNQ2S7*. Tanaka K, Watase K, Manabe T, Yamada K, Watanabe M, Takahashi K, et al. Epilepsy and exacerbation of brain injury in mice lacking the glutamate transporter GLT1. *Science* 1997; 276: 1699-702.
9. Sprengel R, Higuchi M, Monyer H, Seeburg PH. Glutamate receptor channels: a possible link between RNA editing in the brain and epilepsy. In Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ, eds. *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies*. Advances in neurology. Vol. 79. 3 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 525-34.

ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS EN Epilepsia

DR. VÍCTOR VARGAS BELLINA
MÉDICO RESIDENTE DE NEUROLOGÍA IECN

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es primariamente un trastorno paroxístico de la función del cerebro, órgano que guarda una relación especial con el sistema inmune. Diversos autores sugieren la contribución de los mecanismos inmunológicos en la patogenia de la epilepsia, basados fundamentalmente en los efectos favorables del tratamiento con inmunoglobulinas y corticosteroides. Es por esto que desde hace varios años se han empleado inmunoglobulinas, tanto por vía muscular como intravenosa, en la epilepsia de difícil control; siendo su fundamento el de actuar como inmunomodulador en la actividad cerebral, en forma semejante a lo que se describió en enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico; también por tener un efecto antivirico relacionado con la deficiencia de inmunoglobulinas, y finalmente, por utilizarse como terapia sustitutiva en pacientes con inmunodeficiencia humoral concomitante, la que ha sido descrita en pacientes epilépticos, consituyéndose en factores relevantes en la patogénesis de algunas formas de epilepsia.

EL SISTEMA INMUNITARIO

INMUNIDAD MEDIADA POR ANTICUERPOS (inmunidad humoral)

Los anticuerpos presentan gran diversidad puesto que se producen por la combinación de genes múltiples en un proceso que se llama recombinación somática, existiendo cinco clases de anticuerpos:

IgM

Producido por linfocitos B inmaduros y luego de un primer contacto con un antígeno. Se produce en el plasma en respuesta a infecciones con bacterias o a antígenos en alimentos. Los anticuerpos anti-A y anti-

B que se producen contra otros tipos de sangre pertenecen a este grupo.

IgG

El más abundante, constituyendo 75% de los anticuerpos circulantes. Se produce durante contactos posteriores con el antígeno. Pueden activar el sistema de complemento de las proteínas plasmáticas.

IgA

El principal anticuerpo en las mucosas y secreciones como saliva, lágrima, leche, moco.

IgE

Envuelto en reacciones inflamatorias en las membranas. En secreciones exocrinas junto a las IgA. Es el responsable de las reacciones alérgicas.

IgD

Presente en la superficie de la mayoría de los linfocitos B. Son los que forman los receptores que reconocen al antígeno por primera vez.

Acción de los Anticuerpos

- **Ataque directo.** Se producen cuando los anticuerpos se combinan con los antígenos, produciendo la aglutinación de los mismos. Al hacerlo, los inmovilizan y se facilita la fagocitosis.
- **Neutralización.** Los anticuerpos pueden bloquear la parte tóxica de un antígeno y neutralizar su efecto sobre el cuerpo; como sucede con el anticuerpo antitétanos.
- **Activación del sistema de complemento.** Cuando el anticuerpo se une a su antígeno, cambia de forma; al hacerlo, queda expuesta en la molécula del anticuerpo una zona que reacciona con determinadas proteínas plasmáticas que inician una re-



acción en cadena. Los productos de esta reacción producen gran variedad de efectos, como son:

- a. Oponización. Recubren los complejos antígeno-anticuerpo, haciendo más fácil su fagocitosis.
- b. Quimiotaxis. Atraen macrófagos y neutrófilos a la zona de infección, provocando el posterior aglutinamiento de los antígenos.
- c. Lisis de las membranas de células extrañas
- d. Inactivación del agente extraño.
- e. Inflamación que previene la propagación de la infección.

INMUNIDAD CELULAR

Este tipo de inmunidad es mediada por los linfocitos T, los cuales se adhieren a las superficies de las células extrañas con antígenos que no reconoce como propios e interacciona con ellas. Los linfocitos T y algunos macrófagos producen citoquinas que aumentan la respuesta celular a los antígenos.

Linfocitos T

Estos son linfocitos que han pasado por el timo antes de migrar a los ganglios linfáticos y el bazo. Surgen de la médula ósea como prelinfocitos T. Entran al timo, y por efecto de sus hormonas, maduran y proliferan. Los timocitos se reproducen hasta tres veces al día, por lo que en un periodo corto de tiempo pueden formar miles de copias. Luego salen a la sangre y viajan hasta las zonas T-dependientes donde se alojan. Una vez allí se les llama linfocitos T.

Lo mismo que las células B, las T tienen receptores antígenicos específicos en la membrana. Parecen anticuerpos, pero no lo son. Cuando un macrófago se encuentra con un posible patógeno, lo fagocita y lo destruye, pero toma algunas moléculas de ese patógeno y las integra a su membrana, de forma que queden expuestas al medio ambiente. A esto se le llama presentación de antígenos. Si ese macrófago se encuentra con un linfocito T que tenga receptores antígenicos que sean complementarios y se une a uno de los antígenos que el macrófago presenta, ese linfocito T se sensibiliza. Una vez que eso ocurre comienzan a reproducirse rápidamente formando miles de clones capaces de pegarse a ese antígeno que provocó la multiplicación.

Los clones sensibilizados viajan por la sangre hasta llegar a la zona por donde entró el patógeno. Allí se pegan a más macrófagos que presenten el mismo antígeno y liberan una serie de sustancias:

- a. Factor quimiotáxico: Atrae más macrófagos al área inflamada
- b. Factor Inhibidor de migración: Evita que los macrófagos se alejen del área inflamada.
- c. Factor activador de macrófagos: El mismo que estimula la fagocitosis.
- d. Linfotoxinas: Provocan la lisis intracelular del patógeno.

Los clones generados en la proliferación se pueden dividir en varias categorías, de acuerdo a su función:

- **Linfocitos T ayudantes:** Cuando se encuentran con el Antígeno presentado por un macrófago, el linfocito T ayudante se activa liberando citoquinas que estimulan la proliferación de linfocitos B productores de anticuerpos contra el mismo antígeno. También atraen a macrófagos y otros tipos de linfocitos a los tejidos inflamados y los mantienen allí.
- **Linfocitos T citotóxicos:** Reconocen ciertos antígenos en las membranas de células infectadas con virus y en las células cancerosas. Tienen receptores específicos en la membrana que se pegan a los antígenos; esto hace que la célula se estimule y libere sustancias químicas que rompen la membrana de la célula problemática y la destruyen. Algunos de estos linfocitos no liberan sustancias, sino que proliferan y se convierten en linfocitos T de memoria.
- **Linfocitos T de memoria:** Son células cuyo número aumentan por clonación y que permanecen en el sistema listos para activarse y multiplicarse la siguiente vez que el cuerpo vuelva a encontrarse con el mismo antígeno.
- **Linfocitos T supresores:** Linfocitos que se activan a la misma vez que los demás pero cuyo efecto tarda un par de semanas en notarse, y que regula la actividad de los otros linfocitos.

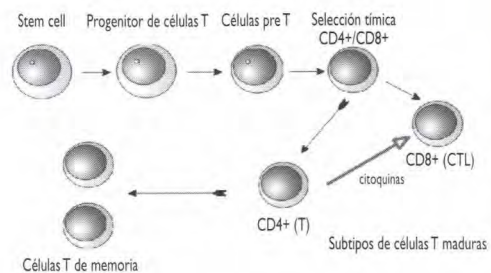


Figura 1. Diferenciación de los linfocitos T

INMUNIDAD HUMORAL Y EPILEPSIA

Las anomalías en las inmunoglobulinas séricas han sido el hallazgo observado con mayor frecuencia. Se ha encontrado déficit de IgA en convulsiones febriles, espasmos infantiles y epilepsias focales; así mismo se ha observado déficit de IgA en tratamientos prolongados con fenitoína. En diversos estudios se encuentra déficit de IgG2 en epilépticos refractarios, preferentemente con síndrome de West y Lennox-Gastaut. En algunos casos se ha encontrado déficit de IgG4, asociado con frecuencia a déficit de IgG2. Se ha observado también en niños epilépticos un aumento del índice de las inmunoglobulinas kappa/lambda por aumento de la fracción kappa. Es habitual en algunos estudios encontrar más de una alteración inmunitaria., en donde la asociación más frecuente es déficit de IgA, asociado a disminución de IgG2.

En un estudio realizado por Whitney y col. sobre 14 piezas de biopsia de pacientes intervenidos con diagnóstico de encefalitis de Rasmussen, se encontró en la mayoría de las piezas la presencia de IgG y componentes activados del complemento. La explicación precisa del porque no se detecta IgG en todos los pacientes con encefalitis de Rasmussen es desconocida.

Teniendo en cuenta estos hallazgos, es que se han ensayado una serie de terapias para epilepsias de difícil control (especialmente West y Lennox Gastaut), utilizando Inmunoglobulinas por vía endovenosa; así tenemos que en una reciente publicación, sobre un total de 22 pacientes diagnosticados de epilepsia de difícil control a los cuales se les aplicó IgG por vía endove-

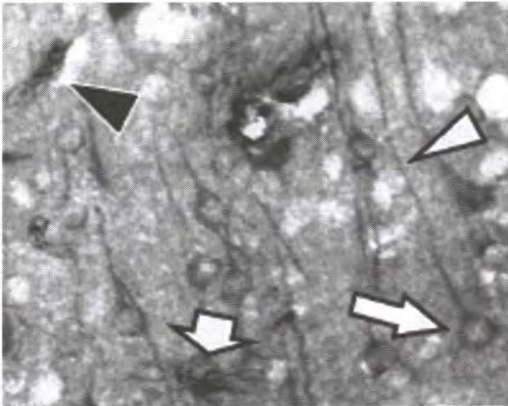


Figura 3. Inmunoreactividad frente a fracción C4 en paciente portador de encefalitis de Rasmussen

nosa se observa una adecuada respuesta tanto clínica como en electroencefalográfica; así mismo, se aprecia una adecuada correlación de la mejoría clínica con el incremento en la concentración de inmunoglobulinas en LCR.

PAPEL DEL SISTEMA DE COMPLEMENTO

La injuria neuronal mediada por este sistema juega un rol importante en epilepsia. En pacientes con encefalitis de Rasmussen las neuronas cerebrales presentan inmunoreactividad para fracciones del complemento especialmente la fracción C4 y C8, las cuales se vieron incrementadas dentro del citoplasma de las dendritas y en los cuerpos celulares neuronales.

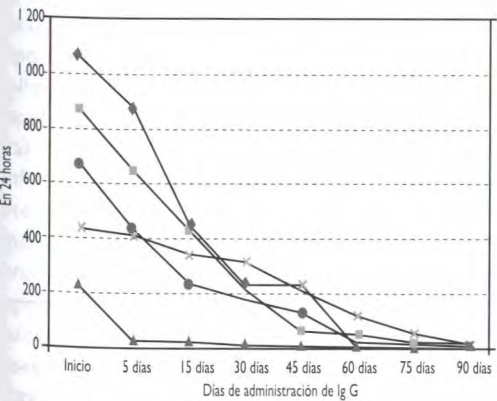


Figura 2. Administración de IgG y disminución de crisis (5 pacientes)

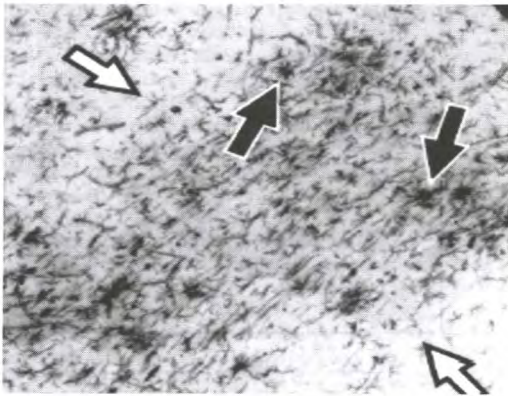


Figura 4. Inmunohistoquímica para fragmento de complemento y de IgG en paciente afecto de encefalitis de Rasmussen

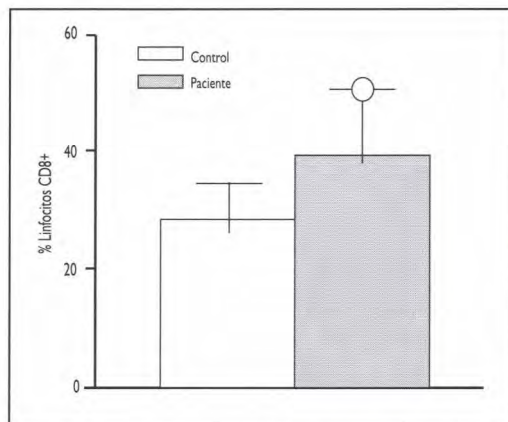


Figura 5. Comparación del porcentaje de linfocitos CD8+ entre un grupo de pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico (n= 26) y un grupo de sujetos control (n = 30)

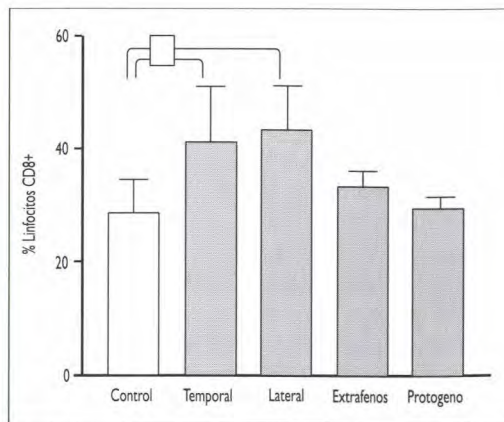


Figura 7. Comparación entre el porcentaje de linfocitos CD8+ de pacientes epilépticos agrupados según la localización del foco epiléptico

También se ha demostrado la presencia de receptores C3a y C5a en astrocitos de pacientes afectados con la encefalitis de Rasmussen, lo cual sugiere que el depósito neuronal de fracciones del complemento es un evento crítico en la génesis y en la perpetuación de las crisis convulsivas, lo que lleva a la muerte neuronal en los pacientes afectados de encefalitis de Rasmussen.

INMUNIDAD CELULAR Y EPILEPSIA

Los primeros trabajos llevados a cabo en esta materia fueron realizados por Eeg-Olofsoon y col, en 1988, quienes describieron en pacientes con epilepsia focal una disminución de los linfocitos T4+, y un aumento de los T8+. De igual forma, diversos grupos señalan un incremento en la expresión de las células T activadas, así como la

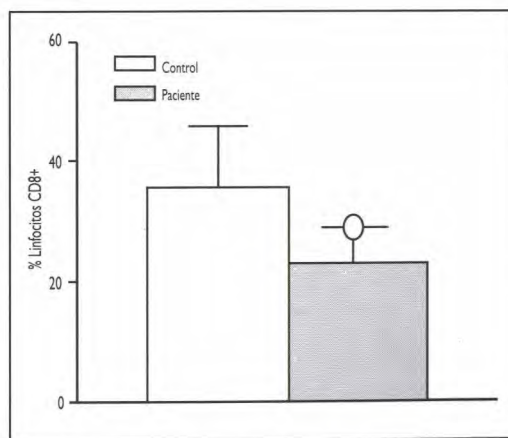


Figura 6. Comparación del índice CD4/CD8 entre un grupo de pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico (n= 26) y un grupo de sujetos control (n= 30)

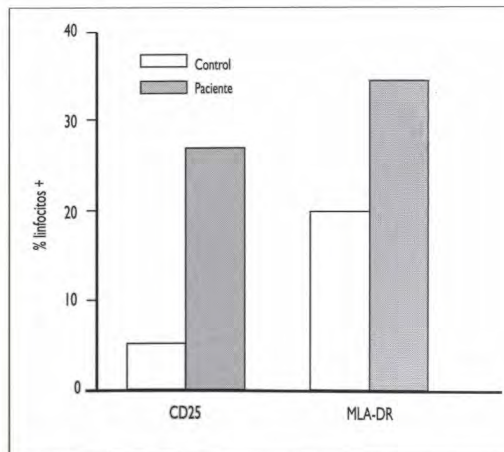


Figura 8. Porcentaje de linfocitos CD25 y HLA-DR positivos de pacientes epilépticos (n= 26) y grupo control (n= 30)

sobreexpresión de TNF- α , IFN- γ e IL-2 y un elevado contenido central de neopterina, pero no asocian en ninguno de estos casos las alteraciones encontradas con la localización del foco epileptogénico. En un estudio realizado por Lorigados-Pedre y col. se muestran alteraciones en parámetros inmunológicos celulares, referidas fundamentalmente a un aumento estadísticamente significativo de los linfocitos CD8+ y una disminución del índice CD4/CD8 ($p < 0,01$), dado fundamentalmente por el decremento de las células CD8+.

La comparación del porcentaje de células CD8+ atendiendo a la localización del foco epileptogénico mostró que el incremento estadísticamente significativo ($p < 0,001$) se limita a los grupos de pacientes con localización temporal y lateralizado, mientras que no se observaron diferencias entre el grupo control y los grupos de pacientes extratemporales y psicógenos.

Se observaron valores aumentados en los marcadores de activación CD25 y HLA-DR. El marcador CD25 mostró valores por encima del grupo control en todos los casos de pacientes con localización del foco temporal y lateralizado; no así, en los casos donde la localización del foco epileptogénico era extratemporal ni en el grupo clasificado como psicógeno. El marcador HLA-DR fue normal en dos pacientes temporales, en dos extratemporales y en el grupo psicógeno; el resto de los pacientes mostraron valores aumentados para esta población celular.

Las alteraciones inmunológicas encontradas referidas a la epilepsia refractaria a fármacos de localización temporal y lateralizada resultan de difícil explicación a la luz de los conocimientos actuales. Recientemente, se comunicó el gen de la IL-1 α como factor de riesgo genético para el desarrollo de esclerosis hipocámpal en la epilepsia del lóbulo temporal, este hallazgo conduce a la necesidad de profundizar en aspectos tales como la evaluación inmunológica central mediante el estudio de diferentes marcadores linfocitarios en líquido cefalorraquídeo, estudio de citoquinas, especialmente IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α . De igual forma, sería de gran interés poder evaluar inmunológicamente un grupo de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal después del tratamiento quirúrgico o lobectomía, estudio que permitiría conocer si existe recuperación de parámetros inmunológicos afectados una vez que se elimina foco epileptogénico en estos pacientes.

CONCLUSIONES

1. La inmunología juega un rol importante en la génesis de la epilepsia.
2. Existen alteraciones demostradas tanto en la inmunidad humoral y celular que ayudan a explicar la génesis de la epilepsia
3. Es por esto que se abre un nuevo campo para la investigación y para el tratamiento de la epilepsia, especialmente en aquellas formas de difícil control.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aarli JA. Immunological aspects of epilepsy. *Brain Dev.* 1993; 15: 41-50.
2. Ader R, Madden K, Bellinger DL, Schiffer RB. Psychoneuroimmunology: Interactions between the brain and the immune system. In Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM, eds. *Neuropsychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 193-221.
3. Callenbach PM, Jol-Van der Zijde CM, Geerts AT, et al. Immunoglobulins in children with epilepsy: the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Clin Exp Immunol.* 2003; 132: 144-51.
4. Duse M, Notarangelo L, Tiberti S, Menegati E, Plebano A, Ugazio A. Intravenous immune globulin in the treatment of intractable childhood epilepsy. *Clin Exp Immunol.* 1996; 104: 71-76.
5. Eeg-Olofsson O, Osterland CK, Guttman RD, et al. Immunological studies in focal epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 1988; 78: 358-68.
6. Espinosa-Zacarias JP, Gutiérrez-Moctezuma J, et al. Tratamiento intravenoso con inmunoglobulinas en síndromes epilépticos de difícil control. *Rev Neurol.* 2002; 34(9): 816-819.
7. Kanemoto K, Kawasaki J, et al. Interleukin (IL) 1 beta, IL-1 alpha, and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 2000; 47: 571-4.
8. Leyva L, Torres MJ, Posadas S, Blanca M, Besso G, O'Valle F, et al. Anticonvulsant-induced toxic epidermal necrolysis: monitoring the immunologic response. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 157-65.
9. Lorigados-Pedre L, Morales-Chacón L, Pavón-Fuentes N, Serrano-Sánchez T, et al. Alteraciones inmunológicas en pacientes epilépticos asociadas a la localización del foco epileptogénico. *Rev Neurol.* 2004; 39(2): 101-104.
10. Nieto M, Roldán S, Sánchez B, Candau R, Rodríguez R. Estudio inmunológico en pacientes con epilepsia mioclónica severa de la infancia. *Rev Neurol.* 2000; 30: 412-4.
11. Pacitici R, Paris L, Di-Carlo S, Bacosi A, Pichini S, Zuccaro P. Cytokine production in blood mononuclear cells from epileptic patients. *Epilepsia.* 1995; 36: 384-7.
12. Sallmann S, Jüttler E, Prinz S, et al. Induction of interleukin-6 by depolarization of neurons. *J Neurosci.* 2000; 20: 8637-8642.
13. Van Engelen B, Renier V, Weemaes C. Immunoglobulin treatment in human and experimental epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57(Suppl): 72-5.
14. Vezzani A, Conti M, De Luigi A, et al. Interleukin-1b immunoreactivity and microglia are enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures. *J Neurosci.* 1999; 19: 5054-5065.
15. Viviani B, Bartsaghi S, et al. Interleukin-1b enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *J Neurosci.* 2003; 23: 8692-8700.
16. Whitney KD, Andrews PI, McNamara JO. Immunoglobulin G and complement immunoreactivity in the cerebral cortex of patients with Rasmussen's encephalitis. *Neurology.* 1999; 53: 699-708.

ANGIOPATÍA AMILOIDE Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

DR. ALFREDO CUNO PINTO
MÉDICO RESIDENTE DE NEUROLOGÍA IECN

INTRODUCCIÓN

La angiopatía amiloide cerebral (AAC) es una entidad de origen desconocido caracterizada por el depósito de material amiloide en las paredes de los vasos leptomeningeos y corticales del cerebro, en ausencia de amiloidosis sistémica. En la clínica suele presentarse como una hemorragia espontánea de localización lobar en un paciente de edad sin antecedentes de hipertensión arterial. La AAC se ha relacionado con numerosas entidades neurológicas como: demencia de Alzheimer, malformaciones arteriovenosas, radionecrosis, demencia pugilística, leucoencefalopatías, ataxia hereditaria, hemorragia cerebral hereditaria, síndrome de Down, etc.

NEUROEPIDEMIOLOGÍA

Existen tres formas epidemiológicas de AAC primaria. La forma esporádica, que es la presente en nuestro territorio, y dos formas de transmisión hereditaria: la que aparece en individuos de origen islandés (hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, tipo islandés (HCHWAI), y la que se presenta en sujetos de origen holandés (hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, tipo holandés (HCHWAD)).

En la forma esporádica, el material que se deposita en la pared de los vasos es la proteína beta-amiloide, la edad de comienzo es a partir de los 60 años y el paciente debuta habitualmente con un cuadro de demencia. En la forma de aparición en individuos de origen islandés, el material de depósito es la cistatina C, se transmite de forma autosómica dominante, la edad de comienzo se sitúa entre los 20 y 40 años y suele debutar con hemorragia. En la forma holandesa, la proteína depositada es la beta-amiloide, es también autosómica dominante, debuta asimismo con hemorragia cerebral, pero a una edad más tardía que la anterior (45-60 años).

ALTERACIONES NEUROPATOLÓGICAS EN ANGIOPATÍA AMILOIDE

La angiopatía amiloide cerebral (AAC) consiste en el depósito de material amiloide en los vasos corticales y menínges. Se presenta en la mayoría de los individuos con Enfermedad de Alzheimer y también se da frecuentemente en ancianos, independientemente de que presenten demencia o no. (Figura 1)

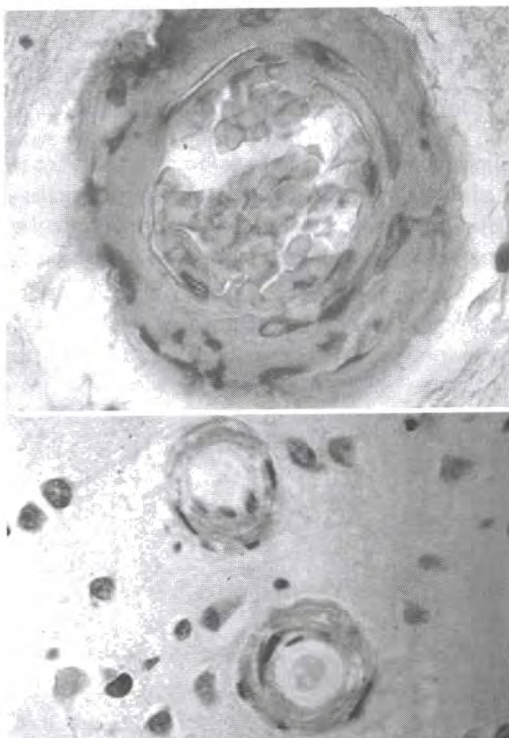


Figura 1. Depósito de amiloide a nivel de vasos sanguíneos

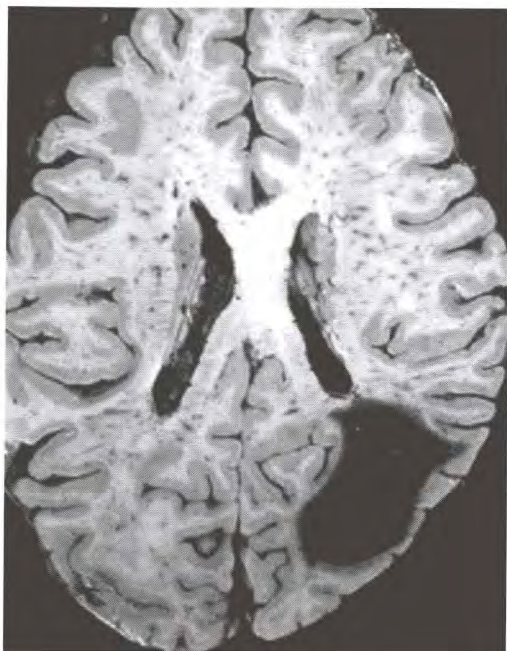


Figura 2. Hemorragia lobar occipital

En las fases avanzadas hay riesgo de ruptura vascular y hemorragia cerebral, la cual suele ser de distribución lobar (Figura 2).

El infiltrado amiloide aparece de forma característica en la adventicia y la media de los vasos meníngocorticales y de la superficie cerebral. El rasgo histológico principal es la aparición de coloración púrpura en la adventicia y

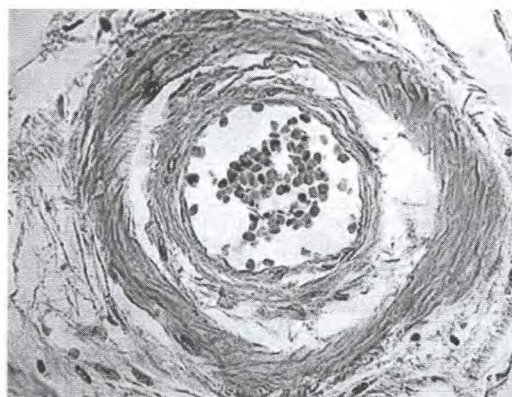


Figura 3. Infiltrado amiloide perivascular

media de los vasos afectados al emplear la tinción de rojo Congo (Figura 3). Habitualmente estos vasos presentan el fenómeno de birrefringencia tras la utilización de la luz polarizada. La proteína beta-amiloide se puede marcar con métodos inmunohistoquímicos y tiene una ultraestructura característica (microfilamentos de 9 a 10 μm).

Los estudios inmunohistoquímicos de la corteza cerebral de pacientes con AAC han revelado la presencia de la apo D en los depósitos preamiloideos y amiloideos vasculares de esta enfermedad (Figura 4). Sin embargo, la comparación entre la localización de la apo E y la apo D en los vasos ha mostrado un comportamiento inverso, lo cual rubrica que ambas proteínas cumplirían distintas funciones en el desarrollo de la enfermedad.

En un estudio realizado por Yang CH. y col. se pone de manifiesto la relación entre la presencia de placas perivascular y la aparición de demencia asociada a la angiopatía amiloide cerebral; manifestando que las características inmunohistoquímicas son similares a las placas seniles maduras, sugiriendo que las placas perivascular son parecidas a las placas seniles maduras y preceden a la angiopatía cerebral amiloide.

La magnitud del depósito vascular oscila entre las cantidades mínimas de amiloide y los depósitos masivos, que pueden alterar completamente la arquitectura de los vasos cerebrales. Como la acumulación de beta-amiloide en el cerebro se ha considerado que era el principal evento patológico en la enfermedad de Alzheimer, se han hecho esfuerzos considerables para entender tanto el metabolismo normal como el anormal del amiloide en el cerebro humano



Figura 4. Estudio Inmunohistoquímico de corteza cerebral con angiopatía amiloide

ASPECTOS BIOQUÍMICOS

La proteína precursora de amiloide (PPA) es una glicoproteína de transmembrana normal, que se encuentra en todo el cuerpo, pero especialmente en el cerebro y en las plaquetas. Su función aún no es conocida; se ha visto, por ejemplo, que ratas que no poseen esta proteína son aparentemente normales, pero presentan defectos muy sutiles en la función sináptica.

La PPA se genera en el retículo endoplásmico, viaja luego al aparato de Golgi donde es glicosilada antes de ser exportada a la superficie celular; esta proteína presenta una pequeña cola de carboxilo en el espacio intracelular, una sección intramembranosa y una porción extracelular importante. En puntos críticos de su biogénesis, la PPA sufre la acción de cortes por enzimas proteolíticas llamadas secretasas que generarán los péptidos A β ; así existen la alfa-secretasa, la beta-secretasa y la σ -secretasa. En el metabolismo amiloide normal, una enzima corta la porción extracelular de la molécula por un sitio cercano a la superficie de la membrana produciendo una proteína larga compuesta de una porción completamente extracelular de la molécula. Este compuesto se conoce como alfa-PPA soluble y como esta molécula es extracelular, se 'segrega' hacia el espacio extracelular cuando se corta. Todavía no se ha identificado definitivamente la enzima que realiza esta acción, pero se la denomina alfa-secretasa, ya que provoca la secreción de alfa-PPA.

Este metabolismo del PPA normal se considera no amiloidogénico porque la escisión de la proteína impide la formación de péptidos β . Las vías anormales de la escisión conllevan la formación de una gran cantidad de fragmentos moleculares, llamados fragmentos β - (A β), de 140 a 142 aminoácidos de longitud, que se depositan en regiones cerebrales específicas. El fragmento A β consiste en una porción de la molécula de PPA que comienza en una ubicación que normalmente se halla dentro de la porción transmembrana de la molécula, y termina en un extremo extracelular distal al sitio de la α secretasa.

El procesamiento normal de la molécula de PPA por parte de la α -secretasa impediría que se genere cualquiera de los 'fragmentos β '. La secretasa que realiza el corte de la molécula de PPA más distal para así producir A β amiloide se llama β -secretasa, y la que realiza el corte en la porción intramembranosa se llama σ -secretasa. El lugar exacto de corte de la σ -secretasa es importante ya que va a determinar la longitud de la cola hidrofóbica del

péptido A β , lo que es un factor crucial que determinará las características de toxicidad y agresión de la proteína.

La β -secretasa se identificó por primera vez en 1999. Selkoe ha sugerido que la σ -secretasa, que todavía no se ha identificado, está relacionada con la presenilina 1 (PS1), la cual, cuando experimenta una mutación, puede producir cantidades cada vez mayores de A β , y por consiguiente, la enfermedad de Alzheimer. Mutaciones en los genes que codifican estos sitios de corte en la proteína precursora de amiloide pueden afectar adversamente la acción de las secretasas; así mutaciones en el extremo amino terminal incrementan la producción del péptido A β ; mientras que mutaciones en el extremo carboxilo terminal afectan la tasa de producción de péptido A β ₄₂ y A β ₄₀. Una vez liberados de la célula, los péptidos A β se agregan formando fibras de amiloide. La tasa de depósito y eliminación del A β amiloide en el cerebro es un determinante crítico en el establecimiento de la enfermedad.

El mecanismo exacto por el que el A β amiloide ejerce su toxicidad aún no está claramente definido. Los depósitos graduales de A β amiloide dan lugar en primer lugar a una placa difusa. Estas placas difusas se convertirán en placas "maduras", las cuales no sólo están formadas por el A β amiloide, sino también por formaciones neuríticas distróficas que pueden representar el tejido neuronal dañado por el depósito de amiloide y la subsiguiente reacción inflamatoria que tiene lugar. El A β amiloide juega un papel importante en el daño vascular. Así, daña las células endoteliales, produciendo radicales libres tipo superóxido que llevarán a cambios degenerativos. Se ha observado en pacientes con la enfermedad de Alzheimer, depósitos de amiloide en las paredes de los vasos sanguíneos. Estos depósitos pueden variar desde mínimos hasta depósitos masivos que alteran completamente la arquitectura de los vasos cerebrales, produciendo la angiopatía amiloide.

REACCIÓN INFLAMATORIA Y DEPÓSITO DE AMILOIDE

Las proteínas amiloides pueden iniciar la reacción inflamatoria por medio de diversos mecanismos:

1. Mediante activación del receptor RAGE.
2. Mediante activación del receptor CD40.
3. Mediante el receptor σ activado por el proliferador de peroxisomas

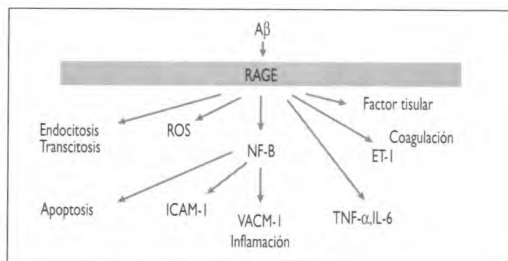


Figura 5. Papel del receptor RAGE

El receptor RAGE (cuyas siglas significan *receptor for advanced end glycation products*) pertenece a la superfamilia de inmunoglobulinas. Es una inmunoglobulina G, que se une al amiloide y media respuestas celulares. Ha sido implicado en el proceso de endocitosis (incorporación del amiloide al interior de la célula), transcitosis (incorporación del amiloide circulante, permitiendo que atraviese la barrera hematoencefálica), respuestas inflamatorias y características procoagulantes en el endotelio. Así mismo, promueve la apoptosis (muerte celular) a través de la activación del NFκB (*nuclear factor kappa beta*) que a su vez permite la expresión de moléculas inflamatorias como el ICAM-1 (*intercellular adhesión molecules*), VACM-1 (*vascular cell adhesión molecules*), citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la interleucina 6 (IL-6). Todo este proceso inflamatorio contribuye a la muerte neuronal mediante la formación de radicales libres, el estrés oxidativo y la alteración de homeostasis del calcio. Al respecto, a través del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato, se favorece el ingreso de grandes cantidades de calcio a la célula, lo que llevará a su destrucción. Ello condiciona la salida de glutamato, el que se dirigirá a otro receptor NMDA perpetuando el daño neuronal irreversible. Figura 5.

CONCLUSIONES

La angiopatía amiloide cerebral y las demencias relacionadas con el depósito de amiloide son un problema de Salud Pública significativa. Una mejor comprensión de la patología del metabolismo amiloide, aumenta la esperanza de poder intervenir en este trastorno de tal manera que se tomen medidas de tal forma que se disminuya el número de casos de hemorragia intracerebral asociada al mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population. A systematic review. *Stroke*. 2003;34:2060-2066.
2. Borrás-Moreno JM, García-Bach M, et al. Angiopatia amiloide cerebral: formas de presentación. *Rev Neurol*. 2000;30:199.
3. Boseti F, Brizzi F, Barogi S, Mancuso M, Sisilano G, Tendi EA, et al. Cytochrome c oxidase and mitochondrial F1F0-ATPase (ATP synthase) activities in platelets and brain from patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2002;23:371-6.
4. Cadavid D, Mena H, Koeller K, Frommelt RA. Cerebral beta amyloid angiopathy is a risk factor for cerebral ischemic infarction. A case control study in human brain biopsies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000;59:768-773.
5. Chun-Hui Y, Makoto O, Eisaku O. An immunohistochemical study of perivascular plaque in Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy. *Yonago Acta Medica*. 2003;46:9-16.
6. Masters CL, Beyreuther K. Science, medicine, and the future: Alzheimer's disease. *BMJ*. 1998;316:446-448.
7. Gibson GE, Park LC, et al. The α-ketoglutarate dehydrogenase complex in neurodegeneration. *Neurochem Int*. 2000;36:97-112.
8. Greenberg SM, Vonsattel JP. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy. Sensitivity and specificity of cortical biopsy. *Stroke*. 1997;28:1418-1422.
9. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Validation of the Boston Criteria. *Neurology*. 2001;56:537-539.
10. Labad-Alquizar A, Vilella-Cuadrada E. Demencia y patrón de deterioro cognitivo: asociación con el alelo e4 de la apolipoproteína E. *Rev Neurol*. 2004;38801-807.
11. Lang EW, Ya ZR, Preul C, et al. Stroke pattern interpretation: the variability of hypertensive versus amyloid angiopathy hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12:121-130.
12. López O, De Kosky S. Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer y del deterioro cognitivo leve. *Rev Neurol*. 2003;37:140-144.
13. Manubens JM. Epidemiología del deterioro cognitivo ligero. *Neurología*. 2002;17:1-9.
14. Martínez-Cano E, Ortiz G, et al. Alteración funcional de la F0F1-ATPasa en partículas submitocondriales obtenidas de plaquetas de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable. *Rev Neurol*. 2005;40:81-85.
15. Miller JH, Wardlaw JM, Lammie GA. Intracerebral haemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: CT features with pathological correlation. *Clin Radiol*. 1999;54:422-429.
16. Navarro-Incio AM, Tolivia-Fernández J. Implicación de la apolipoproteína D en las patologías del sistema nervioso. *Rev Neurol*. 2004;38:1166-1175.
17. Ortiz O, Reed L. Cerebral amyloid angiopathy presenting as a non hemorrhagic, infiltrating mass. *Neuroradiology*. 1996;38:449-52.
18. Ritter MA, Droste DW, et al. Role of cerebral amyloid angiopathy in intracerebral hemorrhage in hypertensive patients. *Neurology*. 2005;64:1233-1237.
19. Rodríguez-Campello A, Roquer-González M, et al. Hemorragia cerebral en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales. *Rev Neurol*. 2005;40:12-22.
20. Rosand J, et al. Warfarin-associated haemorrhage and cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2000;55:947-51.
21. Tirado-Pérez V, Muñoz C, et al. Desempeño de portadores y no portadores de la mutación E280A para enfermedad de Alzheimer familiar en una prueba de denominación. *Rev Neurol*. 2004;39:322-326.
22. Vonsattel JP, Myers RH, et al. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol*. 1991;30:637-49.

ANGEÍTIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

DR. MAX EDWIN MOLINA-JARA

RESIDENTE NEUROLOGÍA HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA

INTRODUCCIÓN

La vasculitis del sistema nervioso central (SNC) es una condición inflamatoria que afecta los vasos intracraniales en forma primaria (angeítis primaria) o secundaria a una variedad de desórdenes, tales como infecciones, medicamentos, enfermedades autoinmunes y neoplasias^{1,2}. (Tabla 1).

La angeítis primaria del SNC (APSNC) es una forma rara de vasculitis, con una incidencia probable menor de uno en 2 millones y han sido reportados menos de 200 casos en la literatura. Afecta primariamente arterias leptomenígeas y corticales de pequeño calibre (200 a 500 mm de diámetro; raras veces se comprometen vasos mayores) y no existe evidencia de enfermedad sistémica^{3,4}.

La etiopatogenia de APSNC es desconocida, lo que se explica por la rareza de la afección, heterogeneidad de los casos reportados y la ausencia de modelos animales. Sin embargo, la variabilidad de la presentación clínica y la histología sugieren que la etiopatogenia puede ser multifactorial y que la APSNC no es una sola enfermedad¹⁻³.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la APSNC son extremadamente variables e inespecíficas, dependiendo del área del SNC comprometida. La APSNC afecta generalmente a adultos, de 30 a 50 años, con una relación de varones a mujeres de cuatro a tres, sin embargo puede ocurrir a cualquier edad, con rangos de 8 a 72 años^{1,2,4}.

Se describen básicamente tres tipos de APSNC^{5,6}:

1. Angeítis granulomatosa del SNC (AGSNC),
2. Angiopatía benigna del SNC (ABSNC) y
3. Otras formas de APSNC.

ANGEÍTIS GRANULOMATOSA DEL SNC

Es más frecuente en varones. Se presenta con inicio insidioso (uno a seis meses) de cefalea, nivel de conciencia fluctuante y deterioro cognitivo. La cefalea puede ser leve o severa y remitir en forma intermitente. Se asocia a déficit neurológico focal, que se desarrolla en el tiempo

Tabla 1. Clasificación de la vasculitis del sistema nervioso central

- Angeítis primaria del sistema nervioso central.
- Vasculitis del sistema nervioso central secundaria a otras causas:
 - Infección:
 - Viral: VIH, herpes, varicela, citomegalovirus, hepatitis C.
 - Bacteriana: meningitis bacterianas, tuberculosis, sífilis, bartonellosis, enfermedad de Lyme, infección a micoplasma, endocarditis bacteriana, rickettsiosis.
 - Fúngica: aspergilosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, candidiasis, mucormycosis.
 - Parasitaria: toxoplasmosis, cisticercosis, protozoaria.
 - Neoplasias: Linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia de células peludas, mixoma atrial, etc.
 - Vasculitis sistémicas: Arteritis de células gigantes, poliarteritis nodosa, púrpura de Henoch Schonlein, crioglobulinemia, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg Strauss, etc.
 - Enfermedades del tejido conectivo: Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de Sjogren, enfermedades mixtas del tejido conectivo, dermatomiositis.
 - Enfermedades sistémicas y otras enfermedades: Sarcoidosis, fiebre mediterránea familiar, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.
 - Drogas: Anfetaminas

en un 50 a 80% de pacientes, e incluye ictus, neuropatías craneales (especialmente VI y VII nervios craneales) y ataxia. Fiebre, pérdida de peso y malestar son infrecuentes, ocurren en menos del 15% de pacientes, y cuando están presentes sugieren un diagnóstico alternativo^{1,7,8}. Un 15% de pacientes se presenta con signos clínicos y neurorradiológicos de masa intracraneal que semeja un glioma de bajo grado. Hasta un 11% puede tener hemorragia intracerebral o, menos frecuentemente, subaracnoidea o espinal subdural como presentación inicial.

En casos raros la APSNC simula una esclerosis múltiple atípica. Se pueden presentar pacientes con arteritis de la medula espinal, que causa mielopatía con paraparesia, lo cual es raro como presentación inicial, pero es más común asociado a manifestaciones cerebrales difusas adicionales como cefalea y epilepsia. El pronóstico de AGSNC es poco favorable^{6,7,9,10}.

Angiopatía benigna del SNC

Se caracteriza por ser más frecuente en mujeres, con un comienzo agudo de cefalea severa y un déficit neurológico focal agudo, que podría ser leve y transitorio o severo y discapacitante. El curso clínico es monofásico y no progresivo. La ABSNC tiene buen pronóstico^{1,5,11}.

OTRAS FORMAS DE APSNC

Hasta un 50% o más de las APSNC no encaja dentro de las variantes de AGSNC o ABSNC. Esta heterogeneidad es definida por la patología no granulomatosa y hallazgos clínicos y neurorradiológicos atípicos, y se debe deben enfocar como una enfermedad potencialmente neoplásica o infecciosa hasta demostrar lo contrario⁵.

Tabla 2. Entidades que pueden semejar vasculitis del SNC

- Vasoespasmio cerebral: Feocromocitoma, eclampsia, migraña, hemorragia subaracnoidea.
- Coagulopatías y desórdenes hematológicos: Síndrome de anticuerpos antifosfolípido, hemoglobinuria nocturna paroxística, homocistinuria, púrpura trombótica trombocitopénica, hiperviscosidad.
- Enfermedad arterial: Aterosclerosis, displasia fibromuscular, enfermedad de Moyamoya, diseción arterial (Ehlers Danlos, síndrome de Marfan), embólica. Radioterapia.
- Drogas: Simpatomiméticos (ergotamina, efedrina, fenilpropanolamina). Ciclosporina. Cocaína, heroína.
- Misceláneos: Esclerodermia, angiopatía amiloide cerebral, papulosis atrófica maligna, meningitis carcinomatosa, neoplasia maligna del sistema nervioso central (linfoma, glioma de bajo grado, neurofibromatosis), esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes.

DIAGNÓSTICO

La APSNC representa una entidad de difícil diagnóstico debido a la variabilidad de sus manifestaciones clínicas, la existencia de diferentes formas de vasculitis que afectan al SNC y por los exámenes diagnósticos complementarios limitados. El diagnóstico correcto requiere un alto grado de sospecha y el conocimiento de otras enfermedades que pueden simularla^{1,2} (Tabla 2).

EXÁMENES DE LABORATORIO

La VSG está aumentada en un 60% de pacientes, pero puede ser normal, los exámenes de bioquímica son normales. La serología, que incluye proteína C reactiva, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, VDRL, ANCA, anticuerpos antifosfolípidos, crioglobulinas son normales. Los niveles de complemento y electroforesis de proteínas en suero son normales.

Líquido cefalorraquídeo

En la APSNC el estudio de LCR es anormal en un 50 a 90% de pacientes y muestra un aumento moderado de proteínas, con una media de 100 mg/dL, aunque sus valores pueden variar desde 0,2 a 5,8 g/L, pleocitosis linfocitaria con un valor medio de 55 células por mm³ (rango: de 0 a 800 cel/mm³), niveles de glicemia normal y cultivos negativos^(1,2); pero ni la pleocitosis ni la hiperproteínorraquia son específicas. Algunos pocos pacientes tienen aumento del índice de inmunoglobulina G y bandas oligoclonales. La presión de apertura del LCR está aumentada hasta en un 50% de casos^{2,3,6}.

En la AGSNC el LCR es compatible con meningitis crónica, con pleocitosis e hiperproteínorraquia, en cambio en la ABSNC el estudio de LCR es relativamente normal.

ELECTROENCEFALOGRAMA

El electroencefalograma es anormal en un 75 a 80% de pacientes, mostrando enlentecimiento difuso, sin embargo no hay hallazgos que distingan las anomalías de otras enfermedades³.

NEUROIMÁGENES

La tomografía computarizada es anormal en un 50 a 60% y la RM cerebral es anormal en un 75% de pacientes; sin embargo no hay hallazgos patognomónicos. Las lesiones causadas por isquemia o infarto son típicamente focales y bilaterales en sustancia blanca y gris.

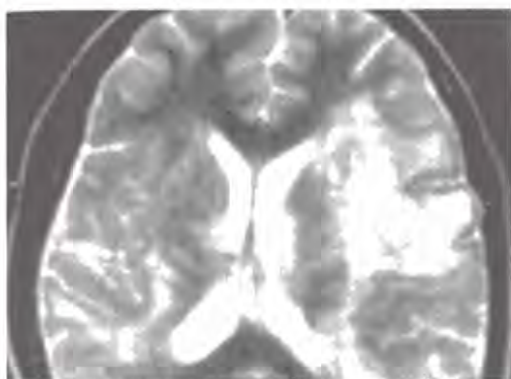


Figura 1. RM axial en T2 que muestra lesiones hiperintensas bilaterales asimétricas en región periventricular, sustancia blanca profunda y subcortical; con áreas de compromiso cortical predominantemente en hemisferio izquierdo.

La mayoría son lesiones supratentoriales, usualmente en la distribución de la arteria cerebral media. Las lesiones infratentoriales pueden ocurrir, pero solo en asociación con lesiones supratentoriales. Las lesiones leptomenígeas y parenquimales captan gadolinio frecuentemente. También se puede ver lesiones de masa y compromiso difuso de la sustancia blanca^{1,12-14}.

La angiografía cerebral es anormal en un 60 a 80% de pacientes con APSNC, su sensibilidad es del 60% y la especificidad de 25 a 30%; el patrón característico de

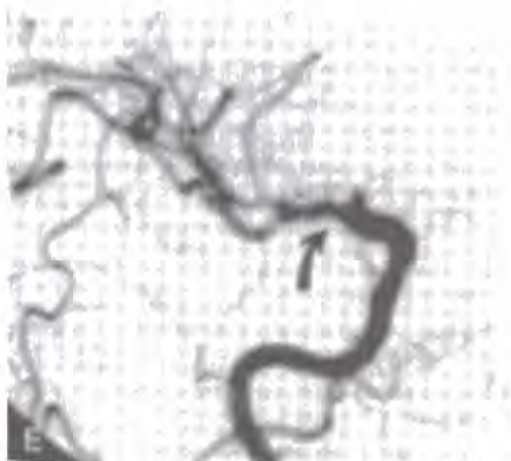


Figura 2. Ectasia y aspecto en rosario del segmento M1 y falta de flujo en el segmento A1 de la arteria cerebral anterior derecha (flecha).

las vasculitis es en rosario de múltiples vasos y lechos vasculares, lo que se observa en un 30% de pacientes, pero no son hallazgos patognomónicos y no permite distinguir entre una vasculitis primaria o secundaria^{1,3}. En un estudio retrospectivo para determinar la sensibilidad y especificidad de la angiografía se observó que muchos pacientes con sospecha de aneurisma primaria y hallazgos angiográficos de múltiples estrechamientos segmentarios arteriales no tenían APSNC¹⁵. Otros hallazgos incluyen oclusión de un solo vaso o lecho vascular y también se ve irregularidad del lumen. Hasta un 40% de pacientes tiene angiografías normales^{1,13,14,16}.

La angiografía por RM tiene una limitada resolución y no debe ser ordenada para diagnosticar APSNC. La RM de difusión podría ser un método diagnóstico no invasivo que puede incrementar la especificidad del diagnóstico combinada con RM convencional y angiografía cerebral¹⁷. El valor del SPECT y PET en el diagnóstico de APSNC es desconocido. Se ha reportado que el Doppler transcraneal muestra incremento de la velocidad del flujo cerebral, el cual se normaliza con el tratamiento¹.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La biopsia de la corteza cerebral y leptomeninges confirma el diagnóstico, tiene una sensibilidad de 65 a 75% y una especificidad de 80%, pero es un procedimiento invasivo y tiene falsos negativos que pueden ser explicada por la histología focal y segmentaria de esta vasculitis. La biopsia es importante para demostrar inflamación vascular, determinar una causa potencialmente tratable como una infección subyacente y excluir causas alternativas no inflamatorias. El mejor sitio para una biopsia es un área clínicamente comprometida, se recomienda una biopsia de 1 cm³ que incluya corteza y leptomeninges. El riesgo de una complicación grave está entre 0,5 y 2%^{1-3,7}.

Se aprecia afectación de las arterias y arteriolas de calibre pequeño de las meninges y la corteza cerebral, con infiltrado inflamatorio predominantemente mononuclear en y alrededor de los vasos, con un número variable de células plasmáticas, histiocitos, neutrófilos y eosinófilos. Los granulomas pueden o no estar presentes. Se puede ver necrosis fibrinoide, infartos hemorrágicos y gliosis reactiva^{3,4,9,16}. En la AGSNC la biopsia revela una aneurisma granulomatosa necrotizante, mientras que en la ABSNC no se observan granulomas.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de APSNC

1. Déficit neurológico adquirido no explicado después de una completa evaluación clínica y laboratorio.
2. Angiografía cerebral y/o histopatología positivas.
Descarte de causas secundarias.

Los criterios diagnósticos de la APSNC son: a) presencia de déficit neurológico adquirido no explicado después de una completa evaluación clínica y laboratorio; b) documentado por angiografía cerebral y/o histopatología de un proceso arterítico dentro del SNC; y c) no evidencia de vasculitis sistémica u otra condición que pudiera imitar las características angiográficas o histopatológicas^{1,3,5,8} (Tabla 3).

CONCLUSIÓN

La vasculitis que afecta al SNC es uno de los desafíos diagnósticos y terapéuticos más formidables para los médicos. El diagnóstico de APSNC se basa en la clínica y la realización de exámenes de laboratorio, estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR), imágenes de resonancia magnética (RM) y angiografía cerebral, para descartar condiciones que puedan semejarla, y considerar la biopsia cerebral, la cual confirma el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. West SG. Central nervous system vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2003;5:116-127.
2. Bioussé V, Bousser MG. Angéites du système nerveux central en dehors des maladies de système. *Rev Med Intern*. 1998;415-426.
3. Moore P. Vasculitis of the central nervous system. *Curr Rheumatol Rep*. 2000;2:376-382.
4. Lie JT. Classification and histopathologic spectrum of central nervous system vasculitis. *Neurol Clin*. 1997;15 (4):805-19.
5. Calabrese LH. Vasculitis of the CNS. In: Klippel JH, Crofford LJ, ed. *Primer on the Rheumatic Diseases* 2001; 405-409.
6. Calabrese LH, Duna GF, Lie JT. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1189-1201.
7. Younger DS, Calabrese LH, Hays AP. Granulomatous angiitis of the nervous system. *Neurol Clin*. 1997;15(4):821-34.
8. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the CNS. Report of 8 cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltim)* 1988;67: 20-39.
9. Alrawi A, Trobe J, et al. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology*. 1999;53: 858-860.
10. Vollmer TL, Guarnaccia J, et al. Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system. Diagnosis challenges. *Arch Neurol*. 1993;50.
11. Calabrese LH, Gragg LA, Furlan A. Benign angiopathy: a distinct subset of angiographically defined primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol*. 1993;20(12):2046-50.
12. Singh S, et al. Primary angiitis of the central nervous system: MRI features and clinical presentation. *Australas Radiol*. 2003;47(2):127-34.
13. Wynne PJ, Younger DS, Khandji A, Silver AJ. Radiographic features of CNS vasculitis. *Neurol Clin*. 1997; 15(4):779-804.
14. Nadeau SE. Diagnostic approach to central and peripheral nervous system vasculitis. *Neurol Clin*. 1997;15(4):759-77.
15. Kadkhodayan Y, Alreshaid A, et al. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology*. 2004;233:878-882.
16. Duna GF, Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the CNS. *J Rheumatol*. 1995;22:662-7.
17. Lee SY, Chu K, et al. Diffusion-weighted MR findings in isolated angiitis of the central nervous system. *Acta Neurol Scand*. 2003;108:346-351.

PATOGENESIS DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

DR. MARCELO ESPINOZA RETUERTO

MÉDICO RESIDENTE DE NEUROLOGÍA. HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es extraordinariamente común y continúa infligiendo una sustancial morbilidad y mortalidad internacional, a pesar de los avances en nuestra comprensión de su fisiología y la introducción de técnicas aun mas sofisticadas para el monitoreo y control de la glicemia. Es considerada la quinta causa de muerte en EE UU; se estima que 17 millones de individuos tienen diabetes, lo que representa más del 6% de la población.

La epidemiología de la neuropatía diabética (ND) ha sido difícil establecer con precisión. En uno de los más grandes ensayos (Rochester Diabetic Neuropathy Cohort), dos tercios de los pacientes tenían diabetes no insulino-dependiente (NIDDM) y un tercio tenía diabetes insulino-dependiente (IDDM). La neuropatía periférica de algún tipo fue encontrada mediante pruebas objetivas en el 66% de pacientes con IDDM, y en el 59% de pacientes con NIDDM. La mayor morbilidad asociada a la neuropatía somática es el pie ulcerado, el precursor de la gangrena y la amputación del miembro. Al presentarse la neuropatía autonómica la vida se torna bastante sombría y la tasa de mortalidad varia de 25 a 50% dentro de los 5 a 10 años ^[1, 2, 3].

En los últimos 20 años se han establecido tres teorías principales para intentar explicar la neuropatía diabética: la teoría de la vía polioli, la teoría microvascular y la teoría de los productos finales de la glicosilación. Parece que algunos mecanismos fisiopatológicos actúan simultáneamente, y puede ser muy simplista intentar explicar todas las manifestaciones clínicas y hallazgos patológicos de la neuropatía diabética por una sola teoría ^[2, 3].

FISIOPATOLOGÍA DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

La interacción entre la hiperglicemia, sus consecuencias metabólicas, la deficiencia de insulina crónica, y la isquemia es altamente complejo; aunque nuestra comprensión de estos procesos en el contexto de injuria del nervio periférico ha evolucionado sustancialmente a través de los últimos años.

La vía del polioli, óxido nítrico (ON) e injuria oxidativa

El exceso de glucosa intracelular resultado de la hiperglicemia crónica de la diabetes es procesada, en parte, a través de la vía polioli, produciendo finalmente sorbitol y fructosa a través de una serie de reacciones catalizadas por la aldolasa reductasa (Figura 1). El exceso de fructosa y sorbitol producida por la vía polioli tiene numerosos efectos deletéreos, incluyendo disminución en la expresión del cotransportador sodio/mioinositol, la cual luego disminuye la recaptación de mioinositol y su concentración dentro de la célula. Dado que el mioinositol es un precursor de



Figura 1. Vía del polioli

los fosfoinosítidos-fosfolípidos estructurales de la membrana nerviosa, los niveles de estos caen, lo cual provoca en última instancia una disminución de la actividad del diacilglicerol (DAG), de la proteínquinasa C (PKC) y de la Na^+/K^+ ATPasa del nervio.

La ATPasa Na^+/K^+ se localiza primariamente en la región nodal y paranodal de las fibras largas mielinizadas^[1,4]. La reducción de la actividad ATPasa incrementa la concentración de Na^+ de aproximadamente 4 veces, provocando tumefacción nodal y paranodal, disminución del potencial de membrana de la célula nerviosa y bloqueo selectivo de la conducción nerviosa en las fibras largas mielinizadas^[4]. Como algunos de estos componentes son también importantes constituyentes de la membrana celular, la exposición crónica al exceso de fructosa y sorbitol contribuye al daño estructural de la membrana neuronal^[1,5,6,7] (Figura 2)

La activación de la vía poliol también consume aldolasa reductasa y depleta su cofactor, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH). Dado que tanto la óxido nítrico sintetasa y glutatión reductasa también requieren NADPH como un cofactor, la disminución de los niveles de NADPH limita la producción de óxido nítrico y glutatión reducido, causando caídas de los niveles de estos componentes. El óxido

nítrico es un potente vasodilatador, la cual causa relajación del músculo liso en la pared de los vasos sanguíneos por activación de la guanilato ciclasa. Consecuentemente como los niveles de óxido nítrico caen con activación de la vía poliol, se eleva el tono vascular, incrementándose el riesgo de isquemia neuronal. La injuria nerviosa oxidativa es un fenómeno bien documentado en la diabetes, y los niveles de especies oxidativas reactivas también surgen con activación de la vía poliol y con la excesiva glucosilación. Como la glutatión reductasa normalmente protege contra la injuria oxidativa, su deficiencia incrementa la susceptibilidad neuronal al daño oxidativo. El daño oxidativo en la diabetes también puede resultar de una disrupción concurrente de la estricta regulación de la libre transición de metales como un fenómeno separado, con la formación de especies oxidativas reactivas por autooxidación y la reacción Fenton. Aunque los inhibidores de la aldolasa reductasa son claramente neuroprotectores en numerosos modelos animales de neuropatía diabética (v.g. la rata salvaje diabética BioBred/Worcester, ratas con diabetes inducidas por estreptozotocina -STZ, etc), ensayos humanos de estos compuestos no han alcanzado mayor éxito. Algunos datos recientes sugieren una fisiopatología más compleja para la injuria neuronal durante la activación de la vía poliol^[5,6].

PRODUCTOS FINALES DE LA GLUCOSILACIÓN AVANZADA (AGE).

La glucosa intracelular elevada crónicamente finalmente genera una familia de agentes proteicos glucosilados, conocidos como AGE. Estos agentes pueden ser depositados en numerosos tejidos dentro del cuerpo, incluyendo en nervio periférico y alrededores. La glucosilación de neurofilamentos y neurotúbulos rompe el transporte axonal y otras funciones críticas. El bien conocido índice de hemoglobina glucosilada (el nivel de hemoglobina A1C sérica) se correlaciona con el enlentecimiento de la velocidad de conducción nerviosa motora, así como con disfunción del sistema nervioso autónomo. Las AGE pueden también contribuir a injuria neuronal mediante activación del NADPH oxidasa, llevando a la formación de peróxido de hidrógeno y a un incremento del daño oxidativo. Desafortunadamente los AGE son muy difíciles de remover una vez depositados; haciendo de la prevención primaria, a través de un control estricto de la glucosa, lo más importante (Figura 3)^[1,4].

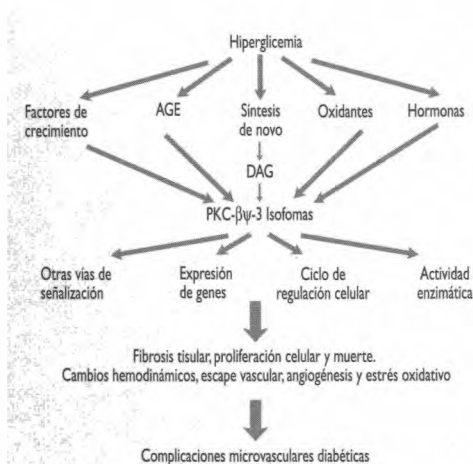


Figura 2. Complicaciones microvasculares en la diabetes

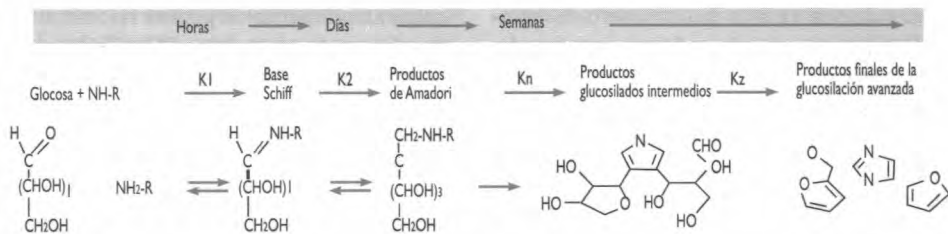


Figura 3. Productos de la glucosilación

INSUFICIENCIA VASCULAR

La isquemia neuronal y el infarto han sido bien documentados en pacientes diabéticos y en animales. La polarografía con microelectrodos y otras técnicas han demostrado una disminución de la tensión del oxígeno y del flujo sanguíneo endoneural y la magnitud de la injuria nerviosa se correlaciona con la pérdida de suplencia vascular. La biopsia de nervios de humanos y animales demuestra isquemia neuronal e infarto, hiperplasia celular endotelial y engrosamiento de la membrana basal capilar. Los capilares endoneurales son más severamente lesionados dentro del propio nervio que en el epineuro, piel, y músculo; sugiriendo vulnerabilidad selectiva de la vasculatura en esta localización, la cual puede hacer al nervio diabético más proclive al daño isquémico (Figura 2).

La enfermedad vascular periférica también agrava la neuropatía en pacientes diabéticos, y esta injuria puede ser parcialmente revertida mediante revascularización quirúrgica. Además, la inducción del factor de crecimiento endotelial vascular dentro del nervio vía transferencia genética puede restaurar la función del nervio en ratas con diabetes inducidas por estreptozotocina-STZ.

Aunque ensayos electrofisiológicos son un poco menos sensitivos para la isquemia neuronal temprana, el incremento transitorio en la velocidad de conducción nerviosa vista con el ejercicio en sujetos normales no es observado en pacientes diabéticos. Como este incremento en la eficiencia de la conducción nerviosa es presumiblemente debido a un incremento de la perfusión endoneural, la ausencia de esta respuesta en pacientes con diabetes apoya la disfunción vascular [1,4].

Una variedad de otros factores actúan en concierto con la enfermedad vascular primaria empeorando el flujo sanguíneo endoneural en pacientes diabéticos. Además de la glucosilación neuronal primaria, las AGE aumentan las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y promueven la aterosclerosis, mientras que la activación de la vía poliol simultáneamente disminuye los niveles de óxido nítrico y restringe la vasodilatación compensatoria. Esta combinación de factores puede disminuir el flujo sanguíneo endoneural a un umbral crítico. La disminución del flujo sanguíneo endoneural en ratas con diabetes inducida por AZT mejoró con inhibidores de la aldolasa reductasa; y la terapia con estatinas disminuyó los niveles de LDL e incremento la velocidad de conducción nerviosa y el flujo sanguíneo en otro estudio con roedores [1,4].

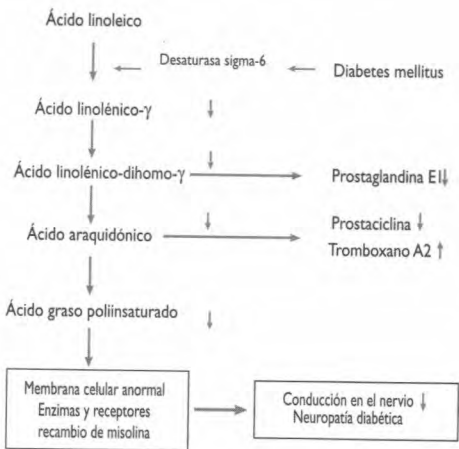


Figura 4. Patogenia de la neuropatía diabética con especial referencia a la vía de síntesis de los ácidos grasos esenciales a prostaglandinas. Datos de Thomas.

La injuria oxidativa promueve la perturbación de la función circulatoria a través de un número de mecanismos. El ácido graso esencial ω -6 juega un rol importante en la circulación y su metabolismo esta comprometido en la diabetes, probablemente debido a excesiva oxidación; mientras que la peroxidación y los radicales libres son conocidos causantes de daño endotelial. La conversión defectuosa de los ácidos grasos esenciales ω -6, como el ácido linoleico, a ácido γ -linolénico (un precursor del ácido araquidónico) ha sido claramente demostrada en pacientes humanos con diabe-

tes y en modelos animales. El ácido araquidónico es esencial para la producción del potente vasodilatador e inhibidor plaquetario: prostaciclina (PGI₂). El ácido γ -linolénico (administrado en forma de aceite de primula) puede prevenir la reducción de la velocidad de conducción inducida por la diabetes en modelos animales, quizá por aumento del PGI₂ a nivel vascular^[1,4,5] (Figuras 4 y 5).

FACTORES DE CRECIMIENTO NERVIOSO Y DEFICIENCIA DE INSULINA

Durante los últimos 10 a 15 años, un número de proteínas endógenas esenciales para la salud y supervivencia de ciertas poblaciones neuronales han sido descubiertas y reproducidas. Estos "factores neurotróficos" comprenden un heterogéneo grupo en la cual cada componente demuestra diferentes propiedades biológicas. Cada una tiene un rol crítico en el mantenimiento de la estructura y función neuronal normal, quizás más importante, en la reparación neuronal. El primer factor reconocido ("factor de crecimiento nervioso" o NGF), es principalmente trófico para las fibras sensoriales pequeñas y simpáticas; y es deficiente en pacientes y modelos animales con diabetes; juntos con otros factores neurotróficos, como el factor de crecimiento insulina-like (IGF-I)^[5,6]. El grado de deficiencia IGF-I se correlaciona con la severidad de la neuropatía diabética. Además, la expresión pico normal de IGF-I y NGF es significativamente retrasado seguido a la compresión del nervio ciático en animales diabéticos. Como la NGF no son totalmente expresados seguido a la injuria nerviosa, los mecanismos normales de reparación pueden ser limitados (reclutamiento de macrófagos, proliferación de células de Schwann, etc). La propia insulina también tiene propiedades neurotróficas y su deficiencia crónica puede deteriorar la recuperación de la injuria nerviosa^[1,2,4].

DISFUNCIÓN DEL CANAL IÓNICO DE LA MEMBRANA NEURONAL

La integridad de la membrana neuronal y la estructura y función de su canal iónico esta también amenazada por la diabetes. La disfunción del canal de calcio juega un rol crítico en la injuria celular y muerte en muchas otras enfermedades incluyendo las neurológicas y la excesiva actividad del calcio voltaje dependiente ha sido demostrado en la neuropatía diabética, quizá debido a un deterioro del com-

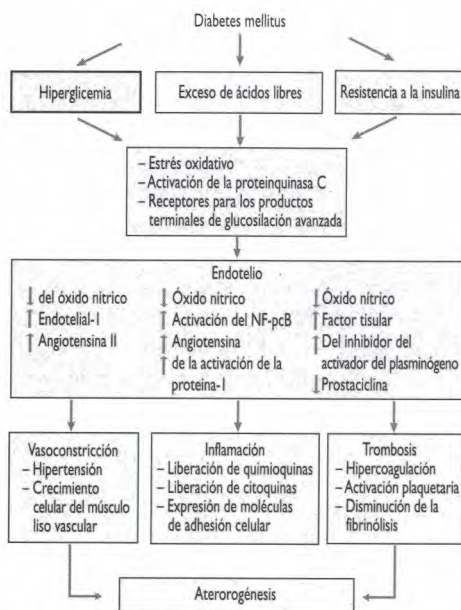


Figura 5. Disfunción endotelial en la diabetes.

En la diabetes, la hiperglicemia, el exceso en la liberación de ácidos grasos y la resistencia a la insulina engendra eventos metabólicos adversos dentro de la célula endotelial. La activación de estos sistemas deteriora la función endotelial, aumenta la vasodilatación, incrementa la inflamación y promueve la trombosis. La disminución del óxido nítrico y el incremento en las concentraciones de endotelina-1 y angiotensina II; incrementa el tono vascular y el crecimiento celular del músculo liso vascular y la migración. La activación de los factores de transcripción tales como el factor nuclear B (NF- κ B) y del activador de la proteína 1 induce la expresión de genes inflamatorios; con la liberación de quimiocinas que atraen leucocitos, incremento de la producción de citoquinas inflamatorias y expresión masiva de moléculas de adhesión celular. En incremento en la producción de factor tisular e inhibidor 1 del activador del plasminógeno crea un medio protrombótico; mientras que la disminución del óxido nítrico derivado del endotelio y la prostaciclina favorece la activación plaquetaria.

plejo canal de calcio-proteína G inhibitoria. La inhibición de la aldolasa reductasa normaliza el influjo de calcio y la velocidad de conducción nerviosa en modelos roedores a pesar de la persistente hiperglicemia. Datos emergentes ahora sugieren que la disfunción del canal de sodio puede jugar un rol importante en la neuropatía diabética dolorosa en algunos pacientes y las alteraciones en la expresión de las subunidades del canal de sodio se correlacionan con signos de neuropatía dolorosa en modelos animales [1, 3, 5, 6].

CONCLUSIONES

Los niveles elevados de glucosa conducen a múltiples alteraciones, cuya vía final común, probablemente, resulta en hipoxia e isquemia endoneural. Además existen alteraciones metabólicas que conducen a anormalidades en el transporte neuronal, como deficiencia del factor de crecimiento nervioso y el factor de crecimiento insulina-like, y anormalidades de los gangliósidos y los ácidos grasos que resultan en muchas posibles alteraciones de la membrana celular en los nervios diabéticos, así como alteraciones del mecanismo de reparación relacionados con la hipoxia. Es probable que

ciertas anomalías asociadas con la neuropatía diabética, como la neuropatía autonómica y la amiotrofia diabética, representen mecanismos patogénicos independientes que expliquen porque solo algunos diabéticos desarrollan estos tipos de neuropatía y porque no están relacionados ni con la duración de la enfermedad ni con los niveles de glucemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gooch C, Podwall D. The Diabetic Neuropathies. *Neurologist*. 2004;10: 311-322.
2. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin N Am*. 2004;88:947-999.
3. Andrea M, Vincent J, James W, Russell P, Phillip L. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews*. 2004;25(4):612-628.
4. Otero-Siliceo E, Ruano Calderón LA. Neuropatía diabética: ¿una enfermedad vascular? *Rev Neurol* 2003;37(7):658-661.
5. Hitoshi Y, Ryuichi K. Función de las antiprostaglandinas en la neuropatía Diabética. Libro Neuropatía diabética. Segunda Edición. 2000:391-397.
6. Sima AA, Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy: an update *Diabetologia*. 1999;42:773-788.
7. Zochodne DW. Diabetic neuropathies: features and mechanisms. *Brain Pathol*. 1999 Apr; 9 (2):369-91.
8. Romero JC, Licea ME. Patogénesis de la polineuropatía diabética. *Rev Cub Endocrinol* 1996;(7)1

GENÉTICA MOLECULAR DE LOS ASTROCITOMAS

DR. JUAN ELÍAS LIRA-MAMANI

MÉDICO RESIDENTE DE NEUROCIRUGÍA IECN

INTRODUCCIÓN

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) constituyen aproximadamente el 1,4% del total, produciendo el 2,3% de las muertes directamente causadas por el cáncer. Este tipo de tumores afectan más frecuentemente a adultos mayores (18 por cada 100 000 habitantes al año) que a adolescentes o adultos jóvenes (2 por cada 100 000 habitantes al año). En EE UU, se estima que se diagnostican unos 17 500 casos nuevos de tumores del SNC anualmente (más de 7 por cada 100 000 habitantes), sin incluir metástasis cerebrales.

A pesar del pequeño número de tumores cerebrales, en comparación con otros más frecuentes como tumores de colon, pulmón, o mama, entre otros, la morbilidad y mortalidad que causan en la población es altamente significativa. En los niños menores de 15 años, los tumores del SNC son, tras las leucemias, la segunda causa de muerte debida a cáncer. En varones entre 15 y 54 años de edad son la tercera causa de muerte por cáncer; y en mujeres entre 15 y 34 años de edad constituyen la cuarta causa de muerte debida a cáncer.

Dentro de los tumores cerebrales, los gliomas son los más frecuentes, y puede ser astrocitomas, oligodendrogliomas y ependimomas. En esta revisión se exponen las anomalías genéticas más típicas en los astrocitomas. Según la OMS¹, estos se dividen en: astrocitomas pilocíticos, (grado I de la OMS), astrocitomas de bajo grado (grado II), astrocitomas anaplásicos (grado III) y glioblastoma multiforme (grado IV). Los astrocitomas pilocíticos ocurren más frecuentemente en niños y es muy importante diferenciarlos de los astrocitomas fibrilares difusos, debido al pronóstico favorable asociado a los astrocitomas pilocíticos. Ello se debe a la falta de infiltración tumoral al parénquima cerebral, a la facilidad de su resección y a su crecimiento lento.

TIPOS DE GLIOBLASTOMAS

Los glioblastomas son el tipo de neoplasia más frecuente y maligno del grupo de tumores cerebrales. Se presenta con una frecuencia de 2 a 3 casos nuevos anuales por cada 100 000 habitantes, en la mayor parte de los países europeos y EE UU. Existen dos formas de presentación de los glioblastomas: los glioblastomas primarios o *de novo*, que se desarrollan más rápidamente, con una historia clínica de corta duración, y los glioblastomas secundarios, desarrollados mediante progresión tumoral a partir de astrocitomas de bajo grado (grado II de la OMS), o anaplásicos (grado III de la OMS). Hay evidencia creciente de que estos subtipos de glioblastomas constituyen dos entidades clínicas diferentes, que se manifiestan en pacientes de edad diferente y se desarrollan mediante rutas genéticas distintas. Los glioblastomas primarios se presentan en pacientes de mayor edad y se caracterizan por la presentación de amplificación/sobreexpresión de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), mutaciones de PTEN, deleciones de p16 o sobreexpresión de MDM2, mientras que los glioblastomas secundarios se presentan en pacientes más jóvenes y contienen mutaciones de p53 como característica genética preponderante, aunque no exclusiva^{2,3} (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Datos clínicos y genéticos que diferencian los glioblastomas

	Glioblastoma primario (de novo)	Glioblastoma secundario
• Edad media al diagnóstico	56 años	40 años
• Historia clínica prequirúrgica	1,7 meses	53 m (desde astrocitoma II) 25 m (desde astrocitoma III)
• Mutaciones de p53	11%	67%
• Mutaciones de PTEN	32%	4%
• Deleciones homocigóticas de p16	36%	4%
• Amplificación de EGFR	39%	0%



Tabla 1. Ruta genética demostrable en la progresión tumoral de astrocitoma de bajo grado a glioblastoma secundario

	Astrocitoma de bajo grado (grado II)	Astrocitoma anaplásico (grado III)	Glioblastoma secundario (grado IV)
• Mutaciones de p53	+	+	+
• Deleciones en 19q	-	+	+
• Deleciones en 10q	-	-	+

PROGRESIÓN TUMORAL

En la progresión de los astrocitomas hacia mayores grados de malignidad se producen una serie de cambios fenotípicos difusos, continuos en el tiempo, que suelen ser un aumento en el grado de atipia nuclear y de actividad mitótica. Difieren de los glioblastomas multiformes, principalmente, porque en estos últimos es frecuente la aparición de focos necróticos y proliferación microvascular (angiogénesis).

Sin embargo, algunas biopsias muestran ocasionalmente una transición brusca a glioblastoma^{4,5}, de forma que aparecen focos bien delineados que muestran un aumento de actividad mitótica y ausencia completa de expresión de GFAP. Tales focos se asemejan al fenómeno carcinoma-en-adenoma, descrito en hepatocarcinogénesis experimental y en tumores hepáticos humanos⁶. Probablemente se deben a la adquisición de una alteración genética adicional.

RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)

Los factores de crecimiento pertenecen a una familia de polipéptidos que se unen a sus correspondientes receptores y estimulan la proliferación y diferenciación celular tanto en las células normales como en las malignas. Uno de los receptores de factores de crecimiento cuya unión a su ligando específico lleva a la proliferación celular es el EGFR cuyo gen se encuentra en el cromosoma 7 en la región 7p12.

El producto del gen del EGFR es un polipéptido constituido por 1.186 aminoácidos y cuyo peso molecular es de 170 kDa y su producto se expresa en la superficie celular de la mayoría de las células. La proteína consta de tres dominios:

- Dominio extracelular de unión al ligando que está constituido por cuatro subdominios, de los cuales el dominio III es el responsable de la unión al ligando.
- Dominio transmembrana que contiene una secuencia de carácter hidrofóbico gracias a la cual atraviesa la membrana.
- Dominio intracelular en el que reside la actividad tirosinquinasa del receptor y que también es el encargado de la regulación negativa del receptor. Posee cinco sitios de autofosforilación, necesarios para la internalización del receptor tras la unión del ligando.

La unión del ligando al EGFR induce cambios conformacionales en el receptor activando la tirosinquinasa intracelular, y conduciendo a una autofosforilación necesaria para su actividad biológica. Los principales ligandos del EGFR son el factor de crecimiento epitelial (EGF) y el TGF- α . El EGF y el TGF- α son capaces de activar al EGFR por vía auto- o paracrina mientras permanecen unidos a la membrana⁷.

La autofosforilación del extremo C-terminal remueve un sustrato inhibitor y permite el acceso de otros sustratos celulares al dominio tirosinquinasa. La tirosinquinasa activada del EGFR fosforila a un amplio número de sustratos celulares entre los que se incluyen la fosfolipasa-C- γ (PLC- γ , MAPK—mitogen activated protein kinase— y GAP—ras GTPase-activating protein). La activación de la PLC- γ lleva a la liberación de Ca^{2+} de los compartimentos intracelulares y se genera diacilglicerol que activa a la proteinquinasa C (PKC) que es una serín/treoninquinasa que hace que el receptor se deslocalice. También la Ras puede ser activada por la tirosinquinasa del EGFR, lo que conduce a la proliferación celular y a la síntesis de ADN. En esta vía está incluido un amplio número de factores de transcripción nucleares y otros factores proteicos. La tirosinquinasa también es la responsable de la progresión del ciclo celular de la fase G1 a la fase S⁷.

El complejo ligando-receptor activo es endocitado y degradado en los lisosomas o reciclado a la membrana plasmática. La endocitosis y degradación del receptor forman parte de la regulación negativa de la señal transducida por el EGFR. Para que el EGFR sea endocitado se requiere un dominio regulador en el extremo C-terminal de la región intracelular del receptor⁷.

El gen del EGFR se encuentra amplificado en aproximadamente el 40% de los glioblastomas. En la mitad de los casos se dan reordenamientos del gen amplificado que dan lugar a un transcrito y proteínas aberrantes.

Se han descrito un gran número de delecciones del ARNm del EGFR en distintos tipos de neoplasias, entre las que se encuentran los glioblastomas. Las delecciones descritas se dan tanto en el dominio extracelular como en el intracelular, sin embargo no se han descrito delecciones en el dominio transmembrana o en el subdominio tirosinquinasa. La mayoría de estas delecciones se deben a una alteración del corte y empalme (*splicing*) del ARNm como resultado de reordenamientos génicos.

Los reordenamientos más frecuentes se dan en la región extracelular del receptor y se ha detectado la existencia de tres tipos diferentes de delecciones en este dominio extracelular del EGFR⁷:

- EGFRvI: consiste en una delección total y tiene cierta semejanza a la oncoproteína v-erb-B. Está constitutivamente activa y no se puede regular a través del ligando. Este tipo de alteración ha sido observada en una línea celular derivada de un glioma humano maligno.
- EGFRvII: se ha descrito en gliomas con genes amplificados y/o reordenados y se caracteriza por una delección de 83 aminoácidos en el subdominio IV. Este tipo de EGFR es capaz de transducir la señal de proliferación celular de la misma forma que el EGFR sin alterar.
- EGFRvIII: es la más común en las neoplasias humanas y, por ello, la mejor descrita de las tres. Resulta de un reordenamiento intragénico que lleva a la sobreexpresión de transcritos que carecen de los exones 2-7 del gen (801 bp). A este receptor le faltan 267 aminoácidos del dominio externo, del aminoácido 6 al 273, y no es capaz de unir al ligando dando lugar a una tirosinquinasa que está activa constitutivamente, por lo que se estimula la proliferación celular de forma independiente a la unión del ligando⁸. Este tipo de alteración se ha descrito en el 50% de los gliomas tanto de alto como de bajo grado y en otros tumores como meduloblastomas, carcinomas de mama, riñón, cervix, vejiga, ovarios y pulmón. Esta delección confiere capacidad tumorigénica a las células de glioma en la que la síntesis de ADN no está estimulada por los factores de crecimiento.

Las delecciones en el dominio citoplasmático o intracelular son menos frecuentes y están localizadas en el dominio inhibidor intracelular y en el regulador de Ca^{2+} /internalizador. Todas las delecciones comienzan en el mismo punto, pero tienen distinta longitud. Este tipo de alteraciones dan lugar a un receptor constitutivamente activo que no es internalizado al perder secuencias necesarias para la regulación negativa tras la unión del ligando, por lo que no resulta difícil que se sobreexpresa en la membrana⁷. Se ha estudiado esta región 3' terminal⁹ y se ha realizado el mapa de los exones 22-26. Se vio que la mayoría de los reordenamientos resultan en la pérdida de las bases que codifican los exones 23-25. También se ha hallado que existen dos regiones ricas en Ca en el intrón 25 que están asociadas a la inestabilidad genómica.

Un amplio número de tumores presentan un EGFR alterado o sobreexpresado que conlleva un crecimiento celular descontrolado y un fenotipo maligno. Al parecer, esta alteración es un evento tardío en la progresión de los gliomas al igual que la pérdida del cromosoma 10. Se ha usado el EGFR como marcador de pronóstico, ya que en algunos tumores se correlaciona su sobreexpresión con el mal pronóstico. Actualmente se está estudiando el empleo del EGFR como diana en la terapia génica contra el cáncer, como por ejemplo usar oligonucleótidos antisentido de EGFR envueltos en lipofectina para inhibir el crecimiento de las células de glioma¹⁰.

En los tumores cerebrales, la amplificación del gen EGFR es frecuente en gliomas, especialmente en los glioblastomas. Esta amplificación, como ya se ha mencionado anteriormente, se encuentra frecuentemente asociada con el reordenamiento génico.

Liu y col.¹¹ detectaron amplificación de EGFR en un 49% de los glioblastomas estudiados, mientras que su frecuencia era mucho menor en los gliomas de grado III. También vieron que no existía correlación entre la incidencia de alteración del gen PTEN/MMAC1 y la de amplificación de EGFR, a pesar de que cabría esperar que se encontraran en distintos tumores por su efecto contrario.

Schwechheimer y col.¹² estudiaron la amplificación y el reordenamiento del gen EGFR en glioblastomas. Hallaron sobreexpresión de la proteína en la gran mayoría de los casos (17 de 18 glioblastomas estudiados) viendo inmunotinción con anticuerpos frente a EGFR tanto en la membrana como en el citoplasma.



En aproximadamente el 50% de los glioblastomas tenían amplificado el gen de EGFR, de los cuales en dos se identificó una delección de los exones 2-7 perdiéndose 801 bp del dominio externo de la proteína receptor (EGFRvIII) debido a un reordenamiento.

Se ha visto que la amplificación del EGFR¹³ es menos frecuente en glioblastomas pediátricos (10%) que en adultos (35%). Esto significaría que existen diferencias en el patrón de alteraciones genéticas entre adultos y niños. Además, en adultos rara vez se encuentran p53 alterado y sobreexpresión de EGFR, mientras que en niños sí se suele encontrar. Todo esto sugiere distintas vías de génesis de estos tumores en niños y adultos.

Goike y col.¹⁴ estudiaron los reordenamientos en la región 3' del gen del EGFR. Encontraron un fragmento aberrante de 4 kb que indicaba un reordenamiento del gen amplificado en la región que codifica para las bases 2801-3832. La secuenciación de este producto mostró una delección de 325 bases debida a la introducción de un codón stop entre las bases 3464-3466, lo que resultaba en la pérdida de 228 aminoácidos terminales. Este receptor carecía de los cinco tirosinas que se autofosforilan necesarias para finalizar la señalización proteica.

Hunter y col.¹⁵ estudiaron 43 gliomas entre los que se encontraban 30 glioblastomas, 7 astrocitomas anaplásicos, 3 astrocitomas de bajo grado, 2 ependimomas y un oligodendroglioma. Observaron que la amplificación del gen EGFR y MDM2 se hallaba limitada al grupo de los glioblastomas dándose con una frecuencia del 40% y 10%, respectivamente.

Biernat y col.¹⁶ vieron que la alteración más frecuente en astrocitomas era la amplificación del gen EGFR, hallándola con una frecuencia del 45% de los casos. Sugawa y col.¹⁰ sugirieron que el EGFR aberrante afecta a la malignidad del glioma debido a su capacidad de estimular la proliferación celular y de inhibir la apoptosis.

PROTEÍNA P53

La proteína p53 juega un papel crucial en el control del ciclo celular. El gen que la codifica se sitúa en el cromosoma 17q, y tiene 20 kilobases repartidas en un total de 11 exones, de los cuales el primero no codifica para la proteína. Dicha proteína consta de 393 aminoácidos, y su peso molecular es de 53 kilodaltons¹⁷⁻¹⁹.

La proteína p53 presenta un tiempo de vida media muy corto (entre seis y veinte minutos). Como monómero, es una proteína inactiva, que ha de formar tetrá-

meros para poder actuar. Básicamente, su función es la de un factor de transcripción capaz de activar la transcripción de distintos genes fundamentales en el control del ciclo celular^{17,18}.

Esta proteína responde a señales de daños en el ADN, ante los cuales detiene la progresión en el ciclo celular de dos maneras^{17,18}:

- Deteniendo el ciclo celular en la fase G1, cuando el daño en el ADN es pequeño y puede ser reparado. Aquí, la función de p53 sería impedir la división celular ante la presencia de alteraciones en las hebras de ADN que podrían generar células hijas mutantes, que podrían suponer el inicio del desarrollo de un tumor. Durante esta parada de ciclo, son activados los sistemas de reparación del ADN, que detectan la alteración y la eliminan, pudiendo entonces la célula continuar en su ciclo de división.
- Promoviendo la muerte celular programada, cuando el daño en el genoma es irreversible.

Hasta el momento, se conocen seis genes activados por p53¹⁷: P21, Waf1, Cip1, MDM2, GADD45, Ciclina G1, Bax, IGF-BP3.

La proteína MDM2 se une a p53 inhibiendo su actividad. Así, es una forma de regulación por el producto, *feed-back* o retroalimentación. Se ha encontrado amplificación o sobreexpresión de MDM2 en muchos procesos cancerosos^{17,18}.

La p53 activa la expresión de p21 y GADD45 cuando el daño en el ADN es detectado en la fase G1^{17,18}.

El ciclo de división celular consta de cuatro fases sucesivas: una fase de síntesis de ADN, o fase S; otra de división celular, mitosis o fase M; y dos fases de transición, una fase G1 entre las fases M y S, y otra G2 entre S y M²⁰. La progresión en el ciclo celular responde a señales tanto de regulación positiva como de regulación negativa. Las moléculas que inducen la progresión en el ciclo pueden considerarse oncogenes, puesto que su sobreexpresión puede llevar a la célula a una proliferación incontrolada y, por tanto, a la formación de un tumor. Estas moléculas son, principalmente, las ciclinas y las quinasas dependientes de ciclinas (CDK)^{20,21}, moléculas que forman complejos que fosforilan otras proteínas de forma que el ciclo de división pueda continuar. En cambio, las moléculas que regulan negativamente el ciclo celular pueden considerarse genes supresores de tumores, puesto que un déficit en éstas puede tener las mismas consecuencias que la sobreexpresión de un oncogén^{20,21}.

Al final de la fase G1, los factores de transcripción de la familia E2F, que promueven el paso a la fase S del ciclo, permanecen acoplados con la proteína pRb (retinoblastoma, un supresor tumoral), y por lo tanto, inactivos. Estos factores son liberados cuando pRb es fosforilado por el complejo ciclina D1/CDK4, por lo tanto, se activarán todos aquellos genes necesarios para la entrada en la fase S y la progresión en el ciclo celular. p21 responde a la señal activadora de p53 inhibiendo la actividad de los complejos ciclina/CDK, de manera que pRb no es fosforilado, permanece activo y retiene los factores E2F, impidiendo, por tanto, que prosiga el ciclo celular^{20,22}.

La GADD45 es una proteína capaz de unir e inhibir la actividad de otra, el PCNA (antígeno nuclear de proliferación celular), que forma parte del complejo proteico implicado en la replicación del ADN. La expresión de GADD45 es inducida por p53^{17,18}. Asimismo, p21 también es capaz de unir PCNA, inactivándolo, de forma que, entre ambas, contribuyen a la detención del ciclo celular en una fase quiescente, o G0¹⁷.

La p53 también es capaz de llevar a la célula hacia la apoptosis cuando el daño en el ADN es irreparable. Ello puede realizarlo induciendo la expresión de dos proteínas: Bax e IGF-3 (*insulin growing factor-binding protein 3*)¹⁷.

ALTERACIONES DE p53

Un 55% de los cánceres hasta hoy conocidos presentan mutaciones en ambos alelos de p53. Las mutaciones aparecen, principalmente, en los exones 5- 8 del gen, recayendo un 93% de ellas en el dominio de unión al ADN (18,23). Un 85,6% son mutaciones puntuales (transversiones -cambio de una base púrica por otra pirimidínica, y viceversa-, y transiciones -cambio de una base púrica por otra púrica, o de una pirimidínica por otra pirimidínica-), un 8,1%, deleciones e inserciones, un 5,5%, mutaciones sin sentido (que dan lugar a proteínas truncadas), y un 0,8%, mutaciones silenciosas (que no afectan a la secuencia aminoacídica de la proteína)^{18,23}.

En adultos, se han encontrado alteraciones de p53 en un 15% de astrocitomas de bajo grado, y en un 38% de astrocitomas de alto grado^{21,23}. En niños, en cambio, la frecuencia de alteraciones de p53 es mucho más baja, estando la proteína alterada en un 1 o 2 % del total de astrocitomas. Esto puede corresponderse con un mejor pronóstico de este tipo de tumores en los niños¹⁹.

El papel predictivo de las mutaciones de p53 en la progresión de gliomas es todavía poco claro. En un estudio reciente²⁴ se analizaron 144 biopsias de 67 pacientes con astrocitomas recidivantes, mediante SSCP y secuenciación directa. Se encontró que 46 de 67 pacientes (69%) tenían una mutación de p53 en, al menos, una biopsia. En 41 de éstos (89%), la mutación se presentaba en la primera biopsia, indicando que las mutaciones de p53 son eventos tempranos en la evolución de los astrocitomas difusos. En 3 tumores se encontraron mutaciones dobles de p53, y también aparecían en la primera biopsia. De 28 astrocitomas de bajo grado con una mutación de p53, 7 (25%) mostraron pérdida del alelo normal en la primera biopsia. El estado alélico continuó igual en el 95% de los casos, incluso si la recidiva tenía el mismo o mayor grado de malignidad.

La progresión de astrocitomas de bajo grado a anaplásicos o glioblastomas se dio con similar frecuencia en las lesiones con (79%) o sin (63%) mutaciones de p53, lo que indica que esta alteración genética se asocia a una recidiva tumoral, pero no es predictiva de la progresión a un fenotipo más maligno. Sin embargo, el intervalo de tiempo en que se desarrolla la progresión tumoral es más corto en los pacientes con astrocitomas de bajo grado que llevan una mutación de p53.

Otro trabajo²⁵ analizó 15 astrocitomas de bajo grado que progresaron a astrocitomas de mayor grado, examinando el estado del gen p53 en los tumores primarios y en las recidivas. También se estudiaron las relaciones entre el estado de p53, a nivel de mutación y expresión, y grado tumoral. Ocho de los 15 tumores (53%) tenían mutaciones de p53. Nueve de 14 (64%) mostraron inmunotinción positiva inicialmente, y 8 de éstos también fueron inmunopositivos en las recidivas. Los tumores de bajo grado que recurrían como astrocitomas anaplásicos se caracterizaban por presentar mutaciones de p53 y ser inmunopositivos. Por el contrario, los tumores de bajo grado que recidivaban como glioblastomas, generalmente mantenían su p53 intacto y eran inmunonegativos. Esto indica que los astrocitomas de bajo grado destinados a evolucionar a grados más altos, lo hacen a través de dos vías clinicopatológicas: una, a astrocitomas anaplásicos y posteriormente a glioblastomas (p53 mutado), y otra, directamente a glioblastomas (p53 no mutado).

PROTEÍNA P16

La proteína p16 es codificada por el gen MTS1, también llamado CDKN2A, localizado en el cromosoma 9p. Este gen participa en la génesis de gliomas, melanomas, leucemias y cáncer de pulmón no microcítico²⁶. p16 actúa como un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas del ciclo celular, en concreto de CDK4. La primera diana de los complejos ciclina D/cdk4, en G1, es la proteína Rb, proteína que sufre fosforilación progresiva en sus residuos de serina y treonina mientras las células desarrollan el ciclo celular. p16 regula negativamente al complejo ciclina D/cdk4, inhibiendo la fosforilación de Rb que este complejo lleva a cabo. La inhibición del ciclo celular mediante Rb se debe a que el Rb hipofosforilado (forma activa) se une al factor de transcripción E2F, inhibiendo la actividad de éste como factor de transcripción. El E2F activa los genes necesarios para la división celular. Por el contrario, Rb pasa a estado hiperfosforilado (forma inactiva) gracias a la acción del complejo ciclina D/cdk4, cuando éste no está sometido a inhibición por parte de p16. Es entonces cuando Rb se libera de E2F, y éste activa otros genes necesarios para la división celular. Por tanto, la pérdida de función de p16, a través de varios posibles mecanismos como son delección homocigótica, mutación, o hipermetilación de su promotor, inhibe la función de Rb al fosforilarse éste, y por tanto, la célula se introduce en un programa de crecimiento celular descontrolado, promoviendo la iniciación o progresión tumoral.

La pérdida de función de p16 ha sido ampliamente descrita en gliomas^{27,28}. Entre un 30 y un 40% de los GBM primarios presentan delecciones de p16, dato que no ocurre en los GBM secundarios. El grado de malignidad también parece tener relación con la frecuencia de delección de p16, ya que los astrocitomas de bajo grado no presentan delecciones.

CROMOSOMA 10, PTEN Y DMBT1

La pérdida de heterocigosidad (LOH) en el cromosoma 10 es la lesión genética más frecuente en glioblastomas, presentándose aproximadamente en un 80% de los casos. La mayor parte de los glioblastomas han perdido una copia entera del cromosoma 10, mientras que existen tres loci en el cromosoma 10 que sufren delecciones en el resto de los casos, sugiriendo la presencia de genes supresores de tumores. Estas regiones corresponden a 10p14-pter en un 80% de los

casos, 10q23-24 en un 80% de los casos, y 10q25-qter, en aproximadamente un 90% de los casos²⁹. Es posible que las delecciones parciales del cromosoma 10 sean típicas de los glioblastomas secundarios, mientras que las grandes delecciones y las delecciones completas del cromosoma 10 sean más exclusivas de los glioblastomas primarios.

GEN PTEN

En 1997, dos grupos de investigación, del Columbia University Cancer Center y del MDAnderson Cancer Center identificaron un nuevo gen supresor de tumores: PTEN/MMAC1 (*phosphatase and tensin homologue deleted from chromosome ten/ mutated in multiple advanced cancers 1*)^{30,31}, cuya inactivación puede producir progresión maligna en tumores de mama, próstata y cerebro. Un poco más tarde otro grupo de la Universidad de Yale identificó el mismo gen al buscar fosfatasa de doble especificidad, denominándolo TEP-1 (*TGF- β -regulated and epithelial cell-enriched phosphatase 1*)³². El gen PTEN se localiza en el locus cromosómico 10q23. Su ADNc codifica una proteína de 403 aminoácidos y 47 kD.

PTEN es una proteína citoplasmática observable mediante inmunofluorescencia^{33,34}. Hasta el momento el único hallazgo sobre la regulación de la expresión de PTEN es que el tratamiento con TGF- β lleva a una rápida caída (en dos horas) en la producción de ARNm de PTEN. PTEN, por ser una fosfatasa lipídica, actúa con su diana, el PIP3 (*phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate*). PIP3 es un mensajero interno para ciertos estimuladores del crecimiento celular, como insulina y el factor de crecimiento epidérmico (EGF). La unión de estas moléculas a sus receptores de la membrana celular activa una enzima que genera PIP3 mediante la adición de un tercer fosfato a su predecesor, PIP2. PIP3 activa otras quinasas, y éstas hacen que la célula entre en el ciclo celular progresando en él, e impidiendo la iniciación del programa de apoptosis. PTEN, como fosfatasa que es, puede retirar el fosfato de PIP3, parándose así la señal de crecimiento celular³⁵.

Existen varios estudios que han investigado la frecuencia de mutaciones de PTEN en gliomas. Tales estudios muestran que PTEN sufre mutaciones/delecciones en un 44,28% o 27% de los glioblastomas³⁶⁻³⁸. Parece que PTEN está mutado sólo en los gliomas de alto grado (grado III, astrocitomas anaplásicos; grado IV, glioblastomas). Posteriormente, Tohma y col.³⁶ demostraron que la frecuencia de mutaciones de PTEN en

glioblastomas que se desarrollaban clínicamente de novo (32%), era mayor que en los glioblastomas secundarios (4%) que se formaban a partir de astrocitomas grado II o III. Más aún, Rasheed y col.³⁷ demostraron que las mutaciones de PTEN se daban más frecuentemente en glioblastomas de adultos, pero no en gliomas de bajo grado de adultos o en gliomas infantiles. No obstante, no existía una relación directa entre la presencia de mutaciones de PTEN y el pronóstico. Las mutaciones de PTEN eran más frecuentes en glioblastomas que en astrocitomas anaplásicos. Estos datos sugieren que las mutaciones de PTEN constituyen una alteración importante en el desarrollo de gliomas, pudiendo constituir un paso molecular necesario en la transformación de gliomas de bajo a alto grado.

A fin de identificar otras áreas del cromosoma 10 que pudieran contener genes supresores de tumores que participen en la progresión tumoral hacia glioblastomas secundarios, Fujisawa y col.³⁸ estudiaron la posible pérdida de heterocigosidad (LOH) presentada por el cromosoma 10, mediante marcadores microsatélites (sondas muy polimórficas capaces de revelar los dos alelos de un locus cromosómico concreto - heterocigosidad-, mostrando si el tejido tumoral pierde uno de los alelos -LOH-, sospechándose así la existencia de un gen supresor de tumores a este nivel). En este estudio se escogieron piezas incluidas en parafina, que contenían, dentro del mismo bloque, áreas histológicamente diferentes, correspondientes a transiciones bruscas de astrocitoma de bajo grado o astrocitoma anaplásico a glioblastoma, lo cual sugiere la aparición de un segundo clon tumoral que, previsiblemente se ha desarrollado a partir del primer clon (menos maligno), tras adquirir algún cambio genético concreto. Se realizó microdissección de las áreas de alto grado (glioblastoma) y bajo grado (astrocitoma o astrocitoma anaplásico), y extracción del ADN. El resultado de ese estudio muestra que la pérdida de un hipotético gen supresor de tumores en 10q25-qter es la alteración genética responsable de la adquisición del fenotipo de glioblastoma a partir de un astrocitoma de bajo grado o astrocitoma anaplásico.

Se ha demostrado también que PTEN tiene acción supresora tumoral, mediante transferencia de PTEN en adenovirus a células de glioma en cultivo, produciéndose una disminución en el nivel de proliferación y pérdida de la capacidad tumorigénica de esas células en ratones atímicos³⁹.

En resumen, PTEN es uno de los genes que sufre más frecuentemente alteraciones en cáncer humano, con una frecuencia que se aproxima a la de p53. El estudio de PTEN puede utilizarse como prueba diagnóstica para contribuir a la definición del grado de malignidad de los gliomas. Los 9 exones del gen PTEN fueron amplificados mediante PCR y sometidos a SSCP para detectar posibles mutaciones en su secuencia. Se detectaron 5 mutaciones en un total de 22 GBM (23%).

También se analizaron las delecciones homocigóticas de PTEN mediante PCR diferencial. Se detectaron 3 delecciones homocigóticas entre los 22 GBM (14%). Por tanto, concluimos que PTEN muestra alteraciones génicas (mutaciones o delecciones homocigóticas) en un 32% de GBM (7 de 22 casos). Hasta el momento se han estudiado las posibles mutaciones de PTEN en 34 astrocitomas pediátricos de bajo grado, no habiéndose demostrado ninguna mutación.

DMBT1

El gen DMBT1 (*deleted in malignant brain tumors*) fue estudiado por primera vez por Mollenhauer y col.⁴⁰. Hasta entonces, se habían encontrado delecciones de la región distal del cromosoma 10 asociadas a cuadros clínicos de glioblastoma, y se había encontrado otro gen, PTEN^{30,31}, en esa misma zona, 10q23-24, que podía ser un posible gen supresor de tumores que apareciese deletado en ese tipo de neoplasias. DMBT1 era un gen localizado en 10q25-26, entre los marcadores D10S209 y D10S587, muy próximo a PTEN.

Esta región cromosómica presentaba delecciones homocigóticas en una línea de meduloblastoma generada a partir de un cultivo primario de un paciente, y en dos líneas celulares de glioblastoma multiforme (GBM). Se vieron pérdidas de expresión del gen en un 80% de los tumores estudiados, delecciones homocigóticas del gen en un 25% de meduloblastomas, y pérdidas alélicas en un 59% de glioblastomas analizados, de las cuales eran delecciones homocigóticas un 22%. En cambio, no encontraron ninguna alteración en los diez astrocitomas de bajo grado que estudiaron.

La proteína codificada por el gen DMBT1 tiene un total de 65 kb y 1.785 aminoácidos, y su peso molecular es de 196 kilodaltons. Incluye un péptido líder N-terminal de 25 aminoácidos hidrofóbicos, lo que hace pensar que puede tratarse de una proteína que se secrete al espacio extracelular.

Presenta ocho dominios del tipo SRCR (*Scavenger's receptor cysteine rich*, o receptores scavenger ricos en cisteína), separados por secuencias de entre 20 y 23 aminoácidos llamados secuencias SID (*SRCR interspersed domains*). Los dominios SRCR tienen 110 pares de bases, y son ricos en cisteína, que permiten catalogar al producto del gen DMBT1 como perteneciente a la superfamilia de receptores Scavenger. Un noveno dominio SRCR viene a estar flanqueado por dos dominios CUB (C1r/C1s Uegf Bmp1), y, a continuación, un dominio ZP (zona pelúcida).

ALTERACIONES DE DMBT1

Somerville y col.⁴¹, del mismo modo, encontraron delecciones homocigóticas de este gen en un 38% de los GBM estudiados. Este grupo propone la posibilidad de que las alteraciones en el gen DMBT1 sean aún más decisivas que las de su vecino PTEN/MMAC-1 en el desarrollo tumoral. Con todo, apuntan que aún es preciso un mejor conocimiento de la secuencia genómica, y un estudio intenso de todos los posibles mecanismos de alteración.

En estudios de microdissección, Fujisawa y col.³⁸ proponen que las delecciones en la región terminal del cromosoma 10 (10q25-ter, donde mapean los genes DMBT1 y FGFR2, o receptor del factor de crecimiento de fibroblastos, otro posible supresor tumoral de función todavía incierta) son de principal importancia en la progresión de astrocitoma hacia glioblastoma multiforme. Este grupo encontró pérdidas de heterocigosidad en esta región en 7 de 8 focos de glioblastoma extraídos de 5 pacientes. Además, la técnica de microdissección les permitió seleccionar exclusivamente las regiones de GBM, y comparar la expresión génica con la que se daba en los astrocitomas de inferior grado próximas a los focos de glioblastoma en los mismos pacientes. Asimismo, relacionan la adquisición del fenotipo maligno con la pérdida de la proteína fibrilar ácida glial.

CONCLUSIONES

La investigación genética de los astrocitomas facilitará, tarde o temprano, su terapia. Mediante una nueva clasificación de los astrocitomas, no sólo basada en datos histopatológicos, sino también genéticos, se puede diagnosticar un tumor específico con mayor certeza, o predecir si una lesión de bajo grado (astrocitoma de grado II) podría progresar hacia otra de alto grado

(glioblastoma multiforme, o astrocitoma de grado IV), además de predecirse el pronóstico o la respuesta tumoral al tratamiento. Por otra parte, el conocimiento de los mecanismos moleculares que condicionan la génesis de astrocitomas, puede contribuir al desarrollo de nuevos fármacos que se dirijan específicamente a moléculas reguladoras, inhibiendo el ciclo celular o facilitando la apoptosis. En tercer lugar, el desarrollo de la terapia génica es una realidad con la que se debe contar para el tratamiento del glioblastoma en los años venideros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. Histologic typing of tumors of the central nervous system. New York, NY, Springer-Verlag 1993.
2. Kleihues P, Ohgaki H. Genetics of glioma progression and the definition of primary and secondary glioblastoma. *Brain Pathol.* 1997; 7:1131-1136.
3. Kleihues P, Ohgaki H. Primary and secondary glioblastoma: from concept to clinical diagnosis. *Neuro-Oncology* 1999; 1: 44-51.
4. Schmitt HP. Rapid anaplastic transformation in gliomas of adulthood: selection in neuro-oncogenesis. *Pathol Res Pract.* 1983; 176:313-323.
5. Kleihues P, Cavanee WK (ed). Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System. IARC Press, Lyon 2000.
6. Odattusa H, Sakaoto M, Hirohashi S. Different mutations of the p53 gene in nodule-in-nodule hepatocellular carcinoma as an evidence for multistage progression. *Cancer Lett* 1994; 83: 197-200.
7. Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M, Poulsen HS. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Ann Oncol.* 1997; 8: 1197-1206.
8. Ekstrand AJ, Longo N, Hamid ML, Olson JJ, Liu L, Collins VP, James CD. Functional characterization of an EGF receptor with a truncated extracellular domain expressed in glioblastomas with EGFR gene amplification. *Oncogene.* 1994; 9:2313-2320.
9. Eley G, Frederick L, Wang XY, Smith DJ, James CD. 3' end structure and rearrangements of EGFR in glioblastomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 1998; 23:248-254.
10. Sugawa N, Yamamoto K, Ueda S, Morita N, Kita M, Nishino H, Fushiki S, Oakebe T. Function of aberrant EGFR in malignant gliomas. *Brain Tumor Pathol* 1998; 15: 53-57.
11. Liu W, James CD, Frederick L, Alderete BE, Jenkins RB. PTEN/MMAC1 mutations and EGFR amplification in glioblastomas. *Cancer Res.* 1997; 57:5254-5257.
12. Schwechheimer K, Huang S, Cavanee WK. EGFR gene amplification-rearrangement in human glioblastomas. *Int J Cancer.* 1995; 62:145-148.
13. Sure U, Ruedi D, Tachibana O, Yonekawa Y, Ohgaki H, Kleihues P, Hegi ME. Determination of p53 mutations, EGFR overexpression, and loss of p16 expression in pediatric glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997; 56:782-789.
14. Goike HM, Asplund AC, Pettersson EH, Sanoudou D, Collins VP.

- Acquired rearrangement of an amplified epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in a human glioblastoma xenograft. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999;58:697-701.
15. Hunter SB, Abbott K, et al. Reliability of differential PCR for the detection of EGFR and MDM2 gene amplification in DNA extracted from FFPE glioma tissue. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1995; 54:57-64.
 16. Biernat W, Debiec-Rychter M, Liberski PP. Mutations of TP53, amplification of EGFR, MDM2 and CDK4, and deletions of CDKN2A in malignant astrocytomas. *Pol J Pathol.* 1998;49:267-271.
 17. Levine JA. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell.* 1997;88:323-331.
 18. López-Guerrero JA, Gilabert-Bolufer P, Barragán-González E. Significado oncológico y biológico de las alteraciones moleculares de p53 en cáncer humano. *Oncología.* 1997;20:769-782.
 19. Pomeroy SL. The p53 tumor suppressor gene and pediatric brain tumors. *Curr Opin Pediatr.* 1994;6:632-635.
 20. Dirks PB, Rutka JT. Current contents in Neuro-Oncology: the cell cycle- a review. *Neurosurgery.* 1997;40:1000-1015.
 21. Westermarck B, Nister M. Molecular genetics of human glioma. *Curr Opin Oncol.* 1995;7:220-225.
 22. Burns KL, Ueki K, et al. Molecular genetic correlates of p16, cdk4 and pRb immunohistochemistry in glioblastomas. *J Neuropathol Exp Oncol.* 1998; 57: 122-130.
 23. Reifenberger J, Ring GU, et al. Analysis of p53 Mutation and Epidermal Growth Factor Receptor Amplification in recurrent gliomas with malignant progression. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996;55:822-831.
 24. Watanabe K, Sato K, et al. Incidence and timing of p53 mutations during astrocytoma progression in patients with multiple biopsies. *Clin Cancer Res.* 1997;3:523-530.
 25. Van Meyel DJ, Ramsay DA, et al. p53 mutation, expression, and DNA ploidy in evolving gliomas: evidence for two pathways of progression. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:1011-1017.
 26. Nobori T, Miura K, et al. Deletions of the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancers. *Nature.* 1994; 368:753-756.
 27. Moulton T, Samara G, et al. MTS1/p16/CDKN2 lesions in primary glioblastoma multiforme. *Am J Pathol.* 1995;146:613-619.
 28. Walker DG, Duan W, et al. Homozygous deletions of the multiple tumor suppressor gene 1 in the progression of human astrocytomas. *Cancer Res.* 1995;55:20-23.
 29. Karlsson AE, James CD, et al. Loss of heterozygosity in malignant gliomas involves at least three distinct regions on chromosome 10. *Hum Genet.* 1993;92:169-174.
 30. Li J, Yen C, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science.* 1997;275:1943-1947.
 31. Steck PA, et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet.* 1997;15:356-362.
 32. Li DM, Sun H. TEPI, encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor beta. *Cancer Res.* 1997;57:2124-2129.
 33. Li DM, Sun H. PTEN/MMAC1/TEPI suppresses the tumorigenicity and induces G1 cell cycle arrest in human glioblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:15406-15411.
 34. Furnari FB, Lin H, Huang HS, Caveness WK. Growth suppression of glioma cells by PTEN requires a functional phosphatase catalytic domain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:12479-12484.
 35. Myers MP, Pass I, et al. The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95:13513-13518.
 36. Tohma Y, Gratas C, et al. PTEN (MMAC1) mutations are frequent in primary glioblastomas (de novo) but not in secondary glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1998;57:684-689.
 37. Rasheed BK, et al. PTEN gene mutations are seen in high-grade but not in low-grade gliomas. *Cancer Res.* 1997;57:4187-4190.
 38. Fujisawa H, Kurrer M, et al. Acquisition of the glioblastoma phenotype during astrocytoma progression is associated with loss of heterozygosity on 10q25-qter. *Am J Pathol.* 1999;155:387-394.
 39. Cheney IW, Johnson DE, et al. Suppression of tumorigenicity of glioblastoma cells by adenovirus-mediated MMAC1/PTEN gene transfer. *Cancer Res.* 1998;58:2331-2334.
 40. Mollenhauer J, Wiemann S, et al. DMBT1, a new member of the SRCR superfamily, on chromosome 10q25.3-26.1, is deleted in malignant brain tumours. *Nat Genet.* 1997;17:32-39.
 41. Somerville RPT, Shoshan Y, et al. Molecular analysis of two putative tumour suppressor genes, PTEN and DMBT, which have been implicated in glioblastoma multiforme disease progression. *Oncogene.* 1998;17:1755-1757.

Biología Molecular de la Metástasis EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

DR. LUIS ALBERTO ANTONIO-TOLEDO

MÉDICO RESIDENTE DE NEUROCIRUGÍA IECN

INTRODUCCIÓN

Los tumores metastásicos suponen más del 50% de todos los tumores malignos cerebrales, mostrando una importante actividad mitótica, superior a la del tumor primario de origen, constituyéndose así en un importante y creciente problema en la práctica clínica. El proceso metastásico requiere de una difusión hematógena de células tumorales hacia el cerebro, la médula, el hueso o las meninges; siendo los tumores que producen con más frecuencia metástasis cerebral el Cáncer de pulmón, mama, colon, riñón y melanoma maligno.

Las técnicas de biología molecular permiten examinar directamente las alteraciones del ADN y explorar la naturaleza del daño causado. Todo un conjunto de avances ha permitido llegar a afirmar que el cáncer es una enfermedad genética, que procede de distintas alteraciones: mutaciones recesivas, dominantes, reacomplamientos de ADN, mutaciones puntuales, etc., que pueden alterar la expresión o la función bioquímica de los genes afectados. Hay que destacar, sin embargo, que el cáncer no es una enfermedad hereditaria en la gran mayoría de casos. Las alteraciones genéticas asociadas a tumores son casi siempre de tipo somático, es decir, se adquieren durante la vida del individuo y no por herencia.

Por tanto el objetivo de la revisión es mostrar los escasos datos existentes hasta el momento acerca de los mecanismos moleculares implicados en la patogénesis de la metástasis en el sistema nervioso, que incluyen diversas alteraciones genéticas en genes supresores de tumores y oncogenes, así como la alteración del equilibrio epigenético de la célula.

GENES IMPLICADOS EN EL CÁNCER

Hoy se conocen 3 tipos de genes relacionados con el proceso canceroso: Los oncogenes, cuya expresión o activación anormal o excesiva en la célula puede conducir a la transformación cancerosa, se originan por diversos mecanismos a partir de genes celulares normales conocidos como protooncogenes.

El segundo tipo corresponde a los genes supresores del cáncer u oncosupresores u oncogenes recesivos, cuya expresión normal inhibe el crecimiento canceroso. La inactivación o delección de los dos alelos puede conducir a la célula a la transformación neoplásica.

El tercer tipo de genes, denominado moduladores, determinan propiedades como la invasividad, la metastatización o la capacidad de generar una respuesta inmune. El fenotipo metastásico es independiente al tumorigénico. En este grupo se incluyen los metastogénicos, que aumentan el fenotipo metastásico, los genes supresores de metástasis que pueden inhibir la metastatización y los que modifican la inmunogenicidad de las células tumorales.

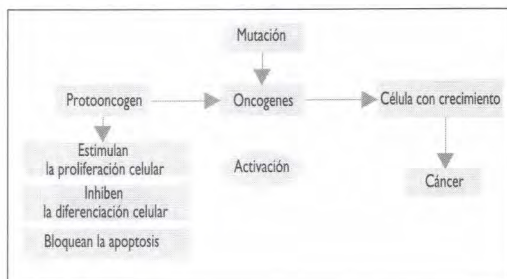


Figura 1. Oncogenes

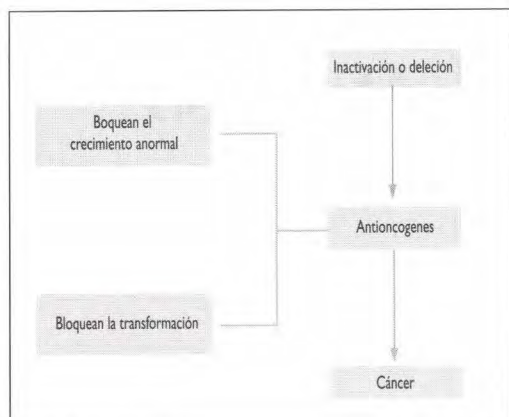


Figura 2. Antioncogenes

APOORTE DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR A LA ONCOLOGÍA

El conocimiento científico de la biología molecular y la genética celular ha experimentado un desarrollo acelerado en los últimos años en la comprensión de los procesos moleculares de transformación neoplásica y progresión tumoral.

A parte de los trabajos que identifican los genes y los mecanismos moleculares implicados en determinadas neoplasias, otras investigaciones han demostrado la utilidad de la biología molecular para la identificación y pronóstico de ciertos tumores. Anticuerpos monoclonales dirigido contra los oncogenes o sus productos pueden ser una técnica diagnóstica complementaria; asimismo, estos productos oncogénicos liberados

pueden ser útiles como marcadores tumorales para pruebas de detección, diagnóstico y seguimiento.

La capacidad genética de alterar el fenotipo y genotipo de las células tumorales, reemplazar un gen supresor tumoral defectuoso o modular la expresión molecular de ciertos genes reguladores del crecimiento, son algunos modelos de terapia molecular en fase de investigación clínica y preclínica.

Desde hace un tiempo se habla de la terapia génica del cáncer. En general se define como la introducción de un gen en el paciente para corregir el defecto congénito o para proporcionar una nueva función a las células. Durante los últimos años se han perfeccionado las técnicas que permitan insertar y expresar genes en células eucariotas. Con esta transferencia de genes se puede potenciar la actividad de los linfocitos infiltrantes de tumores (LIT) fisiológicos con gran capacidad tumoricida o crear LIT que no existan en la naturaleza. Esta línea de investigación representa un reto impresionante, ya que por primera vez se habla de modificar el genoma humano de manera específica y con carácter terapéutico.

ANTECEDENTES CITOGENÉTICOS

Desde hace años se trabaja con el objetivo de identificar algún tipo de alteración genético molecular común en los tumores primarios sistémicos que favorezcan la diseminación al sistema nervioso, como podría ser una sobreexpresión de algún receptor específico que pudiera mediar la adhesión y la infiltración de las células tumorales circulantes en el interior del sistema nervioso. A pesar de ello, lo que se ha encontrado es un número elevado y una gran heterogeneidad de alteraciones genético moleculares, consecuencia de la acumulación de múltiples lesiones génicas, debido al alto grado de malignidad de estos tumores.

En general, los primeros estudios de metástasis cerebral mostraban un alto número de aberraciones cromosómicas, pero no un patrón común de alteraciones. Por ello, usando hibridación genómica comparativa se ha tratado de estudiar las alteraciones cromosómicas, preferentemente ganancias y pérdidas de material genético en 41 metástasis cerebrales y 3 tumores primarios de 41 pacientes. Se determinó que las regiones cromosómicas que mostraron una mayor incidencia de ganancias de ADN fueron: 1q23, 8q24, 17q24-q25, 20q13 en más del 80% de casos. Mientras que las pérdidas de ADN afectaron a 4q22, 4q26, 5q21 y 9q21 en el 70% de casos.

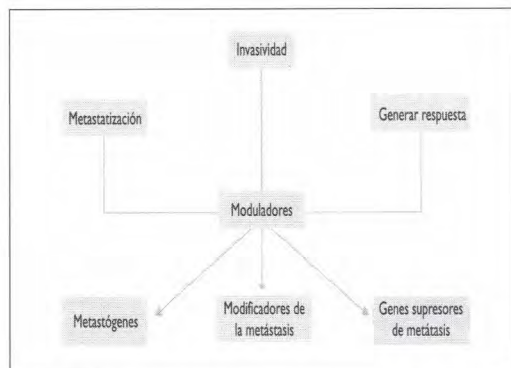


Figura 3. Genes moduladores

En los casos en los que se analizó el tumor primario y su correspondiente metástasis cerebral, el patrón de HGC mostró un alto grado de similitud., confirmando que lesiones genéticas específicas podrían estar asociadas a la diseminación y metástasis de los tumores sistémicos hacia el sistema nervioso.

Por tanto la caracterización molecular de dichas metástasis puede contribuir, por tanto, a la identificación de tumores metastásicos cuyo tumor primario de origen se desconoce.

GENÉTICA MOLECULAR

Las alteraciones moleculares de un gen determinado vienen marcadas frecuentemente por anomalías detectadas a nivel cromosómico en las células tumorales. Se ha descrito que la expresión de algunos genes podría relacionarse con una mayor capacidad metastásica, por ejemplo EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), MMP2 (metaloproteinasa de matriz 2), MDR1 (gen de resistencia a múltiples drogas).

Por otra parte, en algunos tipos de tumores la pérdida de expresión de algunos genes determinados aparece asociado a la progresión tumoral, como el gen DCC (deleciónado en cáncer colorrectal) en carcinoma de endometrio, KAI-1 en cáncer de próstata, pulmón, mama, vejiga, páncreas e hígado y BAI1 en cáncer de colon, como potencialmente relacionados con el proceso de metástasis en estos tipos tumorales.

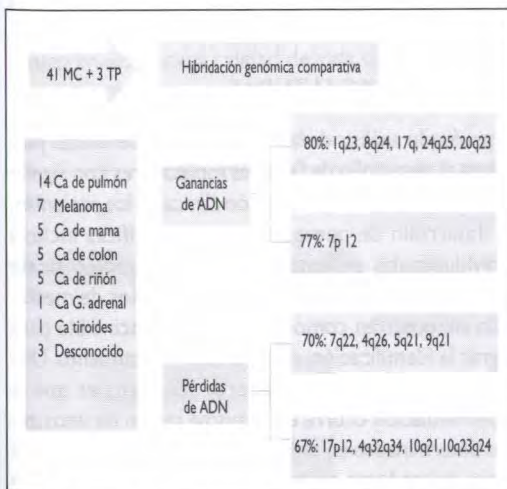


Figura 4. Estudios por hibridación genómica comparativa

Los estudios mutacionales en genes supresores de tumores tales como PTEN (fosfatasa homóloga de tensina) localizado en 10q23.3 indicaron que exceptuando las metástasis procedentes de pulmón, existía una escasa incidencia de mutaciones en dicho gen, que no justificaría la alta tasa de pérdidas alélicas en 10q en metástasis del sistema nervioso, sugiriendo la existencia de otros genes oncosupresores en dicha localización.

Se ha demostrado que la sobreexpresión del proto-oncogén c-erbB1 que codifica para el receptor del factor del crecimiento epidérmico (EGFR); es un hallazgo común en un amplio rango de carcinomas que metastatizan al cerebro.

Asimismo se ha puesto de manifiesto que la expresión de un factor de crecimiento, como el VEGF, por las células tumorales está directamente correlacionada con la angiogénesis y el crecimiento de la metástasis.

Se ha estudiado al p21, regulador negativo del ciclo celular en G1 y proteína sobreexpresada en la mayoría de tumores gliales, en 50 tumores primarios y sus correspondientes metástasis al cerebro, comprobándose que la expresión de p21 está regulada de manera diferente en ambas lesiones, lo que podría significar un valioso marcador molecular de metástasis.

ESTUDIOS EPIGENÉTICOS

Los vertebrados, pero también los vegetales y las bacterias, disponen de un mecanismo que confiere al ADN una identidad específica de célula: su genoma está modificado por un proceso enzimático que une al ADN grupos metilo (CH_3).

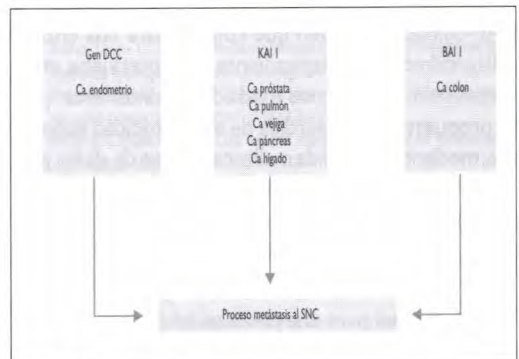


Figura 5. Genética molecular

La metilación del ADN es un mecanismo consistente en la unión de un grupo metilo al carbono 5 de la base citosina del ADN, solo cuando ésta se encuentra formando parte del dinucleótido CpG. Esta metilación juega un papel importante en la programación de la expresión de los genes, es decir, el estado de metilación de un gen refleja su estado de actividad.

En los últimos años se ha producido una gran expansión de técnicas que han permitido estudiar el estado de metilación de los promotores génicos, llegándose a la conclusión que la alteración de los patrones normales de metilación del ADN es una de las características más comunes de las células transformadas. Se sabe desde hace años que la gran cantidad de genes están metilados en exceso en una célula tumoral.

Por tanto, la hipermetilación de las regiones reguladoras, representa un mecanismo alternativo para el silenciamiento de los genes supresores de tumores además de la delección y la mutación.

En tumores del sistema nervioso, la mayor parte de los estudios están realizados en gliomas. En las metástasis cerebrales, los únicos estudios realizados hasta el momento, han evaluado, mediante PCR específica de metilación el estado de metilación del promotor de genes que o bien eran claves para su función en la génesis tumoral como reguladores del ciclo celular, apoptosis, angiogénesis, invasión, etc, y/o se localizan en las regiones cromosómicas que se encuentran delecionadas frecuentemente en tumores del sistema nervioso: p16, DAP-quinasa, Rb1, MGMT, p14, p73, TIMP-3 y TP53.

En estudios de 18 metástasis en el SNC, se concluyó que la metilación juega un importante papel en el desarrollo de metástasis en el SNC, principalmente en el silenciamiento por este mecanismo de los genes DAP-quinasa, THBS1 y los reguladores del ciclo celular Rb1 y p16.

DAP-quinasa es un gen que codifica para una enzima calcio/calmodulina dependiente que interviene en el mecanismo de apoptosis mediado por interferón γ . Se ha propuesto que la pérdida de esta capacidad apoptótica, mediante la pérdida o silenciamiento de dicho gen, conferiría a la célula una mayor capacidad metastásica. El promotor de este gen se encontró hipermetilado en 13 de las 18 muestras analizadas, incluso 5 de 6 metástasis cerebrales procedentes de carcinomas pulmonares.

THBS1 codifica para una proteína inhibidora de la angiogénesis, cuya alteración está relacionada con la neovascularización en cánceres humanos; la alta tasa

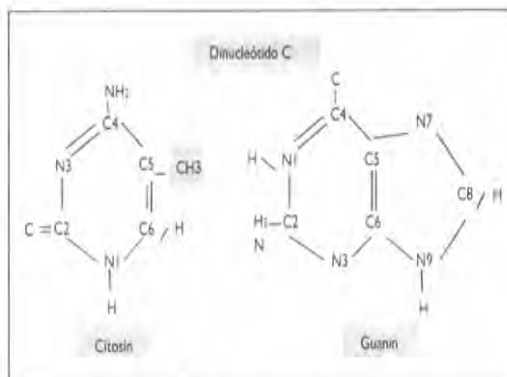


Figura 6. Proceso de metilación

de hipermetilación en el promotor de este gen (56%), así como también el alto porcentaje de gliomas (30-60%) que presentan esta alteración, implican que su silenciamiento desempeña un papel importante en la génesis de los tumores en el SN en general, incluyendo también las lesiones metastásicas.

Rb1 y p16 son sendos GSTs (glutathion S transferasa) involucrados en la regulación del ciclo celular en G1 y cuya pérdida de función ha sido descrita en una gran variedad de tumores humanos. Estos genes no presentan mutaciones en metástasis cerebrales, si bien con frecuencia aparecen hipermetiladas. Ello corrobora la hipótesis de que los procesos epigenéticos, en concreto la metilación de las citosinas de la zona promotora del gen, puede ser considerado como un mecanismo alternativo al clásico de mutación más delección, para la inactivación de un GST.

PERSPECTIVAS FUTURAS

El profundo análisis de las características señaladas permitirá el desarrollo de factores moleculares con significado pronóstico de la evolución clínica de los pacientes, el desarrollo de nuevas terapias específicas incluso individualizadas en función del espectro molecular de cada neoplasia. En este aspecto los cambios de metilación se muestran como un factor imprescindible para lograr la identificación, clasificación, y tratamiento. Una ventaja sobre otros marcadores genéticos es que la hipermetilación ocurre en la misma región de unos genes determinados en cada tipo de cáncer a diferencia de otros marcadores en que las mutaciones ocurren en cualquier zona de un gen concreto.

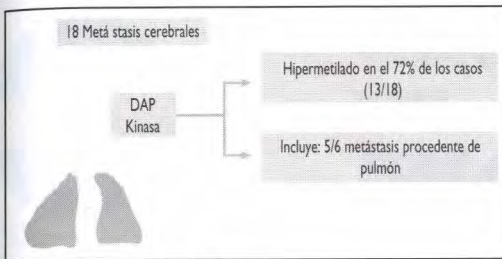


Figura 7. Metilación de la DAP quinasa

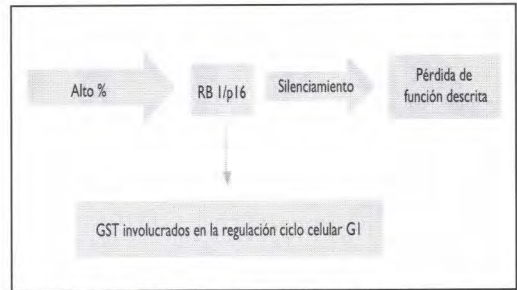


Figura 9. Metilación del gen de susceptibilidad al retinoblastoma

Asimismo la hipermetilación es una señal positiva que se puede detectar en una célula cancerígena aunque ésta se encuentre en un lecho de células no tumorales. Los análisis de cambios de metilación, por tanto, permitirán detectar en plasma o suero de pacientes con células tumorales circulantes susceptibles de generar una metástasis en otro órgano.

Las investigaciones en el campo de la biología molecular y genética de los tumores del SNC proporcionan las claves acerca la etiología y la patogénesis de estos tumores cerebrales malignos. Las estrategias actuales de investigación resaltan la inhibición de la angiogénesis, de la invasión y de las rutas de señalización que conducen a la proliferación celular, como posibles puntos diana frente a los que diseñar nuevas drogas y terapias. Por tanto la interacción entre la clínica y la investigación molecular, redundará en un futuro en una mayor calidad de vida de los pacientes neurooncológicos.

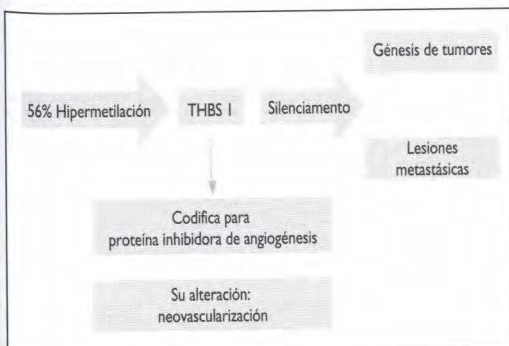


Figura 8. Metilación de la trombospondina

CONCLUSIONES

1. El mayor conocimiento de los mecanismos moleculares proporcionará claves sobre la patogénesis y enfoque terapéutico de pacientes con metástasis cerebral
2. Los cambios de metilación se muestran como un factor importante para facilitar la identificación, clasificación y enfoque terapéutico de estos tumores
3. No existe un patrón único de alteración genética molecular en tumores primarios que favorezca su diseminación al Sistema nervioso
4. La interacción clínica e investigación molecular redundará, en un futuro, en una mejor calidad de vida de los pacientes neurooncológicos

BIBLIOGRAFÍA

1. Bello M, González-Gómez P, Rey JA. Metástasis en el sistema nervioso cerebral. *Neurocirugía* 2004;15:590-595.
2. Farreras-Rozman. *Biología molecular del cáncer: Oncología Médica*. 8:1136-37.
3. Escobar A. Glia y tumores. Los nuevos conceptos sobre la transformación cancerosa. *Rev Mex Neuroci*. 2004;5: 571-578.
4. Pérez-Ortiz L, Zaldivar-Vaillant, Tamayo-Suárez JD. Gliomas malignos. *Apuntes oncogénicos. Rev Neurol*. 2000;31:41-52.
6. Petesen L, Hidalgo A, et al. Chromosomal imbalances in brain metastases of solid tumor. *Brain Pathol*. 2000;10:395-401.
7. Inbal B, Cohen O, et al. Dap kinase links the control of apoptosis to metastasis. *Nature*. 1997;390:180-184.
8. Jones PA, Laird PW. Cancer epigenetics comes of age. *Nat Genet*. 1999;21:163-167.
9. González-Gómez P, Bello MJ, et al. CpG island methylation status and mutation analysis of the RB1 gene Essential promoter region and protein-binding pocket domain in nervous system tumours. *Br J Cancer*. 2003;88:109-114
10. Alonso ME, Bello MJ, et al. Aberrant promoter methylation of multiple genes in oligodendrogliomas and ependymomas. *Cancer Genet Cytogenet*. 2003;144:134-142.

COGNICIÓN y CEREBELO

DR. ISIDRO GONZALES-QUISPE

MÉDICO RESIDENTE DE NEUROLOGÍA IECN

INTRODUCCIÓN

La función cognitiva es desarrollada por la neocorteza, con la participación de otras estructuras subcorticales. Bien es sabido que la función cognitiva se relaciona íntimamente con la experiencia del individuo o el aprendizaje de nuevas conductas. La modulación de la adquisición de estos nuevos conocimientos estaría dada por la coordinación que desarrolla el cerebelo, planificando la secuencia de eventos para que la adquisición se dé en forma adecuada, semejante a la coordinación motora.

El cerebelo representa la décima parte del volumen del encéfalo, pero representa el 50% de células con las que cuenta el cerebro. Una estructura considerablemente grande debe, por tanto, cumplir no solo la función motora conocida ampliamente, si no otras más.

El objetivo de esta revisión es poner en evidencia soportes anatómicos y clínicos que involucran al cerebelo, participando en la función cognitiva.

FUNCIONES DEL CEREBELO

El francés Pierre Flourens (1793-1867) investigó las funciones del cerebelo¹, y sin duda la más estudiada es la participación del cerebelo en la función motora, corroborada a partir de los estudios realizados por Gordon Holmes en el primer cuarto de siglo XX en pacientes con lesiones cerebelosas². Se establece entonces que el cerebelo participa en la función motora regulando: la coordinación de la actividad muscular, el mantenimiento del tono muscular y la conservación del equilibrio en la marcha y la postura (Dow y Moruzzi. 1958).

Más allá de lo tradicional, el cerebelo participa también en otras funciones, tales como en la adquisición del lenguaje, el aprendizaje, la atención, la memoria, y

la cognición a través de los núcleos cerebelosos y corteza del neocerebelo.³

Entre la década de 1980-90, cada vez más estudios, en especial de neuroimágenes funcionales, han implicado empíricamente al cerebelo en la participación de las funciones cognitivas superiores (Leiner y col, 1995).

CONCEPTO DE COGNICIÓN

El término cognición, según la Real Academia de la Lengua Española, deriva del término latino *cognitio*, que significa *conocer*, y conocimiento es la acción y efecto de conocer. El conocimiento se alcanza mediante el ejercicio de las facultades mentales, actuando dentro de los marcos del pensamiento, la memoria, la imaginación y la voluntad, cuya función es interpretar y comprender el mundo, reflexionar consciente y racionalmente sobre su propia existencia y solucionar efectivamente las dificultades que impone el medio ambiente.

La cognición es el procesamiento de pensamientos e imágenes, a través del uso de la información obtenida, para la solución de situaciones ya enfrentadas o nuevas. Esta función se localiza en la corteza cerebral (neocorteza).

EVIDENCIAS ANATÓMICAS Y FUNCIONALES

SUSTRATO ANATÓMICO

El cerebelo está constituido por dos hemisferios, y una estructura central, el vermis, las mismas que se comunican a través de los pedúnculos cerebelosos con otras estructuras. En la profundidad de la sustancia blanca se hallan agrupaciones neuronales, formando los núcleos globoso y emboliforme. Microscópicamente, la estructura cortical del cerebelo es similar; y la sustancia gris presenta 3 capas: la granulosa, la molecular y la de Purkinje⁴.

En 1988, *Schmahmann y Sherman*, publicaron en la revista *Brain* evidencias neuropsicológicas y de circuitos que además interconectan al Tálamo y se proyectan a áreas semejantes de la corteza cerebral a áreas cerebelosas que reciben fibras aferentes. En términos generales se aceptan las siguientes vías: 1) vestibulocerebelar: equilibrio del cuerpo y movimientos oculares; 2) espinocerebelares: controla el movimiento de las extremidades; y 3) cerebrocerebelar: implicado en la imaginación, el planeamiento y temporización del movimiento.

Middleton F. y col. colocaron virus HSV1, en diferentes regiones del cerebelo, y apoyados en el transporte antidrómico de los axones, ha evidenciado múltiples proyecciones desde áreas motoras primarias y secundarias, así como de áreas del lóbulo frontal, las que se proyectan hacia los núcleos profundos del cerebelo⁵, estableciéndose conexiones cerebrocerebelosas que vehiculizan la información aferente desde la corteza sensoriomotora, corteza prefrontal⁶, regiones frontales encargadas del lenguaje (expresivo), corteza parietal, colículo superior y corteza temporal superior, devolviendo eferencias a similares áreas, encargadas de la atención, la percepción visuoespacial, la memoria y la regulación de funciones ejecutivas y emocionales.

Numerosos estudios⁷ experimentales y de neuroimágenes, así como el hallazgo de una nueva célula en la población neuronal cerebelosa, relacionan el cerebelo con el procesamiento cognitivo⁸ (memoria, tareas visuoespaciales, tareas sensorio-motrices, atención, memoria verbal y lenguaje, aprendizaje^{9,10}) y ésta participación del cerebelo en la función cognitiva, fue postulada en varias oportunidades.

EVIDENCIAS CLINICAS

DESARROLLO

Los niños prematuros (menores de 33 semanas de edad gestacional) tienen un riesgo de lesión cerebral, déficit en el desarrollo, con manifestaciones motoras y cognitivas, las mismas que se detectan ya en la adolescencia. *Allin, Matthew y col.* (2001) realizan volumetría cerebelosa en 67 adolescentes pretérminos (menos de 33 semanas de edad gestacional) y en 50 nacidos a término; analizaron la información cognitiva y neurológica a diferente edad (1, 4, 8 y 14-15 años), posteriormente las compararon entre estos dos grupos, hallando que el volumen del cerebelo del grupo de

pretérminos se encontraba significativamente reducida ($p = 0,001$) explicando el compromiso motor y el cognitivo¹¹. El papel que desempeña el cerebelo en el funcionamiento cognitivo parece ser más decisivo en la edad pediátrica que en el adulto, por tanto las funciones cognitivas están disminuidas en distintas patologías pediátricas, congénitas (ataxias congénitas no progresivas, menor volumen del cerebelo en prematuros) y adquiridas (mutismo cerebeloso y posterior disartria¹², autismo^{13,14}). *Jun-Young y col.* (2005), establecieron a través de la escala de WAIS, la declinación del nivel cognitivo en sujetos sanos a partir de la sexta década de la vida ($n = 30$), apoyados en IRM. El neocerebelo derecho se asoció significativamente con puntajes de mejora en la escala de inteligencia, mientras que no pasa lo mismo con el lóbulo frontal, este hecho demostraría que el cerebelo juega un papel importante en la capacidad de la inteligencia en edades avanzadas¹⁵. *Brian D. Bell y col.* reportan un caso de un paciente varón de 55 años, con diagnóstico de rombencefalosinapsis (RS) —que es un raro desorden caracterizado por agenesia/hipogenesia del vermis y la fusión del núcleo dentado y de los hemisferios cerebelosos, con deterioro en el desarrollo y las funciones intelectuales— en quien realizaron la evaluación neuropsicológica, en el que los resultados arrojaron que estuvieron dentro de los límites normales, con un déficit sensorio-motor leve, significando que no necesariamente estará comprometido las funciones cognitivas¹⁶.

LESIÓN CEREBELOSA DEGENERATIVA

Gustavo-Abel y col. (2005) estudian el rendimiento neuropsicológico de pacientes con enfermedad cerebelosa degenerativa pura sin demencia ($n = 12$) de causa hereditaria o de presentación esporádica (edad: $40,42 \pm 13,49$ años; educación: $9,92 \pm 3,99$ años; tiempo de evolución: $12,13 \pm 11,27$ años; MMSE: $26,75 \pm 1,5$) y aplicaron una batería neuropsicológica estandarizada. Se observaron alteraciones significativas en las pruebas de función ejecutiva, visuoespacial, memoria y atención. Los datos obtenidos sugieren la participación del cerebelo en la modulación de las funciones mentales, y el mecanismo de las anormalidades cognitivas descritas podría relacionarse con una disrupción de las conexiones cerebelosocorticales que incluyen a la región prefrontal^{17,18}.

DEPRESIÓN Y COGNICIÓN

El cerebelo tiene un papel en la preparación y anticipación de respuestas motoras, según secuencias experimentadas con anterioridad en función de la información recibida del medio, anticipando el estado fisiológico para la realización de tareas perceptivomotoras o cognitivas. La depresión duradera es considerada como el mecanismo de aprendizaje en el cerebelo, íntimamente relacionado con los mecanismos de plasticidad neuronal y la memoria¹⁹. Modelos modernos de desórdenes psiquiátricos, establecen que el cerebelo está conectado estructural y funcionalmente a regiones de la corteza prefrontal, estructuras límbicas subcorticales, y núcleos del tronco cerebral, por tanto participaría en los estados de psicosis, depresión y manía²⁰.

POSTCIRUGÍA

Konczak, Jurgen y col. (2005) realizaron seguimiento neuropsicológico en 22 pacientes (1-17 años de edad) que fueron sometidos a cirugía por tumor cerebeloso, en los que hallaron deterioro de la memoria de trabajo (en quienes recibieron quimioterapia o radioterapia), siendo los predictores negativos para la recuperación motora o cognitiva, la edad temprana de cirugía, la duración de la cirugía y el volumen de la lesión. Por tanto, a menor edad, no necesariamente se tendrá una mejor compensación de las funciones alteradas²¹.

ICTUS

Botez-Marquard, T. (2001) reporta un caso de síndrome frontoparietal en un paciente que sufrió un ictus cerebeloso izquierdo con proyección al puente, que además, de nacimiento presentaba una agenesia cerebelosa derecha inusual. Este paciente desarrollo, post evento isquémico, un déficit marcado en la planeación de secuencia de eventos, en las habilidades visuoespaciales y se tornó jocoso en forma inapropiada. Estas lesiones fueron evidenciadas por TAC con emisión de positrones donde se descarto daño en la neocorteza.²² Vokaer M, y col. (2002) presenta a un paciente varón de 53 años, que inicia cuadro con torpeza en manos, disartria, inestabilidad para la bipedestación, dificultad para la lectura, escritura y para el cálculo. Antecedentes: hipertensión arterial sin tratamiento, hipercolesterolemia sin tratamiento, e hiperuricemia tratado con alopurinol; en las imágenes de IRM, se evidenció infartos en los pedúnculos cerebelosos medio e inferior, y en el área pontina izquierda, con preservación de los hemisferios cerebra-

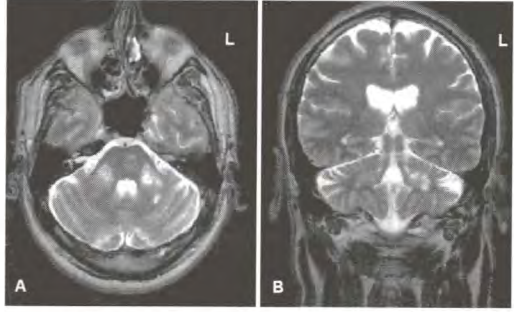


Figura 1. IRM en corte coronal en T2, muestra una señal hiperintensa, en ambos pedúnculos cerebrales medios, y en la parte anterior del hemisferio cerebeloso izquierdo y la región anterior del hemisferio cerebral izquierdo

les y los núcleos basales (Figura 1)²³. Neau JP, y col. (2000), presenta 15 casos de pacientes con infarto cerebeloso (4 con infarto del territorio de la arteria cerebelosa superior; 1 con infarto del territorio de la arteria cerebelosa anteroinferior; 10, con infarto del territorio de la arteria cerebelosa posteroinferior), todos confirmados por IMR, evaluados con el WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale Revised), test de fluencia verbal, y otros, los mismos que fueron repetidos al año del evento isquémico, observando mejoras en los indicadores. Esto demostró que las lesiones del cerebelo, además de comprometer las funciones motoras, también las hace con otras, como las cognitivas por su estrecha relación con el cerebro y el cerebelo²⁴. Exner, Cornelia y col. (2004), establecieron que lesiones de diferentes partes del cerebelo producen variado compromiso de la función cognitiva y afectiva, reportaron 6 sujetos con infarto del territorio de la PICA²⁵, 5 con lesiones isquémicas en el territorio de la SCA²⁶ y 11 controles en quienes se aplicaron varias pruebas neuropsicológicas. Las lesiones en la PICA produjeron un decremento en el nivel cognitivo, lo que no pudo ser demostrado en el compromiso de la SCA²⁷.

LATERALIZACIÓN

Gottwald B, y col. (2004) establecieron mediante estudios de IRMf, la contribución del cerebelo en la función cognitiva, fundamentalmente las regiones posterolaterales, mientras que el vermis está asociado a cambios afectivos; sin embargo, estos resultados fueron controversiales. Por ello realizaron estudios en 21 pacientes con lesiones de cerebelo (tumores o hematomas) y 21 controles, apareados por edad, sexo



y año de estudios, encontrando que los pacientes presentaban déficit en la función de ejecución, en los procesos de atención y en la memoria de trabajo. Posteriormente, el análisis mostró que las lesiones en estructuras derechas produjeron mayor déficit que las del lado izquierdo^{24,25}.

VOLÚMENES

Los volúmenes cerebelosos, mostraron una pequeña correlación positiva con las habilidades cognitivas en adultos jóvenes, para ello se aplicaron 8 test cognitivos a 50 varones de 65-70 años de edad. Se halló una correlación positiva entre los test cognitivos y el tamaño del neocerebelo ($p < 0,05$). El volumen total del cerebelo se correlacionó significativamente con los test de razonamiento no-verbal ($p = 0,42$). Estos hallazgos establecen la asociación del tamaño del vermis (neocerebelo) con las habilidades cognitivas en la población estudiada³. Richter S, y col. (2004) realizaron, en 10 pacientes con trastornos degenerativos cerebelosos y en 10 controles, la prueba de generación de verbos frente a la presentación de fotografías de objetos (4 bloques de 16 objetos), y como control condicional los objetos fueron nombrados. Todos los hallazgos fueron menores en comparación al grupo control⁴.

CONCLUSIONES

1. Se ha demostrado que existen múltiples vías, que interconectan las diferentes áreas corticales (frontal, parietal, temporal, occipital) con el cerebelo.
2. Durante el desarrollo, se ha demostrado que factores como la edad gestacional, enfermedades congénitas o adquiridas, comprometen la cognición en diferente grado.
3. Trastornos psiquiátricos (depresión), el stroke cerebeloso y postcirugía compromete la función cognitiva.
4. Las lesiones en el hemisferio cerebeloso derecho comprometen más la función cognitiva.
5. Existe una pequeña correlación entre volumen del cerebelo y cognición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finger S. Origins of Neuroscience. A History of Exploration into Brain Function. Oxford University Press. 1994. Pp: 211-213.
2. Afifi AK, y col. Neuroanatomía funcional. McGraw-Hill Interamericana Mexico. 1998. Pp: 326.
3. Middleton FA, y col. Anatomical evidence for cerebellar and basal

- ganglia involvement in higher cognitive function. Science. 1994; 266(5184):458-61.
4. Nolte J. The Human Brain. 3rd ed. Mosby Year Book, St. Louis. 1993.
5. Middleton FA, y col. Cerebellar output channels. Int Rev Neurobiol. 1997; 41:61-82.
6. Leiner HC, y col. The underestimated cerebellum. Human Brain Mapping. 2004; 2:244-254.
7. Favar F. Introduction to language and cerebellum. J Neurolinguist. 2000; 13:83-94.
8. Silveri MC. Language, memory, and the cerebellum. J Neurolinguist. 2000; 13:129-143.
9. Allin M, y col. Cognitive and motor function and the size of the cerebellum in adolescents born very preterm. Brain. 2001; 124(1):60-66.
10. Sans-Fitó A, y col. La contribución del cerebelo en las funciones cognitivas en la edad pediátrica. Rev Neurol. 2002; 35:235.
11. Skoyles JR. Is autism due to cerebral-cerebellum disconnection? Medical Hypotheses. 2002; 58:332-336.
12. Eigsti IM, y col. A systems neuroscience approach to autism: Biological, cognitive, and clinical perspectives. Mental Retardation and Develop Disabil Res Rev. 2003; 9:206-216.
13. Jun-Young, Lee, y col. Intellect declines in healthy elderly subjects and cerebellum. Psychiat Clin Neurosci. 2005; 59(1):45-51.
14. Brian D. Bell, y col. Normal IQ in a 55-year-old with newly diagnosed rhombencephalosynapsis. Arch Clin Neuropsychol. Article in press.
15. Gustavo-Abel C, y col. Evaluación cognitiva en 12 pacientes con enfermedad cerebelosa degenerativa pura. Rev Neurol. 2005; 40:465.
16. Sullivan EV, y col. Disruption of Frontocerebellar Circuitry and Function in Alcoholism. Alcoholism: Clin Experiment Res. 2003; 27(2):301-309.
17. Hernández-Muela S, y col. Contribución del cerebelo a los procesos cognitivos. Rev Neurol. 2005; 40:S057.
18. Konarski J, y col. Is the cerebellum relevant in the circuitry of neuropsychiatric disorders? J Psychiat Neurosci. 2005; 30:178-186.
19. Konczak J, y col. Functional recovery of children and adolescents after cerebellar tumour resection. Brain. 2005; 128(6):1428-1441.
20. Botez-Marquard T, y col. A severe frontal-parietal lobe syndrome following cerebellar damage. Eur J Neurol. 2001; 8:347.
21. Vokaer M, y col. The cerebellum may be directly involved in cognitive functions. Neurol. 2002; 58:967-970.
22. Neau JP, y col. Neuropsychological disturbances in cerebellar infarcts. Acta Neurol Scand. 2000; 102(6):363-70.
23. Cornelia E, y col. Cerebellar lesions in the PICA but not SCA territory impair cognition. Neurology. 2004; 63:2132-2135.
24. Cansen A. Crossed cerebro-cerebellar language dominance. Human Brain Mapping. 2004; 24:165-172.
25. Gottwald B, y col. Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. J Neurol, Neurosurg & Psychiat. 2004; 75(11):1524-1531.
26. MacLulich AMJ, y col. Size of the neocerebellar vermis is associated with cognition in healthy elderly men. Brain Cognition. 2004; 56:334-348.
27. Richter S, y col. Preserved verb generation in patients with cerebellar atrophy. Neuropsychol. 2004; 42:1235-1246.

GANGLIOS BASALES Y TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO: UN NUEVO MODELO

DR. CRISTIAN GUTIÉRREZ-ESPINOLA

MÉDICO RESIDENTE DE NEUROLOGÍA IECN

INTRODUCCIÓN

El movimiento voluntario es esencial para el bienestar de los animales vivos. Estas conductas se llevan a cabo mediante señales que dirigen las acciones de cada músculo. Aunque tales señales se originan en la corteza cerebral, están modulados por diferentes estructuras corticales. Uno de estos conjuntos de estructuras son los núcleos basales y sus grupos celulares relacionados funcionalmente⁽¹⁾.

Los núcleos basales constituyen un conjunto de núcleos conectados entre sí a través de múltiples circuitos, tradicionalmente asociado con el control motor y cuya disfunción conduce a trastornos del movimiento⁽²⁾.

Desde hace 17 años ha habido sustancial progreso para entender la fisiopatología de los trastornos del movimiento relacionados a la disfunción de los ganglios basales.

Muchos de estos progresos pueden ser atribuidos a la influencia de las contribuciones de Albin y DeLong, quienes plantean el circuito motor, es el más importante en cuanto a la fisiología de la movilidad y el origen de los trastornos del movimiento. En términos simples este modelo propone que los trastornos del movimiento hipocinético (parkinsonismo) puede diferenciarse de los trastornos del movimiento hiperkinético (corea y distonía) basado en la magnitud y de los patrones de eferencia en el globo pálido porción interna (GPi) y sustancia negra porción reticular (SNr)⁽³⁾.

Pero es un modelo el cual no es definitivo, con muchos puntos aun por aclarar y más aun un modelo que no puede explicar completamente muchos de los nue-

vos fenómenos descritos⁽⁴⁾ incluso paradójicos que resultan de interrupciones artificiales del circuito⁽⁵⁾.

Los nuevos modelos de la función y disfunción de los ganglios basales juegan un rol importante en el avance de del conocimiento de sobre la fisiología de los trastornos del movimiento, pero estos nuevos modelos no tienen elementos específicos suficientes para el entendimiento de las diferencias fundamentales entre los diferentes movimientos involuntarios, tales como corea, distonía y tic.

Un nuevo modelo presentamos en la siguiente revisión hiperkinéticos, siendo necesaria la revisión del modelo clásico y algunos conceptos básicos.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1974, Allen demuestra que la corteza cerebral de los mamíferos se encuentra masivamente interconectada con dos estructuras subcorticales que son el cerebelo y los ganglios basales. Proyectando nuevamente ambas estructuras la información procesada sobre la corteza cerebral vía los núcleos talámicos cerrando así el circuito⁽⁶⁾. La manera en que los ganglios basales procesan la información recibida ha sido aceptada desde su descripción en los 80 como "modelo actual" de organización de los ganglios basales⁽⁷⁾. Este modelo considera que los ganglios basales forman parte de un sistema distribuido corticosubcortical, organizado anatómica y funcionalmente en paralelo. Además, considera la existencia de 5 circuitos que unen regiones corticales concretas con zonas específicas de los ganglios basales. Aparte de los circuitos paralelos que atraviesan los ganglios basales debe considerarse varios circuitos "horizontales" o internos que probablemente ejercen una acción moduladora y estabilizadora de la actividad neuronal en los ganglios basales; tal como lo propone Obeso y col., en 2000.⁽⁸⁾

GANGLIOS BASALES Y TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO: UN NUEVO MODELO

DR. CRISTIAM GUTIÉRREZ-ESPÍNOLA
MÉDICO RESIDENTE DE NEUROLOGÍA IECN

INTRODUCCIÓN

El movimiento voluntario es esencial para el bienestar de los animales vivos. Estas conductas se llevan a cabo mediante señales que dirigen las acciones de cada músculo. Aunque tales señales se originan en la corteza cerebral, están modulados por diferentes estructuras corticales. Uno de estos conjuntos de estructuras son los núcleos basales y sus grupos celulares relacionados funcionalmente⁽¹⁾.

Los núcleos basales constituyen un conjunto de núcleos conectados entre sí a través de múltiples circuitos, tradicionalmente asociado con el control motor y cuya disfunción conduce a trastornos del movimiento⁽²⁾.

Desde hace 17 años ha habido sustancial progreso para entender la fisiopatología de los trastornos del movimiento relacionados a la disfunción de los ganglios basales.

Muchos de estos progresos pueden ser atribuidos a la influencia de las contribuciones de Albin y DeLong, quienes plantean el circuito motor, es el más importante en cuanto a la fisiología de la movilidad y el origen de los trastornos del movimiento. En términos simples este modelo propone que los trastornos del movimiento hipocinético (parkinsonismo) puede diferenciarse de los trastornos del movimiento hipercinético (corea y distonía) basado en la magnitud y de los patrones de eferencia en el globo pálido porción interna (GPi) y sustancia negra porción reticular (SNr)⁽³⁾.

Pero es un modelo el cual no es definitivo, con muchos puntos aun por aclarar y más aun un modelo que no puede explicar completamente muchos de los nue-

vos fenómenos descritos⁽⁴⁾ incluso paradójicos que resultan de interrupciones artificiales del circuito⁽⁵⁾.

Los nuevos modelos de la función y disfunción de los ganglios basales juegan un rol importante en el avance de del conocimiento de sobre la fisiología de los trastornos del movimiento, pero estos nuevos modelos no tienen elementos específicos suficientes para el entendimiento de las diferencias fundamentales entre los diferentes movimientos involuntarios, tales como corea, distonía y tic.

Un nuevo modelo presentamos en la siguiente revisión hipercinéticos, siendo necesaria la revisión del modelo clásico y algunos conceptos básicos.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En 1974, Allen demuestra que la corteza cerebral de los mamíferos se encuentra masivamente interconectada con dos estructuras subcorticales que son el cerebelo y los ganglios basales. Proyectando nuevamente ambas estructuras la información procesada sobre la corteza cerebral vía los núcleos talámicos cerrando así el circuito⁽⁶⁾. La manera en que los ganglios basales procesan la información recibida ha sido aceptada desde su descripción en los 80 como "modelo actual" de organización de los ganglios basales⁽⁷⁾. Este modelo considera que los ganglios basales forman parte de un sistema distribuido corticosubcortical, organizado anatómica y funcionalmente en paralelo. Además, considera la existencia de 5 circuitos que unen regiones corticales concretas con zonas específicas de los ganglios basales. Aparte de los circuitos paralelos que atraviesan los ganglios basales debe considerarse varios circuitos "horizontales" o internos que probablemente ejercen una acción moduladora y estabilizadora de la actividad neuronal en los ganglios basales; tal como lo propone Obeso y col., en 2000.⁽⁸⁾

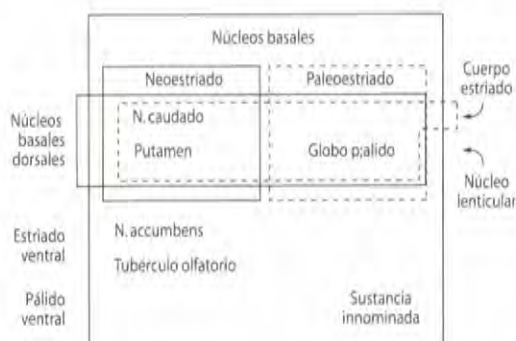


Figura 1. Los diversos núcleos que forman los núcleos basales

ANATOMÍA

Estos núcleos se denominan ganglios basales más que núcleos basales, aunque se reserva con frecuencia el término "ganglio" para los grupos de somas neuronales del sistema nervioso periférico. Desde un punto de vista práctico usaremos ambos términos de forma indistinta. Los núcleos basales se dividen clásicamente en una porción dorsal y una porción ventral. Los núcleos dorsales son el caudado y el putamen y (juntos forman el neostriado) y el globo pálido (que constituye el paleostriado) (Figura 1). A ellos se les asocian la sustan-

cia negra (SN), el núcleo subtalámico y la formación parabraquial reticular de la protuberancia. Los núcleos ventrales se encuentran debajo de la comisura anterior y están formados por la sustancia innominada, el núcleo basal de Meynert, núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio. Esta región ventral está relacionada íntimamente con parte de la amígdala y el área tegmentaria ventral⁽²⁾. (Figura 2.)

ANATOMÍA FUNCIONAL DE LOS GANGLIOS BASALES

Los ganglios basales forman parte de un sistema distributivo corticosubcortical organizado anatómicamente y funcionalmente en paralelo, descritos por Alexander en 1986; que constan de cinco circuitos que unen regiones corticales concretas con zonas específicas de los ganglios basales. El concepto más importante consiste en cada uno de estos circuitos: motor, oculomotor, asociativo dorsolateral prefrontal, asociativo orbitofrontal y límbico se mantienen segregados en las proyecciones corticoestriatales, estriopalidales y palidotalámicas, retornando a la zona cortical de origen. Debe entenderse que el carácter segregado y específico de estos circuitos es relativo, puesto que existen numerosas sinapsis colaterales, principalmente a nivel del globo pálido externo e interno y un gran grado de convergencia de proyecciones estriopalidales.

CIRCUITOS CORTICOESTRIOTALAMOCORTICALES

Los circuitos funcionales son las siguientes vías paralelas y muy segregadas.

Círculo MOTOR

Es el mejor definido por métodos anatómicos de doble marcaje y mediante estudios electrofisiológicos. Se desarrollará en detalle más adelante.

Círculo OCULOMOTOR

Esta vía está centrada en el núcleo caudado. Las fuentes corticales de las aferencias al núcleo caudado incluyen el campo frontal de los ojos, el campo suplementario de los ojos, la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza parietal posterior. El caudado a su vez, se proyecta al GPi y SNr. Los destinos talámicos del circuito oculomotor se completa por medio de proyecciones talamocorticales hacia el campo frontal de los ojos y campo suplementario de los ojos.

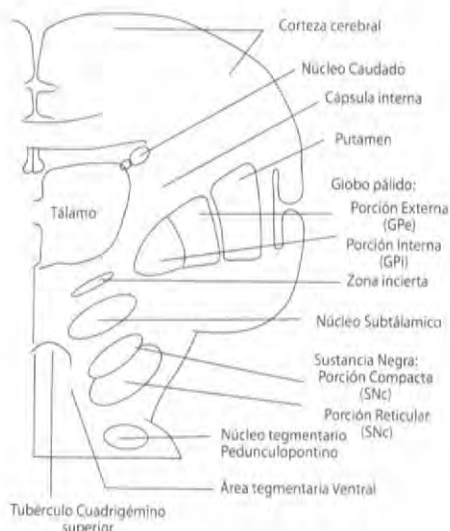


Figura 2. Esquema de los ganglios basales; corte frontal.

Circuito prefrontal dorsolateral

Esta vía se centra en el núcleo caudado. Las aferencias corticoestriadas de este circuito se originan de la corteza prefrontal dorsolateral y de la corteza parietal posterior. El núcleo caudado se proyecta al GPI y SNr. Los destinos talámicos de esta vía son los núcleos ventrales anteriores y dorsomedial. El circuito se completa por proyección talámica hacia la corteza prefrontal dorsal.

Circuito prefrontal lateral orbitofrontal:

De manera similar a la anterior esta vía se centra en el núcleo caudado. La proyección corticoestriada se origina de la corteza orbitofrontal lateral. El núcleo caudado se proyecta al segmento interno del GPI y SNr. Los destinos talámicos de esta vía son los núcleos dorsomedial y ventral anterior. El circuito se completa por proyecciones talámicas a la corteza orbitofrontal lateral.

Circuito Límbico

La vía se centra en el estriado ventral. Las proyecciones corticoestriadas se originan de la corteza anterior del cíngulo, corteza orbitofrontal medial y áreas amplias en el lóbulo temporal. El estriado ventral se proyecta al pálido ventral. El destino talámico de esta vía es el núcleo dorsomedial. El circuito se completa por proyecciones talámicas a la corteza anterior del cíngulo y orbitofrontal medial.

CIRCUITO MOTOR

Las conexiones corticoestriopallidotalamocorticales que forman el circuito motor son las más relevantes en la fisiología del movimiento. El circuito motor une las áreas corticales motoras (motora suplementaria, premotora 6 y primaria 4) y somestésicas (áreas 3, 2, 1) con la región dorsolateral del putamen. Esta proyección es glutamatérgica y realiza sus sinapsis principalmente sobre neuronas gabaérgicas espinosas de mediano tamaño, en íntimo contacto anatómico y funcional con proyección dopaminérgica nigroestriatal.

Desde el putamen dorsolateral las neuronas gabaérgicas de proyección conectan con los núcleos de salidas de los ganglios basales, es decir el globo pálido interno (GPI) y la sustancia negra porción reticular (SNr). La actividad eferente del GPI y SNr es inhibitoria a través del Gaba, por lo que funcionalmente, por lo que funcionalmente los ganglios basales tienen una acción preferentemente inhibitoria sobre las principales proyecciones, es decir, el tálamo motor (núcleos ventrolaterales) y el tronco del encéfalo. La actividad neuronal del GPI y la SNr está modulada por los dos núcleos de capital importancia en la función normal y patológica de los ganglios basales: el globo pálido externo (GPe) y el núcleo subtalámico (NST). Entre el GPe y el NST existe un subcircuito o conexión bilateral de carácter funcional opuesto, es decir, excitadora sobre el GPe e inhibitoria sobre el NST.

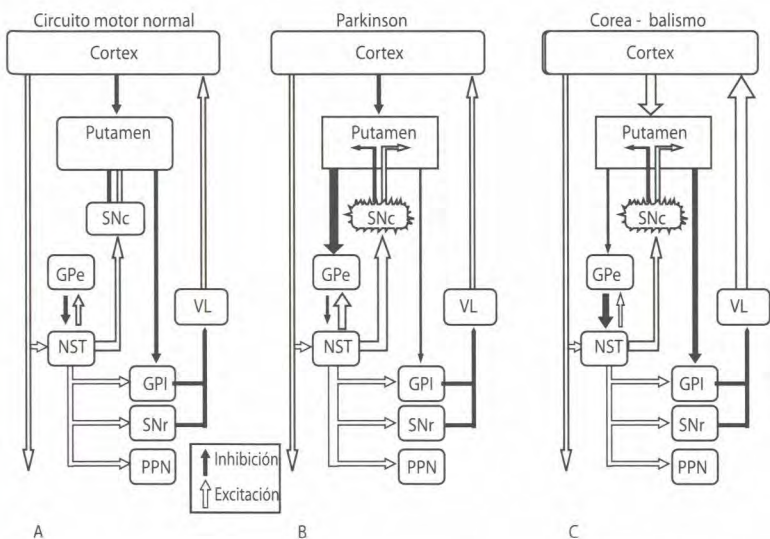


Figura 3. Esquema de los circuitos directo e indirecto normales y en pacientes con enfermedades de Parkinson y corea-balismo.

El circuito motor se divide conceptualmente en dos componentes principales, a partir del origen de las proyecciones estriopálidas (Figura 3A). El circuito "directo" es monosináptico, tiene su origen en neuronas gabaérgicas que expresan sustancia P, dinorfina y receptores dopaminérgicos de la familia D1. El circuito "indirecto" es polisináptico, parte de neuronas estriales gabaérgicas, que expresan encefalina y receptores dopaminérgicos de la familia D2, proyectando al GPe. Este núcleo ejerce una acción inhibitoria sobre el NST, que a su vez excita al GPi y SNr, puesto que utiliza al ácido glutámico como neurotransmisor. Estas últimas conexiones se conocen como el "circuito indirecto"^(9,10).

El circuito motor está organizado somatotópicamente a través de todo su recorrido. Estudios realizados en diversas especies (rata, mono y hombre) revelan de forma coincidente que las regiones motoras de los diferentes núcleos se encuentran siempre situadas lateralmente. Estudios anatómicos han demostrado una segregación anatómica de esta segregación somatotópica, de forma que las diferentes áreas corticales motoras están representadas en regiones concretas de la región sensitivo-motora de los núcleos. Por lo tanto, dentro del circuito motor existen a la vez subcircuitos, también organizados en paralelo y relativamente segregados, correspondiendo a las diferentes áreas corticales⁽¹¹⁾.

MODELO CLÁSICO

Los datos presentados en los apartados previos revelan la organización anatómica y características de la actividad neuronal desde una perspectiva estática, sin reflejar los cambios que acontecen cuando se ejecuta una tarea motora. Obviamente, la fisiopatología de los ganglios basales adquiere su máxima relevancia durante la acción. El modelo del funcionamiento normal y patológico del circuito motor se deriva principalmente de estudios electrofisiológicos realizados en monos normales y MPTP.

El aspecto fundamental de la fisiología motora de los ganglios basales es que la inhibición neuronal en los núcleos de salida (GPi/SNr) conduce a una facilitación del movimiento, mientras que el aumento de en las descargas neuronales provoca la detención o inhibición del mismo⁽¹²⁾.

El efecto neto de la vía directa es aumentar la actividad del tálamo y en consecuencia excitar la corteza cerebral. El efecto neto de la vía indirecta es reducir la actividad del tálamo y por lo tanto también de la corteza cerebral. La desinhibición como forma principal del funcionamiento de los ganglios basales.

La función de la vía directa es liberar al tálamo de su inhibición procedente del pálido. Esta liberación se lleva a cabo por la inhibición estriopálida de las neuronas palidotalámicas. En la vía indirecta, el NST se libera de la inhibición que ejerce el globo pálido externo, con lo que puede excitar a las células palidotalámicas inhibitorias. El equilibrio entre la desinhibición talámica por la vía directa y la desinhibición subtalámica por la vía indirecta da lugar al funcionamiento normal de los ganglios basales.

FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME PARKINSONIANO

El síndrome parkinsoniano se caracteriza principalmente por la pérdida o depleción de la dopamina estriatal, secundaria a la lesión de la sustancia negra en la enfermedad de Parkinson o tras la administración de toxinas, como la 6-hidroxi-dopamina en la rata y el MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) en el mono que dañan las terminales sinápticas nigroestriales. La pérdida de dopamina conduce a una serie de cambios funcionales en el circuito motor (Figura 3B). Así, se produce un aumento de la actividad de las neuronas gaba-encefalina del estriado, que conlleva un aumento de la actividad inhibitoria sobre el GPe. La disminución consecuente en la actividad neuronal del GPe conduce a una desinhibición del NST, que aumenta su actividad excitatoria eferente sobre el GPi y SNr. La hiperactividad del NST y de los núcleos de salida de los ganglios basales (GPi y SNr) se considera las características fundamentales de la fisiopatología del síndrome parkinsoniano.^(13,14) El déficit dopaminérgico estriatal ocasiona también un descenso en la actividad de las neuronas gaba-sustancia P- dinorfina, y por lo tanto una reducción en la acción inhibitoria de la vía directa. Esta disminución en la acción inhibitoria del circuito directo podría contribuir al estado de hiperactividad eferente de los ganglios basales.

La veracidad e idoneidad del modelo fisiopatológico del estado parkinsoniano están avaladas por un buen número de estudios experimentales y clínicos. Así, por ejemplo, en el modelo de parkinsonismo por MPTP en el mono, se ha demostrado el aumento de la actividad neuronal del NST, GPi y SNr a través de marcadores de actividad metabólica, como la captación de 2-desoxiglucosa, expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) para la enzima GAD (involucrada en la síntesis de Gaba) o en la expresión de ARNm para la citocromo-oxidasa I (cadena respiratoria mitocondrial). Así mismo, el registro de la actividad neuronal en estos nú-

cleos, tanto en la rata con lesión nigroestriatal por 6-hidroxidopamina como en el mono por MPTP, ha demostrado también un aumento en la frecuencia media de descarga neuronal tras la depleción dopaminérgica.

Más definitiva aún y de mayor importancia práctica es la observación experimental de la lesión del NST en el mono parkinsoniano se acompaña de una marcada mejoría motora y de una reducción en los parámetros de hiperactividad neuronal antes mencionados⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Estos datos llevaron a un resurgimiento del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Parkinson, demostrándose en los últimos años que la lesión o bloqueo del GPi o del NST induce una marcada mejoría en todos los signos cardinales de la enfermedad de Parkinson⁽¹⁸⁾.

COREA-BALISMO

El modelo fisiopatológico de los ganglios basales considera que la hipoactividad neuronal del circuito núcleo subtalámico-globo pálido interno es la característica esencial de la corea-balismo^(9,10). En la década de 1950, Carpenter y colaboradores, demostraron que la lesión del núcleo subtalámico se acompañaba de hemicorea-hemibalismo en el mono. El aumento de la actividad del GPe, por ejemplo tras bloqueo de la actividad inhibitoria eferente procedente del estriado provoca una sobreinhibición del NST demostrada mediante estudios metabólicos, que se asocian con movimientos coreicos o bállicos similares a los inducidos por el bloqueo directo del propio NST. Así mismo la actividad aferente al GPi se encuentra reducida en los animales con corea-balismo, dando lugar estos hallazgos a la definición de la característica esencial del modelo dicinético, es decir hipoactividad en el eje NST-Gpi es igual corea-balismo. De acuerdo con el modelo, la hipoactividad eferente de los ganglios basales conduce a una reducción en la inhibición gabaérgica de la proyección talamocortical, dando lugar a la "liberación" de fragmento de movimientos que concatenados entre sí producen el patrón clínico característico de la corea-balismo.

Entonces alteraciones hipercinéticas pueden explicarse fácilmente por la interrupción de la vía indirecta en el circuito motor, que se produce por la pérdida de la neurona subtalamopalidales excitadoras. Se produce un desequilibrio entre la excitación de las neuronas palidotálámicas (por la vía directa) y su inhibición (por la vía indirecta). El resultado es la disminución de la intensidad neta de inhibición de las células tálámicas, lo que provoca mayor actividad en la corteza cerebral.

PROBLEMAS Y CONTRADICCIONES

La exploración actual de la electrofisiología de los ganglios basales y el cuidadoso análisis del resultado clínico de lesiones circunscritas en determinadas porciones del tálamo, subtálamo y globo pálido interno en enfermos de Parkinson, ha dado lugar a la aparición de efectos que según el modelo actual de los ganglios basales serían paradójicos.

En relación a la corea y balismo existen datos recientes a nivel experimental y clínico han obligado a un replanteamiento de este concepto original (19,20).

Así es conocido que la lesión o bloqueo funcional (infusión de mucimol o enfriamiento) del GPi en el mono sano puede inducir leve manifestaciones distónicas, lentitud en el inicio de algunos movimientos o incluso de ausencias de manifestación motora pero en ningún caso se asocia con dicinecias coreicas o bállicas. En el mono MPTP la lesión del GPi con ácido kainico tampoco se acompaña con dicinecias. Más definitivo aún el hecho clínico quirúrgico constatado en los últimos años sobre el efecto de la palidotomía en la enfermedad de Parkinson y su capacidad para abolir las dicinecias inducidas por levodopa. Por otra parte, desde los estudios de Carpenter se conocían que el hemibalismo inducidos por lesión del NST se elimina con una segunda lesión el GPi, este hecho confirmado recientemente en pacientes⁽²¹⁾. Todas estas maniobras farmacológicas o quirúrgicas conducen en principio a una disminución de la actividad del GPi, es decir, a una hipoactividad eferente de los ganglios basales que como se ha dicho sería la base de la corea-balismo.

En relación al síndrome de Parkinson, este modelo fisiopatológico explica razonablemente la bradicinesia o lentitud en el inicio y realización de un acto motor que caracteriza el estado del parkinsonismo. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson son mucho más plurales. El mismo fenómeno bradicinético es complejo y consta de diversos componentes que, en sentido estricto, deberían analizarse de forma separada por ejemplo el aumento en la duración de secuencias motoras debe tener un origen eminentemente cortical y se explica adecuadamente por el modelo clásico, sin embargo la disminución en la frecuencia de parpadeo, el signo de Meyerson, o la hipofonía probable mente dependen de mecanismos tronco encefálicos que no están bien definidos en la actualidad.

Ni la lesión de los núcleos talámicos, globo pálido interno o núcleo subtalámico conlleva a déficit motor, fuera de episodios de co-contracción muscular o discreta activación muscular durante la realización de movimientos balísticos.

De acuerdo al modelo actual la destrucción o inhibición de los núcleos VA o VL del tálamo darían lugar a una desaparición de la alimentación positiva de este núcleo sobre la corteza cerebral aumentando la hipocinesia además de prevenir la producción de discinesias. No obstante es sabido, que la talamotomía no empeora el parkinsonismo, tiene importante efecto sobre el temblor y su efecto antidiscinético es controvertido.

Si bien el real origen de las discinesias inducidas por l-dopa se desconoce, se aceptaría que el aumento de la inhibición palidal sobre el tálamo liberaría la corteza motora favoreciendo ese fenómeno. No obstante, la lesión del globo pálido interno con posterior liberación talámica y restitución de las vías tálamo corticales tiene como se ve en la practica un dramático efecto antidiscinético.

La inhibición del núcleo subtalámico disminuiría su estimulación sobre el globo pálido interno contrarrestando su hiperactividad y así teniendo un claro efecto antiparkinsoniano, no obstante induce disidencias formulando la pregunta de por que la inhibición directa del pálido interno protege contra las disidencias mientras que la indirecta mediada por la inhibición del núcleo subtalámico las estimula.

NUEVO MODELO

Las eferencias neuronales de los ganglios basales inhiben al tálamo motor y área extrapiramidal de mesencéfalo; este rol ha sido propuesto análogo a un mecanismo roto expresado como el incremento de la actividad inhibitoria y disminución de la actividad facilitadora de un patrón motor generado en la corteza cerebral y mesencéfalo. Los aferentes del GPi y SNr del estriado y núcleo subtalámico son organizados anatómica y funcionalmente de tal modo que el estriado inhibe específicamente, mientras que el NST es menos específico y excita. Por que la vía eferente del GPi y SNr es inhibitoria (Figura 4). La función de esta organización es facilitar selectivamente los movimientos deseados e inhibir movimientos potencialmente competitivos.

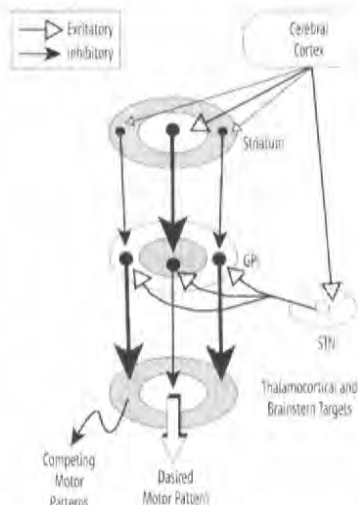


Figura 4. Organización funcional de las vías eferentes de los ganglios basales facilitan selectivamente el patrón motor deseado e inhiben alrededor patrones motores competitivos.

Una deficiencia de los modelos de los ganglios basales en los trastornos del movimiento ha sido la falta de especificidad en cuanto a los mecanismos fisiológicos responsables para los trastornos del movimiento hiperquinético. En particular la corea, el hemibalismo, la distonía y el tic pueden ser considerados como trastornos del movimiento hiperquinético debido a la presunta reducción del circuito eferente inhibitorio normal. Para el propósito de esta discusión la corea y el hemibalismo puede ser considerado como un mecanismo similar, solo diferenciándose en la amplitud de los movimientos y partes del cuerpo comprometidas⁽²²⁾.

La distonía, corea y tic se manifiestan como trastornos del movimiento reconocibles. Por lo tanto tendría diferentes mecanismos fisiopatológicos. Un modelo exitoso debe de explicar específicamente las diferencias fisiológicas entre estos trastornos del movimiento. Los datos fisiológicos disponibles son limitados, pero existen datos que son suficientes para desarrollar una hipótesis basada anatómica y fisiológicamente.

Un nuevo modelo es presentado a continuación, que abarca hipótesis específicas de diferentes mecanismos fisiopatológicos enfatizando en la corea, la distonía y el tic⁽²³⁾.

COREA

La corea es un movimiento involuntario irregular, abrupto y rápido, sin propósito ni ritmo, espontáneo, errático, asincrónico distribuido al azar y que varía de una parte del cuerpo a otra⁽²⁴⁾. A pesar que usualmente como caótico y azaroso, la corea frecuentemente se asemeja a fragmentos de movimiento normal y muchos pacientes con corea incorporan movimientos involuntarios dentro de patrones motores que aparecen voluntariamente. La corea existe como un espectro de movimientos que pueden ser proximales o distales, de pequeña o gran amplitud e intermitentemente o continuo. La corea es vista en muchas enfermedades. En enfermedades con características neuropatológicas bien definidas, la corea ha sido asociado con anormalidades en el estriado o el NST. Experimentalmente, la corea puede ser producida con inactivación (o lesión) del NST, desinhibición del GPe o por la administración de agentes dopaminérgicos a primates parkinsonianos. En modelos primates de corea y condiciones humanas de hemibalismo y disquinesias inducidas por L-dopa, esto ha demostrado que la actividad total de las neuronas del GPi está disminuida^(22,25). Esto parecería ser conforme con el modelo clásico prevalente de las hiperkinesias. Sin embargo la reducción tónica de la actividad del GPi solamente no puede explicar la corea porque a) lesiones experimentales del GPi no cursan corea; b) los monos con lesión del núcleo subtalámico tienen una disminución de la tasa de descarga luego de que las disquinesias se han resuelto; y (c) la ablación del GPi elimina la disquinesia coreica en la enfermedad de Parkinson⁽²⁶⁾ y hemibalismo⁽²⁵⁾.

Si la corea no es ejecutada por la reducción tónica de la eferencia del GPi. Entonces ¿cuál es el mecanismo fisiopatológico? Parece obvio que hay un origen de activación fásica anormal en algún lado del sistema motor. En la actualidad no se sabe si la actividad de la corea se origina en los ganglios basales o en el patrón generador talamo cortical (o mesencéfalo). Una anormal fase de disparo del GPi ha sido descrito en pacientes con corea o hemibalismo⁽²⁷⁾. Una anormal fase de disparo del GPi podría desinhibir intermitente y alternadamente y entonces inhibir el circuito motor talamocortical. Sin embargo una correlación temporal entre el disparo del GPi y el de la electromiografía no ha sido demostrada. Alternativamente, es posible

que la reducción parcial de la actividad tónica del GPi cause en las neuronas blanco en el tálamo despolarización cerca del umbral, de modo que en otras produzca pequeñas fluctuaciones azarosas. En este caso el patrón generador cortical podría abrir o cerrar la compuerta en un patrón temporal al azar, causando el movimiento involuntario llamado corea (Figura 5).

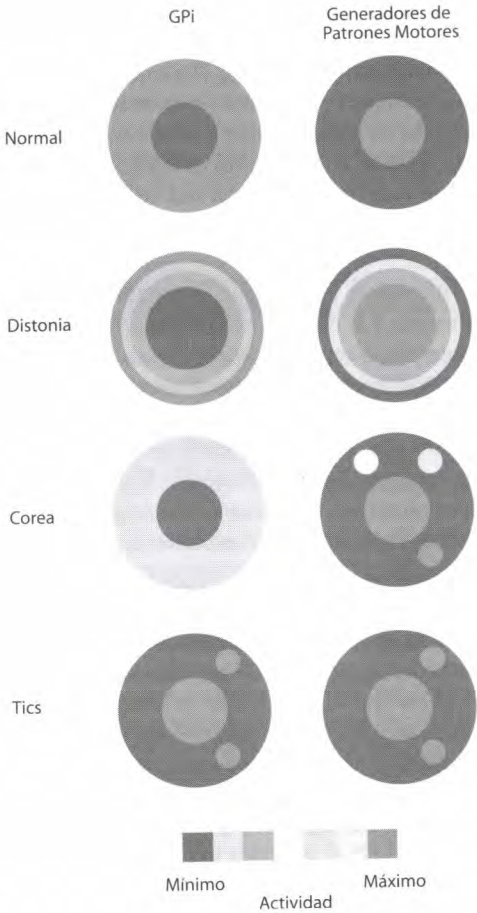


Figura 5. Representación esquemática del globo pálido porción interna (GPi) y el patrón generador de la actividad. El centro de cada anillo representa el patrón motor deseado durante el movimiento voluntario y alrededor se representa el patrón motor competitivo no deseado. El foco dentro del área alrededor representa el área de actividad anormal. Las líneas entrecortadas alrededor del foco en la condición de corea indica que los focos específicos varían de movimiento a movimiento, mientras las líneas continuas en la condición del tic indican que estos son repetitivos patrón de actividad estereotipada. El color de la escala representa la magnitud relativa de actividad.

DISTONÍA

Es un trastorno de movimiento caracterizado por espasmos musculares que producen posturas anormales de diferentes del cuerpo. Muchas diferentes condiciones humanas son asociadas con distonía, incluyendo lesiones focales en el putamen, globo pálido o tálamo. Existe mucha evidencia que algunas distonías son asociadas con deficiencia relativa de la dopamina o disfunción del receptor tipo 2 de dopamina.⁽²⁸⁾ Estudios de fisiología en la disfunción motora de la distonía muestran una anormal contracción de los músculos agonista y antagonista que es usualmente exacerbado por el movimiento⁽²⁹⁾. Durante el movimiento voluntario, las contracciones involuntarias son también vistas en músculos que normalmente no estarían en relación al movimiento deseado. A pesar de la actividad excesiva de los músculos cercanos, la actividad en el movimiento primario es usualmente normal.

Es relativamente poco lo que se conoce de los ganglios basales y la distonía, pero el conocimiento esta incrementando con el crecimiento en el uso del tratamiento quirúrgico de la distonía. Parece ser que la reducción de la actividad tónica neuronal de GPi, acompaña a un patrón de descarga temporal anormal en algunos individuos con distonía⁽²⁷⁾. El tamaño de los campos receptivos somatosensitivos en las neuronas del GPi es incrementado en pacientes con distonía.

Estos datos han sido usados para soportar la idea que la distonía esta asociada con el incremento de la actividad en la vía directa del estriado al GPi, llevando a una excesiva inhibición del GPi y excesiva desinhibición del área cortical motora. El cual seria reflejado como un realce en la facilitación y posible expansión desde el centro hacia alrededor, de acuerdo al modelo en la figura 4. El presente modelo, seria visto como una reducción de la actividad inhibitoria alrededor.

La hipótesis actual refiere que la distonía resulta de la supresión incompleta de los patrones motores competitivos ejecutados insuficientemente alrededor de la inhibición de los patrones motores competitivos.

Esta deficiente inhibición alrededor puede también llevar a una expansión de la facilitación central, el cual explicaría el *overflow*, contracción de músculos adyacentes. La disminución de la eficacia de alrededor con o sin expansión desde el centro causa una inapropiada desinhibición de la actividad muscular antagonista.

TICS

Los tics son movimientos estereotipados, repetitivos que tienden a cambiar en tipo y localización anatómica en largos periodos de tiempo. Los tics motor pueden dividirse en simple y complejo, el tic motor complejo suele presentarse posteriormente al tic motor simple⁽³⁰⁾.

La diferencia primaria entre el tic y la corea es que el tic es estereotipado, sin embargo los movimientos coreicos tienden a variar en localización de movimiento a movimiento. Del mismo modo, la diferencia entre el tic distónico y las contracciones musculares de la distonía es que el tic distónico tiende a ser altamente estereotipado. Un esquema comprensible para el entendimiento de la fisiopatología del tic debe explicar las características de movimiento estereotipado y repetitivo.

El presente modelo plantea que los tics serían causados por una anormal actividad de neuronas estriatales, llevando a focos múltiples de inhibición en el GPi ocurriendo en diferentes tiempos. El movimiento voluntario debe ser facilitado en una misma manera pero puede ser acompañado por facilitación no deseada de otros patrones motores, resultando en tic acompañado de un patrón motor deseado. El foco de facilitación debe ser igual por largos periodos de tiempo (semanas a años), llevando a establecerse, un patrón de movimiento involuntario estereotipado. En contraste con los focos de facilitación de la corea cambiaría en una escala de tiempo de cientos de milisegundos. La naturaleza predictiva de los tics es ejecutada por la estabilidad de las poblaciones de neuronas estriatales que son activadas anormalmente.

CONCLUSIÓN

La función esencial de los ganglios basales es contribuir a la selección y ejecución de los programas motores, adecuando los parámetros del movimiento, suprimiendo la actividad muscular innecesaria y proporcionando el orden temporal que sustenta la concatenación de secuencias motoras, permitiendo su realización con escasa o nula concentración voluntaria, es decir, en forma automática.

El modelo clásico fisiopatológico de los ganglios basales es imperfecto y requiere de numerosas correcciones y modificaciones a medida que se adquieran nuevos datos.

De acuerdo a la nueva hipótesis las lesiones de los ganglios basales causan trastornos del movimiento que pueden ser entendidos como una insuficiencia para facilitar los movimientos deseados (por ejemplo enfermedad de Parkinson) o insuficiencia para inhibir los movimientos no deseados (corea, distonía y tic), o ambos. La fisiopatología de la distonía, corea y tic difiere espacial y temporalmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Terence P. Núcleos basales. En: Duane E (Ed) Principios de Neurociencia, 2º ed. Madrid: Elsevier science; 2003:405-422.
2. Obeso JA, Ganglios de la base. En: Micheli F, Nogués M, Asconapé J, Fernández M, Biller J (Eds) Tratado de Neurología Clínica, 1º ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2003:493-500.
3. Wichmann T, DeLong MR. Functional and pathophysiological models of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol*. 1996;6:751-758.
4. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev*. 1995;20:128-154.
5. Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994;117:877-897.
6. Allen G, Tsukahara N. Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev*. 1974;54:957-1006.
7. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organizations of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci*. 1986;9:357-381.
8. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M et al. Basal Ganglia Pathophysiology in Parkinson's disease. *TINS*, 2000;23:8-19.
9. DeLong MR. Primate Models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*, 1990;13:281-285.
10. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*. 1989;12:366-375.
11. Hoover JE, Strick PL. Multiple output channels in the basal ganglia. *Science*. 1993;159:819-821.
12. Rodríguez MC, Rodríguez M, Obeso JA. Organización y función de los ganglios basales, modelos experimentales. En: Obeso JA, Tolosa E, Grandas F (Eds). Tratado sobre la enfermedad de Parkinson, 1ª ed. Madrid Luzán Ediciones; 1997:113-125.
13. Obeso JA, Guridi J, Rodríguez-Oroz M, et al. Functional model of basal ganglia. Where are we? *Prog Neurol Surg*. 2000;15:57-66.
14. Wichmann T, DeLong MR, Vitek JL. Pathophysiological considerations in basal ganglia surgery: Role of the basal ganglia in hypokinetic and hyperkinetic movement disorders. *Prog Neurol Surg*. 2000;15:31-57.
15. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the nucleus. *Science*. 1990;249:1436-1438.
16. Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of subthalamic nucleus for the alleviation of MPTP-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disor*. 1991;6:288-293.
17. Guridi J, Herrero MT, Luquin MR, Guillen J, Ruberg M, et al. Subthalamotomy in parkinsonian monkeys. Behavioural and biochemical analysis. *Brain*. 1996;119:1717-1727.
18. Olanow CW, Brin MF, Obeso JA. The role of deep brain stimulation as a surgical treatment for Parkinson's disease. *Neurology*, en prensa.
19. Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Rodríguez M, et al. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: Problems with the current model. *Ann Neurol*. 2000;47(suppl. 1):22-34.
20. Fillion M. Physiologic basis of dyskinesia. *Ann Neurol*. 2000;47(suppl. 1):35-41.
21. Vitek J, Giroux M. Physiology of hypokinetic and hyperkinetic movement disorders: model for dyskinesia. *Ann Neurol*. 2000;47(Suppl. 1):131-140.
22. Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*. 1996;50:381-425.
23. Mink JW. The basal ganglia and involuntary movements. *Arch Neurol*. 2003;60:1365-1368.
24. Consentino C. Corea. En: Consentino C (Ed). *Desórdenes del movimiento, aproximación semiológica*, 1ª ed. Lima. Mad Corp SA; 2002:53-64.
25. Suárez JL, et al. Pallidotomy for hemiballismus, efficacy and characteristics of neuronal activity. *Ann Neurol*. 1997;42:807-811.
26. Lang AE, Lozano AM, et al. Posteroventral medial pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 1997;337:1036-1042.
27. Vitek JL. Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. *Mov Disord*. 2002;14:S49-S62.
28. Perlmuter JS, Tempel LW, Black KJ, Parkinson D, Todd RD. MPTP induces dystonia and parkinsonism: clues to the pathophysiology of dystonia. *Neurology*. 1997;49:1422-1438.
29. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, et al. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain*. 1998;121:1195-1212.
30. Consentino C, Torres L, Cuba JM. Síndrome de Guilles de la Tourette: Discusión a propósito de una casuística. *Rev Neuropsiq* 1994;57:236-42.

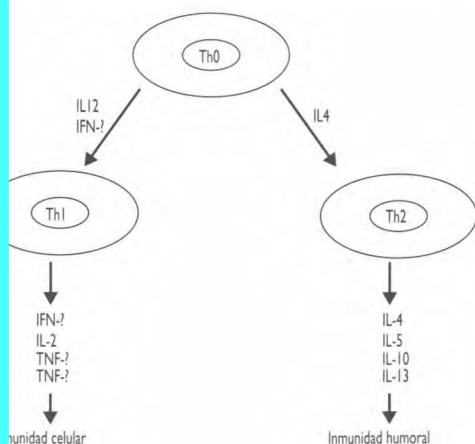


Figura 3.

Los linfocitos T *helper* tienen 2 tipos de subpoblaciones: Th1 promotor de la respuesta mediada por células y producen IFN γ ; y Th2 promotor de la respuesta humoral producen citoquinas (IL-4, IL-5 e IL-9 principalmente). Figura 3.

Las citoquinas son proteínas secretadas por células y actúan sobre ellas mismas (autocrinas) y hay otras que interactúan sobre otras células (paracrinas). Receptores de citoquinas han sido encontrados en el cerebro y la pituitaria, habiendo una intercomunicación ya que las células de la pituitaria anterior, neuronas y células gliales producen y secretan citoquinas (IL-1, IL-2, IL-6).

HORMONAS Y SISTEMA INMUNE

La GH es secretada en el núcleo arcuato del hipotálamo y promueve el sistema el crecimiento del tejido graso (timo). La administración de GH y PRL resalta la función inmune en animales hipofisectomizados. La prolactina presenta inmunopermeabilidad, por ejemplo, ciclosporina (inmunosupresor) es un antagonista de receptor PRL; así mismo, se ha observado que IL-1 (proinflamatoria) inhibe la secreción de PRL. En otros estudios se ha observado que niveles anormales de T3 y T4 se correlacionan con aumento de receptores IL-2 y células NK.

El timo controla a GH, TSH, cortisol, PRL; produce péptidos, observándose interacción entre los timocitos y las células T. Se han descrito una serie de funciones inmunológicas para una variedad de hormonas; así tenemos que la melatonina tiene un efecto estimulante del sistema inmune; su función es la de removedor de radicales libres; la insulina facilita el crecimiento de células T en respuesta a un antígeno, mientras que la oxitocina facilita la producción de IFN γ y células T. La arginina-vasopresina es producida por neuronas del núcleo supraóptico y promueve la secreción de ACTH y se puede encontrar en el timo. A nivel tiroideo, se ha podido observar que la elevación de T3 y T4 promueve el número de receptores de IL-2 e IL-6, así como la producción de células NK. Estudios con hormonas gonadotróficas han demostrado que la FSH y LH tienen un efecto sobre Th2 y la producción de IL-2 e IFN- γ con disminución de IL-4 e IL-10. La testosterona tiene un efecto inmunosupresivo. Otro hallazgo significativo es que la ACTH provoca disminución en la producción de anticuerpos e interfiere con la actividad tumoricida mediada por macrófago y suprime las citoquinas.

La estimulación beta-adrenérgica incrementa IL-10 y disminuye IL-12 e IFN- γ , existiendo una conectividad neuroanatómica y neuroinmune, así las redes neurales regulan la función inmune; estas neuronas están en el núcleo motor del vago, núcleo ambiguo y columna intermedio lateral de la médula espinal, estas redes incorporan neuronas que son parte de las proyecciones viscerales. Las neuronas dan colaterales que terminan en estructuras del tronco cerebral tales como núcleo del tracto solitario, núcleo de la médula ventral y núcleo parabraquial.

El hipotálamo, tálamo y tronco cerebral tienen una interconexión neuroinmune que está sujeta a la modulación de estructuras de sistemas neurales de orden mayor tales como la, emoción, cognición, motivación y proceso de la conciencia. Lesiones de la formación reticular caudal que contienen núcleos de neuronas noradrenérgicas están asociadas con disminución de la respuesta retardada, así mismo las lesiones de la formación reticular rostral en los núcleos del rafe lleva a un aumento de la respuesta inmune retardada.

Por otro lado, las lesiones en el núcleo parabraquial llevan a una disminución de la respuesta de los timocitos y las lesiones más rostrales localizadas en la sus-

tancia negra producen cambios inmunes que dependen del lado de la lesión. Lesiones del lado izquierdo producen disminución de la respuesta inmune y las lesiones en el hipotálamo anterior están asociadas a disminución del número de timocitos y alteración inmune por daño en la pituitaria. Hay una comunicación cerebral inmune bidireccional: estrés-cognición y nervio vago con IL-1 y citoquinas, a sí como neuroinflamación con secreción de neuropéptidos y sustancia P en relación a apoptosis (Paul Black, Departamento de Microbiología Callada, 2002).

Otros estudios han demostrado que tumores en el lado derecho están asociados a suprimir la proliferación linfocítica. El lado izquierdo de la neocorteza frontal ejerce una influencia en el núcleo amigdaloides. La hostilidad está asociada con un aumento de células NK. La adquisición del temor condicionado en la rata es bloqueada por la infusión en la amígdala de antagonistas NMDA. Le Doux estableció que las proyecciones desde la amígdala hacia la formación reticular del mesencéfalo son importantes para la expresión de conducta de congelamiento y que las proyecciones desde la amígdala hasta el hipotálamo elevan la presión arterial.

PROTEOPATÍAS, SISTEMA NERVIOSO E INMUNIDAD

Hay una modulación genómica para el estrés tóxico-ambiental, infeccioso, físico, psicológico y social. Rothstein (Feb. 7, 2005, NINDS) encontró que antibióticos betalactámicos entre ellos la ceftriaxona aumentarían la remoción de glutamato, activando la codificación del transportador en neuronas de ratones transgénicos. Se ha hipotetizado que podrían combatir enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Huntington, prionopatías y esclerosis lateral amiotrófica.

Los patógenos entran al cerebro por ruta hematogénea, la barrera hematoencefálica actúa como impedimento a la entrada de linfocitos, ya que el cerebro carece de linfocitos, las células del cerebro no expresan el antígeno leucocitario humano necesario para la activación del antígeno específico. Hay células de la médula ósea que están en el sistema nervioso central que son macrófagos perivasculares, microglia, astrocitos y células presentadoras de antígeno. La microglia actúa como fagocito y secreta una variedad de citoquinas proinflamatorias y factores tróficos. Las células gliales

pueden producir y responder a citoquinas tales como IL-1 que promueve la proliferación de astrocitos que a su vez producen complemento, IFN-gama y regular el HLA. La IL-6 suprime la activación glial, INF alfa y beta dañan a los oligodendrocitos; el factor transformador de crecimiento beta actúa como inmunosupresor y antiinflamatorio y el factor estimulante de colonias aumenta las respuestas inflamatorias por activación de la microglia. La actividad inmune destruye a los patógenos y el tejido cerebral y causa alteración del tejido cerebral. Los patógenos pueden causar alteraciones funcionales donde los anticuerpos actúan como drogas (bloquean o estimulan receptores) o como *target cells*. También se producen autoanticuerpos como consecuencia de involución tímica. Según E. Acosta y col., del Departamento de Inmunología de la Universidad San Martín, 2005, Argentina, la glutamato-deshidrogenasa del *Trypanosoma cruzi* induce proliferación de citoquinas y linfocitos B y T independientes mediada por células accesorias que estimulan macrófagos en células B de ratones *in vitro*.

La enfermedad de Alzheimer se presenta cuando hay una historia de daño cerebral previo, hipotiroidismo, depresión, deficiencia de estrógenos, puede deberse a una infección de células del cerebro, mucosas y pulmones por *Chlamydia pneumoniae* (Balin, Los Ángeles, 2004). El agente patogénico es la proteína TAU que es una fosfoproteína, su función es la de estabilizar los microtúbulos que son organelas vitales en la formación de neuritas. Está codificada por un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21), este gen se produce por un mecanismo llamado *splicing* alternativo. Tiene varias isoformas que difieren entre sí por la presencia o ausencia de proteínas peptídicas codificadas en los exones 2, 3, 4 y 10. Esta proteína puede sufrir modificaciones por acción de proteinquinas dirigidas a prolina GSK3 y CDK150 y no dirigidas a prolina: PKA, MARK quinasa o PKC.

Dentro de la Anatomía Patológica se encuentra un engrosamiento de la leptomeninges en la convexidad, atrofia del nervio olfatorio, placas seniles, ovillos neurofibrilares, neuropilos, angiopatía amiloide, cuerpos de Hirano, degeneración vacuolar, pérdida neuronal y alteración sináptica, con degeneración de amígdala e hipocampo, estriado-sistema límbico, núcleo dorsal medial del tálamo, lóbulo frontal, SARA, sustancia innominada, núcleo accumbens que tienen que ver



con la cognición memoria y actividad motora. Dentro de la anatomía patológica se encuentra un engrosamiento de las leptomeninges en la convexidad con atrofia del nervio olfatorio.

La esclerosis lateral amiotrófica es un proceso neuromotor que comienza en la quinta y sexta décadas. Hay una atrofia de los músculos de la vía motora con muerte de las segundas neuronas. Su aparición es esporádica, en un 10% es familiar y es de tipo autosómico dominante. El pronóstico es grave con una mortalidad del 95% a los 3- 5 años. Hay una mutación de la superoxidodismutasa 1 que codifica una proteína que interviene en la regulación de radicales libres intracelulares. Se han encontrado títulos elevados de anticuerpos anti-GMI y anticuerpos monoclonales de clase lambda. Se habla de un factor neurotóxico presente en las semillas de la cicada de la Isla de Guam (endémico). Cúmulo de neurotransmisores excitatorios (glutamato). Dentro de la anatomía patológica hay inclusiones celulares y axones motores hinchados, con degeneración del sistema corticoespinal y degeneración de neuronas motoras de los núcleos del tronco cerebral y asta anterior de la médula espinal. El tratamiento es a base de riluzol, un inhibidor de la liberación de glutamato.

La enfermedad de Huntington es una enfermedad autonómica dominante con gran penetrancia. El cuadro característico se compone de corea progresiva y demencia producida por pérdida neuronal, inicialmente en el neocórtex y corteza cerebral. Está relacionada con el cromosoma 4p16.3 en el que un gen llamado HD contiene una repetición CAG inestable en el primer axón. Los sujetos normales tienen una media de 19 CAG repeticiones, mientras que los enfermos presentan más de 40, con residuos de glutamina. El gen HD codifica una proteína denominada huntingtina, una proteína normal de función desconocida que se encuentra en muchas células del SNC y otras y los fragmentos de poliglutamina interactúan con proteínas. La proteína asociada a la huntingtina se llama PAH1, se expresa en el tejido cerebral y tiende a asociarse con formas que poseen extensiones mayores de repeticiones de glutamina. En los cerebros humanos y de ratones transgénicos con aumento de repeticiones de trinucleótidos se encuentran inclusiones intranucleares de huntingtina y ubiquitina en las neuronas del neocórtex y de la corteza cerebral.

Dentro de las priopatías que son partículas proteicas infecciosas que carecen de ácidos nucleicos, no se destruyen por ebullición, ni con desinfectantes habituales, resistentes a la descomposición biológica, sobreviven al suelo, resistentes a las proteasas, no provocan respuesta inflamatoria, ni inmune y su diana es el sistema nervioso central. Infechan por contacto y provocan un efecto destructivo de las neuronas que se acelera denominado efecto dominó. En los diferentes tejidos del organismo existe una proteína priónica PrPc que se encuentra en el SNC. Las manifestaciones clínicas incluyen ataxia, insomnio, paraplejías, y conductas anormales. Dentro de la anatomía patológica hay ausencia/presencia de atrofia, mínima a grandes pérdidas neuronales, escasos a grandes cambios de vacuolización, trastornos espongiiformes, gliosis y presencia/ausencia de placas PrP.

En las formas esporádicas el proceso se inicia con una mutación somática del gen que codifica el prion normal, de forma similar a lo que ocurre en las mutaciones *germ-line*. El prion mutado es capaz de reclutar formas silvestres. La barrera de activación que separa el prP del PrP^{sc} solo es cruzada en raras ocasiones en el conjunto de una gran población. Aunque las enfermedades infecciosas por priones son escasas, las circunstancias son dramáticas. Se ha encontrado casos relacionados con el implante de córneas, hormona del crecimiento y la ingesta de carne de bovinos. El comienzo de este proceso coincide con el canibalismo industrial impuesto a los herbívoros, rumiantes a los que se obligó a comer animales de su especie, forzamiento que habría influido en la mutación del prion normal. La posibilidad infecciosa es la más aceptada.

CONCLUSIONES

1. La Psiconeuroinmunología es una disciplina que trata de explicar como las alteraciones en el sistema inmune influyen sobre el sistema nervioso y viceversa.
2. Existen una serie de alteraciones hormonales secundarias a cambios neuroinmunológicos.
3. Lesiones en puntos específicos del sistema nervioso central se correlacionan con alteraciones en el sistema inmune tanto humoral como celular.
4. Existen una serie de patologías neurodegenerativas asociadas a la presencia de proteínas alteradas, las cuales se encuentran a alteraciones neurohormonales aun en estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vitten H, Isaacson J. Synaptic transmission exciting times for presynaptic receptors. *Curr Biol*. 2001;11:R.
2. Munir M, Correale D, Robinson M. Substrate-induced up regulation of Na-dependent glutamate. Transport activity. *Neurochem Int*. 2000;37:147-162.
3. Appleton JP. The contribution of the amygdala to normal and abnormal motional states. 1993.
4. Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Ann Rev Neurosci*. 15:353-375.
5. Michaelis E. Molecular Biology of glutamate receptors in SNC. *Progress in Neurobiol*. 1998;54:369-451.
6. National Institute of Neurological Disorders and stroke. Mon. Feb. 7, 2005.
7. Locaccio JJ, Corkin S. Cognitive Test Performance in detecting, staging and tracking Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1995;52:1087-99.
8. Lendon CL, et al. Exploring the etiology of Alzheimer disease using molecular genetics. *JAMA*. 1997;277:825-31.
9. Bajaj AAC, Ko LW, Blass JP. Systemic manifestations of Alzheimer disease. *Age*. 1988;11:60-5.
10. The new cognitive of Neurosciences. 2nd Edition. Gazzaniga M. Ed. in Chief. 1999.
11. Brookmeyer R, Gray, Kawa C. Projection of Alzheimer disease in the United States and Public Health; impact of delaying disease onset. *Aro J Public Health*. 1998;88:1337-42.
12. Selkoe DJ. Alzheimer's disease : genes, proteins and therapy. *Physiol Rev*. 2001;81:741-66.
13. Scott RB. Extraneuronal manifestations of Alzheimer disease. *JACS* 1993;41:2368-76.
14. Enfermedades Neurodegenerativas y Proteopatías. José María Segovia de Arana. 2001.
15. Le Doux JE. 1996. The Emotional Brain. New Cork: Simon and Shuster.
16. Protocolos de Diagnóstico en los Bancos de Cerebros. Navarra T, Tuñón FG, Bragado J, Casanova Aldave. Marzo 2002.
17. Parnetti L. Therapeutic options in dementia. *J Neurolog*. 2000; 247:163-8.
18. Gelinas I, Auer S. Functional Autonomy; diagnosis in Alzheimer disease. London. Martin Dunitz, 1996. P 191-202.
19. Juva K, Makela M. Functional assessment scales in detecting dementia. *Age Ageing*. 1997;26:393-400.
20. Reed WP, Jhonson DR, Davis. Nervous System Infection in Infectious Disease in Emergency Medicine. 1998. Lippincott-Raven. Press.
21. Berczi. Stress Concept, Hormones and Immunity: An Historical Perspective. 1997. p.p 1-6. John Wiley'Sons. England.
22. Ader F, Felter D, Cohen N. 1991. *Psychoneuroimmunol* 2nd Edition. San Diego.
23. Cohen LR. Tending Adam's Garden: Evolving the cognitive Immune self: San Diego. 2000. Academic Press.
24. Allen S, et al. Case Study- New infection- Triggered. 1995.
25. Anisman H, Meralli Z. Cytokines, stress and depressive illness: *Brain Behav Immun*. 2002;16:513-524.
26. Merrill JE, Murphy SP. Inflammatory events at the blood brain barrier. *Brain Behav Immun*. 1997;11:245-263.
27. Cohen JJ. Individual variability and immunity. *Brain Behav Immun*. 1999;13:76-79.
28. Black PH. Stress and the inflammatory response. A review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun*. 2000;16:622-653.
29. Maier SF. Bidirectional immune brain communication: implications for understanding stress, pain and cognition. *Brain Behav Immun*. 2003;17:69-85.
30. Hogan R, Johnson J, Briggs. Handbook of Personality Psychology. 1997. San Diego. Academic Press.
31. Ader *Psychoneuroimmunology, stress and infection*. Orlando, FL. Press.
32. Rich PR, Fisher YA, et al. *Clinical Immunology Principles and Practice*. 2nd Ed. Vol I. 2001. London. Mosby.
33. Rabin BS. Stress, Immune Function and Health The connection. 1999. New York.
34. Cruse JM, Lewis RE. *Atlas of Immunology*. Boca Ratón. 1999. Press.
35. Conn PM, Freeman ME. *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*. 2000. Totowa, NJ. Human Press.
36. Mac Cann SM, Stenberg EM. Neuroimmunomodulation: Molecular Aspects, Integrated systems and clinical advances. 1990. *Annals New York Academy of Sciences*, 840.
37. Kemeny ME. Beyond stress: The role of individual difference factors in Psychoneuroimmunology. *Brain, Behavior Immunity*. 1999;13:73-75.

Plasticidad Cerebral

Dr. Willy Rewalz Zapata-Luyo

Médico Residente I

INTRODUCCIÓN

El término plasticidad cerebral expresa la capacidad adaptativa del sistema nervioso para minimizar los efectos de las lesiones a través de la modificación de su propia organización estructural y funcional. Se han observado cambios en la estructura sináptica sugestivos de que la memoria a largo plazo subyace en la región septal del hipocampo dorsal, lo cual apoya la apreciación de que la región anterior es importante para la memoria espacial. La memoria y el aprendizaje resultan de la representación del estímulo mediante procesos plásticos que modifican las vías neuronales que se comunican con otras. Los eventos plásticos pueden incluir cambios en la estructura, distribución y número de sinapsis, y se ha sugerido que en estos cambios morfológicos subyace la formación de la memoria. Las estructuras hipocámpicas son particularmente plásticas, donde ocurren cambios morfológicos, tales como sinaptogénesis y neurogénesis.

CONCEPTOS FUNDAMENTALES

Después de un daño cerebral no fatal, por lo general ocurre una recuperación de funciones que puede continuar por años. El grado de recuperación depende de muchos factores que incluyen: edad, área comprometida, cantidad de tejido dañado, rapidez con la que se produce el daño; así como programas de rehabilitación y factores ambientales y psicosociales. Si bien desde hace años se tiene evidencia de la capacidad del cerebro para modificar funciones y para compensar daños, la importancia de esta capacidad ha venido a ser apreciada sólo recientemente. La identificación por Broca (Figura 1) a mediados del siglo pasado de un área específica en el lóbulo frontal izquierdo relacionada con



Figura 1. Raul Broca (1824-1880), eminente médico y antropólogo francés quien inició la era localizacionista de funciones neurológicas

el lenguaje (Figura 2), fue el punto de partida para que las neurociencias se centraran en un concepto estrictamente localizacionista. Desde entonces se siguen des



Figura 2. El encéfalo que convenció a Broca de la localización del lenguaje. La lesión que produjo trastornos en esa área está señalada con un círculo

cribiendo áreas específicas de localización de funciones cerebrales. A medida que mejoraban las técnicas morfológicas, fisiológicas y neuroquímicas, se descubrían más detalles de la estructura cerebral y sus conexiones funcionales.

La enorme complejidad del cerebro pudo haber contribuido a la rigidez conceptual que se desarrolló y para organizar lo conocido dentro de un todo, los anatomistas tuvieron que sectorizarlo, permitiendo a Brodmann dividir la corteza en 52 regiones (Figura 3), dando lugar al concepto de un cerebro rígido, rigurosamente dividido. Ello, aunado a los estudios de conectividad y a la ausencia de una significativa regeneración en el cerebro (en contraste con órganos como el hígado que tiene la capacidad de duplicación mitótica) dio lugar a creer que era un órgano dividido en compartimientos, no maleable (no plástico) y con poca capacidad de recuperación después de un daño. Pocos anatomistas, fisiólogos o clínicos proyectaron un concepto de adaptabilidad dinámica, así, casi nunca se esperaba o buscaba una recuperación significativa (a pesar de los anhelantes y bien fundados programas de rehabilitación), dado que pocas personas la evidenciaban, con lo cual se favoreció el concepto de la rigi-

dez del cerebro. Los programas de rehabilitación se desarrollaban con el apoyo de individuos no profesionales (familiares del paciente), quienes al no estar prejuiciados por los principios teóricos tenían más posibilidades de éxito debido a su propia ignorancia.

Estos individuos desconocían que la recuperación más importante ocurría dentro de un cierto periodo de tiempo (seis meses), y por lo mismo continuaban trabajando más tiempo hasta obtenerla, lo cual la hacía parecer más lenta. La plasticidad cerebral es la adaptación funcional del sistema nervioso central para minimizar los efectos de las alteraciones estructurales o fisiológicas, sin importar la causa originaria. Ello es posible gracias a la capacidad que tiene el sistema nervioso para experimentar cambios estructurales-funcionales detonados por influencias endógenas o exógenas, las cuales pueden ocurrir en cualquier momento de la vida.

La capacidad del cerebro para adaptarse y compensar los efectos de la lesión, aunque sólo sea de forma parcial, es mayor en los primeros años de la vida que en la etapa adulta. Los mecanismos por los que se llevan a cabo los fenómenos de plasticidad son histológicos, bioquímicos y fisiológicos, tras los cuales el sujeto va experimentando una mejoría funcional-clínica, observándose recuperación paulatina de las funciones perdidas. Estudios clínicos y experimentales permiten localizar las estructuras cerebrales que asumen la función que se realizaba antes de la lesión.

La voluntad del paciente por recuperarse y el buen criterio y conocimiento del neurólogo y del médico rehabilitador pueden conseguir resultados espectaculares ante lesiones cerebrales no masivas y que no tengan carácter degenerativo. Pese a la mayor capacidad de plasticidad en el tejido cerebral joven, es necesario reconocer que en todas las edades hay probabilidades de recuperación.

PLASTICIDAD SINÁPTICA

El concepto de plasticidad sináptica se ha desarrollado principalmente en estudios relacionados con la memoria y el aprendizaje. Los cambios de duración variable en la función sináptica y con origen en estímulos externos que condicionan aprendizaje, son denominados plasticidad neuronal. A través de la historia se han formulado varias hipótesis para explicar este fenómeno, las mejor fundamentadas son aquellas que involucran cambios plásticos y cambios dinámicos:

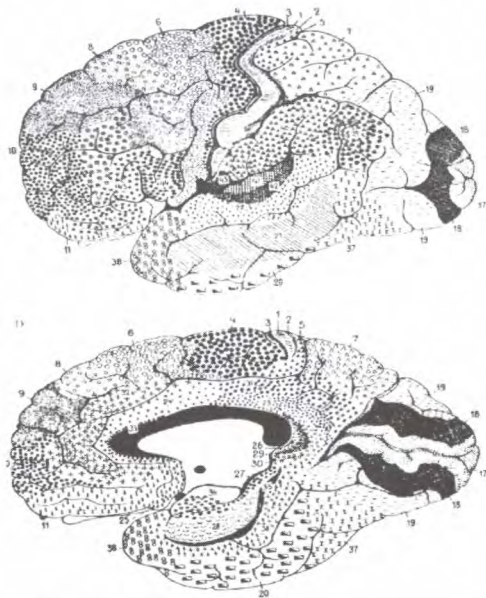


Figura 3. Áreas antómicas de división del cerebro, según Brodmann

1. Lugaro y Ramón y Cajal expusieron que el aprendizaje involucra cambios plásticos funcionales en las propiedades de las neuronas o en sus interconexiones. Así, el aprendizaje podría ser el resultado de una modificación morfológica entre las interconexiones de las neuronas, similar a los fenómenos que ocurren durante la formación de sinapsis en la vida embrionaria.
2. J. Kornoski (1948) y D. Hebb (1949) postularon que aun cuando los circuitos interneuronales se establecen genéticamente, la fuerza o la eficiencia de ciertas conexiones no está determinada totalmente; de ello infirieron que dichos circuitos son capaces de modificar sus propiedades como resultado de cambios en su actividad.
3. La hipótesis de los cambios dinámicos fue propuesta desde 1922 por Forbes, refiriéndose a que el aprendizaje implica una persistencia de actividad en cadena de neuronas interconectadas. En 1938, Lorente de No sostuvo la idea de que los circuitos reverberantes mantienen una actividad neuronal sostenida por impulsos en una cadena cerrada. Esta idea fue seguida por Hebb, quien agregó que esta actividad reverberante podría dar lugar a los cambios neuronales que llevan la memoria a largo plazo.
4. En los últimos años, dentro de los procesos plásticos y los fenómenos de aprendizaje circunscritos al nivel sináptico se incluyen la facilitación, la potenciación, la depresión sináptica, habituación, deshabituación, sensibilización y las formas asociativas complejas, como el condicionamiento clásico y el condicionamiento instrumental.

PLASTICIDAD CEREBRAL

Los efectos de los cambios en el medio externo sobre la estructura y función del sistema nervioso en desarrollo tienden a ser prominentes en el sistema sensorial. Tales efectos han sido delineados claramente en los trabajos de Wiesel y Hubel sobre el desarrollo del sistema visual. Una sinapsis puede ser considerada una entidad morfológica y fisiológica, aunque también es un concepto en evolución.

La Organización Mundial de la Salud (1982) define el término neuroplasticidad como la capacidad de las células del sistema nervioso para regenerarse anatómica y funcionalmente, después de estar sujetas a influencias

Tabla 1. Mecanismos de plasticidad del cerebro en desarrollo

Periodo	Mecanismo
• Desarrollo (relativamente sujeto a un programa genético)	Sobreprducción de neuronas Desarrollo exuberante de axones Retoños dendríticos exuberantes Sobreprducción de sinapsis
• Desarrollo tardío (modificable por el ambiente)	Muerte neuronal programada Interrupción axonal Proliferación de dendritas Eliminación de sinapsis
• Factores que modifican el desarrollo tardío	Cambios en el tamaño del objetivo Actividad neuronal Factores de desarrollo neuronal Cambios endocrinos Cambios metabólicos

patológicas ambientales o del desarrollo, incluyendo traumatismos y enfermedades. Esto le permite una respuesta adaptativa (o maladaptativa) a la demanda funcional. Ya desde principios del siglo XX se consideraba la plasticidad como una de las dos propiedades fundamentales del sistema nervioso:

- = Capacidad de tolerar los cambios funcionales duraderos.
- = Excitabilidad, la cual se relaciona con cambios rápidos que no dejan huella en el sistema nervioso.

Los mecanismos de la plasticidad cerebral pueden incluir cambios neuroquímicos, de placa terminal, de receptores o de estructuras. Así mismo, la plasticidad funcional está acompañada por plasticidad estructural. Entre los mecanismos de reorganización funcional más importantes están el desenmascaramiento, el retoño sináptico, la arborización dendrítica, la inhibición, facilitación y modificación de neurotransmisores, entre otros (Tabla 1).

TIPOS DE PLASTICIDAD CEREBRAL Y MECANISMOS DE PRODUCCIÓN

Se admite la posibilidad de que existen varios tipos de plasticidad neuronal, en los que se consideran fundamentalmente factores tales como edad de los pacientes, naturaleza de la enfermedad y sistemas afectados.

POR EDADES

- a. Plasticidad del cerebro en desarrollo.
- b. Plasticidad del cerebro en periodo de aprendizaje.
- c. Plasticidad del cerebro adulto.



POR PATOLOGÍAS

- a. Plasticidad del cerebro malformado.
- b. Plasticidad del cerebro con enfermedad adquirida.
- c. Plasticidad neuronal en enfermedades metabólicas.

POR SISTEMAS AFECTADOS

- a. Plasticidad en las lesiones motrices.
- b. Plasticidad en las lesiones que afectan cualquiera de los sistemas sensitivos.
- c. Plasticidad en la afectación del lenguaje.
- d. Plasticidad en las lesiones que alteran la inteligencia.

Naturalmente hay que estudiar todos estos fenómenos de plasticidad cerebral, comprenderlos y, si es posible, buscarles una explicación desde el punto de vista anatómico y fisiológico. La explicación anatómica debe buscarse en lo que se conoce como sistemas secundarios paralelos del cerebro. Éstos son principalmente las vías subcorticoespinales, tales como los tractos vestibuloespinal, reticuloespinal, tectoespinal, rubroespinal y olivoespinal, los cuales son probablemente los más importantes en el humano durante la época neonatal. Ellos suplen la función de las vías corticoespinales más largas, que también tienen una importante función en el neonato a término, pero muestran diferente expresión en el cerebro con mayor grado de madurez. Estas vías suplementarias, generalmente polisinápticas, son utilizadas en muchos casos en los que las vías fundamentales han sufrido perturbación de cualquier tipo.

Estos sistemas paralelos pueden ponerse en marcha por efecto de mecanismos intrínsecos o extrínsecos. La plasticidad anatómica de las neuronas en el sistema nervioso central es un fenómeno común en la sinapsis; tanto la estimulación fisiológica como las condiciones del entorno pueden dar origen a cambios numéricos y morfológicos. La plasticidad del axón, sin embargo, difiere de la sinapsis, ya que se considera como un fenómeno específico apreciado después de una lesión parcial, ya sea que ésta haya tenido lugar en el sistema nervioso central o en el periférico, y la cual, como es obvio, es más pronunciada durante la primera infancia.

Estudios experimentales han podido demostrar cambios en estructura, distribución y número de sinapsis, en axones mielinizados en el tracto corticoespinal durante un cierto tiempo después de la ablación cortical unilateral neonatal. El tracto corticoespinal ipsilateral neoformado está compuesto por axones colaterales originados en las neuronas piramidales de la corteza cerebral ipsilateral sana. En niños con pa-

rálisis cerebral, uno de los mecanismos de reorganización después de la lesión del tracto corticoespinal en un lado es la compensación por el tracto corticoespinal contralateral, ipsilateral a los músculos afectados. Parece que sólo si la lesión es prenatal, el tracto corticoespinal contralateral tiene axones individuales con terminaciones que se proyectan a grupos de neuronas motoras homólogas sobre ambos lados.

El mismo fenómeno, aunque en menor importancia, ha podido ser demostrado también en épocas muy posteriores a la neonatal, e incluso en adultos. Los axones de las neuronas corticales maduras pueden atravesar grandes distancias parenquimatosas hasta llegar a su destino final, y lo mismo puede ocurrir con células embrionarias subcorticales. La función del epéndimo es determinante para la actividad histológica durante la vida embrionaria y también durante la posnatal.

Las conexiones progresivas y las asociativas recíprocas son las que pueden estar tras las funciones básicas de la corteza cerebral. Durante el desarrollo, la arquitectura de ambos tipos de conexiones es susceptible de modificaciones en relación con la experiencia, sin embargo estas modificaciones llegan a quedar estacionadas en la edad adulta. Con el tiempo, las conexiones progresivas también parecen perder plasticidad mientras las sinapsis de conexiones asociativas conservan una susceptibilidad mayor para las modificaciones dependientes de la experiencia. La persistente adaptabilidad de las conexiones recíprocas es probablemente el sustrato para la adquisición de habilidades que generan patrones perceptuales y motores a lo largo de la vida. La plasticidad axonal y sináptica no se completará por la acción de los neurotransmisores específicos. Se considera que los cambios en la eficacia y liberación de los mismos representan un papel fundamental en la plasticidad sináptica. Estos cambios se realizan, en parte, mediante la regulación de vesículas disponibles para la exocitosis. Entre las sustancias conocidas que pueden regular la disponibilidad de dichas vesículas, una de las más importantes es la sinapsina I, una fosfoproteína específica cuya vía de fosforilación parece ser un componente vital en los mecanismos que intervienen en la plasticidad sináptica y puede contribuir a la base celular del aprendizaje y de la memoria, además de moléculas de adhesión celular nerviosa. El influjo presináptico del Ca^{2+} condiciona algunas formas de plasticidad sináptica. El sistema colinérgico puede afectar la formación

Tabla 2. Medicamentos que pueden favorecer la recuperación o mejorar la función neuronal

- Anfetaminas: metilfenidato, dextroanfetamina
- L-dopa, pergolide, bromocriptina
- Noradrenalina
- Gangliósido a
- Amantadina
- Fisostigmina
- Apomorfina
- Cafeína
- Fenilpropanolamina
- CDP-colina

de la memoria mediante la inducción de un estado oscilatorio, el cual ocasiona descenso del neurotransmisor necesario ya que el requerimiento de éste para la plasticidad sináptica puede ser alterado dramáticamente. Los neurotransmisores y los fármacos agonistas pueden influir sensiblemente en la plasticidad cortical y en los procesos de aprendizaje necesarios para la recuperación. Por ejemplo, los neuropéptidos pueden hacerlo a través de su interacción con los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). Los fármacos que incrementan la potenciación a largo plazo, como las anfetaminas, a través de vías adrenérgicas y dopaminérgicas, favorecen la plasticidad sináptica subyacente a los procesos mnésicos y al aprendizaje (Tabla 2).

Otros fármacos, como Gaba, benzodiacepinas y algunos anticonvulsivos, tienen el efecto contrario (Tabla 3). Las anfetaminas también parecen mejorar la recuperación motora en pacientes lesionados, que se encuentran bajo un régimen de terapia física.

Tabla 3. Medicamentos que pueden impedir o dificultar la plasticidad cerebral

- Haloperidol
- Fenotiacinas
- Prazosín
- Clonidina
- Fenoxibenzamina
- Gaba
- Benzodiacepinas
- Fentoína
- Fenobarbital
- Idazoxán

ALGUNOS MECANISMOS BIOLÓGICOS DE LA PLASTICIDAD CEREBRAL

La literatura reciente reconoce que los mecanismos de recuperación más importantes son:

Ramificación o SINAPTOGÉNESIS REACTIVA

Crecimiento de un cuerpo celular hacia otro como consecuencia de su crecimiento normal. Un vacío en un sitio particular puede ser llenado parcialmente con la ramificación guiada por axones de crecimiento y proteínas como la laminina, integrina y cadherinas, con múltiples sitios de acoplamiento para neuronas, factores tróficos y glucoproteínas. Las ramificaciones colaterales son procesos axonales nuevos que han brotado de un axón no dañado y crecen hacia un sitio sináptico vacío. Se ha demostrado que esto ocurre en el SNC. Sin embargo, la ramificación puede ser adaptativa o maladaptativa y su papel en la recuperación del daño cerebral, aún incierto.

SUPERSENSIBILIDAD DE DENERVACIÓN

Resulta de un permanente aumento de la respuesta neuronal por la disminución de las aferencias. El sitio receptor puede llegar a ser más sensible a un neurotransmisor o los receptores aumentar en número. Este podría ser un factor en la reorganización de SNC.

COMPENSACIÓN CONDUCTUAL

Después de un daño cerebral pueden desarrollarse nuevas combinaciones de conductas; un paciente puede usar diferentes grupos de músculos u otras estrategias cognoscitivas.

NEUROTRANSMISIÓN POR DIFUSIÓN NO SINÁPTICA

Este novel mecanismo se ha demostrado en pacientes con infarto cerebral; después de la destrucción de las vías dopaminérgicas existe incremento en la regulación de receptores de membrana extrasinápticos.

DESENMASCARAMIENTO

Las conexiones neuronales en reposo que están inhibidas en el estado normal pueden desenmascarse después de un daño cerebral.

FACTORES TRÓFICOS

Se relacionan con recuperación cerebral después de una lesión, además del factor de desarrollo nervioso (NGF), las integrinas, neurotrofinas, factor neurotrófico derivado del encéfalo, neurotrofina 3, neurotrofina 4/5, factor neurotrófico ciliar, factor fibroblástico de desarrollo, factor neurotrófico derivado de la glía, etc. (Figura 4).

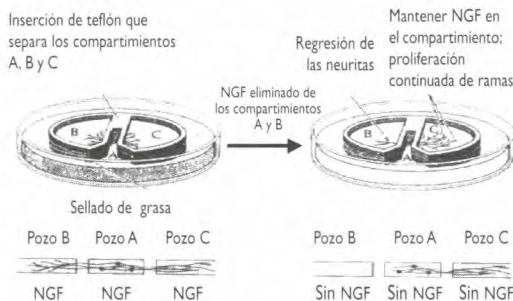


Figura 4. El factor de desarrollo nervioso (NGF) puede influir en el crecimiento de neuritas y axones por acción local. En tres compartimientos de una placa de cultivo separados entre sí, las células aisladas de los ganglios simpáticos de ratas colocadas en el compartimiento A puede crecer a través del sello de grasa en el interior de los compartimientos B y C. El crecimiento de una cámara lateral se desarrolla mientras el compartimiento contenga suficiente NGF. La extracción de NGF de un compartimiento produce regresión local de las neuritas, sin afectar la supervivencia de las células o de las neuritas de los otros compartimientos.

SINAPSINAS Y NEUROTRANSMISORES

Las sinapsinas son fosfoproteínas que aglutinan vesículas simpáticas y las unen al citoesqueleto de las membranas. Los neurotransmisores, además de mediar la información transináptica, pueden inducir efectos de sinaptogénesis y de reestructuración neuronal. En otras formas de plasticidad sináptica, el calcio y otros mensajeros desencadenan eventos intracelulares, como la fosforilación proteica y los cambios en la expresión génica, los que al final pueden conducir a cambios más permanentes en la potencia sináptica.

REGENERACIÓN DE FIBRAS Y CÉLULAS NERVIOSAS

Ocurre fundamentalmente en el sistema nervioso periférico, donde las células de Schwann proveen un ambiente favorable para los procesos de regeneración y facilitan la liberación de factores de desarrollo nervioso, factor neurotrófico derivado del encéfalo, neurotrofina 3, neurotrofina 4/5.

DIASQUISIS

Es un concepto antiguo que relaciona la recuperación de la función con la recuperación de la depresión neural desde sitios remotos, pero conectados al sitio de la lesión.

NEUROTRANSMISORES

Se ha sugerido que algunos neurotransmisores se suman por medio de codificar información transináptica, lo que induce efectos sobre la arquitectura neuronal, favoreciendo el desarrollo de retoños dendríticos, conexión de neuronas con influencias neuromoduladoras, entre otras.

POTENCIACIÓN A LARGO PLAZO

Este proceso cerebral de aprendizaje y memoria que involucra la plasticidad sináptica ha centrado su campo experimental en estudios sobre la transmisión del glutamato y del receptor N-metil-D-aspartato. Lo relevante de la información científica es que la consolidación de los códigos y procesos de memoria en lo mamíferos están relacionados con estímulos de potenciación a largo plazo.

POTENCIACIÓN A LARGO PLAZO Y EPILEPSIA

Los mecanismos que sostienen la potenciación a largo plazo también pueden contribuir a condiciones patológicas como la epilepsia.

El hipocampo es muy susceptible a la actividad epileptógena y con relativa frecuencia origina crisis epilepticas, en especial parciales complejas. Las crisis activan los receptores NMDA y refuerzan las conexiones entre las neuronas excitatorias. La potenciación a largo plazo está relacionada con el modelo animal de crisis del lóbulo temporal denominado encendido (*kindling*).

Todos son mecanismos importantes en la recuperación de la función, si bien pueden también ocasionar efectos negativos: la aparición de reflejos patológicos tales como el Babinski después de un daño cerebral, puede deberse al desenmascaramiento de reflejos que fueron normales en la infancia pero que se inhibieron durante el desarrollo.

MODELOS DE PLASTICIDAD CEREBRAL

MODELOS ANIMALES

El empleo de modelos animales para demostrar la plasticidad cerebral ha sido discutido extensamente, por lo que aquí sólo se mencionaran tres modelos:

REHABILITACIÓN DE GATOS AMBLOPIOS

Para comprender estos experimentos y sus implicaciones, es importante describir brevemente la organización y el desarrollo del sistema visual de los mamíferos. La información proveniente de los ojos es inte-

grada inicialmente en la corteza visual primaria, donde termina la mayoría de las aferencias corticales desde el núcleo geniculado lateral del tálamo. En algunos mamíferos, carnívoros, primates antropoides y seres humanos. Las terminaciones aferentes forman una serie alternante de dominios específicos del ojo en la capa cortical IV, denominados columnas de dominancia ocular. En sus experimentos, considerados ya clásicos, Hubel y Wiesel asignaron neuronas a cada una de siete categorías de dominancia ocular.

Las células del grupo I fueron definidas como activadas sólo por la estimulación visual del ojo contralateral. Por otra parte, las células del grupo 7 fueron activadas completamente por el ojo homolateral al estímulo. Las neuronas binoculares activadas en forma similar por cualquier ojo fueron asignadas al grupo 4. Utilizando este enfoque se observó que la dominancia ocular tiene una distribución gaussiana en el gato adulto normal; al examinar las células en todas las capas corticales, la mayoría tuvo respuestas binoculares, con cantidades muy semejantes influidas por uno y otro ojo. La pregunta que surgió fue ¿puede la binocularidad ser alterada por la experiencia visual?. Procedieron entonces a cerrar el ojo de un gatito recién nacido y lo dejaron así hasta que el animal llegó a edad adulta (aproximadamente seis meses), encontrando cambios notables. Los registros electrofisiológicos mostraban que se podían activar muy pocas células del ojo que había permanecido cerrado; la distribución de la dominancia ocular se había desplazado, de modo que las células eran activadas por el ojo que había quedado abierto. Los registros de las estructuras periféricas (retina, cuerpo geniculado lateral) funcionaban y, por lo tanto, la ausencia de neuronas corticales no se debía a degeneración retiniana o retinotálámica sino a desconexión funcional en la corteza visual, con la cual se generaba ceguera cortical o ambliopía permanente o casi permanente. El mismo experimento en un gato adulto no afectó la distribución de las respuestas de las células en la corteza visual. De tal suerte se demostró que la experiencia visual en la etapa durante la cual se abren los ojos del gato (aproximadamente una semana después del nacimiento) determina cómo se producen las conexiones de la corteza visual respecto a la dominancia ocular, y que el cierre ocular tiene repercusiones sólo si la privación se desarrolla durante los tres primeros meses de vida; esto es lo que se denomina periodo crítico. Esta noción de periodo crítico sugie-

re que los sistemas neuronales, en particular los sensoriales, tienen gran plasticidad durante la etapa de desarrollo, muy breve para algunas funciones; de aquí la importancia de conocer y aprovechar esta etapa.

A partir de los anteriores hallazgos, Chow y Steward se plantearon una pregunta: ¿puede obtenerse recuperación de la visión con un apropiado programa de entrenamiento? Estos investigadores demostraron que no sólo es posible obtener respuesta funcional (visión) sino incluso cambios fisiológicos (incremento en el número de células binoculares en la corteza visual) y morfológicos (cambios en el ganglio geniculado lateral).

ENRIQUECIMIENTO AMBIENTAL

Rosenzweig realizó estudios experimentales en animales, con la perspectiva de posibles aplicaciones en la rehabilitación humana. Propuso que los ambientes enriquecidos en un modelo con ratas, jaulas con cierto número de juguetes y otros estímulos inducen cambios morfológicos, fisiológicos, neuroquímicos y conductuales. De sus investigaciones emergieron innumerables posibilidades de estudio, por ejemplo: ¿un ambiente enriquecido durante algunas horas del día (dos horas al día o dos horas mañana y tarde) puede ser tan efectivo como si la estimulación se prolonga durante las 24 horas del día? Este planteamiento sugiere la necesidad de comparar calidad versus cantidad en un programa de rehabilitación en humanos.

RECUPERACIÓN FUNCIONAL POR TRASPLANTE

Varias investigaciones han demostrado que en animales con lesiones producidas por agentes químicos o mecánicos y en animales con deficiencias congénitas de algunas hormonas o neurotransmisores, es posible revertir las alteraciones funcionales mediante trasplantes al sistema nervioso central. Los trasplantes fueron capaces de formar conexiones en diversas estructuras afectadas del huésped, como el tálamo, la amígdala y los núcleos grises centrales en modelos de enfermedad de Parkinson. Muy importante en el progreso de este campo ha sido la contribución de los investigadores mexicanos, tanto clínicos como básicos. Recientemente se han observado cambios de plasticidad sináptica estructural mediante la potenciación a largo plazo, con formación de sinaptogénesis en las fibras musgosas del hipocampo, lo cual sugiere que es el lugar donde reside la formación de memoria a largo plazo y algunos mecanismos de funciones relacionadas con el aprendizaje.



Modelos humanos

DESARROLLO ESTRUCTURAL DE LA VÍA VISUAL EN LA ETAPA PREESCOLAR

Similar a lo encontrado experimentalmente en animales, se ha observado en los humanos la existencia de un periodo crítico que se extiende de la infancia temprana a los seis o siete años de edad. El desarrollo del periodo crítico para la adquisición de la función visual ocurre en etapas tempranas de la vida, fundamentalmente durante el primer año, por lo que la remoción de las cataratas congénitas debe realizarse antes de los seis meses de edad para evitar deterioro visual permanente.

EN EL ÁREA SENSORIAL EL PERIODO MÁS SENSIBLE ES ENTRE EL NACIMIENTO Y LOS SEIS MESES SIGUIENTES.

Por sutiles que sean, las alteraciones de los impulsos visuales durante el periodo de desarrollo sensitivo pueden llegar a ser irreversibles. El estrabismo que se inicia antes de los seis años de edad puede producir la pérdida visual (ambliopía) en el ojo estrábico, pero el cierre del ojo sano obliga a utilizar el ojo estrábico. Si se instaura esta terapia por periodos cortos y controlados antes de los seis años de edad, será efectiva para prevenir o, incluso, revertir la ambliopía. En los adultos el estrabismo o la pérdida del paralelismo ocular relacionado con parálisis ocular causa diplopía.

PAPEL DE LOS NEUROTRANSMISORES EN LA RECUPERACIÓN DEL DAÑO CEREBRAL

Feeney y colaboradores observaron que después de una lesión de la corteza sensoriomotora en ratas, se obtenía recuperación motora más rápida con la estimulación de catecolaminas en el cerebro y un programa de rehabilitación. Estudios ulteriores han demostrado el papel del locus coeruleus y del cerebelo. Investigaciones en humanos han evidenciado que si se combina con rehabilitación, la manipulación de neurotransmisores puede incrementar la recuperación de pacientes con enfermedad vascular cerebral.

Mejoría en la visión de un ojo ambliope de larga evolución después de la pérdida del ojo sano

La necesidad de ver lleva a los sujetos a la autorrehabilitación, que puede ser considerada tardía. En estos casos la visión mejora en el ojo ambliope con rehabilitación especial, lo cual revela plasticidad en el cerebro del adulto.

REHABILITACIÓN TARDÍA

Muchos pacientes con daño cerebral reciben la mayor parte de su rehabilitación durante el periodo subagudo (que puede durar un año, dos o más), en el cual pueden mostrar alguna recuperación espontánea aun en ausencia de una rehabilitación específica (mediante ejercicios pasivos para prevenir contracturas, por ejemplo). Por consiguiente, si la mejoría sucede simultáneamente con la recuperación espontánea es difícil cuantificar el efecto de un programa de rehabilitación. De tal forma, algunos investigadores han diseñado programas de rehabilitación que puedan ser realizados después de que la recuperación espontánea deja de ser un factor importante.

En rehabilitación tardía conviene recordar los siguientes conceptos:

- = La plasticidad cerebral está presente durante toda la vida.
- = La adquisición y consolidación en ocasiones se da en etapas en las cuales el progreso no es aparente.
- = El aprendizaje motor ocurre en estadios caracterizados por procesos cognoscitivos, de asociación y autonómicos.

Así como la importancia de que se den las siguientes condiciones:

- = Ambiente óptimo, es decir funcional, confortable, tranquilo, sin distractores, en el que se brinde atención con calidad y calidez.
- = Retroalimentación propioceptiva, visual, auditiva, tanto intrínseca como extrínseca.
- = Programas con repeticiones que promuevan el desarrollo de habilidades con sentido, tiempo y dirección.
- = Buena relación médico-paciente-terapista, con un programa de rehabilitación óptimo que refuerce la comunicación, las habilidades físicas, ocupacionales y sociales.
- = Evaluaciones periódicas de los resultados, para mejorar y cambiar el tratamiento médico (nuevos medicamentos) o de rehabilitación (tecnología moderna o terapias que permitan nuevos patrones de movimiento y un mejor aprendizaje).

Varios estudios realizados en pacientes con accidente vascular cerebral isquémico, clínicamente caracte-

rizado por hemiparesia, mostraron una recuperación sustancial durante las primeras semanas o meses. La recuperación más dramática ocurrió en los primeros días después del infarto, sobre todo en los individuos que recibieron rehabilitación orientada a reorganizar el área motora; aproximadamente a los seis meses hubo estabilización y la recuperación fue más lenta (se alcanzó una meseta, el *plateau*).

El fenómeno de la recuperación motora después del infarto depende de diversas causas subyacentes: atención inmediata, uso de medidas terapéuticas específicas para modificar la extensión del daño, tiempo y curso de la recuperación. Los modelos neurológicos sugieren que la recuperación involucra tres procesos interactivos separados:

- = Resolución de la diasquisis (y de otros eventos agudos que siguen al infarto cerebral).
- = Compensación conductual.
- = Neuroplasticidad.

La evaluación objetiva incluye el empleo de tomografía computarizada (TAC), resonancia magnética de cráneo (RM), tomografía por emisión de fotón único (SPECT), tomografía de emisión de positrones (PET), estimulación magnética transcraneana (TEM), análisis de la actividad eléctrica cerebral, así como mediciones funcionales.

La finalidad es obtener correlación objetiva entre la mejoría funcional y la evidencia de un proceso de reorganización a través de plasticidad cerebral, para desarrollar procedimientos de rehabilitación científicamente válidos (Tabla 4).

Tabla 4. Tecnología para estudios en vivo de la estructura y función del cerebro

- Tomografía por emisión de positrones
- Tomografía computada por emisión de fotón único
- Imagen de resonancia magnética
- Tomografía computarizada
- Electroencefalografía
- Magnetoencefalografía
- Estimulación magnética
- Señal por imagen intrínseca
- Electrocoriografía

REHABILITACIÓN DE LA PARÁLISIS FACIAL, MODELO EXITOSO DE REHABILITACIÓN TARDÍA

Personas que han perdido el control de su musculatura facial en un lado de la cara debido a destrucción del nervio facial. Por lo general, causada por la resección quirúrgica de tumores (neurinoma del acústico), son excelentes modelos para apreciar la evolución de la plasticidad cerebral. Esto es especialmente observable en los pacientes sometidos a conexión de la sección del VII par craneal (facial) en su porción periférica con la porción central del XII par (hipogloso mayor), ya que en estos pacientes hay evidencia de lesión quirúrgica directa. La reinervación de los músculos faciales por nervios genéticamente programados para el control de la lengua permite, en muchos de estos casos, una excelente ganancia en el tono muscular y una simetría relativa del nervio facial en reposo. La disfunción sólo se hace aparente con el movimiento.

La selección de un grupo de personas, cuya disfunción del nervio facial había sido evidente por varios años, permitió evaluar los programas de rehabilitación específicamente diseñados para reorganizar la función. Se trabajó en la reprogramación de neuronas del hipogloso en el lado operado, reprogramación que necesariamente debía estimular las neuronas hasta lograr la adaptación del movimiento de la lengua en los programas motores del nervio facial.

TORSIÓN OCULAR VOLUNTARIA

Fue estudiada la capacidad de sujetos sanos para desarrollar control voluntario sobre cierto movimiento que no existe genéticamente. Se entrenaron sujetos para que produjeran movimientos lentos de torsión ocular en un eje anteroposterior, subiendo a más de 20 grados (no se intentaron movimientos mayores ya que la excesiva torsión se consideró insegura). El desarrollo de nuevos programas motores por medio del entrenamiento no sólo apoya el concepto de plasticidad cerebral, sino vislumbra la posibilidad de que en la rehabilitación de pacientes con ojos paréticos el entrenamiento constituya un posible mecanismo de recuperación. En parálisis oculomotora los cambios inducidos por la rehabilitación motora pudiesen estar relacionados con procesos en los que existe liberación de neurotransmisores, estímulos oculo vestibulares que amplían la adaptación a los movimientos, o bien, con otros cambios de excitación e inhibición.



SUSTITUCIÓN SENSORIAL

Los adultos que nacieron ciegos han utilizado sus sentidos y mecanismos cerebrales para desarrollar conductas motoras, conceptuales y sociales. Dado que no han tenido la experiencia de recibir e interpretar información visual, son modelos ideales en los cuales es posible estudiar el desarrollo de la percepción visuoespacial y de algunas conductas, especialmente desde que el experimentador puede controlar todas las facetas de dicho proceso con el uso de un equipo de sustitución sensorial. En el caso de una lesión cerebral que deja como secuela una hemiparesia, el paciente puede practicar en su casa o en el medio hospitalario después de sus sesiones de terapia, reduciendo la posibilidad de evaluar todos los factores que intervienen en la rehabilitación motora, lo cual nos indica que no es un buen modelo.

Los sistemas de sustitución visuotáctil transmiten información visual al cerebro a través de la piel. La información obtenida mediante una pequeña cámara de televisión (controlada por el sujeto ciego) es aplicada sobre la piel, después de ser transformada a una forma de energía (transmitida por vibrotactores y electrotactores) que puede activar receptores sensitivos en la piel. Las personas ciegas desarrollan la capacidad de percibir información visual y la usan para análisis (paralaje, brillantez, acercamientos, claves monopares de profundidad y perspectiva y localización espacial subjetiva). Estos modelos han servido para proveer considerable cantidad de información sobre la plasticidad cerebral, mecanismos perceptuales, coordinación de factores sensitivos y motores en el desarrollo de órganos perceptuales y otros datos.

Mecanismos más recientes de restauración en humanos

1. Aumento de la representación cortical del dedo índice en pacientes ciegos que leen con el método Braille. La representación cortical de la mano y los dedos se altera semanas después en pacientes sometidos a cirugía de sindactilia. Mediante magnetoencefalografía se comparó la representación cortical de las manos en dos pacientes con sindactilia congénita, antes y después de la cirugía de los dedos; la representación somatotópica de los dedos, casi llegó a la normalidad a las pocas semanas. Lo anterior proveyó evidencia de que la reorganización cerebral es dinámica y posible en la topografía cortical del humano adulto.

2. Recuperación de la afasia después de daño cerebral que afecta el lenguaje. En casos con infarto extenso de la arteria cerebral media izquierda, la recuperación de la afasia se correlacionó con activación de varias áreas específicas del hemisferio derecho: la corteza sensoriomotora, el giro frontal inferior y el área motora suplementaria. Estos hallazgos se observaron a través de SPECT, PET, RMF y potenciales evocados; los dos últimos pueden proveer evidencia objetiva de cambios neurológicos estructurales relacionados con la plasticidad cerebral, sobre todo después de una rehabilitación programada.
3. Recuperación funcional en epilepsia. Después de ser sometido a cirugía, el paciente con epilepsia refractaria y actividad irritativa cerebral mejora notablemente. Dos explicaciones para ello:
 - La disminución de la carga epiléptica por exéresis del tejido anormal.
 - La desaparición de la actividad irritativa producida por un ambiente adverso de contaminación del lado afectado al lado sano.

EVIDENCIA CLÍNICA DE PLASTICIDAD

Tanto el sistema visual como el motor son las áreas donde la plasticidad neuronal es más evidente, sin embargo, prácticamente todas las funciones cerebrales pueden verse beneficiadas con la recuperación de la función neurológica después de un daño: el lenguaje, la escritura, la capacidad cognoscitiva, la conducta y las emociones. En la práctica clínica existen numerosos ejemplos de recuperación de la función, algunas veces espontánea pero la mayoría estimulada por fármacos, adaptaciones neuroconductuales, respuestas fisiológicas, respuestas bioquímicas, respuestas estructurales, estimulación sensorial o rehabilitación cognoscitiva o motora. Siempre existe la posibilidad de que los fenómenos de plasticidad cerebral se den con expresiones funcionales, anatómicas y fisiológicas de grado y temporalidad variables. La administración de sustancias que bloquean los neurotransmisores excitadores (glutamato, aspartato) o la aplicación de anticuerpos contra sustancias inhibitorias del crecimiento neurítico que se producen después de traumatismo craneoencefálico, permite la recuperación de una porción de los axones afectados en la zona lesionada del sistema nervioso central. Los modelos mencionados anteriormente — los mecanismos perceptuales en los ciegos, la coordi-

nación de factores sensitivos y motores en enfermedades neurológicas traumáticas, desmielinizantes y degenerativas—han proporcionado información valiosa sobre la plasticidad cerebral, que en un futuro repercutirá en beneficio para un gran número de pacientes neurológicos discapacitados. De tal suerte, ha sido trascendental la observación de que el déficit funcional motor de los niños con parálisis cerebral infantil predominantemente espástica en etapas muy temprana de la vida, disminuye o desaparece alrededor de los siete años hasta en 50% de los casos. De igual forma, la observación de que se logra una mejor recuperación de las alteraciones del lenguaje cuando éstas se producen en la niñez o en edades tempranas; para ello se han propuesto las siguientes explicaciones:

- = Las áreas vecinas al sitio de la lesión pueden asumir la función del lenguaje.
- = En etapas tempranas la función afectada por una lesión del hemisferio cerebral izquierdo puede ser asumida por el otro hemisferio.
- = Por severa que sea, cualquier lesión anatómica producida intrauterinamente o en época muy temprana de la vida extrauterina puede ser minimizada en su expresión clínica gracias a la plasticidad, verificada a través de las vías anatómicas de compensación. En estos casos la evolución neurológica es generalmente mejor de lo que las condiciones anatómicas pudiesen hacer pensar.

ESTUDIOS DE PLASTICIDAD Y RESTAURACIÓN NEUROLÓGICA

Desde 1990, la plasticidad y restauración cerebral han sido abordadas en diversas investigaciones. De tal manera que se han realizado estudios acerca de recuperación funcional en pacientes con enfermedad neuromuscular, neurofisiología y funcionalidad en epilepsia, recuperación funcional motora en parálisis cerebral infantil (lograda con la administración de toxina botulínica), el papel que desempeñan los agonistas de los neurotransmisores y los factores de desarrollo (como el fibroblástico básico).

CONCLUSIONES

Los conceptos de plasticidad cerebral y capacidad de las neuronas para cambiar su función, perfil químico o estructura, representan nuevos horizontes que contribu-

yen a la restauración neurológica. Las posibilidades que se vislumbran son tan amplias como importantes, por lo que es recomendable recordar que nunca se debe hablar de una lesión neurológica no recuperable sino de una lesión neurológica no rehabilitada. Es importante desplegar esfuerzos para el conocimiento de las bases teóricas que validen y maduren los procedimientos y conocimientos de la restauración neuronal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galaburda AM. Introduction to special issue: Developmental plasticity and recovery of function. *Neuropsychology* 1990;28: 515-516.
2. Ramírez-Amaya V, et al. Spatial long-term memory is related to mossy fiber synaptogenesis. *J Neurosci*. 2001;21:7340-7348.
3. Bear MFA synaptic basis for memory storage in the cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:13453-13459.
4. Derrick BE, York AD, Martinez JL Jr. Increase granule cell neurogenesis in the adult dentate gyrus following mossy fiber stimulation induce long-term potentiation. *Brain Res*. 2000;857:300-307.
5. Escobar ML, Bermudez-Rattoni F. Long-term potentiation in the insular cortex enhances conditioned taste aversion retention. *Brain Res*. 2000;852:208-212.
6. O'Leary DD, Ruff NL, Dick RH. Development, critical period plasticity, and adult organizations of mammalian somatosensory systems. *Current Biology*. 1994;4:535-544.
7. Schieber MH. Physiologic basis for functional recovery. *J Neurol Rehabil* 1995;9:91-96.
8. Lenn NJ. Brain plasticity and regeneration. *AJNR*. 1992;13:505-515.
9. Bach-y-Rita P, Wicab-Bach-y-Rita E. Biological and psychological factors in recovery from brain damage in humans. *Can J Psychol* 1990;44:148-165.
10. Wang X, Merzenich MM, Sameshima K, Jenkins WM. Remodeling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. *Nature*. 1995;378:71-75.
11. Kennard MA. Cortical reorganization of the motor function. Studies on series of monkeys of various ages from infancy to maturity. *Arch Neurol Psychiatry*. 1942;48:227-240.
12. Jokeit H, Ebner A, Holthausen H, Markowitsch HJ, Tuxhorn I. Reorganization of memory function after human temporal lobe damage. *Neuroreport*. 1996;7:1627-1630.
13. Bach-y-Rita P. Brain plasticity as a basis for recovery of function in humans. *Neuropsychology*. 1990;28: 547-554.
14. Lipton SA, Katz SB. Neurotransmitter regulation of neuronal outgrowth, plasticity and survival. *TINS*. 1989;12:265-270.
15. Bach-y-Rita P. Receptor plasticity and volume transmission in the brain: emerging concepts with relevance to neurologic rehabilitation. *J Neurorehabil*. 1990;4:121-128.
16. Boyeson MG, Bach-y-Rita P. Determinants of brain plasticity. *J Neurorehabil*. 1989;3:35-57.
17. Hicks SP, Amato CJ. Motor sensory and visual behavior after hemispherectomy in newborn and mature rats. *Exp Neurol*. 1970;29:416-438.



18. Sarnat HB. Do the corticospinal and corticobulbar tracts mediate functions in the human newborn? *Can J Neurol Sci.* 1989;16:157-160.
19. Leonard CT, Goldberger ME. Consequences of damage to the sensorimotor cortex in neonatal and adults cats. II. Maintenance of exuberant projections. *Dev Brain Res.* 1987;32:15-30.
20. Buchwald JS. Comparison of plasticity in sensory and cognitive processing system. *Clin Perinat.* 1990;17:57-66.
21. Ommaya AK, Pons TP. Reorganization in primary and secondary somatosensory cortex (SII) after complete deafferentation of the hand in Rhesus monkey. *Soc Neurosci Abstracts.* 1991;17:842-843.
22. Pons TP, Garraghty PE, Ommaya AK, et al. Massive cortical reorganization after sensory differentiation in adult macaques. *Science.* 1991;252:1857-1860.
23. Alvarez-Buylla LC. A long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science.* 1994;264:1145-1148.
24. Singer W. Development and plasticity of cortical processing architectures. *Science.* 1995;270:758-764.
25. Calford MB, Tweedale R. Interhemispheric transfer of plasticity in the cerebral cortex. *Science.* 1990;244:805-807.
26. Topka H, et al. Reorganization of corticospinal pathways following spinal cord injury. *Neurology.* 1991;41:1276-1238.
27. Weiller C, Chollet F, Friston KJ, et al. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol.* 1992;31:463-472.
28. Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science.* 1994;263:1287-1289.
29. Chollet F, Di Piero V, Wise RJS, et al. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: A study with positron emission topography. *Ann Neurol.* 1991;29:63-71.
30. Lenn NJ. Brain plasticity and regeneration. *AJNR.* 1992;13:505-515.
31. Cataño J. Neuronal plasticity and the scientific bases of neurorehabilitation. *Rev Neurol.* 2002;34(Suppl 1):S130-S135.
32. Boyeson MG, Bach-y-Rita P. Determinants of brain plasticity. *J Neurorehabil.* 1989;3:35-57.
33. Greengard P, Vortorta F, et al. Synaptic vesicle phosphoproteins and regulation of synaptic function. *Science.* 1993;259:780-785.
34. Huerta PT, Lisman JE. Heightened synaptic plasticity of hippocampal CA1 neurons during a cholinergically induced rhythmic state. *Nature.* 1993;364:723-725.
35. Sdhof TC, Czdernik AJ, Kao HT, et al. Synapsins: mosaics of shared and individual domains in a family of synapsins vesicle phosphoproteins. *Science.* 1989;245:1474-1480.
36. Bach-y-Rita P. Receptor plasticity and volume transmission in the brain: Emerging concepts with relevance to neurologic rehabilitation. *J Neurorehabil.* 1990;4:121-128.
37. Dobra GM, et al. The expression of CNTF message and immunoreactivity in the central and peripheral nervous system of the rat. *Brain Res Dev Brain Res.* 1992;66:209-219.
38. Thoenen H. The changing scene of neurotrophic factor. *Trends Neurosci.* 1991;14:165-170.
39. Pettit MJ, Schwarz HD. Receptive field reorganization in dorsal column nuclei during temporary denervation. *Science.* 1993;262:2054-2056.
40. Castro AJ. Projections of the superior cerebellar peduncle in rats and the development of new connections in response to neonatal hemispherectomy. *J Comp Neurol.* 1978;178:611-628.
41. Molinari M, Bentivoglio M, Granato A, et al. Increased collaterization of the cerebellothalamic pathway following neonatal hemispherectomy. *Brain Res.* 1986;327:1-10.

SÍNDROME DEL CEREBRO PERDEDOR DE SAL

DR. LUIS SAAVEDRA

MÉDICO RESIDENTE DE NEUROCIRUGÍA IECN

INTRODUCCIÓN

La hiponatremia con natriuresis asociada a una enfermedad cerebral, fue descrita inicialmente en 1950 por Peters y col.; quienes describieron en 3 pacientes con diferentes enfermedades del sistema nervioso central (SNC) un síndrome caracterizado por hiponatremia y natriuresis exagerada a pesar de la depleción de volumen, sin claras evidencias de una alteración del eje pituitario-adrenal. Estos autores plantearon que el trastorno del SNC causaba una incapacidad de los riñones de retener sal, lo que conducía a una depleción de sal y por ende, a una depleción de volumen. Aunque este fenómeno fue también observado por otros autores, la identificación del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD) por Schwartz y colaboradores en 1957 hizo pensar que ambos síndromes eran parte de uno mismo y que no se continuara con su estudio. Sin embargo, en la década de los ochenta empezaron a describirse pacientes con una amplia variedad de enfermedades del SNC incluyendo TEC, infecciones, hemorragias y tumores, que cursaban con hiponatremia, pero que no cumplían con todos los criterios del SIHAD. La característica fundamental de estos pacientes era la depleción de volumen, más que la euvolemia o hipervolemia lo que motivó el reestudio de este síndrome del cual aún en la actualidad existen dudas en su mecanismo patogénico; este hallazgo obligó a pensar que el SNC jugaba un papel importante en la excreción renal de sodio. Con el conocimiento de la acción de la hormona antidiurética en la regulación de líquidos y electrolitos, el concepto de síndrome de cerebro perdedor de sal (SCPS) fue abandonado, al encontrar que el SIADH

daba una mejor explicación a la pérdida de sal, observada en estos problemas neurológicos.

Informes recientes han considerado a este síndrome como una entidad distinta al SIHAD, siendo fundamental la correcta diferenciación entre SCPS y SIHAD, ya que tienen un diferente tratamiento; por ejemplo, la restricción de volumen en pacientes con SCPS aumenta la posibilidad de que desarrollen isquemia e infarto cerebral. Más interesante es el hecho que algunos autores, sugieren que el SCPS, parece ser más frecuente que el SIHAD en los pacientes neuroquirúrgicos.

PAPEL DE LA HORMONA ANTIDIURÉTICA

La osmolaridad plasmática es el principal factor que determina la secreción de hormona antidiurética (HAD). En condiciones fisiológicas, ésta se libera de la neurohipófisis cuando aumenta la osmolaridad plasmática, detectado esto por las células osmorreceptoras que se encuentran en la región anterior del hipotálamo, cerca del núcleo supraóptico. Con osmolaridades plasmáticas por debajo de 280 mOsm/L, los niveles de HAD se mantienen bajos; por arriba de esta cifra los niveles de la hormona aumentan en proporción directa a esta osmolaridad, produciendo sed y antidiuresis, impidiendo así la deshidratación y la hiperosmolaridad.

Los cambios hemodinámicos medidos en la aurícula izquierda, el cayado aórtico y el seno carotídeo, a través del centro vasomotor, llevan impulsos al núcleo supraóptico para la liberación de HAD. En hipovolemias severas se aumenta la concentración de la hormona 10 a 20 veces de sus niveles máximos produciendo vasoconstricción.

Por otro lado, hay factores que pueden alterar la acción de HAD; así tenemos que:



PRODUCEN ESTIMULACIÓN

- = Estímulos colinérgicos y beta-adrenérgicos.
- = Estrés, dolor y emesis.
- = Medicamentos como barbitúricos, vincristina, ciclofosfamida y clofibrato.
- = Angiotensina.

PRODUCEN INHIBICIÓN

- = Atropina.
- = Reserpina.
- = Inhibidores de narcóticos.
- = Estímulos alfa-adrenérgicos.

SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

Este síndrome clínico se traduce por una liberación continua de HAD debido a una osmolaridad plasmática baja, pero sin ningún estímulo fisiológico para que se libere HAD (deshidratación, hipovolemia o hipotensión). El trastorno se traduce en disminución de la excreción de agua libre llevando a la expansión de volumen e hiponatremia por dilución. Las causas incluyen la estimulación por defecto del hipotálamo o la producción ectópica pulmonar.

El diagnóstico del SIHAD se basa en:

- = Presencia de hiponatremia.
- = Osmolaridad plasmática disminuida.
- = Pérdida continua del sodio por la orina.
- = Osmolaridad urinaria elevada.
- = Falta de disminución del volumen sanguíneo.
- = Además de tener una función renal y suprarrenal normal.

SÍNDROME DEL CEREBRO PERDEDOR DE SAL

Los dos elementos esenciales del SCPS lo constituyen:

- = Presencia de lesión cerebral.
- = Presencia de importante natriuresis sin un estímulo conocido que explique la excreción excesiva de sodio en la orina.

Aunque probablemente el SNC participe por vía humoral y/o neural en la disminución de la reabsorción de sodio en los segmentos tubulares del nefrón, aún no existe completa claridad respecto de su patogenia. Más aún, algunos autores han planteado que este fe-

nómeno tendría una razón teleológica para evitar el aumento de la presión intracraneana en enfermedades del SNC.

Se ha estudiado el papel de diversos factores en la génesis de este síndrome; con especial énfasis en los factores natriuréticos y en el rol que cumple el sistema nervioso simpático en esta patología.

FACTORES NATRIURÉTICOS

Tres son los péptidos natriuréticos que se conocen: péptido natriurético atrial (PNA), péptido natriurético cerebral (PNC) y CNP. Sólo el PNA se ha estudiado con detalle en el SCPS.

El PNA produce natriuresis por diferentes mecanismos que incluyen: aumento de la filtración glomerular, inhibición de la reabsorción en el túbulo contorneado distal y colector por bloqueo de los canales de sodio sensibles a amilorida, disminución de la secreción de renina y aldosterona, y contrarresta los efectos de HAD. A nivel intracelular, el PNA actúa a través del segundo mensajero GMP cíclico.

Se ha descrito que el PNA se encuentra elevado en un porcentaje significativo de pacientes en que se ha planteado un SCPS; mientras que en contra del rol del PNA en el SCPS están las evidencias que:

- = No en todos los pacientes se encuentra elevado el PNA.
- = Las concentraciones de PNA son 10 mil veces menores en el SNC que en el corazón, lo que hace improbable que el aumento provenga del SNC.
- = Solo algunos autores han encontrado relación significativa entre niveles de PNA y la natremia.

En modelos experimentales se ha planteado que el aumento de la natriuresis pudiese provenir del aumento de la secreción del PNA cardiaco, ya que el SNC modula su secreción, y así en ciertas condiciones se produciría una excesiva secreción de éste.

En resumen, el PNA circulante puede tener un rol importante en la génesis del SCPS, pero en presencia de otros factores asociados; no habiéndose estudiado con detalle el papel de los otros factores natriuréticos en el SCPS.

SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

La disminución de la actividad de los nervios renales simpáticos produce un aumento de la natriuresis y diuresis, a través del aumento del flujo sanguíneo renal, disminu-

ción de la liberación de renina y disminución de la reabsorción tubular de sodio.

Debido a que el sistema simpático participa fundamentalmente en la reabsorción a nivel tubular proximal, no sólo la reabsorción de sodio se afecta, sino también la de otras moléculas tales como el ácido úrico; es por esto que la hipouricemia es una característica importante del SCPS.

En condiciones de daño cerebral agudo puede ocurrir un bloqueo simpático, como se observa en el shock espinal; sin embargo, en cuadros como la hemorragia subaracnoidea se ha descrito en sus etapas precoces una hiperactividad simpática; lo que hace improbable que el SCPS se deba sólo a una disminución de la actividad simpática.

Cualquiera que sea el mecanismo que produzca una pérdida exagerada de sodio y agua, ya sea por efecto del PNA y/o defecto simpático, la presencia de una hipovolemia significativa, que corresponde a una disminución mayor de un 7% del volumen circulante efectivo, producirá una elevación de la HAD, a pesar de la hiponatremia. Por lo tanto, estos pacientes tendrán una HAD elevada, pero que es apropiada por la hipovolemia.

Por el contrario, no presentan activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona por el efecto bloqueador del PNA en su secreción, como se ha demostrado midiendo los niveles plasmáticos de Aldosterona y la actividad de renina plasmática que son normales, pero inapropiados para el nivel de volemia de estos pacientes. Así se explica un hecho característico del SCPS, el hipoaldosteronismo hiporreninémico.

CORRELACIÓN ANATÓMICA

Se han descrito una serie de alteraciones anatómicas en los pacientes afectados del SCPS, tanto a nivel del SNC como a nivel renal.

Sistema nervioso central

No se ha demostrado que una determinada localización de las lesiones del SNC produzcan un SCPS, pero ha existido una tendencia a asociarlo con daño del hipotálamo. En estudios experimentales se ha demostrado que una lesión en el bulbo raquídeo ocasiona natriuresis y poliuria, y que la inyección de sangre en el líquido cefalorraquídeo ocasiona natriuresis.

Renal

En un caso de SCPS en que se realizó una biopsia renal, se describe sólo una degeneración inespecífica del túbulo distal, sin detectarse alteraciones vasculares, glomerulares ni intersticiales; lo que sería concordante con un trastorno funcional. Sin embargo, debido a los múltiples efectos directos e indirectos del PNA y del sistema simpático en el riñón podrían ser afectados diferentes segmentos del nefrón.

FISIOPATOLOGÍA

Las posibles explicaciones para el cerebro perdedor de sal (CPS) en un paciente con lesión SNC son:

- = Presencia de agentes natriuréticos de origen cerebral.
- = Baja regulación del transporte renal de sodio por expansión crónica del volumen del líquido extracelular.
- = Presión de natriuresis (por ejemplo, recarga de hormona adrenérgica)
- = Supresión de la liberación de aldosterona.

Tres causas para una importante natriuresis en CPS han sido consideradas:

- = Un grado severo en la expansión del fluido del volumen extracelular puede regular negativamente los transportadores involucrados en la reabsorción renal de sodio.
- = Una descarga adrenérgica podría causar un incremento de natriuresis.
- = Agentes natriuréticos posiblemente llegarían a ser más potentes cuando el fluido del volumen extracelular es alto.

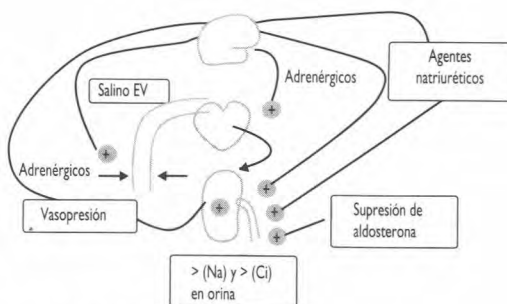


Figura 1. SCPS En un panorama general

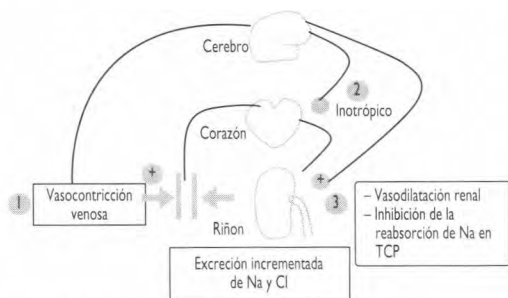


Figura 2. Posible rol de una descarga adrenergica en el SCPS

Las tres principales acciones de las catecolaminas podrían llevar a natriuresis:

- = Contracción importante de la capacidad de los vasos venosos puede llevar a un aumento de la presión venosa central y, por tanto, del llenado diastólico.
- = Hay una acción inotrópica combinada sumatoria del corazón.
- = Presencia de vasodilatación renal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas, consecuencia de la depleción de volumen y del balance negativo de sodio, son anorexia, náuseas, vómitos, debilidad, letargia, ortostatismo y apatía. Los signos, dependientes de la depleción de volumen son sequedad de piel y mucosas, taquicardia e hipotensión. En pacientes no edematosos hiponatémicos, la evaluación clínica del estado del volumen circulante efectivo es acertada solo en un 50%. El SCPS tiende a ser transitorio, generalmente se resuelve después de 3 a 4 semanas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SCPS es por exclusión. Cualquiera de los siguientes mecanismos excluye su diagnóstico:

- = Una causa orgánica de excreción de sodio y cloro (Por ejemplo expansión del volumen LEC)
- = Administración de diuréticos exógenos.
- = Estados pseudodiuréticos: Estados con acción alta de aldosterona, síndrome Bartter, síndrome Gitelman, ligandos para el receptor de calcio en el asa de Henle (tales como hipercalcemia, drogas catiónicas y posiblemente proteínas catiónicas tales como en mieloma múltiple)
- = Excreción obligada de sodio por la excreción de otros aniones como cloro.
- = Falla renal importante.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se debe hacer fundamentalmente con el SIHAD, ya que ambos síndromes se presentan como hiponatremia en pacientes con enfermedades del SNC.

El hallazgo de depleción de volumen es fundamental, basándose no sólo en signos clínicos, sino también en mediciones tales como: peso corporal, presión venosa central (PVC), presión de capilar pulmonar (PCP), presión arterial, volumen sanguíneo y/o plasmático y hematocrito. Los cambios ortostáticos de la presión arterial y frecuencia cardiaca pueden ser de utilidad, sin embargo algunos pacientes con patología encefálica cursan con falla del sistema autonómico y por lo tanto estos cambios no son confiables. Cuando se realizan estas mediciones deben considerarse: las drogas que el paciente está recibiendo, la patología de base del SNC y las condiciones mórbidas asociadas.

Las mediciones plasmáticas de ADH, aldosterona y renina no son útiles para la diferenciación entre SCPS y SIHAD. Así mismo, tampoco es de utilidad la medición de PNA ya que tanto en el SCPS como en el SIHAD se encuentra elevada. En el último por el aumento de la volemia. El nivel de potasio plasmático se encuentra en ambos síndromes en rango normal alto secundario al hiperaldosteronismo.

Con relación a los marcadores de función renal, tales como creatinina, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), uricemia, razón BUN/creatinina, sólo son de utilidad en los casos en que existe una marcada depleción de la volemia. Debido a que algunos de estos marcadores son dependientes de la degradación proteica, éstos pueden elevarse en el daño encefálico agudo, por un hipermetabolismo proteico en las primeras etapas de éste.

La hipouricemia mencionada previamente como de significativa utilidad para el diagnóstico del SIHAD, también se observa en el SCPS. En este último se debe a un defecto de la reabsorción del ácido úrico en el túbulo proximal. Si, es de utilidad para la diferenciación entre ambos síndromes, que la mejoría de la natremia en el SIHAD es concomitante con la mejoría de la uricemia, no así en el SCPS en que la hipouricemia persiste por un período prolongado.

La excreción urinaria de sodio se encuentra elevada en el SCPS, siendo de mayor utilidad la medición del sodio urinario de 24 horas y efectuar un balance de sodio de 24 horas.

Tabla 1. Semejanzas y diferencias entre el síndrome de cerebro perdedor de sal (SCPS) y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD)

• Semejanzas		
- Concentración de sodio plasmático	Disminuida	
- Osmolalidad plasmática	Disminuida	
- Concentración de sodio urinario	Aumentada	
- Osmolalidad urinaria	Aumentada	
• Diferencias		
	SCPS	SIHAD
- Síntomas y signos de hipovolemia	Presentes	Ausentes
- Peso corporal	Disminuido	Aumentado o normal
- Presión venosa central	Disminuida	Aumentada o normal
- Presión de capilar pulmonar	Disminuida	Aumentada o normal
- Hematocrito	Aumentado	Disminuido o normal
- Sodio urinario en 24 horas	Aumentado	Variable
- Balance de sodio	Negativo	Variable

Finalmente, en los casos de difícil diagnóstico se recomienda realizar una prueba terapéutica con suero fisiológico, que aumentará significativamente y por un período prolongado la natremia en el SCPS, no así en el SIHAD.

TRATAMIENTO

Los objetivos de la terapia son: la corrección de la volemia y la normalización gradual de la natremia.

La corrección de la volemia puede efectuarse con suero fisiológico y/o coloides. No se recomienda el uso de suero hipertónico por la excesiva pérdida que se producirá por vía urinaria, lo que puede complicar el manejo.

Se recomienda el aporte de sangre en pacientes con hematocrito menor de 33% y patología cardíaca asociada.

Para la corrección del balance de sodio, se recomienda el uso de 10 a 12 gramos de sodio diarios, preferentemente por vía enteral u oral.

El uso de mineralocorticoides tipo fludrocortisona en dosis de 0,2 mg dos veces al día, se reserva para los casos de difícil control, pero debe tenerse en cuenta sus efectos colaterales como hipertensión, hipocaliemia y edema pulmonar. Se ha planteado su uso precoz en pacientes de mayor edad sin patología cardiovascular.

La terapia debe monitorizarse cuidadosamente a través del peso corporal, balance hídrico, balance de sodio y la natremia. En los casos que lo amerita debe hacerse un registro de las presiones venosas.

SCPS Y SIHAD

Si bien es cierto que comparten algunos datos clínicos con el SIADH, como la presencia de hiponatremia y la historia de lesión cerebral; existen algunos otros que hacen clara diferencia, como:

- = Hipovolemia.
- = Diuresis excesiva.
- = Natriuresis importante.
- = Con HAD normal.

CONCLUSIONES

- = El síndrome de cerebro perdedor de sal es probablemente mucho menos común de lo que la literatura indica.
- = Los mecanismos por los cuales se desencadena el SCPS aún continúan en estudio.
- = Se debe realizar un adecuado diferencial con otras alteraciones hidroelectrolíticas, en especial el SIHAD.
- = Con tratamiento óptimo en una unidad de cuidados intensivos, la Hiponatremia no debería presentarse.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albanese A, Hindmarsh P, Stanhope R. Management of hyponatremia in patients with acute cerebral insults. *Arch Dis Child.* 2001;85:246-251.
- Amer M, Haase J, Bie P. Cerebral salt wasting syndrome and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in subarachnoid haemorrhage caused by rupture aneurysms. *Pan Arab J* 2001;4:1-7.
- Berger T, Kistler W, et al. Hyponatremia in a pediatric stroke patient: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion or cerebral salt wasting?
- Brookes M, Gould T. Cerebral salt wasting syndrome in meningoencephalitis: a case report. *J Neurol, Neurosurg Psychiatr* 2003; 74:277-281.
- Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome: a review. *Neurosurg.* 1996;38(1):152-160.
- Maesaka JK, Gupta S, Fishbane S. Cerebral salt wasting syndrome. Does it exist? *Nephron* 1999;82(2):100-109.
- Oh MS, Carroll HJ. Cerebral salt wasting syndrome. We need better proof of its existence. *Nephron.* 1999;82(2):110-114.
- Palmer B. Hyponatraemia in a neurosurgical patient: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus cerebral salt wasting. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:262-268.
- Sakarcana, Bocchini J. The role of fludrocortisone in a child with Cerebral Salt Wasting. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:769-771.
- Sing S, Bohn D, et al. Cerebral salt wasting: Truths, fallacies, theories, and challenges. *Crit Care Med.* 2002;30:2575-2579.
- Sink S, et al. Cerebral salt wasting syndrome in a patient with a pituitary adenoma. *Short Reports.* 2003;51:110-111.
- Springate J. Cerebral Salt Wasting Syndrome. *Emedicine.* 2003;1-11.

DESNUTRICION Y SISTEMA NERVIOSO: IMPLICANCIAS EN SU DESARROLLO

GENARO IPANAQUE-CHIROQUE

MÉDICO RESIDENTE DE NEUROLOGÍA IECN

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los nuevos análisis epidemiológicos está centrando su atención en los desórdenes del sistema nervioso como importante causa de muerte y discapacidad alrededor del mundo. Uno de cada 9 individuos fallece por un desorden del sistema nervioso. La mayoría de trastornos del sistema nervioso ocurre en países en desarrollo.

La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente 468 millones de niños en la Tierra sufren de desnutrición. Estas estadísticas son alarmantes, si se considera, que existe evidencia sustancial que la desnutrición en etapas críticas del desarrollo puede resultar en una alteración permanente de las funciones del cerebro y su plasticidad. De gran interés es la pregunta si estos niños conservan secuelas neurológicas permanentes. Además de la desnutrición postnatal, la desnutrición prenatal juega un papel importante en la morbilidad del SNC, especialmente en niños con bajo peso al nacer. Por otro lado muchas publicaciones tratan de sustentar que la desnutrición prenatal podría representar un factor de riesgo para el desarrollo de algunos trastornos psiquiátricos.

Resulta difícil valorar el efecto de la desnutrición en las funciones del SNC por la dificultad de separar las variables nutricionales de los efectos de las infecciones frecuentes, privación psicosocial, factores genéticos y contaminantes ambientales, por ejemplo el plomo, en los países pobres. Hay, por ejemplo, estudios que sugieren que el coeficiente intelectual de niños con antecedentes de desnutrición severa y con rehabilitación nutricional depende más de las estructuras familiares o de la mejoría ambiental que de la misma terapia nutricional.

SITUACIÓN EN PAISES TROPICALES

Las enfermedades nutricionales en países tropicales representan un importante grupo de estudio y hay que tomar en cuenta las muchas variables que pueden tener una influencia sobre el SN en los trópicos. Tenemos, por ejemplo, los brotes epidémicos de neuropatía periférica sensorial y neuropatía óptica causada por desnutrición, como la que ocurrió en Cuba durante 1992-1993, y que afectó a 50 862 pacientes con neuropatía óptica, sordera neurosensorial, neuropatía periférica predominantemente sensitiva y mielopatía dorsolateral. Los síndromes clínicos fueron idénticos a aquellos de los prisioneros de guerra sujetos a restricción nutricional en campos de prisión tropicales durante la segunda guerra mundial (enfermedad de Strachan).

Entre otros factores la infestación de ciertos parásitos pueden afectar el SNC en climas tropicales, asimismo enfermedades como el alcoholismo pueden tener un papel importantísimo en las alteraciones neurológicas por desnutrición.

DESNUTRICIÓN PROTEICO-CALORICA

En los infantes, la desnutrición proteico-calórica (DPC) tiene un efecto devastador en el crecimiento corporal y, si bien hay amplia evidencia de su efecto nocivo en el desarrollo neurológico a varios niveles, todavía se desconoce cual es su grado exacto de impacto en el desarrollo intelectual y conductual. Los nutrientes específicos más importantes que se deben considerar en los trastornos nutricionales del SN son las vitaminas y, más específicamente, las vitaminas del complejo B (tiamina, ácido nicotínico, piridoxina, ácido pantoténico, riboflavina, ácido fólico y cobalamina).



Se ha reportado una correlación entre la deficiencia de vitaminas B₁ y B₂ y signos de lesión cerebelar y/o tronco cerebral, siendo los síntomas más frecuentes la alteración para la marcha y signos oculomotores como el nistagmus.

Se ha publicado que la deficiencia de las vitaminas del grupo B podría haber sido una de las causas primarias de la epidemia de neuropatías en Cuba. Los alcohólicos en particular padecen de deficiencia de vitaminas B₁ y B₂.

Sin embargo, las enfermedades nutricionales del SN no son simplemente un asunto de deprivación proteico-calórica o vitamínica. Casi siempre se encuentran presentes otros signos de desnutrición (anormalidades circulatorias, pérdida de tejido graso subcutáneo y muscular) con sus propias complicaciones. Además, estos trastornos pueden ser exacerbados por otras situaciones, particularmente el alcoholismo, ejercicio crecimiento, embarazo e infección.

Las enfermedades nutricionales del SN pueden ocurrir en forma pura y, más frecuentemente, en varias combinaciones. Es de hacer notar que involucran tanto el SN central como el periférico.

Los daños al sistema nervioso central causados por las formas severas de desnutrición (marasmo y kwashiorkor) se pueden demostrar clínicamente por signos y síntomas neurológicos como apatía, irritabilidad, debilidad muscular, hipotrofia, ansiedad, fatiga crónica, hipotonía, hipo- e hiperactividad, déficits de atención y bajo rendimiento escolar. La biopsia de nervio sural en niños con DPC severa revela la persistencia de fibras mielinizadas de bajo calibre y desmielinización segmentaria significativa. Asimismo, se han observado múltiples alteraciones neurales a nivel histológico, electrofisiológico, bioquímico y conductual en sujetos animales y humanos que no presentan las formas severas de desnutrición.

EFFECTOS SOBRE EL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

Las injurias nutricionales durante las etapas críticas prenatales o postnatales resultan en alteraciones en la histogénesis de los tejidos nerviosos. Se han reportado anormalidades en la neurogénesis, siendo especialmente vulnerables las células madres. Estas anomalías causadas por DPC en la gliogénesis, migración celular,

diferenciación celular y formación de circuitos neuronales en los períodos críticos de desarrollo podrían tener un gran impacto en la plasticidad cerebral de los sujetos desnutridos. Se han descrito desórdenes en la sinaptogénesis, lo que aunado a los otros daños podrían resultar en la alteración de la organización de vías y circuitos, lo cual podría tener como consecuencia deficiencias conductuales y del aprendizaje.

El proceso de mielinización también es alterado durante la desnutrición. En humanos, se han reportado disminuciones en la cantidad de proteolípidos, cerebrósido, sulfatide y plasmalógeno en la sustancia blanca, así como celularidad anormal en diferentes sitios del SNC. Una gran cantidad de datos en animales sugieren una reducción severa en la concentración de mielina cerebral secundaria a desnutrición.

La desnutrición puede causar reducciones en el peso y tamaño del cerebro. Desde el punto de vista histológico, se ha observado una reducción en el número de neuronas. Se han descrito alteraciones en la proporción de neuronas que interactúan y en la proporción de neuronas y sinapsis en el giro dentado. El número de sinapsis esta disminuido, y hay alteraciones en las espinas dendríticas, en la arborización dendrítica y en el proceso de deshacerse de las sinapsis redundantes en diferentes sitios de la corteza y del hipocampo, así como en las propiedades dinámicas de la transmisión sináptica. También se ha reportado disminución en el diámetro del axón de las fibras en ratas desnutridas, especialmente en el tracto corticoespinal.

Esta reducción podría ser el resultado de una pérdida selectiva de las fibras más anchas o una disminución en sus diámetros.

Es interesante hacer notar que hay órganos específicos que presentan alteraciones por desnutrición. Se han descubierto, por ejemplo, reducciones en la eliminación de sinapsis redundantes en el núcleo rafe dorsal, locus coeruleus y corteza visual y otras alteraciones en el hipocampo (especialmente en giro dentado), tractos motores y sensitivos. Estas alteraciones del crecimiento pueden ser mediados en parte por cambios en los factores de crecimiento.

El desarrollo de varias funciones neurológicas sufre retardos y alteraciones cualitativas en ratas y humanos desnutridos. El desarrollo locomotor es un ejemplo. Ratas desnutridas en las etapas pre- y postnatales adquieren una marcha adulta después de los 15 días

de vida postnatal, a diferencia de los controles que la alcanzan a los 13 días. Además, la marcha se mantiene torpe y ligeramente anormal hasta el día 30. Algunos estudios con ratas desnutridas revelaron atrasos en el desarrollo de reflejos motores. Es interesante correlacionar estas observaciones con aquellas realizadas en niños pequeños para su edad gestacional (PEG), los cuales han cursado con desnutrición prenatal. Los niños PEG presentan una postura en miembros superiores de flexión más acentuada que los niños con pesos adecuados para su edad.

Bioquímicamente, la desnutrición puede causar déficits en la cantidad de ADN, fosfolípidos, esfingomielina, proteínas nucleares y otros componentes del sistema nervioso de ratas y hay evidencia de alteraciones en su síntesis y ya se mencionaron las alteraciones observadas en la mielina y las células gliales, aún en niños. El peso del colesterol, fosfolípidos, ARN y ADN están disminuidos en los cerebros de niños que murieron por marasmo. Además, se han reportado alteraciones en los niveles de algunos neurotransmisores, como son glutamato, serotonina, acetilcolina, opiáceos, Gaba y norepinefrina. También se han observado reducciones en la formación de Salfa-reductasa y dihidrotestosterona, sustancias que se encuentran en altas concentraciones en la mielina del cuerpo calloso y tracto piramidal.

NEUROFARMACOLOGÍA E INMUNODEPRESIÓN

No es sorprendente que haya modificación en las respuestas neurofarmacológicas de sujetos desnutridos, y la técnica de administrar drogas que actúan en sistemas de neurotransmisores específicos se ha utilizado para estudiar las alteraciones por desnutrición. Se han encontrado respuestas alteradas ante la administración de ansiolíticos tipo diazepam y opiáceos. En un estudio, la administración de clordiazepóxido a ratas desnutridas no modificó las latencias de respuestas locomotoras a estímulos nociceptivos, lo que sí ocurrió significativamente en ratas controles, sugiriendo alteraciones en los sistemas neuronales.

En la relativamente nueva rama de investigación llamada neuroinmunología, tenemos también evidencia de la alteración que produce la desnutrición. Se sabe que la desnutrición proteico-calórica causa depresión inmune con aumento en la frecuencia y severidad de las infecciones.

ALTERACIONES NEUROFISIOLÓGICAS

Electrofisiológicamente, se han detectado varias anomalías en sujetos desnutridos. En ratas, estudios han reportaron una velocidad de conducción motora disminuida y reducción en la excitabilidad de las fibras. Otros estudios demostraron conducción disminuida en los sistemas somatosensoriales, auditivos y visuales de ratas desnutridas por DPC o con deficiencias vitamínicas específicas. También se han descrito desórdenes en la actividad eléctrica cortical, especialmente en la actividad theta (a través del EEG), lo cual se ha traducido en una mayor susceptibilidad a crisis convulsivas en animales.

En niños desnutridos, se han reportado cambios en los electroencefalogramas, los electromiogramas y en la velocidad de conducción periférica, en la conducción a través de la vía auditiva (utilizando potenciales evocados del tronco cerebral) y una conducción motora prolongada (utilizando estimulación electromagnética transcraneal de la corteza motora).

Yakovlev y Lecours describieron, en 1967, los ciclos mielogenéticos, los cuales describen la velocidad de mielinización (algunos tractos tienen ciclos de mielinización rápida y temprana en el período prenatal y otros tractos tienen ciclos prolongados y lentos durante etapas pre- y postnatales). Tomando en cuenta lo anterior, es posible considerar que los tractos corticoespinales, de ciclos mielogenéticos prolongados, así como otros tractos de mielinización similar, tienen mayor riesgo de alteración por la desnutrición que los tractos sensitivos, de mielinización prenatal rápida.

ALTERACIÓN DE LA CONDUCTA

Todavía no está claro como las alteraciones antes mencionadas podrían modificar a los sujetos desde el punto de vista conductual. Estudios muy interesantes han reportado alteraciones en la capacidad adaptativa y de respuesta (tiempo de escape a agentes dañinos, por ejemplo) en animales desnutridos, así como prolongaciones en el tiempo de aprendizaje de conductas condicionadas aún después de la rehabilitación nutricional, los cuales podrían conducir a conductas sociales y de socialización alteradas. Se han reportado déficits del aprendizaje y memoria, los cuales se han correlacionado con cambios anatómicos en la formación hipocampal después de desnutrición pre- y postnatal en animales. Alteraciones conductuales re-

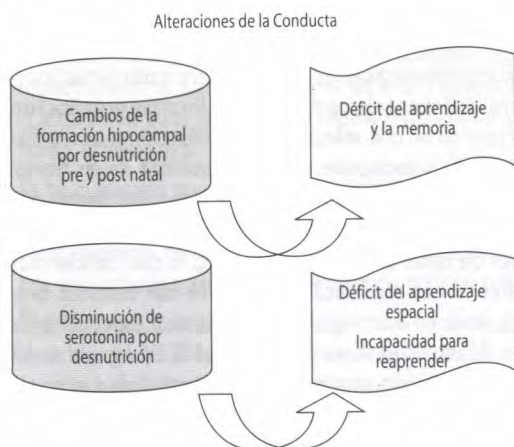


Figura 1.

lacionadas a la disminución de serotonina por desnutrición incluyen déficits en el aprendizaje espacial y a la incapacidad de extinguir o de reaprender tareas en ratas (Figura 1).

Investigaciones en América Latina, África y Estados Unidos han demostrado que niños desnutridos tienen un menor CI que niños normales del mismo nivel socioeconómico. El tiempo de reacción visomotor en niños desnutridos se ha reportado aumentado en varios estudios. Además, existe evidencia de déficits atencionales, trastornos del aprendizaje y de la memoria. Los niños desnutridos no exploran adecuadamente su ambiente en situaciones novedosas, demostrando inhibición o actividades sin objetivos. Un estudio con niños desnutridos en Filipinas mostró puntajes inferiores a niños controles en tareas motoras y perceptuales. En la India, un estudio utilizando tareas de desarrollo cognitivo mostró un rendimiento más bajo en niños desnutridos que controles, aún controlando variables socioeconómicas. También es de hacer notar que la desnutrición podría resultar en alteraciones visuales, las cuales podrían ser las responsables de las alteraciones neurointegrativas y de percepción observadas. La desnutrición global no es la única que afecta las funciones cognitivas, por ejemplo los déficits aislados de yodo, hierro y ácidos grasos también pueden afectar las funciones cerebrales superiores.

CONCLUSIONES

La desnutrición en etapas tempranas del crecimiento afecta el sistema nervioso hasta llevarlo a un desarrollo subóptimo permanente, incluyendo importantes alteraciones de su plasticidad y del aprendizaje. Existen evidencia de alteraciones bioquímicas, farmacológica, de inmunodepresión y otras que producen disfunción del sistema nervioso, en especial en la conducta, con un gran costo social en los países en desarrollo.

Los trastornos del sistema nervioso causantes de altas tasas de muerte y discapacidad son prevenibles y tratables. El incremento del conocimiento de los efectos globales de los trastornos neurológicos podría ayudar a la planificar el cuidado de la salud y que la comunidad neurológica establezca una apropiada prioridad en investigación, prevención y manejo de estas condiciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bergen DC, Silberberg D. Nervous system disorders: a global epidemic. *Arch Neurol*. 2002;59(7):1194-6.
2. Román GC. Epidemic neuropathy in Cuba: a plea to end of United States economic embargo on a humanitarian basis. *Neurology*. 1944;44:1784-86.
3. Langohr HD, y col. Vitamin B1, B2 y B6 deficiency in neurological disorder. *J Neurology*. 1981;225(2):95-108.
4. Adams RD, Victor M, Ropper AH. (1997) Diseases of the nervous system due to nutritional deficiency. In: *Principles of Neurology VI Edition McGraw Hill* 1138-65.
5. Barrett DE, Frank DA. (1987) The effects of undernutrition on children's behavior. New York: Gordon and Breach.
6. Chopra JS, Sharma A. (1992) Protein energy malnutrition and the nervous system. *J Neurol Sci*. 110(1-2):8-20.
7. Cintra L, Díaz-Cintra S, Galvín A, et al. Effects of protein undernutrition on the dentate gyrus in rats of three age groups. *Brain Res*. 1990;532:271-7.
8. Hesse H, Rivera M.F., Díaz, I., Quirk, G.J. (1998) Central somatosensory conduction time in severely growth-stunted children. *American Journal of Clinical Nutrition* 67:93-6.
9. Hesse H, Rivera MF, Ochoa M, et al. (1998) Efecto de la desnutrición crónica en el tiempo de reacción visomotor de niños escolares. Memoria de la X Semana Científica de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Pp: 25.
10. Mazer C, Muneyirci J, Taheny K, et al. Serotonin depletion during synaptogenesis leads to a decreased synaptic density and learning deficits in the adult rat: a possible model of neurodevelopmental disorders with cognitive deficits. *Brain Research*. 1997;760(1-2):68-73.
11. Reddy TS, Horrocks LA. Effects of neonatal undernutrition of rats in the synthesis of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine from gray matter and white matter. *Int J Dev Neurosci*. 1986;4(1):89-95.
12. Solan HA, Mozlin R. Biosocial consequences of poverty: associated visual problems. *Optom Vis Sci*. 1997;74(4):185-189.