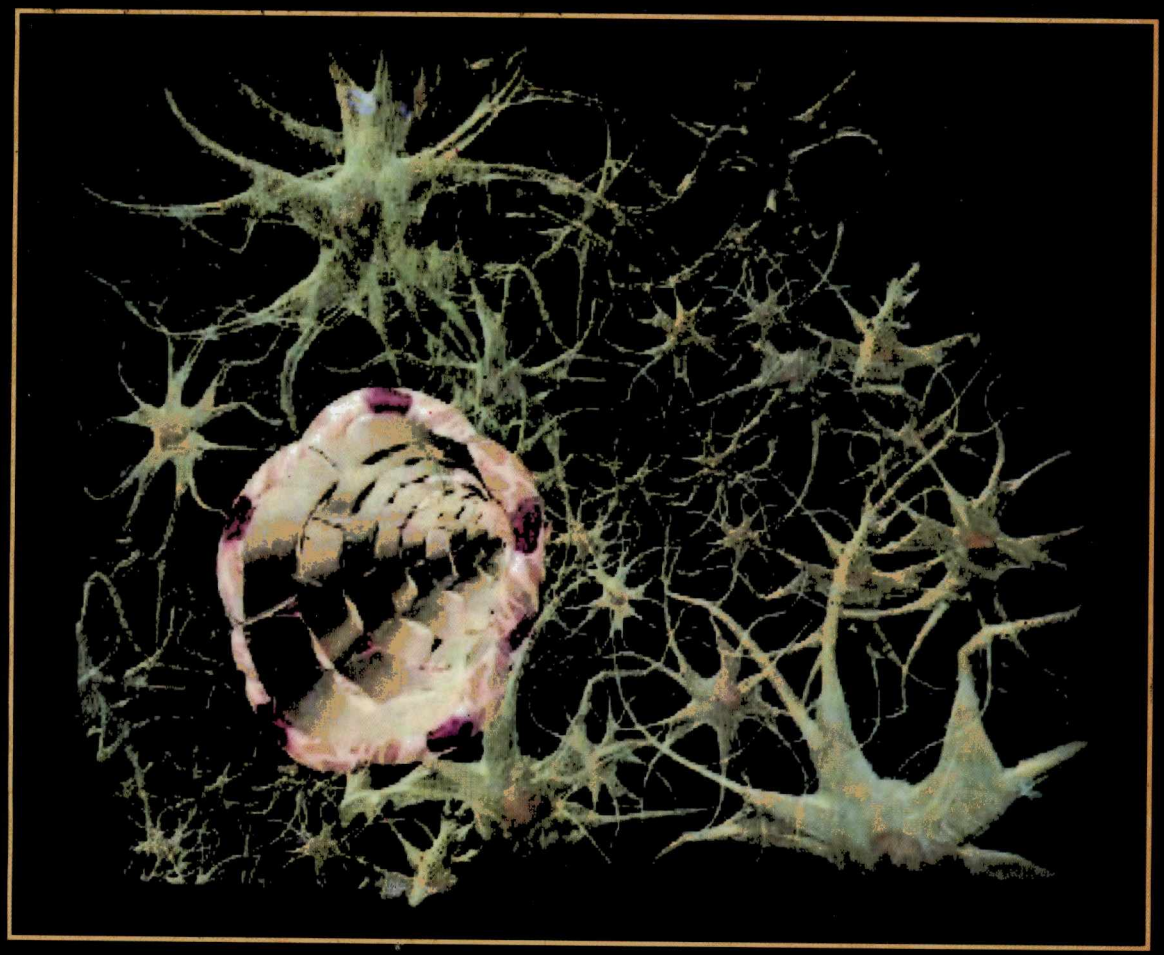
ACTUALIDADES EN NEUROCIENCIAS



J.M. Martínez / F. Aquino / P. Calle

ACTUALIDADES EN NEUROCIENCIAS

2001

WL 103.4
M26

24/11/05 Dr. Benigno Ballon

517

Actualidades en Neurociencias

Editores

J.M. Martínez
F. Aquino / P. Calle

Actualidades en
Neurociencias

Juan M. Martínez
Médico Residente
Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes"
Lima, Perú.

E. Francisco Aquino
Médico Residente
Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes"
Lima, Perú.

María del Pilar Calle
Médico Residente
Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes"
Lima, Perú.

Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes"

Lima, Perú
2001

Actualidades en Neurociencias

© 2001 J.M. Martínez, E.F. Aquino, M.P. Calle

Derechos de la primera edición cedidos al
Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes"
Lima, Perú.

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno, o transmitida por otro medio electrónico, mecánico, fotocopiador, registrador, etc. sin previo permiso escrito de los editores.

Impreso en Lima, Perú
Junio 2001

A la memoria del Dr. Luis Trelles Montero

Maestro ilustre,
amante de las Neurociencias

Colaboradores:

Carlos Abanto
Médico Residente de Neurología
Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes"
Lima

Francisco Aquino
Médico Residente de Neurología
Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes"
Lima

Benigno Ballón
Médico Residente de Neurología
Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes"
Lima

Pilar Calle
Médico Residente de Neurología
Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes"
Lima

Nilton Custodio
Médico Residente de Neurología
Hospital Militar Central
Lima

Rafael Del Aguila
Médico Residente de Neurología
Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes"
Lima

Armin H. Delgado
Médico Residente de Neurología
Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes"
Lima

Manuel Enríquez
Médico Residente de Neurología
Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes"
Lima

Jaime Huarcaya
Médico Residente de Neurología
Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes"
Lima

Eduardo Juárez
Médico Residente de Neurología
Hospital Alberto Sabogal Sologuren
EsSalud
Lima

Juan M. Martínez
Médico Residente de Neurología
Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes"
Lima

Peggy Martínez
Médico Residente de Neurología
Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes"
Lima

Helard Miranda
Médico Residente de Neurología
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
EsSalud
Lima

Liliana Rodríguez
Médico Residente de Neurología
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
EsSalud
Lima

Isolina Villanueva
Médico Residente de Neurología
Hospital Belén
Trujillo

Justiniano Zea
Médico Residente de Neurología
Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes"
Lima

PRESENTACION

Presentar un nuevo libro es siempre un alto honor, el cual se convierte en gozo espiritual, cuando contiene en sus líneas el fruto intelectual, de una pléyade de jóvenes médicos, que transitan el fascinante sendero de la neurología, ávidos de aprender y de dejar impreso el resultado, de su búsqueda incesante de nuevos conocimientos.

Uno de los pilares fundamentales, en los que se sustenta el prestigio de nuestro Instituto, es la formación científica rigurosa, humanista y solidaria de nuestros Médicos Residentes, en los variados campos de la investigación neurológica. Por eso, los temas que aquí se exponen, evidencian el alto grado de preparación y de visión futurista por ellos alcanzado, bajo la atenta guía de sus tutores y en el marco impresionante de los grandes avances de las Ciencias Neurológicas, desarrollados en la última década llamada, precisamente, "La Década del Cerebro".

Por todo ello, desde la perspectiva de la Dirección General, constituye para nosotros una gran satisfacción espiritual, presentar esta auténtica expresión de las "Actualidades en Neurociencias", expuestas con orden, profundidad y pulcritud, por esta nueva generación de futuros y ya logrados neurólogos, que llevarán para siempre en sus mentes y en sus corazones, el sello inconfundible de su alma mater, nuestro Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes".

Néstor Ríos Saavedra, D.M.
Director General
Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes"

PREFACIO

Los Médicos Residentes del Instituto de Ciencias Neurológicas me han honrado con el pedido de hacerme cargo del prefacio de la publicación de los trabajos que presentarán durante la celebración de la Semana del Residente de este año 2001. La publicación de estos trabajos científicos significa la culminación del año académico pasado y un esfuerzo especial en procurar que cada trabajo de investigación marque un hito dentro de la investigación global del Instituto.

Nuestra experiencia en la docencia de Residentado Médico se inicia con el Residentado no escolarizado iniciado en 1968 y, posteriormente, en relación académica con las Universidades Nacionales Mayor de San Marcos y Federico Villarreal, a partir de 1976. Durante estos años, se ha ido mejorando la actividad docente-asistencial hasta conseguir que el Médico Residente de Santo Toribio, hoy Instituto de Ciencias Neurológicas, sin importar la universidad de orígen, sea un Residente que reúna las cualidades del espíritu de humanismo y sacrificio con la mejor formación académica y tecnológica capaz de suplir las necesidades de salud del país.

Durante la Semana del Residente, se revisan temas de avanzada como: Biología Molecular de la Esclerosis Múltiple, Etiopatogenia de la Enfermedad de Parkinson, SIDA, Fisiopatología de la Isquemia Cerebral, Migraña, Epilepsias Refractarias y otros temas de interés actual, cuyo conocimiento es posible obtener gracias a que contamos con una amplia biblioteca especializada.

Dra. Adriana Ciudad Cavero
Directora de la Unidad de Docencia,
Capacitación y Proyección a la Comunidad
Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes"

AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento a todos los Médicos Residentes que contribuyeron con su tiempo y dedicación a la presente edición; Dr. Néstor Ríos Saavedra y Dra. Adriana Ciudad Cavero, quienes tuvieron a su cargo la Presentación y Prefacio del Libro; Sr. Pedro Reynaga, por su colaboración desinteresada en la diagramación y edición, y a las entidades privadas, representada por los Laboratorios Bagó, Glaxo-SmithKline, Mepha, Novartis y Sanofi-Synthelabó, quienes hicieron posible la publicación y difusión de esta primera edición.

A nuestros Padres, Maestros y todos aquellos que, de manera directa ó indirecta, contribuyen en nuestra formación como Médicos Residentes.

INDICE

Presentación ix
Néstor Ríos Saavedra

Prefacio xi
Adriana Ciudad Cavero

Agradecimientos xiii

SECCION I. Enfermedades Heredodegerativas y Desmielinizantes

1. Inmunobiología de la Esclerosis Múltiple 3
Francisco Aquino

2. Biología Molecular en Enfermedad de Alzheimer 17
Helard Miranda

3. Etiopatogenia de la Enfermedad de Parkinson 27
Liliana Rodríguez

4. Mecanismos de Muerte Neuronal e Implicancias Terapéuticas en Esclerosis Lateral Amiotrófica 37
Armín Delgado

SECCION II. Enfermedades Infecciosas y Transmisibles

5. Autoanticuerpos en Enfermedades Neurológicas 47
Nilton Custodio

6. Aspectos Inmunológicos en Neurocisticercosis 61
Juan M. Martínez

7. Biología Molecular de la Infección por VIH en el Sistema Nervioso Central 77
Carlos Abanto

8. Nueva Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob 85
Rafael Del Aguila

SECCION III. Enfermedades Vasculares y Metabólicas

9. Fisiopatología de la Isquemia Cerebral 95
Justiniano Zea

10. Moléculas de Adhesión en Isquemia Cerebral Aguda 105
Pilar Calle

11. Fisiopatología de la Migraña 113
Benigno Ballón

12. Neuropatía Diabética 119
Peggy Martínez

SECCION IV. Miscelánea

13. Síndrome de Gilles de la Tourette 139
Eduardo Juárez

14. Neurobiología de la Depresión 147
Manuel Enríquez

15. Dieta Cetogénica en el Tratamiento de las Epilepsias Refractarias en Niños 159
Jaime Huarcaya

16. Enfermedad Cardíaca Neurogénica 165
Isolina Villanueva

INDICE GENERAL 171

Sección I

Enfermedades Degenerativas y Desmielinizantes

1

INMUNOBIOLOGIA DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

Francisco Aquino Peña *

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis múltiple (EM), es una entidad clínico-patológica que se conoce desde hace más de 130 años, siendo realizadas las primeras descripciones por Cruveilheir (1835) que, en su descripción general de la enfermedad, la atribuyó a supresión del sudor; sin embargo, es Charcot, en 1868, quien realiza una detallada descripción clínico-patológica, detallando aspectos clínicos y evolutivos de la enfermedad acuñando el término de *esclerosis en placa*, término utilizado aún por los franceses y que hace referencia a los hallazgos anatomopatológicos. Los ingleses la denominan *esclerosis diseminada*, por su distribución en el sistema nervioso central (SNC) y, finalmente, los americanos la llaman esclerosis múltiple, nombre mayormente empleado, aludiendo a la existencia de múltiples lesiones en el SNC y, asimismo, por la presencia de episodios múltiples de disfunción neurológica.[1]

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante que compromete la sustancia blanca del SNC, siendo las mujeres las que en mayor proporción (2:1) la padecen. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad comienzan, por lo general, en la adultez temprana y el compromiso motor, sensorial, de la coordinación y el deterioro visual son los rasgos comunes en esta enfermedad. La enfermedad empieza, a menudo, con periodos de exacerbación, seguidos por remisión y luego entra, después de algunos años, en un estado progresivo y crónico. Cada vez, mayores investigaciones agregan que el sistema inmune esta involucrado en la patogénesis de la EM, aunque las verdaderas causas permanecen desconocidas. Avances en el entendimiento de cómo trabaja el sistema inmune y de modelos experimentales de enfermedad desmielinizante fortalecen los conceptos de la inmunopatogénesis de la EM. Además, investigaciones modernas sobre los mecanismos de acción de las terapias inmunomoduladoras, tales como el interferon B y el acetato de glatiramer, orientan a la patogénesis de esta enfermedad.[2]

Aunque la etiología y la patogénesis de la EM son desconocidas, aparentemente, factores ambientales, posiblemente de naturaleza viral, trastornos de la inmunidad humoral y mediada por células[3] y una predisposición genética determinan la enfermedad.

El aumento del entendimiento de la patología de la EM está llevando a nuevas aproximaciones terapéuticas; además, la comprensión de los mecanismos de acción de alguna de las drogas recientemente aceptadas, están ampliando el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad.

Histológicamente, los hallazgos más importantes de la destrucción de la mielina son heterogéneos e incluyen:

- Presencia de infiltrados inflamatorios perivasculares.
- Presencia de linfocitos y macrófagos activados.

* **Médico Residente, Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles montes", Lima, Perú.**

- Unión del complemento con macrófagos.
- Fagocitosis de la mielina.
- Expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (CMH-II) en astrocitos y células endoteliales.
- Presencia de linfocitos T, Y y B asociados a proteínas de estrés en las lesiones crónicas.

En la EM, el sistema inmunológico puede activarse fuera del SNC por microbios o por factores ambientales sin directa relación con el SNC. Hay diferentes observaciones sobre la posibilidad que ocurra una infección vírica del SNC durante la infancia, la pubertad o la edad adulta que expliquen la asociación de EM, al mismo tiempo que debería existir otro factor secundario que desencadene la enfermedad o, mas bien, la exacerbe. Este complejo mecanismo estaría representado por una respuesta autoinmune más que un ataque directo sobre los componentes de la mielina. Este hecho se basa en los hallazgos siguientes:

- Características anatomopatológicas de las lesiones desmielinizantes.
- Similitud de las lesiones presentes en la EM, y en aquellas que se observa en la encefalomielitis postvacunal y en el modelo animal de EM, la encefalitis alérgica experimental (EAE).
- Presencia de poblaciones linfocitarias T anómalas en pacientes con EM.
- Incremento de la actividad de la enfermedad en pacientes que han recibido interferón-ã (IFN-ã).
- Presencia de antecedentes inmunogenéticos en los pacientes con EM.

En esta revisión, se describirán los mecanismos actuales propuestos de la EM incluyendo la fisiopatología del ataque autoinmune, los factores genéticos y los factores ambientales que influyen en el curso de la enfermedad.

ATAQUE AUTOINMUNE EN LA ESCLEROSIS MULTIPLE

Nuevos descubrimientos de la bioquímica de la vaina de mielina han cambiado lo que se pensaba de sus componentes y sobre su situación secuestrada, detrás de la barrera hematoencefálica (BHE) y, supuestamente, fuera del alcance del sistema inmunológico. En primer lugar, sabemos ahora que algunos componentes claves de la mielina que son expresados dentro del SNC están también presentes en lugares fuera de la vaina de mielina, en lugares como el timo. Segundo, sabemos que la molécula CD1, la cual es altamente homóloga a HLA clase I y II, pueden presentar moléculas lipídicas, que son características de la vaina de mielina, a las células T, activando así respuestas antilipídicas que pueden jugar un rol en la patogénesis de EM. Lípidos claves presentes en la mielina están presentes también en membranas celulares fuera del SNC. Respuestas inmunes antilípídicas para componentes claves de la mielina, como las respuestas inmunes antiproteína, pueden originarse fuera de la vaina de mielina y fuera del SNC. Las moléculas CD1 también están presentes en macrófagos del centro de las lesiones de EM y en los astrocitos hipertróficos del borde de la lesión.[4] Tercero, fue mostrado recientemente que ciertos componentes de la vaina de mielina, como las proteínas de golpe de calor (del inglés HSP, heat-shok proteins) son inducidas por citoquinas y factores de crecimiento.[5] Estas moléculas inducidas, encontradas en la vaina de mielina, también están presentes en otros lugares fuera del SNC como el timo y el cristalino. Así, la respuesta inmune en la EM puede activarse por antígenos de mielina presentes fuera del SNC. Cuarto, la dosis de ciertos genes de mielina pueden controlar la conformación de la misma. La dosis de genes alterados son responsables de ciertos desórdenes hereditarios de la mielina. La consolidación anormal de la mielina puede permitir a ciertos componentes ponerse accesible a componentes del sistema inmune.

La Proteína Básica de mielina (PBM) es expresada en el timo durante el desarrollo del sistema inmune y en la adultez. La PBM, la proteína del proteolípido (PLP) y, quizás,

otros componentes de la mielina son también expresados en macrófagos y en el bazo de adultos sanos. La expresión de genes de mielina fuera del SNC puede proporcionar una explicación de porqué las células T reactivas para los mayores constituyentes de la vaina de mielina, tales como la PBM, la glicoproteína mielínica de la oligodendroglía (GOM) y la PPL, están presentes en sangre periférica de individuos normales.

Aunque era evidente, hasta hace poco, que la mielina se separó del sistema inmunológico normal, nuevos descubrimientos plantean las preguntas de por qué normalmente se encuentran células T que pueden reaccionar con la mielina en individuos sanos. ¿Por qué estos mismos constituyentes, como la PBM, no fue seleccionada negativamente o fue eliminada por células T durante el desarrollo normal del sistema inmune? Ciertos antígenos de mielina pueden escapar la selección negativa en el timo, porque ellos no se expresan durante el desarrollo del sistema inmunológico. Ellos, son sólo inducidos post-estrés, como durante la inflamación o degeneración dentro del sistema nervioso. La inflamación, por ejemplo, induce expresión de proteínas de golpe de calor en la vaina de mielina. La proteína de golpe de calor aB-cristalina, es expresada siguiendo una respuesta inflamatoria en el SNC y se vuelve un blanco mayor del ataque inmune en la EM.[5]

Otro mecanismo por el cual el sistema inmune interactúa con los componentes de la vaina de mielina proviene de la oportunidad de encontrarse linfocitos T activados con mielina. Las células T activadas cruzan constantemente la BHE, independiente de su especificidad antigénica.[6] Cualquier célula T activada, no sólo las células T con especificidad para antígenos en el SNC, puede penetrar temporalmente la BHE ¿Cómo? y ¿por qué estas células se retiran del sistema inmune en la ausencia de encontrar antígenos o signos inflamatorios dentro del SNC? es aún una pregunta sin resolver.

Las células T mielina-reactivas, en sangre periférica, también puede activarse por microbios, dentro o fuera del SNC. Una vez activada por un microbio fuera del SNC, una célula T activada puede penetrar la BHE. Las similitudes entre los patógenos infecciosos y los auto-antígenos pueden llevar a la autosensibilización inadvertida, en el curso de una respuesta inmune a un microbio. Este concepto es denominado mimetismo molecular.[5]

Hay células endoteliales capilares especializadas en el SNC las cuales son no fenestradas y están conectadas a través de firmes uniones. Estas células endoteliales capilares son inducidas para expresar moléculas de adhesión vascular (VCAM-1) y moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (CMH-II), por interferon-ã y FNT-á, que son liberados en la respuesta inflamatoria. Los linfocitos activados son capaces de migrar, mediante diapedesis, en virtud de las moléculas de adhesión tales como integrinas, particularmente a4-integrina, la cual liga a VCAM y miembros de la immunoglobulina de la familia del supergen parecido a CD4, el cual se une al CMH-II. Una vez activada, cualquier célula T que expresa VLA-4, puede ligar a las moléculas de adhesión sobre la superficie del endotelio inflamado y puede empezar la penetración del endotelio capilar, el primer componente de la BHE.[6]

Dos de las más importantes moléculas de adhesión involucradas en la entrada de células T activadas al SNC en EM y en modelos animales, son la a4 integrina de células T y el receptor VCAM sobre el endotelio inflamado. El bloqueo del VLA-4 (very late activation antigen 4) revierte la parálisis clínica en la EAE y previene las recaídas extensas en el modelo crónico de esta enfermedad. En lesiones agudas de EM, el VLA-4, se encuentra sobre las células T en el acúmulo linfocítico perivascular y la VCAM, junto con las moléculas del CMH-II, encontrados en el endotelio inflamado. Otras moléculas de adhesión como LFA-1 y moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) están siendo blanco en ensayos clínicos **(Figura 1)**.

Una vez activados los linfocitos, deben atravesar la matriz extracelular que comprende el colágeno tipo IV. Las metaloproteasas de la matriz (MMP), juegan un papel

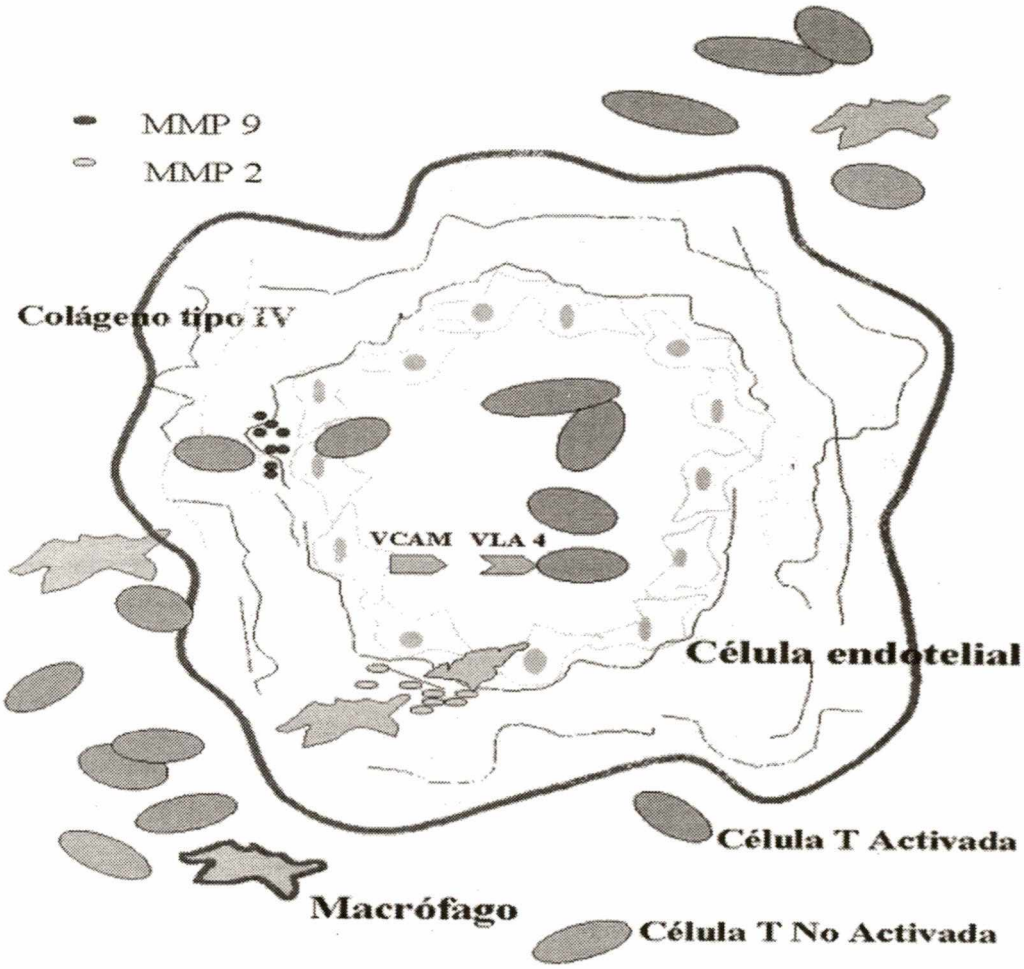


Fig. 1. La penetración de la BHE por linfocitos activados es un proceso Multipasos

clave en la penetración de esta barrera, permitiendo al linfocito activado ganar acceso a la sustancia blanca alrededor de los axones del SNC. El papel de MMP en EM es fundamental. La Gelatinasa A y B, también llamada metaloproteasa de la matriz 2 y 9, respectivamente, con especificidad para el colágeno tipo IV, se hallan rodeando el endotelio cerebral inflamado y son las enzimas claves en la patogénesis de la EM. Las MMP son, estructuralmente, una familia de enzimas relacionadas que están involucradas en la degradación de la matriz extracelular así como en la proteólisis de los componentes de la mielina en la EM. Las MMP contienen un ión Zn^{2+} en su sitio activo; también, contienen actividad FNT-convertasa e inducen el clivaje del FNT-á desde una forma celular ligada a una forma soluble. Así, la inhibición de MMP puede bloquear FNT-á y, por ello, disminuir la inducción de moléculas de adhesión. Las MMPs son inhibidas por inhibidores tisulares de las metaloproteasas de la matriz (TIMPs). TIMP-1, está presente en el LCR de pacientes con EM. TIMP-1 es inducido por citoquinas, incluyendo el FNT-á, los cuales juegan un rol mayor en la patogénesis de la Esclerosis múltiple.

Ambas, gelatinasas A y B, son detectables en el LCR de pacientes con EM y la immunoreactividad de la gelatinasa B se ve en las lesiones de EM. Gelatinasa B, está presente en lesiones de EM en células endoteliales, pericitos, macrófagos y astrocitos. En EAE, clones de célula T encefalitogénicas así como macrófagos producen gelatinasa B. Clones de células T PBM-específico, derivados de pacientes con EM, también producen Gelatinasa B en la activación con el antígeno. La presencia de gelatinasa B en el infiltrado perivascular está asociada con la ruptura de la membrana basal colágeno-positiva del tipo IV y es crítico en la apertura de la BHE. Una vez aperturada la BHE, las células inflamatorias se extienden en la sustancia blanca del SNC. Cuando inhibidores del ácido hidroxámico de MMP son dados a animales paralizados con EAE, la enfermedad es revertida y futuras recaídas pueden ser inhibidas. Estos compuestos actúan restaurando la integridad de la BHE. Ellos, también actúan por baja regulación liberando FNT-á desde linfocitos T, vía inhibición de la actividad FNT-convertasa. Al cese de la terapia, la enfermedad recurre dentro de las 24 horas. Estos inhibidores de ácido hidroxámico de MMP inhiben la actividad Gelatinasa B en el LCR de pacientes con EM. En EM, las células T activadas, así como las células NK, secretan metaloproteinasas de la matriz 2 y 9 (gelatinasa A y B) permitiendo la penetración, a través de la matriz extracelular, al SNC. El Interferon es un inhibidor potente de la actividad de gelatinasa B y, debido a ello, el éxito como terapia para EM. La inhibición de la gelatinasa puede interferir, así, con la migración de células T en el SNC, así como en la secreción de FNT-á por células T (y probablemente linfotoxina), una importante citoquina en el proceso de desmielinización. Los inhibidores de MMP están bajo un intenso desarrollo en los ensayos clínicos en EM. Inhibidores de estas colagenasas o de la actividad convertasa-FNT ó, en algunos casos, las dos propiedades MMP-asociadas, están siendo diseñadas. Algunos investigadores suponen que la inhibición de una de estas actividades puede ser suficiente para el control del proceso inflamatorio en el SNC en EM.

Una vez en el SNC, el linfocito T activado encontrará a una célula presentadora de antígeno (macrófago o microglía) que expresa en su superficie el antígeno responsable de la EM en el contexto de una molécula de HLA clase II y de las moléculas coestimuladoras. El antígeno es el factor más desconocido y, aún más, es preciso tener en cuenta que puede existir mas de un auto antígeno capaz de desencadenar la respuesta autoinmune y, que el ó los antígenos que inicien la enfermedad, pueden no ser los mismos que la perpetúen. Las proteínas mielínicas del SNC involucradas en la autorreactividad de las células T incluyen: PBM, GOM, GAM (glicoproteína asociada a la mielina), PLP, a-â cristalina, transaldolasa, fosfodiesterasa y otras proteínas no mielínicas, como la HSP (proteínas de choque térmico), los antígenos astrocitarios (proteína S100), algunos antígenos endoteliales y factores nucleares.

Las moléculas coestimuladoras, son tanto citoquinas como moléculas de membrana. La interferencia sobre estos sistemas coestimuladores induce anergia, dando idea de su relevante papel en la regulación de la respuesta inmune celular. Estas moléculas son reguladas, a su vez, en diversos niveles mediante citokinas como la IL-4 e INF-ã que aumenta su expresión, o como la IL-10 que la disminuye. Los sistemas coestimuladores más implicados en la patogenia de la EM son la vía del CD28/CTLA4-CD80/cd86 (b7.1/B7.2) y el sistema CD40-CD40L. En las lesiones agudas, se ha encontrado aumento en la expresión de CD80(B7.1), CD86(B7.2) y CD40L.

Una vez constituido el complejo trimolecular (receptor de la célula T o RCT, el antígeno y la molécula CMH clase II), las células T, de fenotipo helper CD4 tipo 1 (Th1), producen citoquinas proinflamatorias (interferonã , FNT-á, IL-2, IL-1) y quimokinas, que inducen proliferación clonal de células T y que atraen a los macrófagos y a la microglía, activándolos, con los que se pone en marcha la inflamación. Linfocitos T helper tipo 2 (Th2), liberan citoquinas inflamatorias (IL-4, IL-10, TGF B) que tienden a regular el descenso del estado inflamatorio del sistema inmune y además inducen la proliferación de células B y la

consecuente elaboración de anticuerpos por éstas. El equilibrio entre las distintas citoquinas y de sus concentraciones determina, en gran medida, el sentido de la reacción inmune en todo el proceso. Además, los linfocitos T supresores (CD8+) producen disminución de la proliferación de los linfocitos T helper, así como la inhibición de su activación contribuyendo de este modo en la contrarregulación de la inflamación.

La desmielinización puede producirse por mecanismos celulares y humorales. Entre los mecanismo celulares, destaca el ataque directo a los oligodendrocitos por los linfocitos T citotóxicos (RCT GD), que no tienen restricción CMH y que están presentes en las lesiones, pero, además, los oligodendrocitos podrían ser dañados cuando las células T activadas producen FNT-â o linfotoxina, que induce la apoptosis de los oligodendrocitos y perforinas, que dan lugar a un aumento del calcio intracelular y formación de poros en los oligodendrocitos y su muerte. Los macrófagos estimulados también producen sustancias potencialmente tóxicas como las proteincinasas, radicales libres, ON y FNT-á que podrían desempeñar un papel en la desmielinización.

Los mecanismos humorales están presentes en la EM y la alteración de la BHE permitiría el paso de los anticuerpos circulantes al SNC. En los pacientes con EM, se encuentran anticuerpos anti PBM y anti GOM. La desmielinización la producirían los anticuerpos mediante la activación del complemento, que pondría en marcha el complejo de ataque a la membrana y la atracción de los macrófagos que liberarían las sustancias tóxicas ya mencionadas.

Los mecanismos patogénicos de la destrucción axonal no se conocen bien, aunque aparentemente el grado de destrucción axonal estaría relacionado con la intensidad del proceso inflamatorio en las lesiones activas de desmielinización, tanto aguda como crónicas.

La remielinización de las placas agudas da lugar a la formación de placas sombreadas con finas vainas de mielina. Los oligodendrocitos maduros son unas células con poca capacidad para proliferar, por lo que esta remielinización se realizaría, fundamentalmente, a partir de las células progenitoras del oligodendrocito (OA2) que aparecen en elevado número rodeando las lesiones de desmielinización. Estas células precursoras requieren los factores de crecimiento adecuados para su supervivencia. En la EM, la remielinización es incompleta y existen varias posibles explicaciones, basadas en que los episodios repetidos de desmielinización producirían la depleción de OA2 o se produciría la muerte de los mismos por falta de los factores de crecimiento específicos. También, la hiperplasia astrocitaria, presente en las lesiones de EM, podría inhibir la migración de OA2.

MOLÉCULAS EFECTORAS INVOLUCRADAS EN EL DAÑO DE LA MIELINA

Una vez que las células inmunes se han extendido en la sustancia blanca del SNC, el complejo supramolecular total de mielina es el blanco de la respuesta inmune. Hay una respuesta anticuerpo crítica a varias de las proteínas y lípidos de la mielina, así como a moléculas expresadas en el SNC, tales como la aldolasa. Luego, la cascada del complemento es activada con complejos membrana-ataque que aparecen en el LCR. Simultáneamente, las células T son los blancos a ciertas porciones importantes de varios antígenos de mielina. Las células T producen citocinas, principalmente linfotoxina (LTa, también conocido como FNT-â y FNT-á, y luego, macrófagos influenciados, tales como las células de la microglia y astrocitos, producen óxido nítrico. LTa, FNT-á y linfotoxina-b, son todos los miembros de la familia de FNT. LTa se secreta como una LTa3 homotrimer. FNT-á no puede ligarse al receptor p55 FNT (p55 RIFNT) o el p75 FNT.[8] La linfotoxina, también está presente como un complejo celular de superficie, en asociación con LTb. LTa2b1 puede ligar al p55 TNFR I. LTa y FNT-á, pueden jugar un papel importante en la enfermedad desmielinizante. El radical libre de óxido nítrico (ON), es un mediador mayor en las enfermedades autoinmunes. El ON, está involucrado en la muerte de células de la oligodendroglía por microglía. La expresión de sintetasa del óxido nítrico inducida (SONi), se ha encontrado en las lesiones

desmielinizantes de EM. Tanto Interferonã como el FNT-á, inducen la transcripción de la SONi en astrocitos, microglia y macrófagos. La SONi cataliza la síntesis de ON. El efecto combinado del anticuerpo, complemento, ON y el FNT-á[9] daña la mielina e induce a los macrófagos la fagocitosis de grandes porciones de vaina de mielina. Este ataque concertado de células T, células B, cascada del complemento y mediadores inflamatorios, incluyendo citocinas y ON, en áreas de desmielinización, dañan la conducción saltatoria a lo largo del axón produciendo el defecto fisiopatológico. La desmielinización se acompaña por la pérdida de oligodendroglía, astrogliosis fibrosa e inflamación perivenular. En algunas lesiones severas de EM los axones son dañados.[10] El FNT-á, la linfotoxina y otros miembros de la familia de receptores FNT pueden jugar un papel importante en la patogenesis del daño de la oligodendroglía. FNT está elevado en las recaídas de EM.[11] El FNT se ha demostrado en las lesiones de EM.[9,12] Células T PBM-reactivas de pacientes con EM que expresan la enfermedad asociada al alelo HLADRB1*15 producen niveles incrementados de FNT.[13] *In vitro*, FNT puede dañar la mielina y puede dañar cultivos de oligodendrocitos.[9] En los varios modelos de EAE el bloqueo de FNT con anticuerpos monoclonales o construyendo receptores solubles de FNT puede prevenir o revertir la enfermedad.[14] La terapia con los análogo de péptidos alterados de PBM los cuales disminuyen la expresión de FNT revierten la EAE, incluso después de que la parálisis este presente.[15,16] La baja regulación del FNT por inhibidores de la fosfodiesterasa IV previenen o revierten la EAE. La sobreexpresión de FNT en el SNC en ratones transgénicos conducen a enfermedad desmielinizante inflamatoria espontánea.[17] Korner et al. (1997) muestra que el FNT y no la linfotoxina (LTa), es esencial para el movimiento inicial de linfocitos en el SNC. Esto indica que, por lo menos en modelos de desmielinización en roedores, la LTa puede jugar un rol decisivo en la desmielinización, en lugar del FNT. Hay también evidencia que por lo menos bajo algunas circunstancias el FNT podría tener un rol antiinflamatorio. Los ratones deficientes de FNT desarrollan una forma más severa de EAE. La EAE en estos ratones carentes de FNT puede revertirse administrando FNT.[18] No obstante, el caso del efecto patogénico del FNT en la EM y muchos de sus modelos animales son evidentemente firmes. ¿Cómo el FNT y la LTa podrían causar el daño? La activación del Receptor de FNT por el FNT o LTa activa mecanismos celulares que producen la muerte. Fas/APO-1 (CD95) es un miembro de la familia FNT/ receptor del factor de crecimiento nervioso. La activación del receptor FNT similar, así como del Fas/APO-1 llevan también a la muerte celular. Recientemente, se mostró que la unión del Fas causa lisis de oligodendroglías humana.[19] El FNT también daña las células de la oligodendroglía en vitro.[9] Los mecanismos celulares que conducen a la muerte desde la activación de la familia de receptores FNT están ahora elucidándose. En EM crónica los oligodendrocitos expresan Fas y receptores de FNT, así como de moléculas anti apoptósicas. Las oligodendroglía no mostraron evidencia de apoptosis cuando la fragmentación de ADN fue ensayada.

GENÉTICA

La evidencia científica disponible no deja dudas sobre la participación de factores genéticos en el origen de la enfermedad. Al menos 20% de los pacientes con esclerosis múltiple tienen un familiar afectado. Los estudios realizados con gemelos monocigotos revelan una concordancia para esta entidad de 31%, seis veces más alta que la concordancia entre dicigotos, ubicada en el rango de 5%. En los familiares de primer grado la prevalencia es menor a 5%, cifra inferior a la referida entre gemelos, pero 20 a 40 veces mayor con respecto a la población general.

El seguimiento de los árboles genealógicos sugiere que la susceptibilidad a la enfermedad se transmite de generación en generación siguiendo un patrón poligénico, que no puede ser explicado por los simples modelos mendelianos. Aunque varias regiones del

genoma humano han recibido la atención de los investigadores, el único alelo descubierto hasta el momento que aumenta el riesgo de sufrir esclerosis múltiple está localizado en el cromosoma 6 y corresponde a HLA-DR2, perteneciente al complejo mayor de histocompatibilidad. No obstante, dicho alelo sólo explica 10% del riesgo de padecer la enfermedad.

Otras secuencias de interés, que buscan explicar el 90% restante, han sido identificadas por medio de análisis de ligamiento en la región 6p21, en el brazo corto del cromosoma 5 y en el brazo largo del cromosoma 17. No obstante, la evidencia obtenida por ahora es débil y son necesarios estudios adicionales para confirmar dichos hallazgos.

FISIOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN DESMIELINIZANTE

La secuencia de eventos que conduce a la aparición de placas desmielinizantes comienza cuando un linfocito T autorreactivo atraviesa la BHE y penetra en el SNC. Una vez allí libera citocinas proinflamatorias como interferónã (INF-ã) y factor de necrosis tumoral a (TNF), que tienen como efecto inicial la activación de células presentadoras de antígenos (**Figura 2**).

Algunas moléculas propias del sistema nervioso central, como proteína básica de la mielina, glicoproteína asociada a la mielina, glicoproteína mielínica del oligodendrocito, proteína proteolipídica, ab cristalina, fosfodiesterasas o proteína S-100, parecen actuar como antígenos específicos que son procesados por tales células y presentadas a los linfocitos T. Otras proteínas de superficie que actúan como coestimuladoras en tales procesos son B7-1 y B7-2 (en la célula presentadora de antígenos), así como CD28 o CTLA-4 (en el linfocito T).

La interacción de B7-1 con CD28 estimula la producción de interleucina 12 (IL-12) e INF-ã, sustancias que promueven la maduración de linfocitos T hacia la línea CD4+ Th1, los cuales amplifican la respuesta inflamatoria. Por el contrario, la unión de B7-2 con CTLA-4 promueve la liberación de IL-1, IL-4 e IL-10, sustancias que inducen la maduración de linfocitos Th2, generando un estado de anergia que bloquea la respuesta inmunológica contra la mielina.

Las células Th1 producen FNT-á e INF-ã, que por diversos mecanismos promueven la lesión desmielinizante. Uno de los fenómenos más comunes es la activación de macrófagos, que liberan enzimas proteolíticas y producen digestión de la mielina. Otro es el estímulo directo sobre células T citotóxicas (CD8+) y linfocitos T CD4+ que liberan citocinas proinflamatorias (**Figura 3**).

Los linfocitos CD4+ y CD8+ también pueden inducir la muerte de los oligodendrocitos por mecanismos de apoptosis. El efecto es mediado por una molécula de membrana presente en las células inmunológicas denominada ligando de *Fas*. Dicha molécula entra en contacto con el receptor *Fas* de la oligodendroglía, el cual posee en su extremo intracelular un dominio letal que activa el sistema enzimático de caspasas (una variedad de proteasas que produce rápida digestión de todos los componentes celulares). Tal proceso es conocido como oligodendrogliopatía primaria y en algunos pacientes tiene un efecto decisivo en el curso de la enfermedad.

La síntesis de anticuerpos contra la mielina contribuye a la lesión desmielinizante por parte de linfocitos B. Tales inmunoglobulinas se fijan a la mielina y pueden activar el sistema de complemento o son reconocidas por receptores Fc en macrófagos, estimulando la liberación de sustancias oxidantes y proteolíticas por parte de tales células.

La destrucción de la mielina impide la adecuada transmisión de los impulsos eléctricos, dando lugar a bloqueos de la conducción nerviosa que, ulteriormente, son los responsables de las manifestaciones clínicas. Aparte de la desmielinización también pueden ocurrir lesiones sobre los axones, lo cual impide de manera definitiva toda comunicación entre las neuronas. De paso, el daño axonal, explica en gran parte las secuelas neurológicas permanentes que experimentan los pacientes.

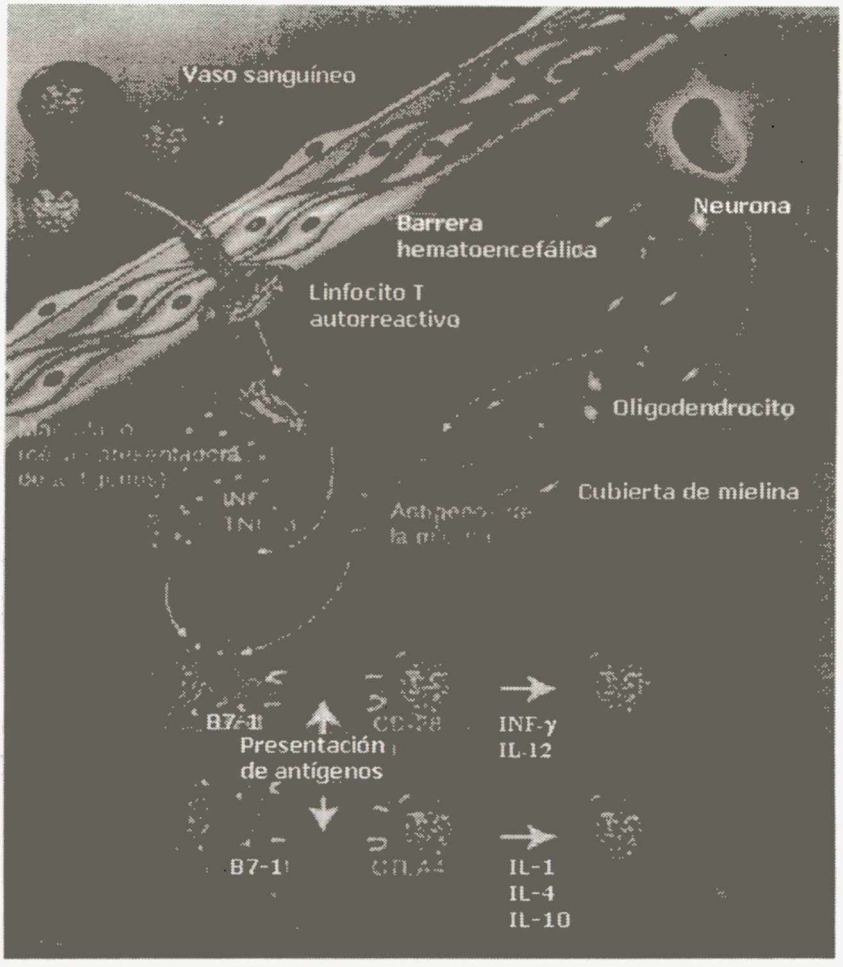


Fig. 2. La esclerosis múltiple comienza con la entrada de linfocitos T autorreactivos en el sistema nervioso central, los cuales activan a células presentadoras de antígenos. A continuación, es desencadenada una reacción inflamatoria contra determinantes antigénicos de la mielina. Han sido descritos dos tipos de respuestas inmunes en esclerosis múltiple. La primera mediada por linfocitos Th1 y la segunda por linfocitos Th2.

Cuando la respuesta inmunológica se inclina a favor de los linfocitos Th2, el panorama cambia por completo. Tales células producen IL-4, IL-10 e IL-13, que inhiben a las células presentadoras de antígenos y previenen desde sus inicios la cascada inflamatoria contra las moléculas de la mielina.

Mecanismos de compensación celular

Aunque los linfocitos Th2 también estimulan a los linfocitos B y aumentan por esta vía la producción de anticuerpos, cierta variedad de inmunoglobulinas parecen inducir procesos de remielinización, contribuyendo de esa manera a la recuperación neurológica que experimentan las personas afectadas semanas después de un ataque agudo. También es posible que una población de células gliales inmaduras experimenten procesos de diferenciación para generar nuevos oligodendrocitos, los cuales migran hacia los axones desnudos y les proporcionan una nueva cubierta de mielina.

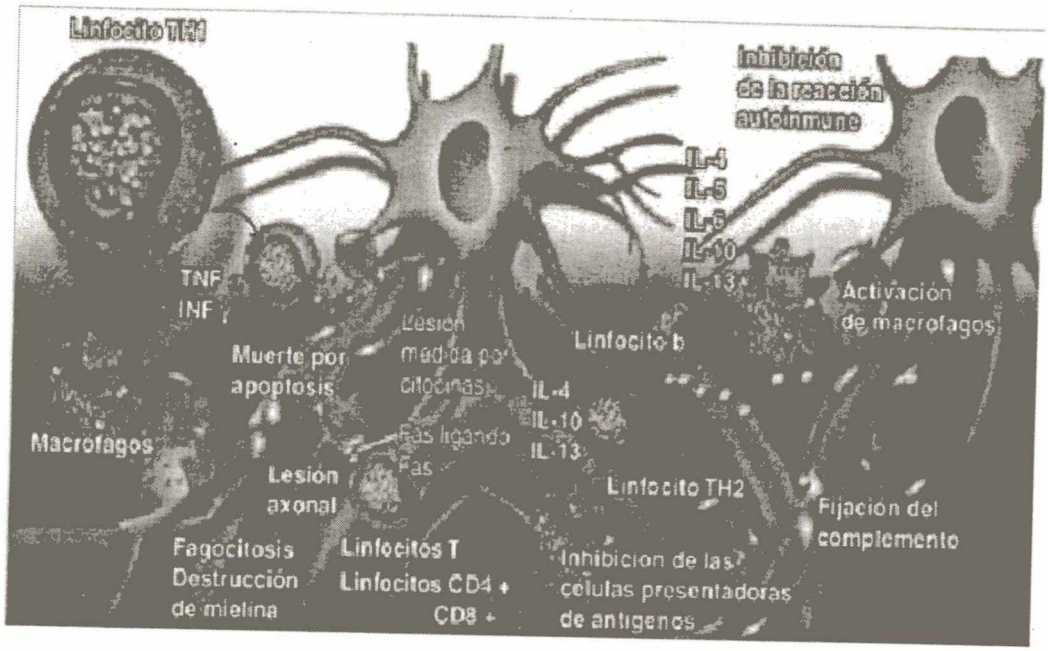


Fig. 3. Los linfocitos Th1 liberan TNF e INF. Tales compuestos amplifican la respuesta inflamatoria activando macrófagos y linfocitos T, los cuales destruyen la mielina y los axones por mecanismos diversos. Por su parte, los linfocitos Th2 inhiben la respuesta inmune y promueven la producción de anticuerpos.

Otro mecanismo involucrado en la mejoría clínica de los individuos es la expresión de nuevos canales de sodio en el axón desprovisto de mielina. De esa manera es posible restaurar, en parte, las propiedades eléctricas de las fibras nerviosas y permitir la transmisión de impulsos eléctricos a través de ellas **(Figura 4)**.

Efectos del medio ambiente en el curso de la enfermedad

El debate entre aquéllos que defienden el rol de los genes y quienes apoyan una influencia importante del medio ambiente, se está aclarando.

En EM, la proporción de concordancia para la enfermedad entre los gemelos genéticamente idénticos es sólo 25%; ésto, enfatiza la importancia de factores no genéticos. Los estudios iniciales en la migración de poblaciones a Israel y Sudáfrica sugirieron que la exposición de algún caso en la niñez, antes de la edad de 16 años, el riesgo para enfermar fue ligado al área de baja incidencia. Así, si usted emigrara de una área de incidencia alta de EM a una área de incidencia baja antes de edad 16, su riesgo de enfermar se ligó al área de incidencia baja, mientras la migración después de los 16 años estuvo asociada con la región de alta incidencia.[20,21] En ninguna parte, la influencia del medio sobre la enfermedad autoinmune es más dramático que en modelos animales de EM. Fueron realizados en ratones transgénicos para receptor de células T que reconocieran un fragmento patógeno de la PBM; una colonia de estos ratones, hospedado en un medio no estéril (en el Instituto de California de Tecnología) fue casi 100% susceptible a una enfermedad paralítica que recuerda a EM, mientras otras colonias de éstos ratones genéticamente idénticos, ubicados en otro lugar, mantenidos en un medio estéril libre de patógenos específicos (en Merck Research Laboratories), eran casi 100% resistentes a enfermar.[22]

Mimetismo molecular

El mimetismo molecular se refiere a la homología estructural entre una proteína propia y una proteína en un patógeno viral o bacteriano. Por ejemplo, PBM comparte una extensa homología, a nivel aminoácido, con un número de patógenos comunes incluyendo sarampión, hepatitis B, virus de la influenza y adenovirus.[23] Varios residuos de contacto, críticos por ligar el CMH al receptor de células T (RCT) están presentes en estas secuencias microbianas. Microbios que tienen los aminoácidos apropiados al CMH crítico y sitios de contacto al RCT, pueden estimular clones de células T específico-PBM en pacientes con EM.[24] Se ha mostrado que uno puede inducir evidencia histológica de EAE por inmunización con una secuencia de péptido de un patógeno con homología a la PBM.[25] Recientemente, ha sido posible inducir EAE, clínicamente, con secuencias de péptidos patogénicos con homología a la PBM. La homología puede ser necesaria a sólo unos de los aminoácidos que comprenden un epítope de célula T. La conservación de la secuencia del aminoácido nativo de sólo 4 de 11 aminoácidos de un epítope de PBM es suficiente para inducir EAE. Así, la tolerancia a los componentes de la mielina podría ser rota por una respuesta inmune a un microbio. Esto sería suficiente para disparar una recaída de EM o comenzar la enfermedad. El mimetismo molecular también puede proveer una explicación de la activación de células B por los microbios. Por ejemplo, la principal respuesta de anticuerpos a la PBM en los cerebros de pacientes con EM, es dirigido por aminoácidos 85-95. Los Anticuerpos de PBM 85-99 y la GOM se ha encontrado en vesículas de mielina de cerebros de pacientes con EM.

CONCLUSIONES

La esclerosis múltiple es una de las condiciones neurológicas más devastadoras para un ser humano. Suele presentarse en personas jóvenes y conduce, en 80% de los individuos afectados a una incapacidad física progresiva.

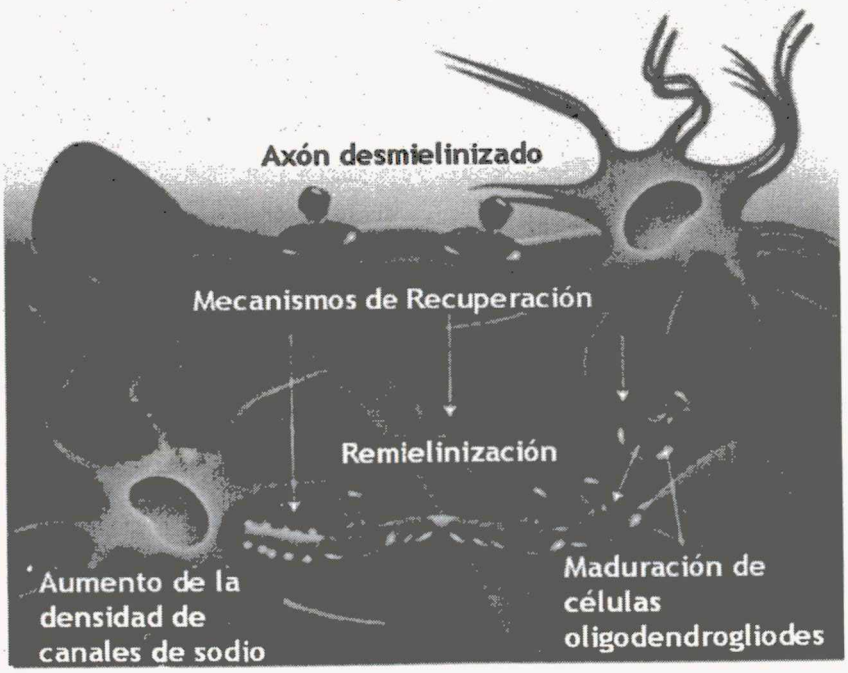


Fig. 4. Existen varios mecanismos moleculares que permiten la recuperación parcial de los déficits neurológicos en esclerosis múltiple.

El modelo patogénico de EM, basado en la inmunidad celular mediada por células T, resulta el más aceptado en la actualidad, aunque datos inmunopatológicos recientes sugieren una patogenia heterogénea, que daría lugar a un espectro inmunopatogénico de la enfermedad.

Aunque todavía no existe cura contra la enfermedad, en los últimos años, han aparecido medicamentos que modifican el curso natural de la misma. Además, existen múltiples estrategias de rehabilitación que facilitan la recuperación funcional de los pacientes. Todavía queda mucho camino por recorrer, pero gracias a la mejor comprensión de la enfermedad y los avances recientes en las áreas de diagnóstico y tratamiento, ha mejorado el pronóstico de los individuos afectados.

REFERENCIAS

1. Esclerosis Múltiple. Oscar Fernández. Victoria Eugenia Fernández. Fundación española de Esclerosis múltiple. Málaga, 1998.

2. Multiple Sclerosis. A program of the American Academy of Neurolgy. Part A. Aaron Miller, MD, Chair. Dennis Bourdette, MD. Continuum. Volume 5. Number 5. October 1999.

3. Johnson KP, Likosky WH, Nelson BJ, Fine, G: Comprehensive viral inmunulogy of sclerosis multiple: Clinical, epidemiological, and CSF studies. Archives of neurology 37:537, 610-616, 1980.

4. Battistini, L., Fischer, F. R., Raine, C.S.. CD1b is expressed en MS lesions. J. Neuroinmunology. 167, 145-151. 1997.

5. Boccacio, G. L ., Steinman, L. Multiple sclerosis. From a myelin point of view. J. Neurochemistry 45. 647-654.

6. Brocke, S., Gaur, A., Piercy, C., Gautam, A., Gijbels, K., Fathman, C. G., & Steinman, L. (1993) Induction of relapsing paralysis in experimental autoimmune encephalomyelitis by bacterial superantigen. *Nature* 365, 642-644.

7. Cannella, B., & Raine, C. S. (1995) The adhesion molecule and cytokine profile of MS lesions. *Ann. Neurol.* **37**, 424-435.

8. Crowe, P. D., Van Arsdael, T. L., Walter, B. N., Ware, C. F., Hession, C., Ehrenfels, B., Browning, J. L., Din, W. S., Goodwin, R. G., & Smith, C. A. (1994) A lymphotoxin-beta specific receptor. *Science* 264, 707-710.

9. Selmaj, K. W., & Raine, C. S. (1988) Tumor necrosis factor mediates myelin and oligodendrocyte damage in vitro. *Ann. Neurol.* 23, 339-346.

10. Lucchinetti, C. F., Bruck, W., Rodriguez, M., & Lassmann, H. (1996)Distinct patterns of multiple sclerosis pathology indicate heteroge-neity in pathogenesis. *Brain Pathol.* 6, 259-274.

11. Sharief, M. K., & Hentges, R. (1991) Association between TNFα and disease progression in patients with MS. *N. Engl. J. Med.* 325, 467-472.

12. Hofman, F. M., Hinton, D. R., Johnson, K., & Merrill, J. E. (1989) TNF identified in MS brain. *J. Exp. Med.* 170, 607-612.

13. Hermans, G., Stinissen, P., Hauben, L., Van den Berg-Loonen, E., Raus, J., & Zhang, J. (1997) Cytokine profile of MBP-reactive T cells in MS and healthy individuals. *Ann. Neurol.* 42, 18-27.

14 Powell, M. B., Mitchell, D., Lederman, J., Buckmeier, J., Zamvil, S. S., Graham, M., Ruddle, N. H., & Steinman, L. (1990) Lymphotoxin and tumor necrosis factor-alpha production by myelin basic protein specific T cell clones correlates with encephalitogenicity. *Int. Immunol.* 2, 539-544.

15. Karin, N., Mitchell, D., Ling, N., Brocke, S., & Steinman, L. (1994) Reversal of experimental autoimmune encephalomyelitis by a soluble variant of a myelin basic protein epitope: T cell receptor antagonism and reduction of interferon-g and TNF-α production. *J. Exp. Med.* 180, 2227-2237.

16. Brocke, S., Veromaa, T., Weissman, I., Gijbels, K., & Steinman, L. (1994b) Infection and multiple sclerosis: A possible role for superantigens? *Trends Microbiol.* **2**, 250-254

17. Probert, L., Akassoglou, K., Pasparakis, M., Kontogeorgos, G., & Kollias, G. (1995) Spontaneous inflammatory demyelinating disease in transgenic mice showing central nervous system-specific expression of TNFa. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 11294-11298.

18. Liu, J., Marino, M. W., Wong, G., Grail, D., Dunn, A., Bettadapura, J., Slavin, A. J., Old, L., & Bernard, C. C. A. (1998) TNF is a potent anti-inflammatory cytokine in autoimmune-mediated demyelination. *Nat. Med.* 4, 78-83.

19. D'Souza, S. D., *et al.* (1996) MS: Fas signaling in oligodendrocyte cell death. *J. Exp. Med.* 184, 2361-2370.

20. Bonetti, B., & Raine, C. S. (1997) Multiple sclerosis: Oligodendrocytes display cell death-related molecules in situ but do not undergo apoptosis. *Ann. Neurol.* 42, 74-84

21. Waksman, B. (1995) More genes versus environment. *Nature* 377, 105-106.

22. Goverman, J., Woods, A., Larson, L., Weiner, L., Hood, L., & Zaller, D. (1993) Transgenic mice that express a myelin basic protein-specific T cell receptor develop spontaneous autoimmunity. *Cell* 72, 551-560.

23. Jahnke, U., Fischer, E. H., & Alvord, E. A. (1985) Sequence homology between certain viral proteins and proteins related to encephalomyelitis and neuritis. *Science* 229, 282-284.

24. Wucherpfennig, K., & Strominger, J. (1995) Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: Viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 80, 695-705.

25. Fujinami, R. S., & Oldstone, M. B. A. (1985) Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: Mechanism for autoimmunity. *Science* 230, 1043-1045.

2

BIOLOGÍA MOLECULAR EN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Helard Miranda Aguilar *

INTRODUCCION

Los mecanismos etiopatogénicos exactos para la muerte celular prematura, en enfermedad de Alzheimer, aún no se han establecido; sin embargo, muchos factores genéticos, alteraciones biomoleculares proteicas y de neurotransmisores, alteraciones vasculares, etc. se han implicado en su probable cuadro. Al parecer, unos más que otros demuestran mayor importancia en la génesis de la Enfermedad de Alzheimer.

En esta apretada revisión, mencionaremos las tendencias y teorías moleculares de la Enfermedad de Alzheimer.

HISTOPATOLOGIA

La histopatología de la Enfermedad de Alzheimer (EA), incluye el desarrollo de placas neuríticas, ovillos neurofibrilares, placas AMY, pérdida de sinapsis y neuronas, degeneración granulovacuolar y microangiopatía amiloide.

Se reconocen tres tipos de placas relacionadas a la proteína amiloide en la EA. Las placas difusas **(Figura 1)**, cuyo centro no contiene proteína amiloide (PA). Están rodeadas por proteína ß-Amiloide y se presume que representan la fase más temprana de formación de la placa. Estas, se encuentran en las áreas del cerebro que no dan síntomas en el curso de la EA, como el cerebelo y los hemisferios cerebrales.

La placa neurítica clásica **(Figura 2)**, es una estructura esférica de 50 a 200 µm de diámetro, constituída por un centro rico en proteína ß-Amiloide rodeado por neuritas distróficas. Las neuritas contienen, a menudo, filamentos helicoidales pareados, estructuras gliales normales y organelas anormales. También, se encuentran astrocitos y microglía que dan positivo a las tinciones por inmunohistoquímica a proteina ß-Amiloide, dentro de la placa y en su periferia. Las organelas anormales, dentro de las células gliales, incluyen lisosomas, mitocondrias y vesículas sinápticas.

Además de PA, las placas neuríticas incluyen proteína tau, 1-antiquimiotripsina, apolipoproteína E (ApoE) y glicosaminoglicanos, entre otros componentes. Neurotransmisores y las enzimas transmisor-relacionadas también están presentes. Las placas difusas contienen PA, pero son más pequeñas y no contienen neuritas o evidencia de lesión neuronal adyacente.

El tercer tipo de placa, clásicamente descrito como "placas quemadas", consiste en un centro de PA denso y aislado. Hasta hace poco, el criterio histopatológico para el diagnóstico de EA estaba basado en el número de placas neuríticas presentes respecto a la corteza, según las normas relacionadas con la edad. Estos criterios se han revisado recientemente; actualmente, sólo se aceptan como congruentes con EA las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares en la corteza.

* Médico Residente de Neurología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima - Perú

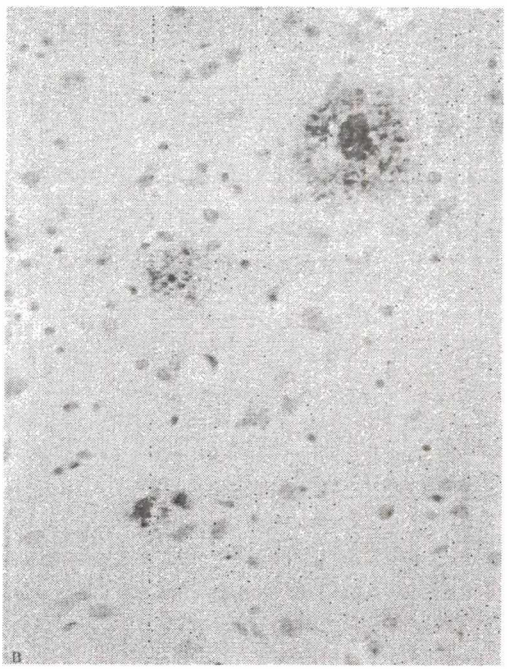


Fig. 1. Placas difusas

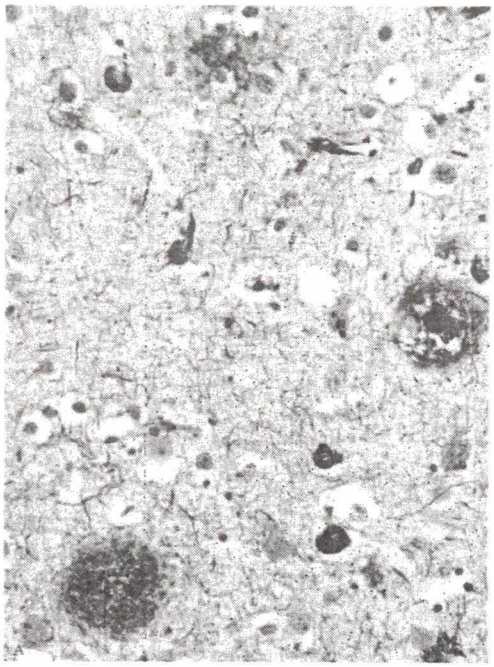


Fig. 2. Placa Neurítica clásica

Evidencia de inflamación es demostrable dentro e inmediatamente adyacente a la placa neurítica (PN). Los reactantes de fase aguda, como el 1-antiquimiotripsina y 2-macroglobulina, están presentes en la PN. También, se aprecia microglía activada inmunopositiva para la interleukina-1 e interleukina-6 **(Figura 1)**. El sistema del complemento está activado en la PN. La actividad inflamatoria dentro de ella puede influir en el metabolismo de PA y en el incremento de muerte neuronal.

Los ovillos neurofibrilares (ON), representan otra alteración histopatológica característica que se observa en la EA **(Figura 3)**. Estos ON, consisten en filamentos helicoidales pareados que ocupan el cuerpo celular y pueden extenderse en las dendritas, pero no en el axón.

Los filamentos helicoidales pareados del ON consisten en protofilamentos que, arreglados de tal forma, constituyen túbulos y contienen grandes cantidades de proteína-tau anormalmente fosforilada. Los ON, muestran inmunoreactividad contra el antígeno A-68, caseínakinasa-2, nexina-1 proteasa, factor de crecimiento de fibroblastos, microtúbulos asociados a proteína-5 (MAPA-5), ubiquitín y proteína ß-Amiloide. Los ON "fantasmas", pueden verse en la corteza entorrinal; éstos, se piensa, representan el residuo insoluble de neuronas que han muerto. Las células piramidales gigantes son las más propensas a desarrollar ON, particularmente aquellos con largas conexiones córtico-corticales ipsilaterales. La distribución evolutiva de los ON dentro de la corteza es sistemática, empieza generalmente en la corteza transentorrinal, progresa a regiones corticales límbicas alcanzando, finalmente, áreas neocorticales. Este modelo, está en correlación con la ocurrencia temprana de anormalidades de memoria en la EA, seguido por la afasia y apraxia, reflejando compromiso heterocortical de las neuronas que tienen las proyecciones intrahemisféricas más largas. Temprano y severo compromiso de la corteza límbica está asociado con un rango amplio de síntomas neuropsiquiátricos.

Los ON llevan a la muerte de las neuronas en las que ellos ocurren, pero la muerte de las células nerviosas en la EA también ocurre en las regiones con sólo algunos ON. Los ON, no se describen exclusivamente en la EA, sino también en la enfermedad de Parkinson, la demencia pugilística, panencefalitis esclerosante subaguda y, se ha observado, en los focos epilépticos extirpados de niños con epilepsia intratable.

Por ello, los ON son menos específicos que las PN que son casi exclusivas de EA y que se encuentran, también, en el proceso de envejecimiento normal.

Además de PA y neuronas con ON, los cerebros de los pacientes con EA tienen las llamadas placas AMY (PAMY), las que reaccionan también con las tinciones inmuno histoquímicas con anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína tau hiperfosforilada, pero de un modo que sugiere son distintas de las que se encuentran en los ON. Las PAMY no contienen PA; éstas, se encuentran en cerebros que también tienen proteína ß-Amiloide y ocurren en las mismas regiones del cerebro ricas en PN.

La pérdida de neuronas, especialmente las más grandes de la corteza superficial, es un rasgo característico de EA. La pérdida Neuronal es más severa en los pacientes más jóvenes, que en los viejos, y está asociada con una densidad alta de astrocitos en dichas regiones.

Las alteraciones sinápticas, son también características en la EA. La densidad terminal presináptica está disminuida en un promedio de 45% para cuando se practica la necroscopia. Se aprecia, también, que no se disminuyen las sinapsis en las áreas con placas difusas; sin embargo, están muy reducidas en las regiones con PN. Las correlaciones estadísticas entre la pérdida de sinapsis y las alteraciones cognoscitivas en la EA exceden aquellas informadas para las PN, PAMY y para los ON.

En la EA, PA se deposita en los vasos sanguíneos cerebrales, en las placas difusas y en las PN. Compromete los vasos leptomeníngeos y los vasos corticales superficiales. La Angiopatía amiloide cerebral (AAC) no está asociada con la concentración de PN. Sin embargo, los microvasos afectados por la AAC pueden ser rodeados de vez en cuando por las PN (**Figura 4**).

La presencia de AAC severa con relativamente discretas (o ausentes) PN, en una enfermedad autosómico dominante Holandesa en la que se encuentra AAC (cuyos rasgos clínicos incluyen hemorragia cerebral y demencia multi infarto), subraya el hecho si la contribución de la AAC al síndrome demencial, que abarca a EA, es suficiente como la que aparentemente producen las PN, PAMY y los ON. Esto, actualmente, genera controversia.

La degeneración granulovacuolar, es otra anormalidad histológica rutinariamente identificada en la EA. Las neuronas involucradas se encuentran en la capa celular piramidal del hipocampo. Las vacuolas están presentes en el citoplasma de estas células piramidales; cada vacuola contiene un solo gránulo denso, mientras varias vacuolas pueden encontrarse dentro del mismo cuerpo celular neuronal. Estos gránulos parecen estar compuestos de proteína Alz-50, proteína tau y otros neurofilamentos aún no identificados. Llama poderosamente la atención que, la degeneración granulovacuolar, a diferencia de los otros procesos que son básicamente neocorticales, ocurre casi exclusivamente en el hipocampo.

Alteraciones de los neurotransmisores en la EA

La acetilcolina (ACh) es sintetizada por la acetilcolina transferasa (ACT). Una de las regiones con mayor concentración de ACT lo constituye el núcleo basal de Meynert. Esta región, se afecta tempranamente en el curso de la EA llevando a un marcado y consistente déficit de ACT y de consecuente síntesis de ACh.

Varios estudios han mostrado marcadas diferencias frente a las concentraciones habituales de individuos sanos de ACT; ésta diferencia, es mayor en los lóbulos temporales. Resulta interesante que hay correlación entre los bajos niveles de ACT con la severidad del síndrome demencial. La acetilcolinesterasa está también reducida en la EA.

Fig. 3. Ovillos Neurofibrilares

Desde hace mucho se clasifica a los receptores ACh en Muscarínicos y Nicotínicos, los que también se encuentran en el cerebro. Se conocen 5 tipos de receptores Muscarínicos. El receptor M1, se encuentra en el hipocampo y en los niveles superiores y profundos de la corteza cerebral. El receptor M2, se encuentra principalmente en el tallo cerebral y en el núcleo basal de Meynert. Los receptores de M1 están relativamente conservados en la EA.

Fig. 4. Angiopatía amiloide cerebral

mientras que los M2 y los Nicotínicos están marcadamente disminuidos. Los receptores M1, aunque conservados en número, parecen no ser completamente funcionales; al parecer, se encuentran parcialmente desacoplados de los sistemas de segundo mensajero asociados a proteína G.

Los neurotransmisores no ACh y los neuromoduladores, están también afectados en la EA. Las concentraciones medias de serotonina están reducidas de un 50 a un 70%, el GABA está reducido en un 50%, la somatostatina se encuentra reducido de un 40 a un 60% y la norepinefrina está reducida en un 30 a 70%. La concentración media de receptores para serotonina, glutamato y somatostaina también están disminuídos en la EA.

Alteraciones genéticas y cromosómicas en la EA

Las mutaciones que comprometen los cromosomas 21, 14 y 1 son causa reconocida de EA. Estas mutaciones se heredan de un modo autosómico dominante y, cuando se presentan, son causa de los síndromes de demencia familiar temprana tipo Alzheimer.

Sin embargo, en la EA asociada a mutaciones del cromosoma 1 se aprecia una amplia gama de edad de inicio de la enfermedad; se verifica, también, que hay para el resto de mutaciones unas variaciones fenotípicas que hacen éstas muy heterogéneas. Típicamente, se aprecia miembros de la misma familia con idénticas mutaciones, que muestran un fenotipo muy variado. Esto, ha sugerido que factores medioambientales modifiquen la presentación de la enfermedad.

Síndrome Down

Fue el primer síndrome genético en relacionarse a EA. Los pacientes con trisomía 21 mayores de 30 años, casi universalmente, tienen hallazgos típicos de EA en el cerebro; el cromosoma 21 porta el gen para la proteína precursora de amiloide (PPA). Los pacientes Down, tienen una incrementada producción de proteína ß-Amiloide, que constituye el fragmento tóxico derivado de la degradación de la PPA.

Mutaciones del cromosoma 21

Se han descrito varias mutaciones del gen de la PPA en el cromosoma 21 de pacientes con síndrome de demencia familiar temprana tipo Alzheimer. Estas mutaciones ocurren en los genes que codifican el principio y el extremo del péptido ß-Amiloide (es decir, en los sitios en que la PPA es degradada enzimáticamente). Esto, afecta el catabolismo de la PPA de distintas maneras; todas ellas, elevan la producción de la proteína ß-Amiloide, particularmente la forma con 42 aminoácidos que tienen la más grande asociación con neurotoxicidad.

Mutaciones del cromosoma 14 (Presenilina 1)

Se han descrito varias mutaciones del gen de Presenilina 1 en el cromosoma 14; éstas, constituyen los casos más frecuentes de demencia familiar temprana tipo Alzheimer. Todas estas mutaciones también aumentan la producción de ß-Amiloide de 42 aminoácidos.

Mutaciones del cromosoma 1 (Presenilina 2)

Existe un pequeño número de familias que se originaron en Alemania y emigraron al río Volga, en Rusia, antes de radicar en los Estados Unidos. En ellos, es alta la prevalencia de mutaciones del gen de Presenilina 2, cuyo locus se encuentra en el cromosoma 1. Como el caso anterior, estas mutaciones se asocian con producción aumentada de ß-Amiloide.

Los dos genes de Presenilina son muy similares; los dos constituyen proteínas transmembrana con seis a nueve "*loops*" de la membrana plasmática. Tienen un alto grado de homología de sucesión de aminoácidos **(Figura 5).**

El efecto común a todas las mutaciones que causan trisomía 21, mutaciones de la PPA, las mutaciones del gen de Presenilina 1 y de Presenilina 2, es la sobreproducción de proteína ß-Amiloide, particularmente la del tipo con 42 aminoácidos, que parece ser el tipo más neurotóxico.

Asociaciones genéticas en la EA

Se han descrito tres genes que contribuye a la vulnerabilidad de desarrollar EA sin tener una asociación obligatoria con la enfermedad. Los individuos que llevan uno de estos genes están en riesgo aumentado para desarrollar EA. Pero, también, ocurre EA en pacientes que no portan estos genes y viceversa, pues también es cierto que algunos portadores de estos genes jamás desarrolla la EA.

El primer factor de riesgo en ser descrito fue el alelo ApoE e-4; se encuentran otros alelos comunes de ApoE que son e-2, e-3, y e-4. De éstos, el e-3 es el más común, seguido por el e-4 y e-2. ApoE e-4 está relacionado con el desarrollo a edad más temprana de EA. ApoE e-4, aumenta el depósito anormal de ß-Amiloide (principalmente ß-Amiloide de 40 aminoácidos). Se asocia a la presencia de PN y con marcada deficiencia de ACT. Los ON no están asociados con ApoE.

Se piensa que el gen ApoE, juega un rol importante en el crecimiento y mantenimiento del sistema nervioso. Los alelos e-4 pueden conferir menos ventaja en estas funciones que los e-2 y e-3.

El gen relacionado al receptor de la lipoproteina de baja densidad, que es un receptor de ApoE, está codificado en el cromosoma 12. Este gen, tiene 2 alelos: el alelo C/C y el alelo T. El alelo C/C, está asociado a una edad más temprana de desarrollo de EA y a una abundancia significativamente mayor de PN. Estos efectos son incluso demostrables en ausencia de un alelo e-4 del gen ApoE, sugiriendo que esta tiene otros ligandos.

El antígeno leucocitario humano (HLA) A2, cuyo locus se encuentra en el cromosoma 6, se encuentra asociado con una edad más temprana de desarrollo de EA.

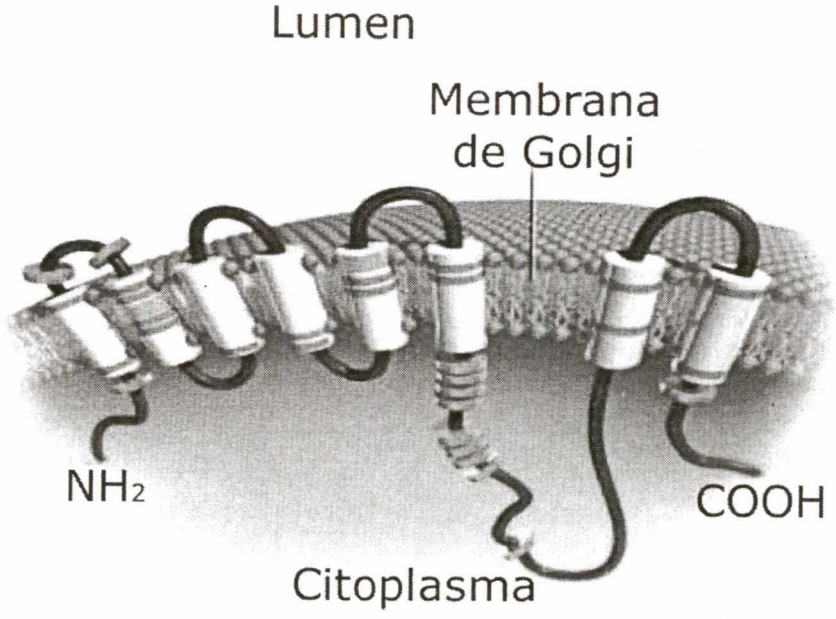


Fig. 5. Gen de Presenilina

Ya se ha dicho que el genotipo ApoE e-4 aumenta el riesgo para el desarrollo de EA; en contraste, el genotipo ApoE e-2 está en correlación con un riesgo disminuido para la EA. Además, los pacientes que tienen genotipo ApoE e-2 han desarrolla EA a una edad mas tardía.

Muchas explicaciones se teorizan en esta dirección: que el producto del alelo ApoE e-2 cuando está degradado y no se agrega con la proteína ß-Amiloide, que su producto tiene actividad antioxidante, que su producto se liga muy bien con proteína ß-Amiloide permitiendo entonces su normal catabolismo, etc. Todas estas teorías y hallazgos han tratado de ser unificadas en lo que se conoce como la "Cascada del amiloide".

Hipótesis de la cascada de amiloide

Mucha de la información de este modelo es empírica y polémica; requiere mayor confirmación. Se apoya por la evidencia empírica sustancial y permite integrar muchas observaciones en un modelo que aparentemente las unifica.

La PPA es una molécula grande que contiene a la proteína ß-Amiloide, que es un fragmento de 40 a 42 aminoácidos de su extremo carboxilo. No hay neurotoxicidad asociada a la PPA *per sé*.

Una de las mayores rutas catabólicas de la PPA, empieza con su degradación por una enzima -secretasa, que realiza la escisión de la PPA dentro de su componente ß-Amiloide; ésto, previene la formación de la proteína ß-Amiloide. Una ruta catabólica de menor importancia, requiere la participación de dos enzimas que escinden la PPA, una la ß Secretasa, que corta el extermo amino terminal de la PPA y otra, una Secretasa, que la corta en su extremo carboxilo terminal. Esta segunda ruta, está más desarrollada en los pacientes con mutaciones que producen EA (**Figura 6**).

Se describe luego la agregación de la proteína ß-Amiloide en estructuras de hoja ß plegada. Esta es la forma que se encuentra en la PN maduras. Luego, hipotéticamente, esta acumulación anormal e irresoluble de fibrillas de proteína ß-Amiloide, trastornarían el metabolismo neuronal de distintas maneras, alterando el citoesqueleto y, en consecuencia, los flujos endoneurales de y hacia dendritas y axón por ejemplo.

Aumentaria, también, la producción de H_2O_2, uno de los oxidantes más poderosos, iones superóxido, radicales libres, los que alterarían las membranas por peroxidación lipídica.

La proteína ß-Amiloide perturba la homeostasis del Ca y aumenta concentraciones de Ca intraneuronales que pueden activar las proteasas intracelulares, lipasas y otras enzimas que llevarían a la muerte celular. La fosforilación de la proteína tau se controla también por las concentraciones de Ca.

Luego, esta expresión anómala del catabolismo de la PPA es más intensa en áreas cerebrales relacionadas con los procesos de memoria como el hipocampo, la amígdala y las regiones mediotemporales. Igualmente, los principales núcleos metabolizadores de ACh son afectados por esta alteración, como el núcleo basal de Meynert, el núcleo *coeruleus* y el núcleo del rafe medio.

Las perturbaciones de estas últimas estructuras se relacionarían a un déficit en ACh, norepinefrina y serotonina.

La vulnerabilidad selectiva de neuronas en la EA permanece inexplicada. Las asimetrías hemisféricas en los efectos sobre las neuronas y trastorno neuroquímico en la EA contribuyen a la heterogeneidad del síndrome clínico demencial.

Entre las primeras manifestaciones del trastorno neuronal, estaría el fracaso en mantener las ramificaciones celulares más distantes. Por consiguiente, la pérdida de densidad sináptica sería una manifestación temprana predecible de alteraciones neuronales. Una forma de graficar esta cascada de acontecimientos, se muestra en la figura 7.

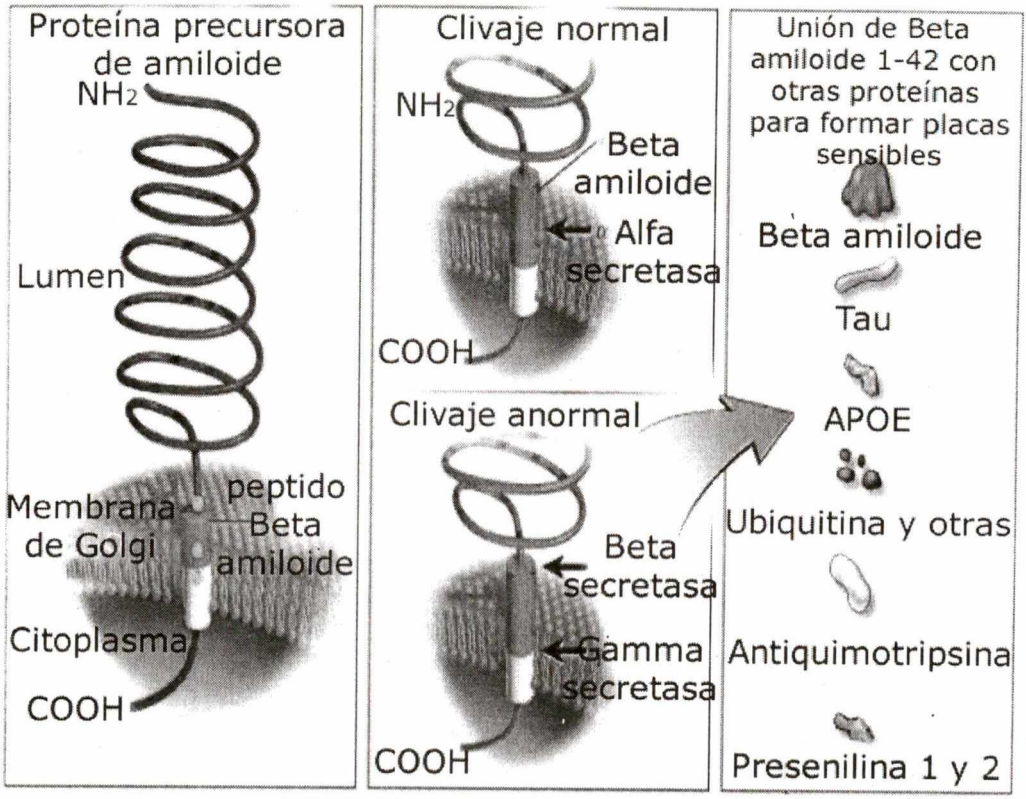


Fig. 6. Hipótesis de la Cascada de Amiloide

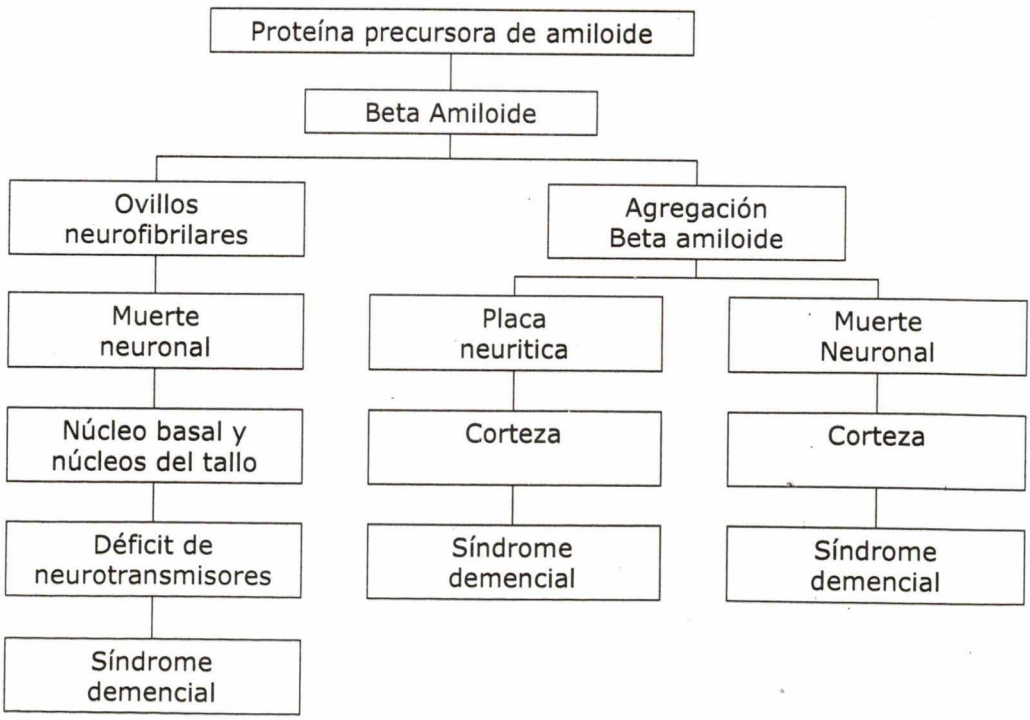


Fig. 7. Representación esquemática de la Cascada de Amiloide

CONCLUSIONES

Aún, falta mucho por describir en la etiopatogenia de esta enfermedad tan prevalente y avasalladora. Los mecanismos moleculares de ésta, son los mejores consejeros en su probable prevención y en los futuros tratamientos, entre los que destacan terapia genética y de manipulación neuronal.

REFERENCIAS

1. Mechanisms of Disease: Molecular Basis of the Neurodegenerative Disorders. Joseph B. Marhi. New England Journal of Medicine. Jun 24, 1999. Vol 340. No 25.

2. Neurobiología y biología molecular de la Enfermedad de Alzheimer. S. Dekosky, O.L. Lopéz. Revista de Neurología Vol. 27 Suplemento 1. Dic. 1998 pp 16.

3. Intracellelar APP Processing and Ab Production in Alzheimer Diseases. Cristhina A. Wilson. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. Vol 58 August 1999. No 8 pp. 787-794.

4. Preclinical Evidence of Alzheimer's Disease in Persons Homozygous forth (epsilon) 4 Allele for Apolipoprotein E. Eric M. Reiman, Richard J. Caselli. New England Journal of Medicine. 1996. Vol 334. pp 752-758.

5. Molecular Epidemniology of Alzheimer's Disease. New England Journal of Medicine. Nov. 9. 1995. Vol 333. No 19.

6. Neurofibrillary Tangles in Nondemented Elderly Subject and Mild Alzheimer's Disease. Vahram Haroutunian, Ph D y Co. Arch. Neurol. 1999, 56. 713-718.

7. Utility of the Apolipoprotein E Genotype in the Diagnosis of Alzheimer's Disease. Richard Mayeux, Ann M. Sanders y Co. New England Journal of Medicine. 1998. Vol. 338 . No 338 pp 506-511.

3

ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Liliana Rodríguez Kadota *

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson fue descrita por primera vez en una monografía clásica titulada "The Shaking palsy" publicada en 1817, en Londres, por James Parkinson. Las características clínicas principales son el temblor en reposo, rigidez muscular que lleva a dificultad para caminar, escribir y hablar, fascie anímica y bradicinesia, es decir, lentitud en iniciar y ejecutar movimientos, con una postura inclinada e inestable. Muchos de estos síntomas son también manifestados por otros desórdenes de los ganglios basales referidos como síndromes parkinsonianos.

Los síntomas parkinsonianos pueden ocurrir con cualquier patología que cause daño a las neuronas dopaminérgicas estriatonígricas. Las fibras dopaminérgicas incrementan la desinhibición del tálamo a través de los receptores excitatorios D1 en el circuito directo y los receptores inhibitorios D2 en el circuito indirecto. Así lesiones a nivel del pallidus resultan con movimientos involuntarios tipo parkinson.

A pesar de la clínica descrita en la enfermedad del Parkinson, las bases patológicas permanecen desconocidas. La correlación de parkinsonismo como secuela de la encefalitis letárgica de von Ecónomo, que alcanzó una epidemia entre 1918 y 1921, llevó al descubrimiento de la despigmentación de la sustancia negra como una constante característica del parkinsonismo, como resultado de un virus, toxinas o causas no conocidas.

Casi dos generaciones han trascurrido antes de los avances en el entendimiento de la enfermedad de Parkinson. En 1958, Carlsson y colaboradores reportaron la distribución de la dopamina en el cerebro, sus altas concentraciones en el estriado, su depleción por la reserpina y el efecto de L-Dopa en revertir los efectos de la reserpina. Dos años después, Ehringer y Hornykiewicz notaron la dramática reducción de dopamina, cerca de 1/10 de lo normal, en el putamen, caudado y sustancia negra en cerebros de pacientes parkinsonianos.

Un número indeterminado de evidencias epidemiológicas ha sugerido que, la enfermedad del Parkinson, puede tener un origen multifactorial que característicamente involucra la toxicidad de los radicales libres de las reacciones oxidativas

La causa de esta enfermedad es aún desconocida aunque muchas hipótesis han querido explicar la progresión de la muerte celular.

ANATOMIA

Los ganglios basales son un grupo de grandes núcleos que se encuentran en la parte ventromedial de los hemisferios cerebrales. Consisten en el estríado (núcleo caudado y putámen) y globus pallidus (pálido), y otros dos núcleos, subtalámico y la sustancia negra. La correlación experimental sobre lesiones en los ganglios basales y movimientos involuntarios es débil.

* **Médico Residente de Neurología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.**

El núcleo caudado se encuentra al lado de los ventrículos laterales, contiguo con el putámen. El putámen y el globus pallidus forman el núcleo lenticular. El globus pallidus está compuesto por dos porciones: interna (Gpi) y externa (Gpe). El núcleo subtalámico es una estructura pequeña situado a nivel lateroinferior del tálamo; la sustancia negra, en la parte dorsal de los pedúnculos cerebrales. Esta última, consiste en dos porciones: pars compacta o SNc y la zona hipocelular, que es la pars reticulata, o SNr. Los ganglios basales tienen una serie de conexiones internucleares. El estríado y la sustancia negra tienen muchas conexiones así como el núcleo subtalámico y el pálido. Las fibras nigroestriatales se originan en la SNc, mientras que las fibras estriatonígricas terminan en la SNr. Las proyecciones pálido-subtalámicas se conectan con el Gpe.

Múltiples aminoácidos, aminas y péptidos neurotransmisores, existen dentro del complejo aferente, eferente y conexiones intrínsecas de los ganglios basales. El sistema mejor conocido es la vía nigroestriatal dopaminérgica. Las fibras estriatopalidales, estriatonígricas, pálidotalámicas, pálidosubtalámicas y nigrotalámicas, probablemente usen el neurotransmisor inhibitorio GABA (ácido gamma aminobutírico). Las fibras corticoestriatales, corticosubtalámicas y tálamocorticales, probablemente glutamato. Las fibras tálamoestriadas, probablemente empleen acetilcolina.

Un descubrimiento fundamental ha sido la deficiencia de dopamina asociada con un aumento de la actividad GABA en los ganglios basales, Gpi y SNr. La acción incrementada de estas dos últimas estructuras, es debida a dos mecanismos: uno directo, que es una disminución de la inhibición de las conexiones gabaérgicas del estriado y, una excitación a través de una vía indirecta, que contiene dos conexiones inhibitorias, la primera del estríado al Gpe y la segunda del Gpe al núcleo subtalámico.

En el estríado, las neuronas gabaérgicas se proyectan directamente al segmento interno del globus pallidus y a la pars reticulata de la sustancia negra, que contiene receptores de dopamina D1, mientras que los receptores de dopamina D2 predominan en las neuronas que se proyectan al Gpe. La dopamina, tiene diferentes efectos en estos receptores. Es decir, los receptores D1 son excitatorios (vía estriatopalidal directa) y es inhibitoria en los receptores D2 (vía estriatopalidal indirecta). La deficiencia de dopamina causa sobreactividad del la vía indirecta, resultando un exceso de glutamato al Gpi y SNr y una actividad reducida del GABA disminuyendo la actividad sobre el GPI y SNr. Debido a que estas estructuras usan GABA, el incremento de esta sustancia lleva a una excesiva inhibición sobre el tálamo y núcleos del tronco que suprimen la actividad cortical a nivel de las áreas corticales motoras, resultando en acinesia, rigidez y temblor, mientras que las proyecciones descendentes inhibitorias al tronco cerebral contribuyen a las alteraciones en la marcha y postura.[1]

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La causa de la enfermedad de Parkinson es desconocida. Los conocimientos acerca de su origen se han expandido dramáticamente como resultado del descubrimiento de la sustancia MPTP (1 metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), la cual produce parkinsonismo,[2] lo cual ha servido para formular nuevas hipótesis acerca de la etiología, patogenia, prevención y tratamiento.[3] En la enfermedad de Parkinson (EP), como resultado de la depleción de dopamina, hay una relativa sobreactividad del la vía indirecta **(Figura 1).** La disminución de la inhibición de la vía directa causa desinhibición de los núcleos Gpi y SNr. Esto trae como consecuencia inhibición del tálamo y de la corteza motora. Como resultado de la denervación nigroestriatal el RNA mensajero codifica la decarboxilasa del acido glutámico, incrementado en el Gpi de los monos sometidos a MTPT cuyo efecto es revertido por L-dopa.[4]

El cerebro tiene capacidad para compensar la depleción presináptica de dopamina incrementando la síntesis de DA en las neuronas sobrevivientes,[5] e incrementando las aferencias de las dendritas de las neuronas dopaminérgicas.[6] *In vivo*, los estudios realizados usando la tomografía por emisión de positrones (PET) evidencia que se necesita un 80% de depleción de DA para desarrollar la enfermedad.

Genética

Los mecanismos genéticos no están bien elucidados; una fuerte evidencia supone el rol genético en la patogénesis de la EP.[7] Cerca del 20-25% de los pacientes tuvieron aunque sea un familiar de primer grado con EP y, los parientes de primer grado son 2,3 veces más proclives a desarrollar EP que los controles.[8] La aparición de parkinsonismo en sujetos genéticamente relacionados, separados geográficamente, hace suponer en evidencias ambientales para el desarrollo de EP.[9]

La evidencia más convincente de la contribución genética a la patogénesis de la EP ha sido probada por un reporte de casos, de autopsias confirmadas de EP, en una familia de origen italiano en donde identificaron un marcador genético en el cromosoma 4q21-q23 ligado al fenotipo de la EP.[10] Esta región contiene genes candidatos que incluyen a la alfasinucleína. Polymeropoulos y col.,[11] confirmaron una mutación en el par base de un gen alfa sinucleína, lo cual causaría agregación y formación de depósitos que dañan a la célula. Los cuerpos de Lewy **(Figura 2),** muestran una alta inmunoreactividad para la alfasinucleína sugiriendo que la proteína es un componente prevalente del material proteináceo que constituye estos cuerpos de inclusión.[12] Aunque esta mutación raramente lleva a EP y no está presente en la mayoría de los pacientes con EP esporádico o familiar, este hallazgo representa un factor importante en la búsqueda de los mecanismos genéticos de la EP.

Toxinas

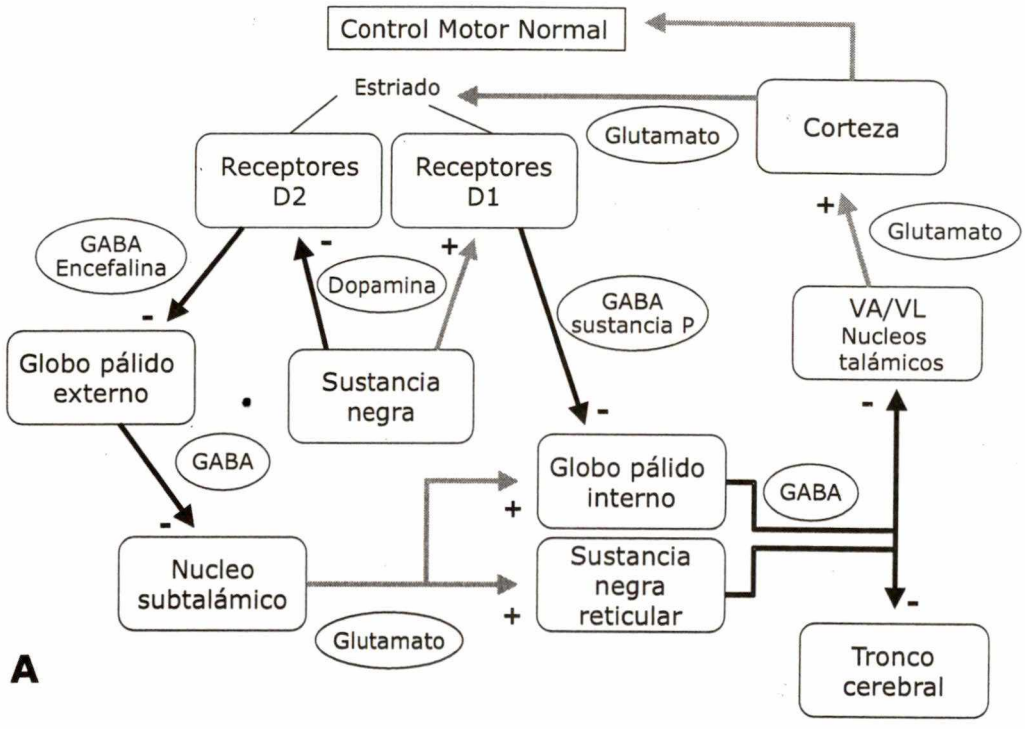
Mucho, acerca de lo que conocemos, se deriva de los estudios con el MPTP.[13,14] El MPTP no es la toxina *persé* sino es una protoxina. La molécula lipofilica cruza la barrera hematoencefálica y se convierte rápidamente por la enzima MAO-B en MPP+ en el terminal dopaminérgico, donde se concentra en la matriz mitocondrial causando inhibición de la NADH CoQ1 reductasa (complejo I) y depleción de ATP, resultando en muerte neuronal.[15] Las hipótesis ambientales plantean que neurotoxinas similares al MPTP estarían presentes en el ambiente que contribuirían al desarrollo de EP.

Infecciones

Una exposición pandémica de un virus, causante de la encefalitis letárgica de von Ecónomo, ha sido sospecha de causa de EP.[16,17] Ningún virus ha sido documentado como causa de parkinsonismo postencefalítico, pero los títulos de anticuerpos de coronavirus en el líquido cefalorraquídeo han sido encontrado en algunos pacientes con EP.[18] Cabe recalcar, que esta clase de virus tiene afinidad por los ganglios basales. Otras causas infecciosas incluyen el virus del HIV e infecciones asociadas.[19] Nocardia asteroides, una bacteria gram positiva, ha sido relacionada con la aparición de signos parkinsonianos y de inclusiones de cuerpos de Lewy en ratones.[20] Los priones también pueden causar manifestaciones parkinsonianas.[21]

Trauma

Los traumas craneanos han sido implicados como causa de parkinsonismo, pero estudios prospectivos fracasan en probar pruebas definitivas para esta asociación.[22,23,24]



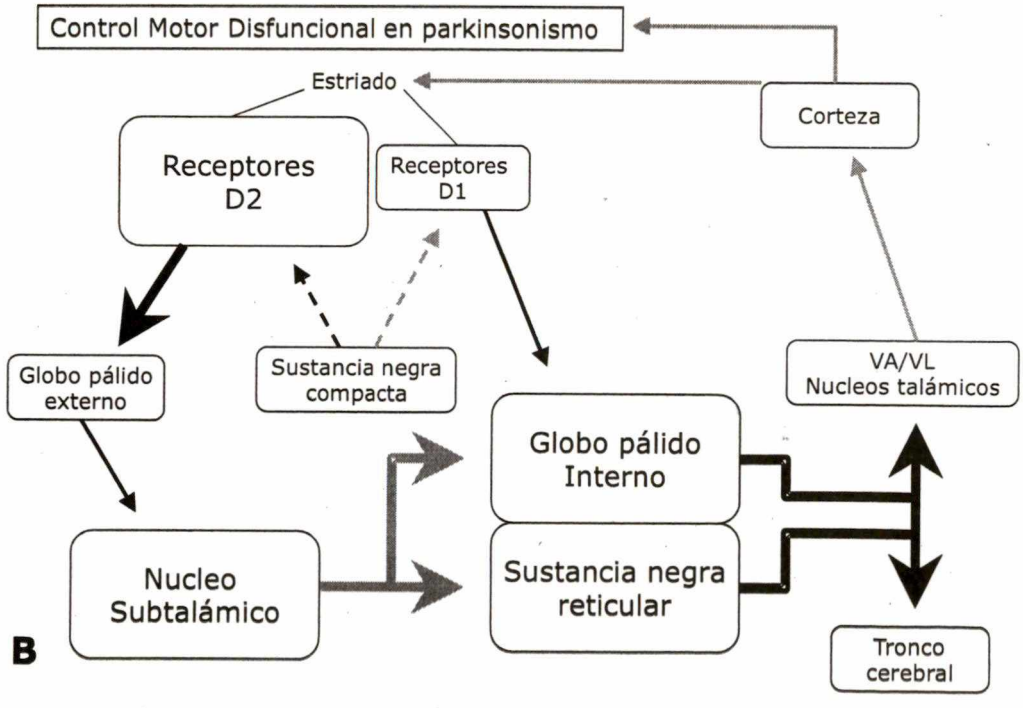


Fig. 1. Modelo funcional propuesto de los ganglios basales en personas con control motor normal (A) y pacientes con Parkinsonismo (B).

Traumas repetidos, como en los boxeadores, pueden provocar un síndrome parkinsoniano indistinguible de la EP.

Estrés

Algunos estudios experimentales clínicos sugieren que el estrés jugaría un rol etiológico en la EP.[25]

Envejecimiento

La prevalencia de la EP, dependiendo de la edad, ha sido estimado en 0,35 en personas de más de 40 años, 1% en personas de más de 60 y 2% en personas con más de 80 años.[26] Los estudios con gemelos han fracasado en demostrar la concordancia para el inicio de la EP.

Basado en los estudios postmortem de cerebros normales, la disminución anual de dopamina es de un 13% después de los 45 años.[27] Dado que el inicio de la EP es alrededor de los 60 años y hay una depleción del 80% de DA otras causas, aparte del envejecimiento, deben de ser consideradas. Basados en el estudio de 36 casos control, de 30 cerebros con EP, Fearnley y Lees,[28] sugirieron que la fase presintomática puede ser de 5 años, es decir, el tiempo que demora la pérdida neuronal en dar sintomatología. Con la edad avanzada, hay un 4,7% por década de pérdida de neuronas en la SNc, mientras que en la EP hay una pérdida de un 45% en la primera década.

PATOGÉNESIS DE LA MUERTE CELULAR

El mecanismo no ha sido determinado; sin embargo, el incremento del estrés oxidativo y la alteración de la función mitocondrial, excitotoxicidad, citotoxicidad por calcio, óxido nítrico, mecanismos inmunológicos y una falta de factores tróficos, han ganado soporte como los mediadores de la muerte celular en la EP. La siguiente cascada de eventos intracelulares ha sido postulado como mecanismo de neurodegeneración:

- Incremento del calcio citosólico y de radicales oxidativos, con alteración de los complejos mitocondriales
- Disminución del potencial de membrana mitocondrial
- Apertura de los poros
- Liberación de los factores que inician la apoptosis
- Apoptosis[29]

Estudios recientes, han resaltado la importancia de las proteínas que se unen al calcio, como la calbindin-D28K, que es una proteína ligadora de calcio, vitamina D-dependiente, distribuída ampliamente en todo el SNC. Activa la bomba Ca^{2+}/Mg^{2+} ATPasa y actúa como un buffer intraneuronal. Iacopino y Christkos,[30] demostraron que esta proteína está marcadamente disminuída en los cerebros de los pacientes con EP, en el estriado de los que padecen la enfermedad de Hungtinton y, en los núcleos basales de los que tienen la enfermedad de Alzheimer. Esto demuestra que la disminución de dicha proteína lleva a una alteración de la homeostasis intracelular iniciando los efectos citotóxicos mediados por el calcio. Esto supone el efecto protector de esta proteína en contra de la neurotoxicidad en los animales de experimentación.[31] Asimismo, las células que contienen superóxido manganeso dismutasa tienen un factor protector en las enfermedades neurodegenrativas.

El estudio de la degradación de la DA ha demostrado, no sólo participación de la enzima MAO, sino también autooxidación a neuromelanina. Esta vía metabólica genera radicales libres como péroxido de hidrógeno, anión superóxido y hidroxiradicales.[32] Los radicales libres, a través de la interacción con los lípidos de las membranas, causan peroxidación lipídica causando disrupción de la membrana y muerte celular.

Fig. 2. Cuerpo de Lewy en el citoplasma de una neurona dopaminérgica pigmentada de la sustancia negra

La hipótesis del estrés oxidativo ha recibido mucho soporte en recientes investigaciones.[33,34,37] El aumento de los niveles de hierro en la SNc es un factor importante en el estrés oxidativo. Asimismo existe una disminución de glutation reducido.

El rol de la mitocondria en la patogénesis de la EP, ha sido sugerida por las observaciones que el MPTP inhibe el complejo I mitocondrial, por lo que la actividad de este complejo I disminuye en 32-38% en el SNC de los cerebros con EP.[38]

Los estudios demuestran que el MPP+, el producto oxidativo del MPTP, inhibe la actividad de NADH-coenzima Q reductasa, causando alteración mitocondrial y trayendo, como consecuencia, depolarización lenta de la membrana celular.

La degradación de DA, así como la aplicación de L-DOPA, aumentaría los niveles tóxicos. Esto se demuestra en un estudio en el cual se evidenció la toxicidad de la L-DOPA en una línea celular de neuroblastoma;[39] sin embargo, esto no es suficiente evidencia que la L-DOPA sea tóxica *in vivo*.

Mecanismos inmunológicos han sido implicados. Los siguientes son ejemplos de anormalidades en la función inmune periférica: linfopenia, disminución de los niveles de IgM e IgE, respuesta subnormal a la fitohemaglutinina, incremento de linfocitos T helper, disminución de $CD4_{5RA+}$. Asimismo, puede considerarse, la presencia de HLA-DR que activa la microglía en los ganglios basales. Las siguientes IL están aumentadas: IL-1b, IL-6, factor de crecimiento epidermal, factor de crecimiento de fibroblastos, TNF alfa y factor de crecimiento transformante ab1.

Excitotoxinas

La activación persistente del receptor NMDA (N-metil-Daspartato) incrementa los niveles intracelulares de Ca, llevando consigo a la liberación de proteasas, endonucleasas, fosfolipasas y óxido nítrico sintetasa, con la generación de radicales libres y óxido nítrico.

Factores Neurotróficos

Tienen un importante rol en la supervivencia neuronal y en la diferenciación, durante el desarrollo y después de la injuria. Niveles inadecuados de factores neurotróficos llevan a la apoptosis. El factor neurotrófico glial y factor neurotrófico cerebral tienen potentes efectos regenerativos en las neuronas dopaminérgicas.[40]

Factores inmunes

Esta hipótesis se basa en el hallazgo del HLA-DR positivo a microglia, así como el incremento de las IL-1 y FNT alfa en la pars compacta de la sustancia negra.[41]

Los conceptos actuales de la patogénesis en la enfermedad de Parkinson se centran en la formación de radicales libres, como consecuencia del estrés oxidativo, que conllevan a un daño en la pars compacta de la sustancia negra. Estos incluyen alteraciones en la concentración de hierro, alteración de la función mitocondrial y de los sistemas antioxidantes protectores, como la superóxido dismutasa (SOD), disminución del glutation reducido (GSH) y la evidencia del daño a lípidos, proteínas y DNA. El hierro induce estrés oxidativo. La disminución de GSH, se asocia con la enfermedad de cuerpos de Lewy y puede representar el primer marcador bioquímico de la pérdida celular de la sustancia negra. La naturaleza de los radicales libres, para la muerte celular, es desconocida pero hay evidencia del compromiso de los radicales hidroxilo, peroxinitrito y óxido nítrico. Asimismo, la enzima monoaminooxidasa B (MAO-B) es esencial en la activación del 1-metil-4 fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina en 1-metil-4-fenilperidium, que es componente de la conversión enzimática de dopamina a peróxido de hidrógeno y para la activación de otras toxinas como isoquinolinas y beta-carbolinas. Así, la inhibición con IMAO-B, como la selegilina, incrementaría la actividad del factor neurotrófico y el incremento de moléculas como el glutation, SOD, catalasa y BCL-2, proteínas que protegen contra del estrés oxidativo y la apoptosis.

La degeneración de la pigmentación de las células dopaminérgicas, en la zona compacta de la sustancia negra, y la aparición de los cuerpos de Lewy caracterizan la patología primaria asociado con el inicio de disfunción motora en la EP.[42] Aunque no se ha identificado un defecto genético único, debe de ser considerado en base a un patrón autosómico dominante en un 5-10% de los casos de EP.[43]

La hipótesis del estrés oxidativo se origina de 2 fuentes. El descubrimiento de la sustancia 1-metil-4 fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MTPT) es selectivamente tóxica a las neuronas dopamínergicas nigroestriatales. Es conocido que su metabolito (MPP+) altera la función mitocondrial y genera el estrés oxidativo.[44]

MTPT puede inhibir la formación de adenosina trifosfato (ATP) a través de la alteración mitocondrial. Existen moléculas naturales como las isoquinolinas y beta carbolinas que aumentarían la neurotoxicidad del MTPT. Algunas se encuentran en la comida, otras se generan en el cerebro.[45] Estas sustancias tienen acciones similares al MTPT demostradas en primates y roedores.[46]

La autooxidación de dopamina lleva a la producción de semiquinonas, tóxicos que generan radicales libres.[47] La cascada de semiquinonas lleva a la polimerización y la formación de neuromelanina, aunque no hay evidencia que contribuya a la formación de melanina o la oxidación de dopamina ocurra en individuos que desarrollan EP. El recambio

de dopamina en los estadios tempranos de la EP pueden generar peróxido de hidrógeno, que normalmente es inactivado por GSH en una reacción catalizada por glutation peroxidasa, pero si el sistema GSH es deficiente el peróxido de hidrógeno, a través de una reacción mediada por hierro, forma iones hidroxilos iniciando peroxidación lipídica y muerte celular.[48]

Evidencia del estrés oxidativo en la EP

Los niveles de hierro están elevados en la sustancia negra en los pacientes con EP y esto puede mediar la formación de radicales de oxígeno. Se ha demostrado que la infusión de hierro en el SNc lleva a una reducción de neuronas nigroestriatales. Sin embargo, no se han visto alteraciones en los niveles de hierro en la enfermedad de los cuerpos de Lewy. Estudios recientes demuestran que el hierro se acumula en la SNc en las lesiones remotas del tracto nigroestriatal. Asimismo, el incremento de los niveles de este elemento no es específico de la EP, pues puede ocurrir en cualquier desorden degenerativo de los ganglios basales y en otras enfermedades neurodegenerativas, incluyendo Alzheimer y esclerosis múltiple.[47]

Otra alteración se observa en la función mitocondrial, caracterizada por el mal funcionamiento del complejo I en el SNc, específico en la SNc de la EP. Es exactamente el mismo defecto mitocondrial observado con la toxicidad por MPTP, lo cual significaría una alteración en el sistema del metabolismo del piruvato.

Los estudios revelan que hay una elevación de Mn dependiente en EP, que se encuentra en las mitocondrias.

Rol de la depleción del glutation en la patogénesis de la EP

Los posibles roles dados a la GSH son:

1) Inicia la cascada, llevando a un estrés oxidativo y destrucción de las vías nigroestriatales.
2) Susceptibilidad a tóxicos

El óxido nítrico lleva a neurodegeneración. El óxido nítrico puede desplazar hierro de su sitio de unión con ferritina y estimular la peroxidación lipídica. También contribuye a la toxicidad por MPTP.

Los estudios postmorterm e investigaciones experimentales contienen implicancias sobre la MAO-B, por lo siguiente:

- Contribuye al metabolismo de la dopamina
- La selegilina puede proteger en contra de los radicales libres formados por la degradación de levodopa
- La activación de MPTP en MPP+ es mediada por MAO-B
- La aparición de isoquinolinas gracias a la oxidación de MAO-B
- Las evidencias recientes sugieren que la selegilina no detienen el progreso ni los beneficios a largo plazo. Se esperan más estudios para determinar, definitivamente, si selegilina es un neuroprotector.

REFERENCIAS

1. Lang Ae, Lozano AM, Parkinson's disease. N,England of Med, 1998;339: 1130-1141.

2. Langston JW, Ballard PA, Tetrud JW et al: Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine analogue synthesis. Science 1983; 219:979-980.

3. Baik J-H, Picetti R, Salardi A et al: Parkinsonian-like locomotor impairment in mice lacking dopamine D2 receptors. Nature 1995;377:424-428

4. Herrero M-T, Levy R, Ruberg M et al: Consequence of nigrostriatal denervation and L-dopa therapy on the expression of glutamic acid decarboxylase messenger RNA in the pallidum. Neurology 1996;1996;47:219-224.

5. Calne DB, Zigmond MJ: Compensatory mechanisms in degenerative neurologic diseases: Insights from parkinsonism. Arch Neurol 1991;48:361-363.

6. Anglade P, Tsuji S, Javoy-Agid F et al: Plasticity of nerve afferents to the nigrostriatal neurons in Parkinson's disease. Ann Neurol 1995;37:265-272.

7. Wood N: Genes and parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:305-309.

8. Marder K, Tang M-X, Mejia H et al: Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study. Neurology 1996;47: 155-160.

9. Jankovic J, Reches A: Parkinson's disease in monozygotic twins. Ann Neurol 1986;19:405-408.

10. Polymeropoulos MH, Higgins JJ, Golbe LI et al: Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. Science 1996;274:1197-1199.

11. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E et al: Mutation in the a-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science 1997;276: 2045-2047.

12. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY et al: Alpha-synuclein in Lewy bodies. Nature 1997; 338:839-840.

13. Bloem BR, Irwin I, Buruma OJS et al: The MPTP model: Versatile contributions to the treatment of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Sci 1990;97:273-293.

14. Jenner P, Schapira AHV, Marsden CD: New insights into the cause of Parkinson's disease. Neurology 1992;42:2241-2250.

15. Scotcher KP, Irwin I, Delaney LE et al: Effects of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and 1-methyl-4-phenylpyridinium ion on ATP levels of mouse and brain synaptosomes. J Neurochem 1990;54:1295-1301.

16. Krusz JC, Koller WC, Ziegler DK: Historical review: Abnormal movements associated with epidemic encephalitis lethargica. Mov Disord 1987;2:137-141.

17. Calne DB, Lees AJ: Late progression of post-encephalitic Parkinson's syndrome. Can J Neurol Sci 1988;15:135-138.

18. Fazzini E, Fleming J, Fahn S: Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. Mov Disord 1992;7:153-158.

19. Nath A, Jankovic J, Pettigrew C: Movement disorders and AIDS. Neurology 1987;37-41.

20. Kohbata S, Beaman BL: L-Dopa-responsive movement disorder caused by nocardia asteroides localized in the brains of mice. Infection Immunity 1991;59:181-191.

21. Prusiner SB, Hsiao KK: Human prion diseases. Ann Neurol 1994;35:385-395.

22. Stern M, Dulaney E, Gruber SB et al: The epdemiology of Parkinson's disease: A case-control study of young-onset and old-onset patients. Arch Neurol 1991;48:903-907.

23. Factor SA, Weiner WJ: Prior history of head trauma in Parkinson's disease. Mov Disord 1991; 6:225-229.

24. Jankovic J: Posttraumatic movement disorders: Central and peripheral mechanisms. Neurology 1994;44:2008-2014.

25. Snyder AM, Stricker EM, Zigmond MJ: Stress-induced neurological impairments in an animal model of parkinsonism. Ann Neurol 1985;18: 544-551.

26. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY et al: Alpha-synuclein in Lewy bodies. Nature 1997; 338:839-840.

27. Riederer P, Wuketich S: Time course of nigrostriatal degeneration in Parkinson's disease. J Biol Med 1979;247:3170-3175

28. Fearnley JM, Lees AJ: Aging and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. Brain 1991;114:2283-2301.

29. Kosel Kösel S, Egenperger R, Eitzen U et al: On the question of apoptosis in the parkinsonian substantia nigra. Acta Neuropathol 1997;93:105-108.

30. Iacopino AM, Christakos S: Specific reduction of calcium-binding protein (28-kilodalton calbindin-D) gene expression in aging and neurodegenerative diseases. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87:4078-4082.

31. Iacopino A, Christakos S, German D et al: Calbindin-D28K-containing neurons in animal models of neurodegeneration: possible protection from excitotoxicity. Mol Brain Res 1992;13: 251-261.

32. Hirsch EC, Graybiel AM, Agid Y: Selective vulnerability of pigmented dopaminergic neurons in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 1989; 126:19-22.

33. Jenner P, Schapira AHV, Marsden CD: New insights into the cause of Parkinson's disease. Neurology 1992;42:2241-2250.

34. Fahn S, Cohen G: The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: Evidence supporting it. Ann Neurol 1992;32:804-812.

35. Olanow CW, Cohen G, Perl DP et al: Role of iron and oxidant stress in the normal and parkinsonian brain. Ann Neurol 1992;32:S2-S145.

36. Halliwell BN: Free radicals, antioxidants, and human disease: Curiosity, cause, or consequence? Lancet 1994;344:721-724.

37. Jenner P: Oxidative damage in neurodegenerative disease. Lancet 1994;344:796-798.

38. Mann VM, Copper JM, Daniel SE et al: Complex I, iron, and ferritin in Parkinson's disease substantia nigra. Ann Neurol 1994;36:876-881.

39. Mena MA, Pardo B, Casarejos MJ et al: Neurotoxicity of levodopa on catecholamine-rich neurons. Mov Disord 1992;7:23-31.

40. Lang AE, Lozano AM, Parkinson's disease. The New England Journal of Medicine 1998;339:1044-1053.

41. Trojanowski J,Lee AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51: 745-52.

42. Forno S. Pathology of Parkinson's disease. In: Marsden CD, Fahn S, eds. Movement disorders, neurology 2. London: Butterworth Scientific, 1981:21-40.

43. Forno S. Pathology of Parkinson's disease. In: Marsden CD, Fahn S, eds. Movement disorders, neurology 2. London: Butterworth Scientific, 1981:21-40.

44. Forno S. Pathology of Parkinson's disease. In: Marsden CD, Fahn S, eds. Movement disorders, neurology 2. London: Butterworth Scientific, 1981:21-40.

45. Yoshida M, Niwa T, Nagatsu T. Parkinsonism in monkeys produced by chronic administration of an endogenous substance of the brain, tetrahydroisoquinoline: the behavioral and biochemical changes. Neurosci Lett 1990;119:109-113.

46. McNaught KStP, Thull U, Carrupt P-A, et al. Inhibition of complex I by isoquinoline derivatives structurally related to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). Biochem Pharmacol 1995;50:1903-1911.

47. Halliwell B, Gutteridge J. Oxygen radicals and the nervous system. Trends Neurosci 1985;8:22-29.

48. Spina MB, Cohen G. Dopamine turnover and glutathione oxidation: implications for Parkinson's disease. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 88:1398-1400.

4

MECANISMOS DE MUERTE NEURONAL E IMPLICANCIAS TERAPÉUTICAS EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Armin Delgado Salinas *

INTRODUCCION

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), descrita por primera vez por Aran en 1850, es también conocida como enfermedad de Charcot en Francia (en 1873, Charcot enfatizó el compromiso de las vías corticoespinales), enfermedad de Lou Gehrig o de Stephen Hawking en los Estados Unidos o, en forma genérica, como Enfermedad de la Neurona Motora (EMN), debido a que daña en forma progresiva a las neuronas localizadas en la corteza motora, tronco cerebral, vía piramidal y asta anterior de la médula espinal.[1,2]

La enfermedad de la motoneurona es conocida, actualmente, como una de las enfermedades neurodegenerativas más trágicas en el campo de la medicina, no sólo por representar a una patología ciertamente misteriosa y pobremente documentada, sino porque no existe ningún tipo de tratamiento totalmente efectivo probado contra ella; aunque, la existencia de ciertos factores de crecimiento neuronal[3] y de agentes bloqueantes del glutamato muestran un futuro de esperanza.[4]

La tasa de incidencia se estima en 1-3 casos por 100,000 habitantes y la prevalencia en 4-10 por 100,000; ambos sexos son afectados, pero los varones en un rango mayor de 1.5 a 1.0 y su presentación puede ser tan temprana como la segunda década de la vida; sin embargo, es más frecuente al final de la 5ta y comienzos de la 6ta década, sugiriendo que su aparición se incrementa con la edad. El tiempo promedio estimado de supervivencia es de tres años desde el diagnóstico, con variabilidad considerable en cada paciente. La mayoría de casos son esporádicos, pero aproximadamente un 10% son familiares.[5,6]

Las hipótesis sobre su etiopatogenia involucra factores genéticos y ambientales, intoxicación por metales pesados, mecanismos autoinmunes, excitotoxicidad, infecciones virales, defectos en enzimas reparadoras del DNA, cambios en el metabolismo del calcio, anormalidades del citoesqueleto y fenómenos oxidativos celulares. Sin embargo, ninguna de estas teorías solas o en conjunto han demostrado de manera concreta ser responsables de los mecanismos de muerte neuronal.

Es muy posible que la esclerosis lateral amiotrófica sea un síndrome causado por varios factores independientes o una enfermedad multifactorial en la cual una combinación de diferentes factores llevan a la neurodegeneración de las células motoras.

* **Médico Residente, Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles montes", Lima, Perú.**

I. GENÉTICA DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

La etiología de la esclerosis lateral amiotrófica todavía no está definida, pero la mayoría de avances provienen del estudio de la forma familiar (FALS), que representa del 5 a 10 % del total de casos reportados teniendo en cuenta que la tasa de prevalencia, ya referida, es de aproximadamente 5 por 100,000 habitantes. Está versión familiar es prácticamente indistinguible de la forma esporádica, con un promedio de edad de inicio de los síntomas a partir de los 50 años y una rápida progresión fatal de la enfermedad hacia el tercer año de evolución.

Mayormente, el patrón de herencia es autosómico dominante (estando un 20% de casos, relacionados al cromosoma 21q21), aunque se han reportado escasos cuadros familiares con formas autosómicas recesivas que comprometen al cromosoma 2q33-35.[8] Incluso se ha descrito una familia extensa (49 miembros) con hallazgos patológicos de degeneración corticoespinal, en raíces nerviosas y nervios periféricos, inflamación axonal difusa acompañado de compromiso de columna posterior y relacionados con defectos en el cromosoma 9q34.[9]

Los primeros estudios genéticos se centraron sobre la producción de una enzima, la superóxido dismutasa citoplasmática (SOD1), ampliamente expresada en las células nerviosas de los mamíferos; pues, representan casi el 1% de todas las proteínas cerebrales. Esta, es una proteína localizada en el citoplasma de las células y está presente en todos los tejidos del organismo, aunque de forma variable. Normalmente, las neuronas motoras tienen un alto contenido de esta proteína comparado con otras células del sistema nervioso. La localización inmunohistoquímica en las neuronas motoras revela su presencia en el cuerpo celular y proyección axonal con extensión a la unión neuromuscular. Ello, asegura la destrucción de los radicales libres provenientes del oxígeno (los superóxidos) convirtiéndolos en oxígeno y en agua oxigenada.[10]

Los investigadores se interesaron en observar los cambios de este gen debido a que diferentes mutaciones han sido implicadas en otros grupos familiares, llevando al incremento en la formación de radicales hidroxilo y residuos de nitrotirosina altamente dañinos o a una anormal liberación de cobre o zinc del citosol con resultados neurotóxicos; pero los avances han sido, hasta cierto punto, frustrantes al observar que este gen no se trasmite en forma sistemática con la enfermedad;[11] es más, no esta bien establecido si la pérdida de la función o una modalidad tóxica de la enzima mutada, o ambas, son responsables de la lesión neuronal, aunque más apunta a la segunda hipótesis.[12] En general, se han descrito más de 60 mutaciones distintas en pedigríes con enfermedad de neurona motora familiar prevaleciendo el hallazgo del gen en el cromosoma 21 que codifica a la Cu/Zn SOD1.[13] Las alteraciones genéticas del 80% restante de casos familiares aún permanece oscura, aunque se han reportado alteraciones en el gen de proteínas pesadas para la fabricación de neurofilamentos (componente importante del citoesqueleto de la neurona), en la subunidad 1 del citocromo C (parte de la cadena respiratoria mitocondrial), y en una endonucleasa, enzima importante en la reparación del daño oxidativo al DNA.[14]

ELA familiar y mutaciones SOD1

El más conocido, representando del 15 al 20% de familias con transmisión autosómica dominante e implicando al cromosoma 21, consistente de 5 exones. Todas las mutaciones SOD1 se comportan como dominantes, excepto la mutación D90A, la cual puede ser tanto dominante como recesiva. Sin embargo, se han encontrado pacientes sin familiares afectados, con mutaciones en el gen SOD1. Los mecanismos moleculares por los cuales estas mutaciones causan muerte selectiva de la neurona motora son entendidos, actualmente, en forma incompleta, aunque podrían corresponder a una nueva función no esperada de la enzima mutada.

ELA familiar no asociado a mutaciones SOD1

Se debe puntualizar que 4 de 5 familias con ELA autosómico dominante, no cursan con mutaciones SOD1; el defecto genético en estas familias permanece desconocido. Ya se mencionó que la forma autosómica dominante juvenil ha sido relacionada con el cromosoma 9q34 y que las formas juveniles autosómicas recesivas son genéticamente y clínicamente heterogéneas. De este último, tres tipos han sido descritos principalmente en pedigríes Tunisianos. El tipo 1, relacionado al cromosoma 15q15-q22 y, el tipo 3 al cromosoma 2q33-q35. Un locus para la forma dominante ha sido identificado en el cromosoma Xp11-q12 y también otro en el cromosoma 17q21-22 responsable del complejo demencia-parkinsonismo-amiotrofia.

ELA esporádico y genes

Mutaciones en el gen SOD1 también han sido halladas aparentemente en pacientes con ELA esporádico. Mutaciones en el gen que codifica las subunidades pesadas de los neurofilamentos han sido encontradas en pocos pacientes con la forma esporádica, aunque esto no es algo inesperado en las neuronas motoras. También existen pacientes con mutaciones en el gen de la subunidad oxidasa del citocromo C en forma aislada e incluso en pacientes con mutaciones del gen que codifica el factor inhibitorio de leucemia. Se esperan estudios confirmatorios a llevarse a cabo en poblaciones grandes.[15]

II. EXCITOTOXICIDAD

Existe suficiente evidencia para pensar que la toxicidad mediada por glutamato pueda contribuir de manera significativa en la patogénesis de la degeneración de la neurona motora en la esclerosis lateral amiotrófica. A pesar de ello, se sabe que es uno de los muchos mecanismos patogénicos que contribuyen en la génesis del ELA esporádico. El glutamato conocido muchos años atrás por sus altas concentraciones en todo el cerebro, proveniente de la glutamina, es un neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central que actúa uniéndose a un receptor ionotrópico (NMDA y no-NMDA) o a un receptor glutaminérgico metabotrópico. La activación de los receptores ionotrópicos lleva al ingreso de sodio dentro de la célula y, en algunos casos, de los iones calcio resultando en un proceso de excitación neural.[16] Numerosos estudios han demostrado que la pérdida de proteínas transportadoras de glutamato pueden llevar a la acumulación de glutamato extracelular con la consiguiente necrosis neuronal; es más, se ha encontrado un incremento de los niveles de glutamato en el líquido cefalorraquídeo en aproximadamente 30% de pacientes diagnosticados con esclerosis lateral amiotrófica.[17]

En la actualidad han sido identificados cuatro tipos diferentes de proteínas transportadoras de glutamato (EAAT1, EAAT2, EAAT3 y EAAT4), nomenclatura de aminoácido transportador excitatorio, las cuales se encuentran ubicadas específicamente en astrocitos y células neuronales (**Figura 1**). Existe una pérdida selectiva de uno de estos transportadores, el EAAT2, en las regiones nerviosas afectadas de la corteza motora y de la médula espinal, pero ello no prueba que la pérdida de esta proteína altere el transporte de glutamato ni explica cómo todos estos mecanismos lleven a la degeneración de la motoneurona. El más reciente estudio de RNA muestra una explicación molecular del por qué se altera la proteína EAAT2, aparentemente por un defecto en el metabolismo del RNA en las regiones cerebrales afectadas.[18] Otros estudios experimentales in vitro e in vivo han demostrado que las neuronas motoras son altamente sensibles a la toxicidad del glutamato, generalmente por la activación de los receptores no-NMDA (sub-tipos AMPA/kainato) específicamente los receptores AMPA permeables al calcio.[19,20]

Los estudios *in vitro* han otorgado modelos por los cuales uno puede explorar varias terapias de neuroprotección y es aquí donde se encuentra plasmado el esfuerzo de los

laboratorios farmacéuticos con drogas como el Riluzol (aprobado en 1995 por la FDA), el Gabapentin y otras anti-excitotoxinas selectivas, aunque los efectos son modestos en humanos a pesar de haber sido exitosos en modelos de ratones transgénicos. Ambos compuestos antiglutámicos interfieren con la neurotrasmisión excitatoria, atenuando la excitación neuronal y mostrando potente actividad anticonvulsivante; la eficacia del Riluzol en humanos ha sido demostrada por dos grandes estudios clínicos, pero el Gabapentin no ha tenido la misma suerte ya que faltan datos confirmatorios.[21] Cabe también mencionar que la vitamina E, como antioxidante, ha sido capaz de retrasar el inicio del proceso degenerativo (y no la sobrevivencia); mientras que los agentes antiglutámicos son ineficaces en alterar el inicio de la enfermedad pero prolongan el tiempo de vida, entonces esto ha dado paso a la teoría de las cascadas de "iniciación y propagación" donde estos fármacos podrían actuar.[22]

III. MECANISMOS DE MUERTE CELULAR

Estamos de acuerdo que las células, en forma genérica, pueden morir por necrosis o apoptosis, incluso por pérdida de sustancias tróficas aportadas por células vecinas;[23] sin embargo, gracias a la investigación del desarrollo celular[24] hemos aprendido que el modo de muerte se define por características morfológicas. Así, se han descrito cuatro tipos distintos de muerte neuronal durante el desarrollo cerebral: apoptosis, necrosis, autofágico y citoplásmico. Durante el desarrollo, la mayoría de células que mueren caen en alguno de estos tipos pero, en algunos casos, corresponden a más de un tipo y más raramente a ninguno; este último, puede ser visto en situaciones patológicas durante la adultez, por ejemplo en

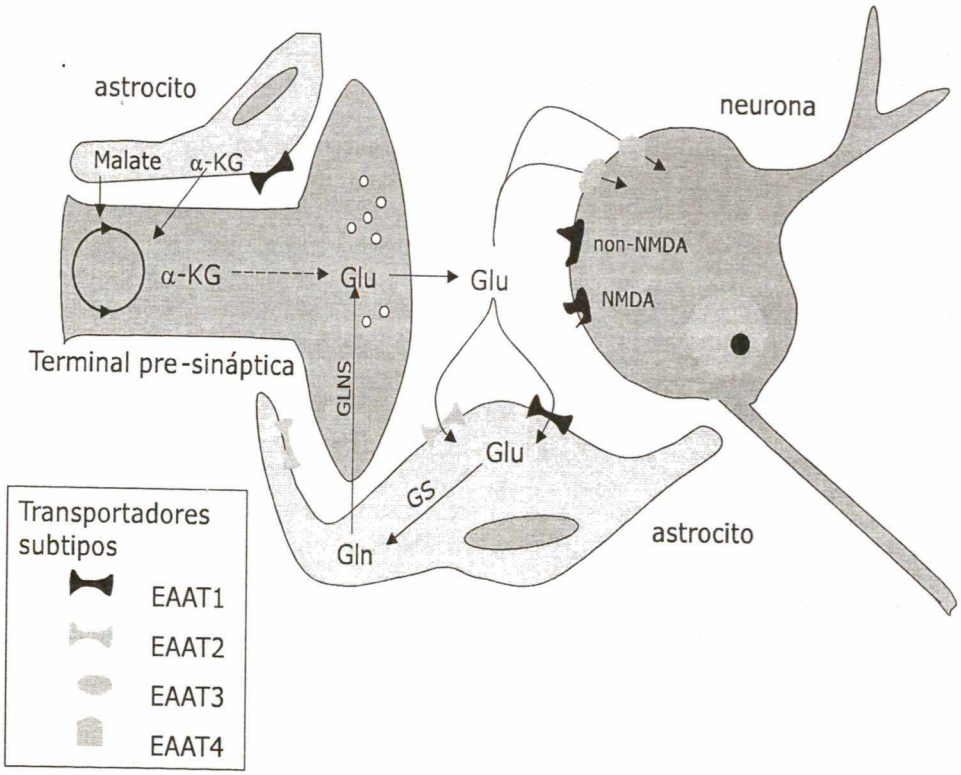


Fig. 1. Glutamato y acción sobre diferentes receptores neuronales y Gliales.

problemas degenerativos como la enfermedad de Parkinson o la propia Esclerosis Lateral Amiotrófica.[25]

Un factor importante que influye al tipo morfológico de muerte celular es el nivel de madurez del sistema nervioso; por ejemplo, cualquier daño frecuentemente causa apoptosis en células inmaduras del cerebro y necrosis en cerebros ya desarrollados. El hecho que la apoptosis dependa de programas genéticos ha ganado popularidad;[26] sin embargo, hay que recordar que es probable que todas las formas de apoptosis sean mecanismos de muerte celular programada y que al contrario, las muertes programadas se comporten como apoptosis. El análisis morfológico de la esclerosis lateral amiotrófica, caracterizada principalmente por esa pérdida dramática de neuronas motoras, resulta poco contributorio. El apoyo a los mecanismos de apoptosis se basa en la observación de fragmentación del DNA (característica bioquímica de la apoptosis) en muestras post-morten de médula espinal de pacientes con ELA, pero no corroborado con muestras control.

Por otro lado, se ha demostrado en forma inequívoca que, reduciendo la actividad SOD1 cercana al 50%, células monoaminérgicas y neuronas motoras de la médula espinal (cultivos) mueren por apoptosis. Contrariamente, un aumento en la expresión del SOD1 en neuronas cultivadas previene la muerte y atenúa la apoptosis. Desde que los estudios en ratones[27] y humanos, han implicado anormalidades de los neurofilamentos en algunos casos de ELA, se ha visto posible que tales proteínas estructurales puedan estar dañadas por algunos mecanismos que comprometen mutaciones en el SOD1 **(Figura 2)**. Un posible mecanismo para tal daño propuesto por Beckman et al, compromete la formación de nitrotirosina catalizada por enzimas mutantes. Otro posible mecanismo es a través de una vía anormal de unión a metales y un tercer mecanismo caracterizado por la mutación de la CuZnSOD que llevaría a la degeneración de la motoneurona.[28]

Asimismo, existe evidencia sustancial donde las alteraciones mitocondriales pueden jugar un rol importante en la patogénesis de la esclerosis lateral amiotrófica esporádica (SALS). Estudios de músculo esquelético (biopsias) en individuos con SALS mostraron alteraciones de la función mitocondrial con la consiguiente reducción en un 50% de la actividad específica del complejo I en comparación con sujetos sanos de control, además de encontrarse elevado el volumen mitocondrial y los niveles de calcio.

Como se mencionó anteriormente, el mayor descubrimiento en la investigación de esta enfermedad fue el hallazgo de las mutaciones de la superóxido dismutasa (SOD1) en los casos familiares con herencia autosómica dominante; la síntesis de proteínas que resultan de la mutación SOD1 G93A *in vitro* causan pérdida del potencial de membrana mitocondrial, así como elevación de las concentraciones de calcio citosólico. Estudios neuropatológicos en ratones transgénicos con mutaciones SOD1 han demostrado que la vacuolización de las mitocondrias es una característica patológica temprana que precede inmediatamente a una fase rápida de debilidad motora y pérdida de motoneuronas. Esta evidencia, entonces, implica una disfunción mitocondrial en ambos tipos de ELA: esporádico y familiar asociados con mutaciones SOD1.[29]

IV. ESTRÉS OXIDATIVO

Se define al estrés oxidativo como la exageración de la función celular inducida por especies oxigenadas reactivas, tales como los aniones superóxido, radicales hidroxilo, peróxido de hidrógeno y peroxinitrito. Los dos primeros pueden dar lugar a radicales hidroxilo (reacción de Fenton), mientras que los aniones superóxido generan peroxinitrito a través de una reacción con oxido nítrico. Estas especies pueden inducir daño letal a través de mecanismos de oxidación y peroxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Los tejidos tienen sistemas de defensa para este tipo de agresión interna; así, varios sistemas enzimáticos como superóxido dismutasa, catalasa y glutation peroxidasa convierten a estas

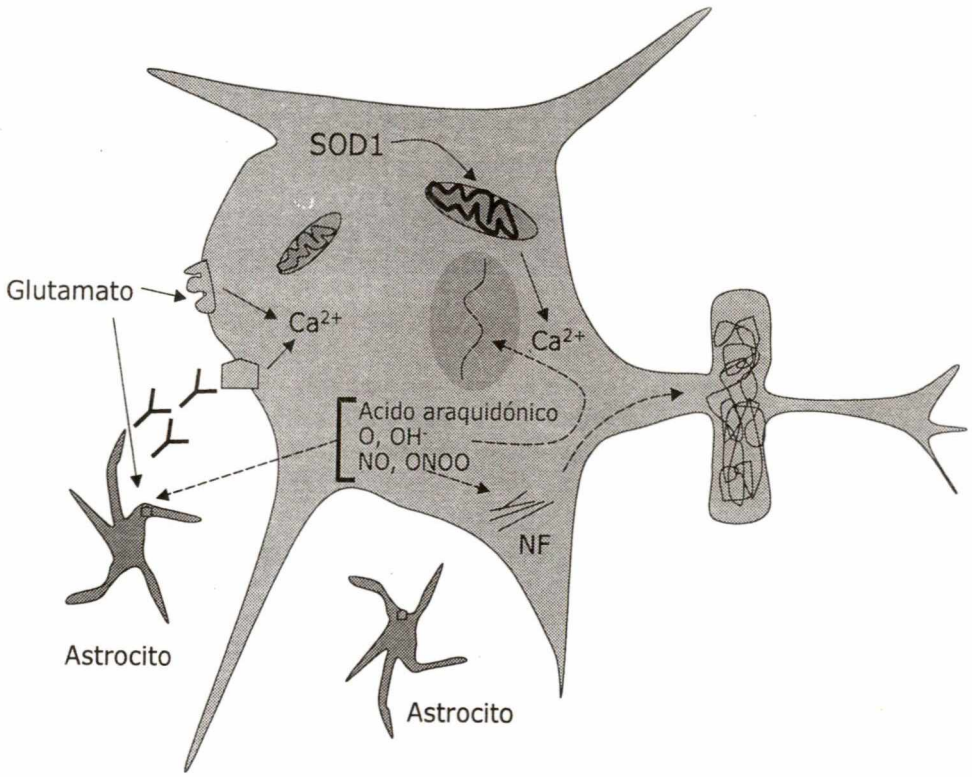


Fig. 2. Hipótesis sobre diferentes mecanismos que provocan mutaciones en SOD1.

sustancias en moléculas no nocivas. El incremento del estrés oxidativo juega un rol participativo en procesos isquémicos, eventos epilépticos y, para nuestro interés, en mecanismos de muerte neuronal especialmente en enfermedades degenerativas.

Nuevamente encontramos que el modelo SOD1 resulta útil, pues esta enzima actúa como un homodímero convirtiendo el anión superóxido en peróxido de hidrógeno y, luego, metabolizada por la glutation peroxidasa. Con respecto al rol citotóxico, se menciona a dos posibles protagonistas: el peróxido de hidrógeno y el peroxinitrito; ya que en estudios laboratoriales in vitro se reportó que la actividad peroxidasa de la enzima mutada se encontraba incrementada, lo que significaba a la vez un aumento de la conversión de peróxido de hidrógeno hacia aniones superóxido. Entonces, esto ha sugerido que la SOD1 mutada es una fuente de radicales libres que induce daño oxidativo en la célula, aunque esto no es un consenso general entre todos los investigadores. Cuando se ha buscado evidencia de daño oxidativo en casos esporádicos, la literatura reporta incremento de la tinción de nitrotirosina libre en neuronas motoras, así como de los niveles de péptidos carbonílicos en la corteza motora o médula espinal de pacientes sin antecedentes familiares.[30] Además, otro estudio encontró que fibroblastos de pacientes con ELA esporádico han demostrado ser más sensibles a daño oxidativo inducido por peróxido de hidrógeno en comparación a fibroblastos de pacientes con diagnóstico de ELA familiar.[31] La presencia de daño oxidativo en ambos tipos (esporádico y familiar), sugiere que los mecanismos de degeneración neuronal involucran al estrés oxidativo, independientemente de la etiología primaria o tal

vez pueda ser parte de una vía final común a través de la cual se produce la neurodegeneración de la motoneurona.

CONCLUSIONES

La evidencia actual indica que la muerte celular, en la esclerosis lateral amiotrófica, se comporta como una interrelación compleja y dinámica entre factores genéticos, mecanismos oxidativos, activación tóxica de receptores glutaminérgicos y daño selectivo a diferentes estructuras del citoesqueleto (proteínas y organelas), los que pueden variar en diferentes subgrupos de pacientes.

Existen características moleculares propias de las neuronas motoras humanas que las hacen vulnerables; por ello, los modelos animales resultan buenos pero tienen sus límites. Sin embargo, estos modelos son necesarios para precisar los objetivos moleculares para desarrollar terapias neuroprotectoras futuras en neuronas humanas.

Se debe romper el mito que la esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad sin cura ni tratamiento; por eso, se anticipan cuatro pasos a tomarse en el futuro: la introducción de tratamiento temprano (lo que implica un diagnóstico precoz), desarrollo de marcadores biológicos para seguir el curso de la enfermedad, la introducción de terapias combinadas y, finalmente, el desarrollo de medidas preventivas las que deben ser basadas en modelos animales valederos.

REFERENCIAS

1. Hiroshi Mitsumoto; Disorders of upper and lower motor neurons; in Neurology in Clinical Practice, Ed. Bradley W.G. y col.; Butterworth-Heinemann 2000; pp 2005-2018.
2. Raymond D. Adams y col; Enfermedades degenerativas del sistema nervioso; en Principios de Neurología; McGraw Hill Interamericana 1999; pp 943-946.
3. Jeffrey L. Elliot and William D. Snider. Motor neuron growth factors. Neurology 1996; 47: S47-S53.
4. A. C. Ludolph. Treatment of amyotrophic lateral sclerosis-What is the next step?. Journal of Neurology 2000; 247: VI/13-VI/18.
5. Mark A. Ross; Acquired motor neuron disorders; in Neurologic Clinics: Acquired Neuromuscular Diseases; Vol. 15 1997; pp 481-499.
6. Juan J. Zarranz; Enfermedades degenerativas espinales y espinocerebelosas; en Neurología; Harcourt Brace 1998; pp 658-664.
7. De Belleroche et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron diseases (FALS) : a review of current developments. Journal of Medical Genetics 1995; 32: 841-847.
8. Teepu Siddique et al. Molecular genetic basis of familiar ALS. Neurology 1996; 47: S27-S35.
9. Bruce A. Rabin et al. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis. Brain 1999; 122: 1539-50.
10. Akhlaq A. Farooqui et al.; Ischemia and Hipoxia; in Basic Chemistry, George J. Siegel et al.; Raven Press 1994; pp 877-883.
11. Pierre-Marie Sinet. Qu'est-ce qui fait mourir les neurones moteurs?. La Recherche 1993; 24: 1028-30.
12. Pamela J. Shaw and Christoper J. Eggett. Molecular factors underlying selective vulnerability of motor neurons to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. Journal of Neurology 2000; I/17-I/27.
13. A. Radunovic and P. N. Leigh. Cu/Zn superoxide dismutase gene mutations in amyotrophic lateral sclerosis: correlation between genotype and clinical features. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1996; 61: 565-572.
14. Pamela J. Shaw. Motor neuron disease. British Medical Journal 1999; 318: 1118-21.
15. Win Robberecht. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis. Journal of Neurology 2000; 247: VI/2-VI/6.
16. Eric R. Kandel et al. La integración sináptica; en Neurociencia y Conducta, Prentice Hall 1997 pp 245-251.
17. Anne B. Young. What's the excitement about excitatory amino acids in Amyotrophic lateral sclerosis?. Annals of Neurology 1990; 28:9-11.
18. Albert C. Ludolph et al. The role of excitotoxicity in ALS-what is the evidence?. Journal of Neurology 2000; 247: I/7-I/16.

19. John H. Weiss and Stefano L. Sensi. Ca-Zn permeable AMPA or kainate receptors: possible key factors in selective neurodegeneration. Trends in Neurosciences 2000; 23: 365-371.

20. David G. Nicholls and Manus W. Ward. Mitochondrial membrane potential and neuronal glutumate excitotoxicity: mortality and milivolts. Trends in Neurosciences 2000; 23: 166-174.

21. Vincent Meininger et al. What has changed with riluzole?. Journal of Neurology 2000; 247: VI/19-VI/22.

22. Jeffrey D. Rothstein. Excitotoxicity hypothesis. Neurology 1996; 47: S19-S26.

23. Agata Copani et al. Activation of cell-cycle-associated proteins in neuronal death: a mandatory or dispensable path?. Trends in Neurosciences 2001; 24: 25-31.

24. Enrique J. De la Rosa and Flora de Pablo. Cell death in early neural development: beyond the neurotrophic theory. Trends in Neurosciences 2000; 23: 454-458.

25. Mark F. Mehler and Solen Gokhan. Mechanisms underlying neural cell death in neurodegenerative diseases: alterations of a developmentally-mediated cellular rheostat. Trends in Neurosciences 2000; 23: 599-605.

26. Lawrence M. Schwartz and Carolanne E. Milligan. Cold thoughts of death: the role of ICE proteases in neuronal cell death. Trends in Neurosciences 1996; 19: 555-562.

27. D. W. Cleveland et al. Mechanisms of selective motor neuron death in transgenic mouse models of motor neuron disease. Neurology 1996; 47: S54-S62.

28. D.E. Bredesen et al. Cell death mechanisms in ALS. Neurology 1996; 47: S36-S39.

29. M. Flint Beal. Energetics in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. Trends in Neurosciences 2000; 23: 298-304.

30. Win Robberecht. Oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis. Journal of Neurology 2000; 247: I/1-I/6.

31. T. Aguirre et al. Increased sensitivity of fibroblasts from amyotrophic lateral sclerosis patients to oxidative stress. Annals of Neurology 1998; 43: 452-457.

Sección II

Enfermedades Infecciosas y Transmisibles

5

AUTOANTICUERPOS EN ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Nilton Custodio Capuñay *

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de los mecanismos moleculares que generan autoanticuerpos, así como su rol patogénico en los desórdenes neurológicos tienen varias implicancias terapéuticas,[1,2] entre ellas:

- Las terapias efectivas apuntan a la remoción de autoanticuerpos de la circulación (Recambio plasmático).
- La neutralización de autoanticuerpos (Inmunoglobulinas intravenosas) ha demostrado ser efectiva en ciertos desórdenes neurológicos asociados a autoanticuerpos.
- Estrategias inmunosupresoras específicas de células B pueden ser efectivas.
- La presencia de anticuerpos autorreactivos, ofrece una oportunidad para clasificar a los pacientes de acuerdo al perfil sérico del autoanticuerpo, y por ende un tratamiento más estratificado.

Es necesario, por ello, antes de conocer los mecanismos moleculares de los autoanticuerpos en enfermedades neurológicas, recordar algunos conceptos básicos acerca de inmunidad. Hablando en sentido amplio, hay dos tipos principales de respuesta inmunológica: las dirigidas contra patógenos intracelulares, tales como las células infectadas por virus; y las dirigidas contra microorganismos extracelulares. El sistema inmunológico ha desarrollado dos formas de reconocimiento de antígenos: la que origina anticuerpos producidos por los linfocitos B que reconocen los antígenos extracelulares, se conoce como Inmunidad Humoral; mientras que, la producida por los linfocitos T, que reconocen los antígenos intracelulares presentados en la superficie de las células; es conocida como Inmunidad Celular.[3,4]

INMUNIDAD HUMORAL

Resulta de la actividad de células productoras de anticuerpos de la línea de linfocitos B, las cuales se originan en la médula ósea, a partir de células totipotenciales. Las células B maduras comprenden a las células B nativas y células B de Memoria; así como a las células plasmáticas diferenciadas, cada cual con un fenotipo particular y propiedad biológica distinta. Describiremos las características fenotípicas de las células B nativas **(Figura 1)**:

- COMPLEJO RECEPTOR DE CÉLULAS B (RCB) en su superficie, el cual es un complejo, formado por inmunoglobulina de membrana (Igm), asociado a dos proteínas de membrana (Ig alfa/beta ó CD79-alfa/CD79-beta). Su función es transducir las señales de membrana hacia el citoplasma.
- COMPLEJO CO-RECEPTOR CÉLULAS B(CD19-CD21-CD81), el cual amplifica las señales de membrana, captadas por RCB.

* **Médico Residente de Neurología, Hospital Militar Central, Lima, Perú.**

- RECEPTOR CD22, que incrementa el umbral de señales captadas por RCB. Un disbalance en estas moléculas de superficie moduladoras de señales de células B puede inducir autoinmunidad en animales de experimentación.[5]
- COMPLEJO DE HISTOCOMPATIBILIDAD MAYOR- Clase II (CHM-II), de vital importancia para la presentación de antígenos por células T ayudantes.
- RECEPTOR CD40, un miembro de la familia de receptores del Factor de Necrosis Tumoral.
- RECEPTOR CD32, para la fracción constante FC de IgG; inductoras de funciones efectoras de las células B.
- RECEPTOR CD27, es un marcador general para células B de memoria.
- RECEPTORES RELACIONADOS A APOPTOSIS: FAS, molécula pro-apoptótica, y BCL2, anti-apoptótica. De vital importancia en la supervivencia de células B nativas y de memoria.

Se ha planteado que en la generación de autoanticuerpos, a partir de células B, estaría comprometida la disrregulación de la función de células B, a diversos niveles; sobre todo, la activación de células B dependiente de células T; por tanto, es necesario, recordar algunos

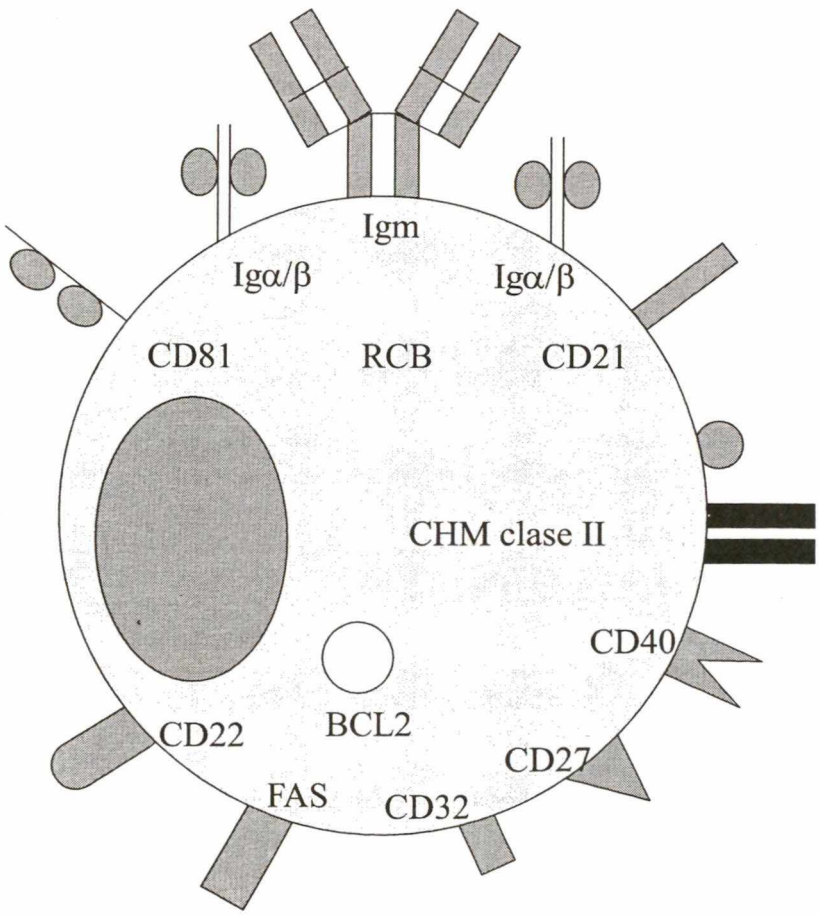


Fig. 1. Caracterìsticas fenotìpicas de Cèlulas B Nativas.

aspectos moleculares de dicha activación **(Figura 2).** Así, la primera señal es proveída por antígenos que se unen al complejo receptor de células B (RCB), la cual transduce las señales a través de tirosincinasas. El segundo paso es la internalización del complejo RCB-antígeno, transportando así el antígeno hacia la célula, donde es fragmentada por proteasas endosómicas. Algunos de los péptidos resultantes de dicha fragmentación, se unen al CHM-clase II, y son regresados hacia la superficie. El tercer paso, es el reconocimiento del nuevo complejo formado: CHM-clase II-péptido, por un Receptor Específico de Células T (RCT); el cual activa las poblaciones de células T ayudantes (TH1 y TH2), quienes se encargan de producir un ligando llamado CD40L. Este ligando, estimula a la célula B, a través del receptor específico CD40, para secretar citocinas. Todo este proceso, rescata a las células B, de la apoptosis mediada por FAS; y le permite así, proliferar y diferenciarse a células B de memoria y células plasmáticas. Pero es precisamente, durante el proceso de maduración, donde juega un rol importante los factores de transcripción, como el Factor Nuclear KB; pues, pueden ser capaces de cambiar el isotipo de inmunoglobulinas, o producir hipermutaciones somáticas; y con ello generación de autoinmunidad.

AUTOANTICUERPOS Y DESÓRDENES NEUROLÓGICOS

Los anticuerpos dirigidos contra sus "propios" antígenos han sido descritos en una gran variedad de desórdenes neurológicos. Los desórdenes neurológicos asociados a autoanticuerpos (DNAA), pueden afectar desde la corteza, la sustancia blanca, médula espinal, y raíces nerviosas; hasta la unión neuromuscular y el músculo,[5] presentándose como síndromes clínicos característicos que dependen de su localización **(Tabla 1)**

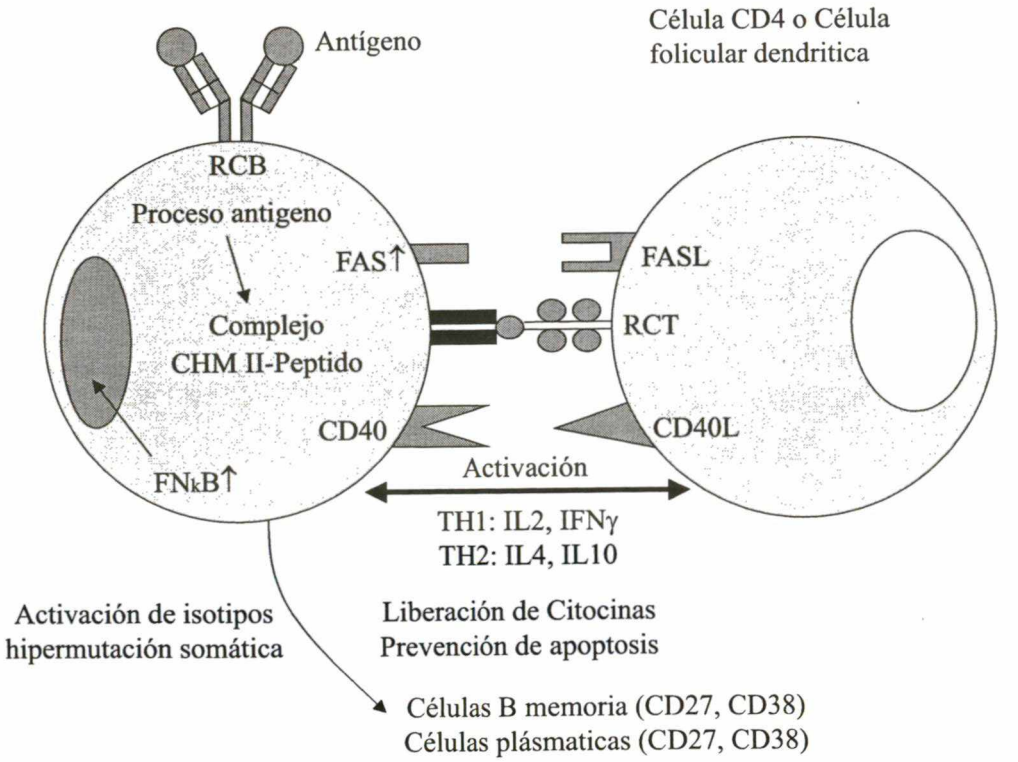


Fig. 2. Activación de células B dependiente de células T.

TABLA 1: Desórdenes neurológicos asociados con autoanticuerpos

Desórden SNP	**Blanco del autoanticuerpo**	**Histopatología**
MG	R Ach nicotínicos post-sinápticos	-Densidad reducida de RAch -Depósitos de IgG y complemento
SMLE	CCaVD P/Q pre-sinápticos	-Pérdida de canales de calcio en terminales de nervios motores.
SGB	Gangliósidos: GM1, asialo-GM1, GD1a, GT1b, GQ1b (variante M-F)	-Desmielinización multifocal mediada por macrófagos y pérdida axonal -Ig G y complemento abaxonal (PDIA) o adaxonal (NAMA).
NMM	Gángliosido GM1	-Desmielinización focal -Depósito IgM en nodos de Ranvier.
NMTa	CKVD	Heterogéneo.
NAGM	HNK1/L2 sobre glicoproteínas neurales, particularmente en GAM	-Ampliación de láminas de mielina. -Ig M y complemento en mielina. -Desmielinización segmental sin Infiltrado inflamatorio.
Desórden SNC	**Blanco del autoanticuerpo**	**Histopatología**
EM	Proteínas Oligodendrocitos/Mielina: NcP, LsC, PBM, GMO, PEO, PPL, TAL-H	-Desmielinización inflamatoria multi-focal y pérdida axonal. -Pérdida de oligodendrocitos. -IgG y complemento localizados en las lesiones.
SPR	Neuronas GABAérgicas con AGD	-SPR clásico: No cambio significante -SPR plus: Polioencefalomielitis.
ER	R Glu-3	Pérdida neuronal e infiltrado inflamatorio celular
Desórden SNC/SNP	**Blanco del autoanticuerpo**	**Histopatología**
SP	Antígeno Hu	-Pérdida neuronal multifocal, gliosis, activación microglíal, infiltración mononuclear perivascular

Abreviaturas: AGD: Acido glutámico descarboxilasa; **CcaVD:** Canales calcio voltaje-dependientes; **CKVD:** Canales potasio voltaje dependientes; **EM:** Esclerosis Múltiple; **ER:** Encefalitis Rasmussen; **GAM:** Glicoproteínas asociadas a mielina; **GMO:** Glicoproteína de mielina del oligodendrocito; **HNK1/L2:** epítope de células asesinas y ciertas glicoproteínas; **LsC:** Lecitina soluble cerebelar; **MG:** Miastenia Gravis; **NAGM:** Neuropatía asociada a gammapatías monoclonales; **NcP:** 2,3 nucleótido cíclico 3 fosfodiesterasa; **NMM:** Neuropatía motora multifocal; **NMTa:** Neuromiotonía adquirida; **PBM:** Proteína básica mielina; **PEO:** Proteína específica oligodendrocito; **PPL:** Proteína proteolípida; **RAch:** Receptor Acetilcolina; **R-Glu3:** Subunidad 3 receptor glutamato; **SGB:** Síndrome Guillaiin Barré; **SMLE:** Síndrome miasténico Lambert-Eaton; **SP:** Síndrome Paraneoplásico; **SPR:** Síndrome Hombre Rígido; **TAL-H:** Transaldolasa humana.

Las manifestaciones histopatológicas van desde una reducción local del antígeno blanco, sin respuesta inmune detectable, como se observa en el Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton (SMLE), o en el Síndrome de Hombre Rígido (SHR),[6] hasta infiltración celular mononuclear severa, depósito de inmunoglobulina (Ig) y complemento, con destrucción tisular mediada por macrófagos, como se observa en Esclerosis Múltiple (EM)[7,8] y Síndrome de Guillain-Barré (SGB).[9,10] La presencia de autoanticuerpos ha sido considerada ser el factor fundamental de la relación causal entre anticuerpos y la enfermedad. Sin embargo, recientes estudios han cambiado esta óptica; pues su ausencia, no niega el diagnóstico. La presencia de anticuerpos autorreactivos en sólo la minoría de

pacientes, no excluye su rol patogénico; muy por el contrario, nos puede permitir subdividir las enfermedades según el perfil del autoanticuerpo.[5] Esto, podría, también ayudar a definir la patogénesis y terapia del subgrupo específico, lo cual es mejor ejemplificado en SGB y neuropatías inflamatorias agudas asociadas con morbilidad y mortalidad considerables. Por otro lado, la detección y caracterización de patrones de autoanticuerpos contra gangliósidos y glicolípidos relacionados dentro de la placa de mielina y el axolema, han confirmado la heterogeneidad de la enfermedad. En resumidas cuenta, toda esta información, nos confirma la existencia de variantes de una misma enfermedad, con patogénesis, histopatología y pronóstico distintos. [11,12] Algo similar, sucede en EM, donde diferentes patrones de anticuerpos anti-mielina pueden ser encontrados en suero y LCR. Su relevancia patogénica y terapéutica, sin embargo, aún no es comprendida. Usando nuevas técnicas inmunoelectromicroscópicas, Genain-Raine , han encontrado autoanticuerpos específicos contra la glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (GMO), localizados en lesiones desmielinizantes activas en EM, [13] lo cual sugiere que tienen un rol fundamental en la formación de las placas desmielinizantes. No obstante, estos autoanticuerpos, han sido también detectados en individuos saludables; lo cual significa, que ellos no son siempre patogénicos. Por lo tanto deben existir otros factores que determinan su patogenicidad.[5]

GENERACIÓN DE AUTOANTICUERPOS

Los autoanticuerpos pertenecen al repertorio de anticuerpos fisiológicos, que son usualmente polirreactivos, de baja titulación y afinidad, y característicamente conocidos por reaccionar de manera cruzada; y son considerados no patogénicos.[5] Sin embargo, recientes hallazgos desafían esta visión, e indican además, su rol fisiológico. Los tipos de células B dirigidas a producir anticuerpos contra sus propios antígenos, son sometidos a un muy estricto control de selección, y así, son eliminados. Los clones de células B autorreactivas no deseadas; que pueden ser generadas como resultado de hipermutación somática, durante la fase de diferenciación de células B, son controladas y eliminadas en los centros germinales de tejidos linfoides secundarios.[4] Pero, ciertas células B pueden escapar a la tolerancia establecida y empezar a producir daño tisular en desórdenes inmune-mediados. Se plantea que en la generación de autoanticuerpos, a partir de células B, estaría comprometida la disrregulación de la función de células B, a diversos niveles; sobre todo, la activación de células B dependiente de células T. Los mecanismos moleculares que alterarían este balance, contribuyendo a incrementar la activación de células B, o reducir la apoptosis;[5] incluyen:

- Disrregulación de la activación de células B dependiente de células T.
- Síntesis alterada de co-receptores de células B, comprometidas en amplificación de señales de membrana, como CD19, o Cd22.
- Compromiso del control transcripcional en la diferenciación de células B.
- Disbalance del control de apoptosis, inducida por células B, mediado por FAS.
- Por otro lado, los autoanticuerpos, también pueden ser generados en un sistema inmune intacto; a partir de:
- Superantígenos de células B (como enterotoxinas estafilocócicas o proteínas virales).
- Mimetismo molecular (demostrado en EM,[15] SGB **[Figura 3]**, y en desórdenes neuropsiquiátricos, como tics o desórdenes obsesivo-compulsivos).
- Antígenos paraneoplásicos[6] **(Figura 4)** (lo cual implica la generación de respuesta inmune contra antígenos neoplásicos, y que reaccionan cruzadamente con antígenos del sistema nervioso).
- Diseminación de determinantes o epítopes (encontrado en MG **[Figura 5 y 6]**, EM y encefalomielitis inducida por virus en roedores).[14]

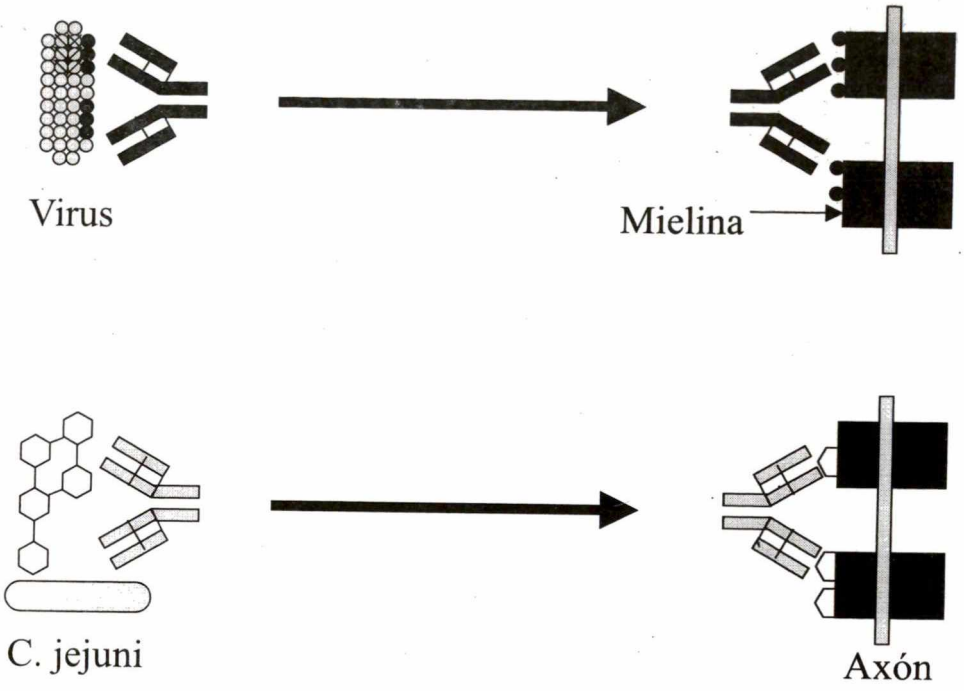


Fig. 3: Mimetismo molecular en Esclerosis Múltiple (parte superior) y Síndrome de Guillain-Barré (parte inferior)

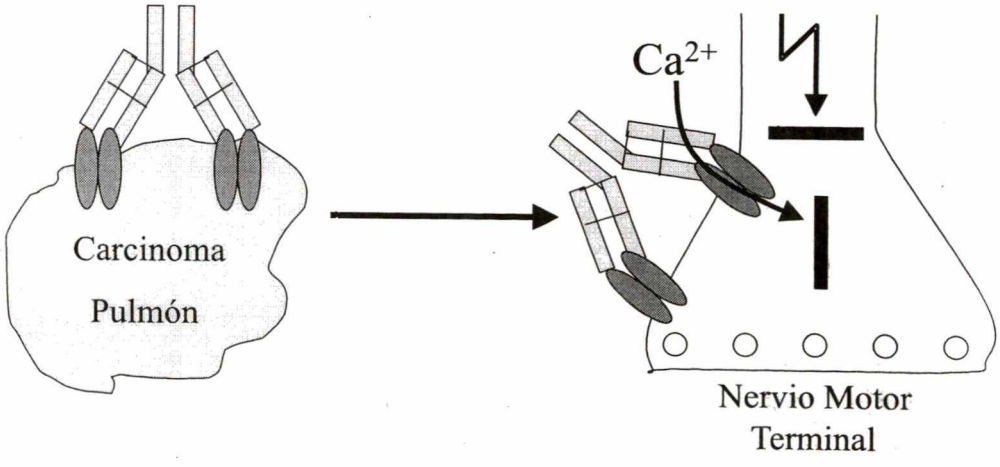


Fig. 4: Sìndrome Miastènico de Lambert-Eaton: Auto-anticuerpos contra cèlulas neoplásicas (carcinoma de pulmòn a cèlulas pequeñas) reaccionan cruzadamente contra autoantìgenos del tejido nervioso (Canales de calcio voltaje-dependientes).

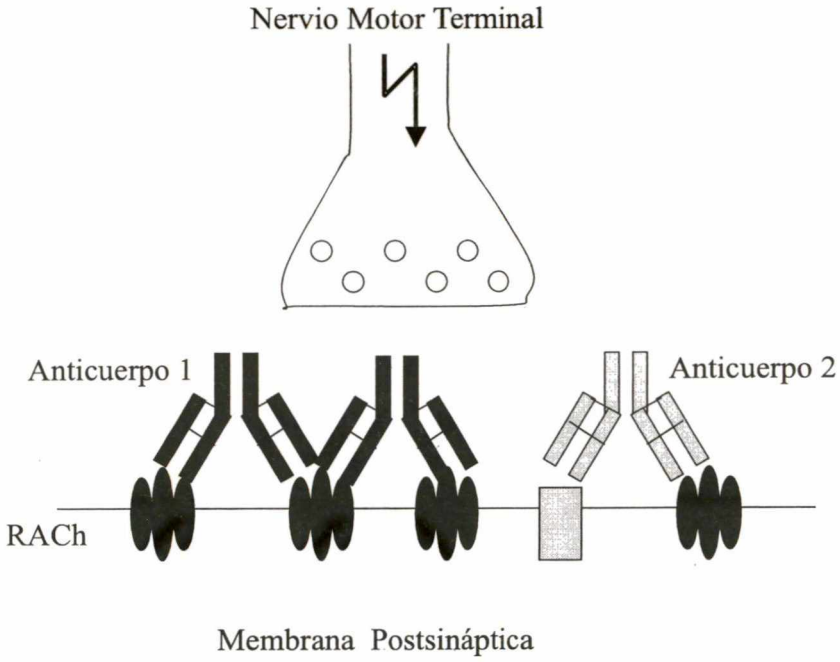


Fig. 5: Miastenia Gravis. La neurotransmisión es inhibida por autoanticuerpos contra los receptores de Acetilcolina (RAch). Pueden hacerlo, de manera directa, contra los epítopes de los RAch (Anticuerpo 1); o de manera indirecta, contra epítopes diseminados (Anticuerpo 2), cercanos a los epítopes originales de los Rach.

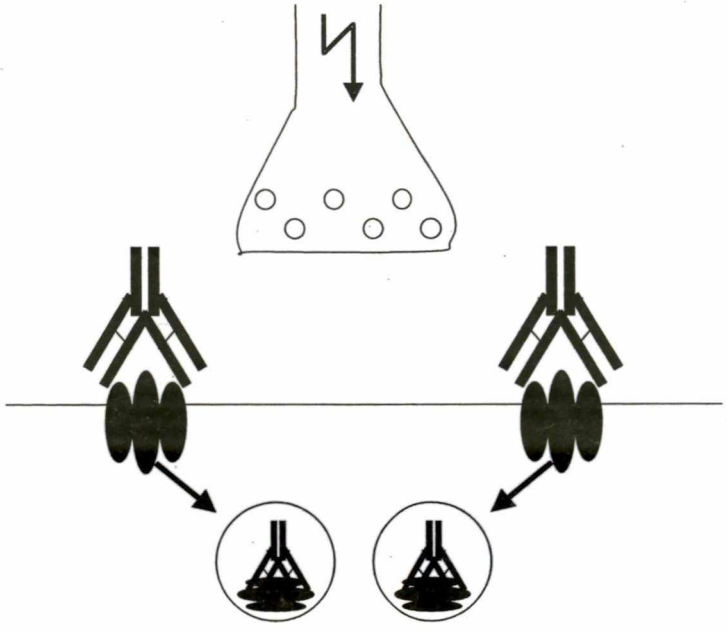


Fig. 6: Miastenia Gravis. Autoanticuerpos divalentes contra RAch, estimulan agregación; con el consiguiente internamiento y degradación del complejo formado, produciendo reducida densidad de RAch en la membrana post-sináptica.

TABLA 2. Evidencia del rol patogénico de autoanticuerpos en enfermedades neurológicas

Desorden Neurológico	Presencia de Autoanticuerpo	**Ig a nivel estructura blanco**	Respuesta a Recambio Plasmático	**Transferencia Pasiva de Enf. a animales**	Inducción de Enfermedad con auto- Ag.
MG	+	+	+	+	+
SMLE	+	–	+	+	+/-
SGB	+	+	+	+/-	+/-
NMM	+	+	+	+/-	+/-
NMTa	+	**ND**	+	+	**ND**
NAGM	+	+	+/-	+/-	–
EM	+	+	+/-	–	+
SPR	+	–	+/-	ND	ND
ER	+	+	+	**ND**	+
SP	+	+/-	+/-	–	–

Abreviaturas: EM: Esclerosis Múltiple, **ER:** Encefalitis de Rasmussen, **MG:** Miastenia Gravis, **NAGM:** Neuropatía asociada a gammapatía monoclonal, **NMM:** Neuropatía Motora Multifocal, **NMTa:** Neuromiotonía adquirida, **SGB:** Síndrome de Guillain-Barré, **SMLE:** Síndrome miasténico de Lambert-Eaton, **SP:** Síndrome Paraneoplásico, **SPR:** Síndrome de Hombre rígido, **Ag:** antígeno, **Ig:** Inmunoglobulina.

ROL PATOGÉNICO DE LOS AUTOANTICUERPOS EN DIVERSOS DESORDENES NEUROLÓGICOS

Los criterios esenciales para establecer una relación causal entre los autoanticuerpos y los diversos desórdenes neurológicos,[5] incluyen: Presencia de autoanticuerpo sérico, Ig a nivel de las estructuras blanco, respuesta clínica satisfactoria al recambio plasmático, transferencia pasiva de la enfermedad a animales, e inducción de la enfermedad con autoantígenos. **(Tabla 2)**

La respuesta terapéutica al Recambio Plasmático (RP) en algunos DNAA, puede ser limitada, debido a la remoción incompleta del autoanticuerpo. Así, estudios en síndromes paraneoplásicos asociados a Anti-Hu muestran que los anticuerpos contra estas proteínas neuronales nucleares, son sintetizadas intratecalmente, por lo que los autoanticuerpos no son removidos del líquido céfaloraquídeo y el tejido cerebral por el RP, lo cual explica la falla del tratamiento.[16]

Otro criterio importante para considerar a un autoanticuerpo potencialmente patogénico es la demostración de síntomas similares a la enfermedad en animales sanos, después de la transferencia pasiva de Ig purificada de pacientes afectados. Sin embargo,

debemos recordar; que los blancos localizados dentro del sistema nervioso central, pueden no ser alcanzados, cuando la barrera hematoencefálica (BHE) se encuentra intacta.[2] Por otro lado, la transferencia pasiva de autoanticuerpos a través de la placenta, de madres afectadas por la enfermedad hacia los neonatos, quienes desarrollan signos neurológicos similares a los de la enfermedad de la madre, demuestra el rol de los autoanticuerpos en la enfermedad. Este fenómeno es bien conocido en miastenia gravis; y ha sido descrito recientemente en Síndrome de Guillain-Barré neonatal.[17] Los gangliósidos que fueron administrados terapéuticamente en síndromes dolorosos no específicos, precipitó en algunos individuos, SGB agudo, con autoanticuerpos a gangliósidos, que circulaban en sangre, y además fueron detectados en los nervios periféricos. En el 30% de los individuos con SGB, la neuropatía aguda es precedida por infección con *Campilobacter jejuni,* en las cuales, algunas de sus cepas contienen en su fracción lipopolisacárido, gangliósidos y glicolípidos. Por lo que, los anticuerpos anti-*Clostridium jejuni*, pueden reaccionar en forma cruzada, con los antígenos similares de los nervios periféricos. Estas observaciones, soportan la hipótesis que el SGB es inducido por "mimetismo molecular" en algunos casos **(Figura 3)**; y que autoanticuerpos contra gangliósidos están comprometidos en su patogénesis.[18]

RESPUESTA AUTOINMUNE EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

En los DNAA las reacciones autoinmunes contra autoantígenos restringidas al SNC, son diferentes de la respuesta autoinmune a los autoantígenos de la unión neuro-muscular. Y, en ello, mucho tiene que ver el estado de la BHE; pues ésta es la principal barrera a la inmunidad humoral; y, por otro lado, las células T autorreactivas activadas, a pesar, de atravesar la BHE intacta, no son capaces de inducir inflamación local, a menos que el autoantígeno se encuentre en el contexto del CHM -clase II.[5] Se plantea, que la disrupción de la BHE por células T activadas, es el paso crucial en el montaje de una reacción inflamatoria local.[14] En conclusión, la reacción inmune en el SNC, depende de varios factores como:

- Integridad de la barrera hematoencefálica
- Presencia del autoantígeno
- Calidad de la célula T ayudante proveída al SNC
- Presencia de anticuerpos activadores del complemento.
- Persistencia de células B o células plasmáticas.

En la formación de lesiones típicas de EM, la ruptura de la BHE es considerada ser un evento crucial temprano, que permite el acceso al SNC de autoanticuerpos específicos-mielina sistémicos, y elementos del complemento; quienes inician la desmielinización[19] **(Figuras 7,8 y 9)**. En estudios con ratones transgénicos, en los cuales se desarrollan células B secretoras de anticuerpos desmielinizantes, con blancos objetivos dirigidos contra la glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (GMO);[20] a pesar de tener títulos elevados de anticuerpos anti-GMO, los ratones lucen saludables, y no desarrollan la enfermedad autoinmune. Por otro lado, cuando se utiliza micos transgénicos, sensibilizados con proteínas de mielina, para inducir encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), con BHE permeable o dañada, los micos transgénicos desarrollaron enfermedad con desmielinización más severa que su contraparte. Este estudio indica que la presencia de células B autorreactivas y sus anticuerpos pueden ser irrelevantes en individuos saludables con una BHE intacta; pero, pueden marcadamente modificar la patogénesis y curso clínico de una enfermedad inflamatoria del SNC cuando la permeabilidad de la BHE está comprometida. Contrariamente, un rol patogénico de autoanticuerpos específicos contra mielina en EM, no se excluye; pues, se ha demostrado su presencia en individuos saludables.

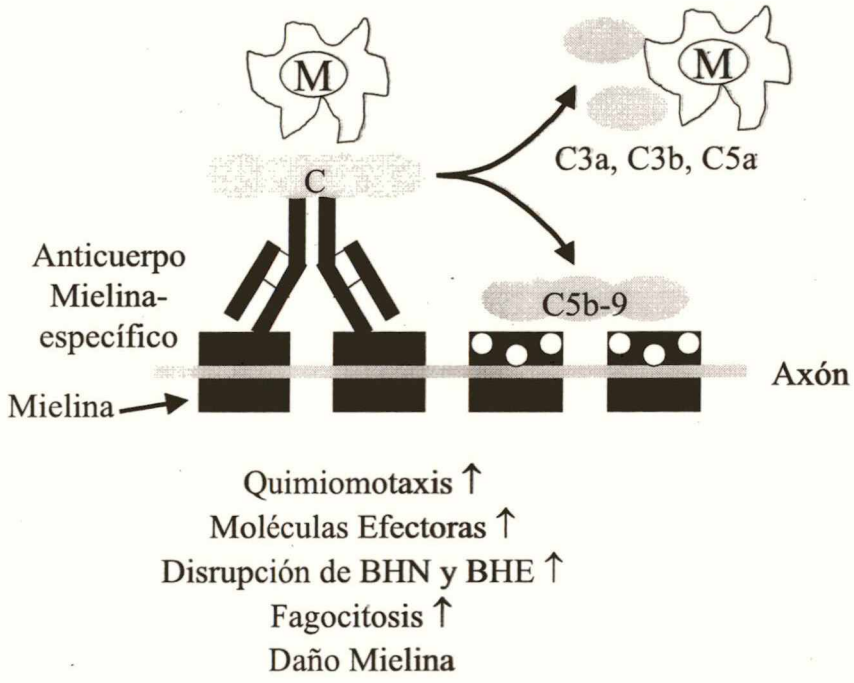


Fig. 7. Esclerosis Múltiple. Los auto-anticuerpos contra mielina activan el complemento (C), cuyos componentes de la cascada actúan como quimoatrayentes para linfocitos y macrófagos, quienes liberan radicales de oxígeno, citokinas pro-inflamatorias y metaloproteinasas (Moléculas efectoras). Todo ello, resulta en disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE) y barrera hemato-neural (BHN); mientras que la fracción C5b-9 del complemento origina apertura de poros en la mielina.

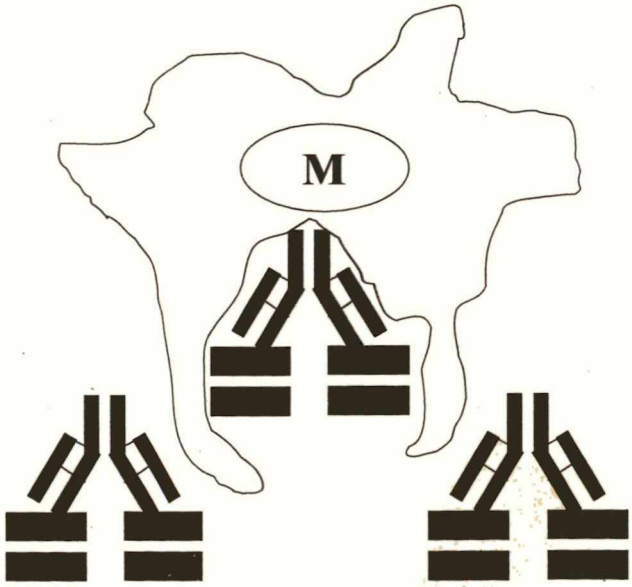


Fig. 8. Esclerosis Múltiple. Auto-anticuerpos específicos de mielina pueden opsonizar dicho complejo, e inducir fagocitosis mediada por macrófagos y desmielinización

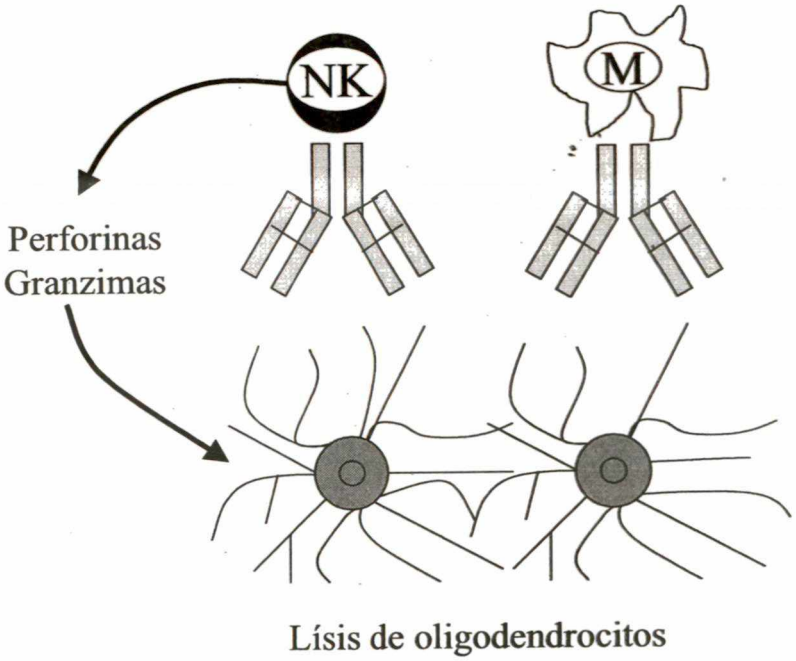


Fig. 9. Esclerosis Múltiple. La citotoxicidad mediada celularmente dependiente de autoanticuerpos se realiza a través de la Fracción Fc de las inmunoglobulinas, con las superficies celulares de macrófagos (M) y células T tipo natural killer (NK). Después de dicha unión, éstas células secretan perforinas y granzimas, que son citotóxicas para los oligodendrocitos.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS EN DESÓRDENES NEUROLÓGICOS ASOCIADOS A AUTOANTICUERPOS

Desde 1981, Inmunoglobulinas Intravenosas (IgIV) en altas dosis han sido usadas en el tratamiento de un amplio rango de desórdenes autoinmunes, inmunodeficiencias primarias y Síndrome de Kawasaki.[21] Discutiremos, enseguida los mecanismos de acción conocidos:

- NEUTRALIZACIÓN DE AUTOANTICUERPOS PATOGÉNICOS: La IgG administrada, aporta anticuerpos anti-idiotipo, que se une, y neutraliza a los autoanticuerpos patogénicos, evitando su interacción con los autoantígenos. [22] Además la unión de los anticuerpos anti-idiotipo a los determinantes antigénicos, así como a las IgM o IgG sobre las células B, puede causar señales de supresión a la producción de anticuerpos.
- SUPRESIÓN DE CITOCINAS PATOGÉNICAS: La IgIV produce una disminución dosis-dependiente en los niveles, o en la producción de IL-1á, FNT-á y IL-1â.
- INHIBICIÓN DE LA UNIÓN DEL COMPLEMENTO Y PREVENCIÓN DE LA FORMACIÓN DEL COMPLEJO DE ATAQUE MEMBRANOLÍTICO (CAM): La Ig inhibe el depósito del complemento, al actuar sobre el fragmento C3b, previniendo la incorporación de las moléculas C3 hacia el ensamblaje con la convertasa C5. [23] De esta manera, la formación del CAM es inhibida, previniendo la lisis celular. Además las Ig saturan los receptores RC1 y RC3 sobre los macrófagos activados, inhibiendo la opsonización de complejos inmunes, al evitar la unión de los fragmentos del complemento C3b y $C3b_i$.

- EFECTO SOBRE LA MODULACIÓN Y BLOQUEO DE RECEPTORES DE Fc: El bloqueo de los receptores de Fc sobre los macrófagos pueden inhibir la fagocitosis mediada por macrófagos, de las células blanco portadoras de autoantígenos.[23]

CONCLUSIONES

1. Los autoanticuerpos pueden atacar autoantígenos localizados a lo largo de todo el sistema nervioso; desde la corteza cerebral, sustancia blanca, médula espinal (Esclerosis Múltiple, Síndrome de Hombre Rígido, Encefalitis de Rasmussen, Síndrome Paraneoplásico), raíces nerviosas y nervios periféricos (Síndrome de Guillain-Barré, Neuropatía Motora Multifocal, Neuromiotonía adquirida, Neuropatía asociada a gammapatía monoclonal, Síndrome Paraneoplásico); así como, la unión neuromuscular y músculo (Miastenia Gravis y Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton).
2. Los autoantígenos "blanco" del ataque de autoanticuerpos, van desde proteínas intracelulares estructurales y de transmembrana (Antígeno Hu en síndrome paraneoplásico), Canales iónicos (Calcio y potasio, en síndrome miasténico de Lambert-Eaton, y neuromiotonía adquirida, respectivamente), receptores de neurotransmisores (Receptores de acetilcolina en Miastenia Gravis, y receptores de glutamato en encefalitis de Rasmussen), hasta glicolípidos y carbohidratos (en síndrome de Guillain-Barré, neuropatía motora multifocal, neuropatía asociada a gammapatía monoclonal, y Esclerosis Múltiple).
3. El principal factor en la generación de autoanticuerpos es la disrregulación de las células B-dependiente de células T. Por otro lado, es importante también, la presencia de superantígenos de células B, mimetismo molecular, antígenos paraneoplásicos, y la diseminación de epítopes o determinantes.
4. Los criterios esenciales para establecer una relación causal entre los autoanticuerpos y los diversos desórdenes neurológicos incluyen: demostración sérica de autoanticuerpo, presencia de inmunoglobulinas a nivel de las estructuras "blanco", respuesta clínica satisfactoria al recambio plasmático, transferencia pasiva de la enfermedad a animales, e inducción de la enfermedad con autoantígenos.
5. La reacción inmune del SNC depende crucialmente de la integridad de la barrera hematoencefálica, presencia de autoantígenos, calidad de células T ayudantes proveídas; presencia de autoanticuerpos activadores del complemento, o la persistencia de células B o células plasmáticas en el SNC.
6. Los objetivos terapéuticos están encaminados hacia la remoción de autoanticuerpos de la circulación (Recambio Plasmático), la neutralización de autoanticuerpos (Inmunoglobulinas Intravenosas), estrategias inmunosupresoras específicas de células B; y se está desarrollando experimentalmente aún, los factores neurotróficos derivados de las células B.

REFERENCIAS

1. Dalakas M. Mechanism of action of Intravenous inmunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoinmune neurologic diseases. Neurology 1998:51(suppl 5):S2-S8.

2. Weinshenker BG et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol 1999:46; 878-886.

3. Katz D. El Sistema Inmunitario en Stites DP, Stobo JD, Fudenberg HH, Wells JV. Inmunología Básica y Clínica. México, Editorial El Manual Moderno 1985. Pag 13-21.

4. Brostoff J, Scadding GK, Male D, Roitt IM. Introducción a las respuestas inmunitarias en Brostoff J, Scadding GK, Male D, Roitt IM. Inmunología Clínica. Barcelona, Mosby/Doyma Libros 1994. Pag 1.1-1.7

5. Archelos JJ, Hartung HP. Pathogenetic role of autoantibodies in neurological disease. TINS 2000;23: 317-327.

6. Dalmau J. Et al. Paraneoplastic neurologic syndromes:Pathogenesis and physiopathology. Brain Pathol 1999;9: 275-284.

7. Miller A, Shapiro S, Lahat N. Inmunomodulation in multiple sclerosis and cytokine response in Siva A, Kesselring J, Thompson A. Frontiers in Multiple Sclerosis. Londres, Editorial Martin Dunitz Ltd, 1999. Pag 127-138.

8. Cannella B, Raine CS. The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. Ann Neurol 1995;37: 424-435.

10. Hafer-Macko C, Sheikh K, Li CY, et al. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ann Neurol 1996;39: 625-635.

11. Griffin J, Li C, Ho T, et al. Pathology of the motor sensory axonal Guillain Barré syndrome. Ann Neurol 1996;39: 17-28.

12. Gold R, Archelos JJ, Hartung HP. Mechanisms of inmune regulation in the peripheral nervous system. Brain Pathology 1999;9: 343-360.

13. Gordon Smith A, Bromberg MB. Treatment of inflamatory demyelinating neuropathies. J Clin Neuromusc Dis 1999;1: 21-31.

14. Raine CS, et al. Demyelination in primate autoinmune encephalomyelitis and acute multiple sclerosis lesions:a case for antigen-specific antibody mediation. Ann Neurol 1999;46:144-160.

15. Noseworthy JH. Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis. Nature 1999,399(suppl):A40-A47.

16. Gran B. et al. Molecular mimicry and multiple sclerosis:degenerate T cell recognition and the induction of autoinmunity. Ann Neurol 1999;45:559-567.

17. Furneaux HF et al. Autoantibody synthesis in the central nervous system of patients with paraneoplastic syndromes. Neurology 1990;40:1085-1091.

18. Buchwal B et al. Neonatal Guillain-Barré syndrome: Blocking antibodies transmitted from mother to child. Neurology 1999;53: 1246-1253.

19. Illa I et al. Acute axonal Guillain-Barré syndrome with IgG antibodies against motor axons following parenteral gangliosides. Ann Neurol 1995;38: 218-224.

20. Katz D. Et al. Correlation between magnetic resonance imaging and lesion development in chronic active multiple sclerosis. Ann Neurol 1993; 34: 661-669.

21. Litzenburger T. et al. B lymphocites producing demyelinating autoantibodies: development and function in gene-targeted transgenic mice. J Exp Med 1998; 188: 169-180.

22. Dwyer JM. Manipulating the inmune system with immune globuline. N Engl J Med 1992; 326: 107-116.

23. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin therapy for neurological diseases. Ann Intern Med 1997; 126: 721-730.

24. Dalakas MC. Basic aspects of neuroinmunology as they relate to inmunotherapeutic targets: present and future prospects. Ann Neurol 1995;37 (suppl): 2-13.

6

ASPECTOS INMUNOLOGICOS EN NEUROCISTICERCOSIS

Juan M. Martínez Breña *

INTRODUCCIÓN

La cisticercosis es la enfermedad parasitaria más frecuente a nivel del sistema nervioso central, determinando una enfermedad clínicamente pleomórfica denominada neurocisticercosis.[1] La enfermedad ocurre cuando el ser humano, accidentalmente, se convierte en huésped intermediario del ciclo de vida de la *Taenia solium* principalmente a través de la ingestión de alimentos contaminados con huevos de dicho céstodo **(Figura 1)**.

Desde el momento que el parásito entra en contacto con los tejidos del huésped, se encuentra expuesto a un medio hostil. Cuando el sistema inmune del huésped reconoce al parásito como extraño, da inicio a una reacción inflamatoria cuya finalidad, precisamente, es la de erradicar la infección. Sin embargo, en muchos casos, esta respuesta no se desarrolla y da lugar a un estado de tolerancia inmunológica, que permite vivir al parásito durante mucho tiempo en los tejidos del huésped. En contraparte, algunos pacientes presentan una excesiva respuesta contra el parásito, atacándolo apenas entra en contacto con los tejidos y destruyéndolo rápidamente. Entre estos dos extremos, de tolerancia inmunológica e hipersensibilidad, observamos una amplia variedad de respuesta inflamatoria inducida por la compleja relación huésped-parásito.[2] En el presente capítulo, realizaremos una revisión actualizada de algunos conceptos inmunológicos básicos presentes en la interacción huésped-parásito de pacientes con neurocisticercosis.

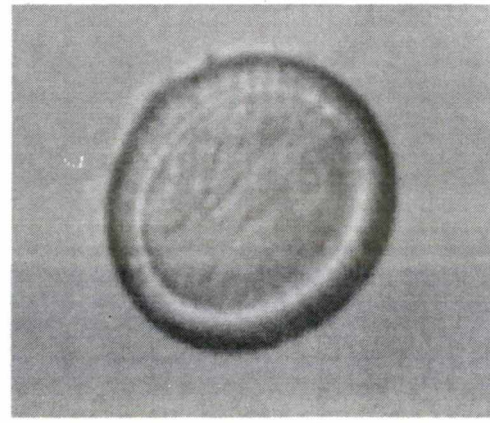


Fig. 1. Huevo de *Taenia solium*. Obsérvese el aspecto estriado de sus cubiertas y la presencia del embrión en su interior.

* **Médico Residente, Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Lima, Perú.**

CICLO DE VIDA DE LA *T. solium*

El ciclo de vida de la *T. solium* involucra tanto a humanos como cerdos. Los humanos se convierten en huéspedes definitivos cuando albergan a la forma adulta del parásito (tenia), mientras que podrían ser considerados huéspedes intermediarios cuando albergan a la forma larvaria (cisticerco).

La forma adulta de la *T. solium*, está compuesta por una cabeza ó escólex **(Figura 2A)**, donde pueden ser visualizados una doble corona de ganchos y cuatro ventosas. Además, posee un cuello angosto y una estróbila o cuerpo que consiste en varios cientos de segmentos denominados proglótidos y que, en conjunto, pueden dar lugar a un céstodo de 1 a 8 metros de longitud. Cada proglótido **(Figura 2B)** contiene aproximadamente 50,000 huevecillos, los cuales son liberados con las heces y pueden permanecer viables durante mucho tiempo.[3] Si estos huevecillos contaminan los alimentos o el agua que reciben los cerdos, el ciclo de vida de la tenia continúa con estos animales los cuales se transforman en huéspedes intermediarios.

Una vez que los huevecillos son ingeridos por el cerdo y llegan a nivel gástrico los ácidos, aquí presentes, disuelven su cubierta y liberan al embrión hexacanto u oncósfera **(Figura 3)**. Estas oncósferas atraviesan la mucosa gástrica e intestinal del cerdo y entran en el torrente sanguíneo desde donde son transportadas a los tejidos, especialmente los músculos y el cerebro. En estos tejidos, las oncósferas evolucionan, en un lapso de 60 a 70 días, tranformándose en larvas o cisticercos, vesículas llenas de líquido que contiene un escólex nodular invaginado, también denominado protoescólex. Estos quistes correspondientes al estado larvario de la *T. Solium*, miden entre 5 y 15 mm de diámetro. El ciclo de vida continúa cuando el hombre ingiere carne de cerdo mal cocida que contiene cisticercos viables y cuyas larvas se evaginan en el intestino delgado, fijándose a la pared intestinal a través de los ganchos y ventosas, y dando lugar a la formación de proglótidos.[4]

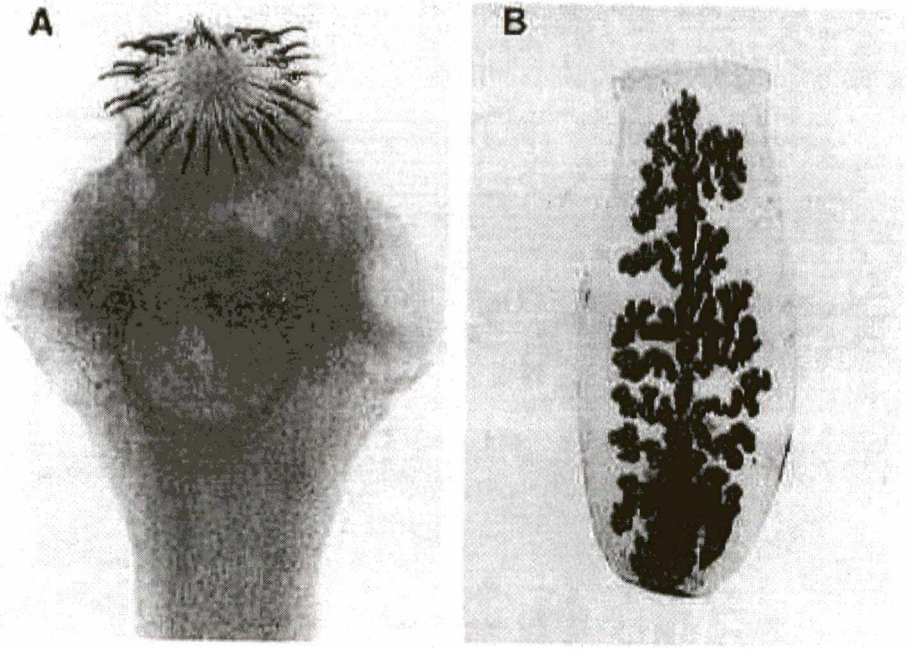


Fig. 2. Escólex **(A)** y proglótido grávido **(B)** de *Taenia solium*. Obsérvese el rostelo, la doble corona de ganchos y las cuatro ventosas, característico del escólex de este céstodo.

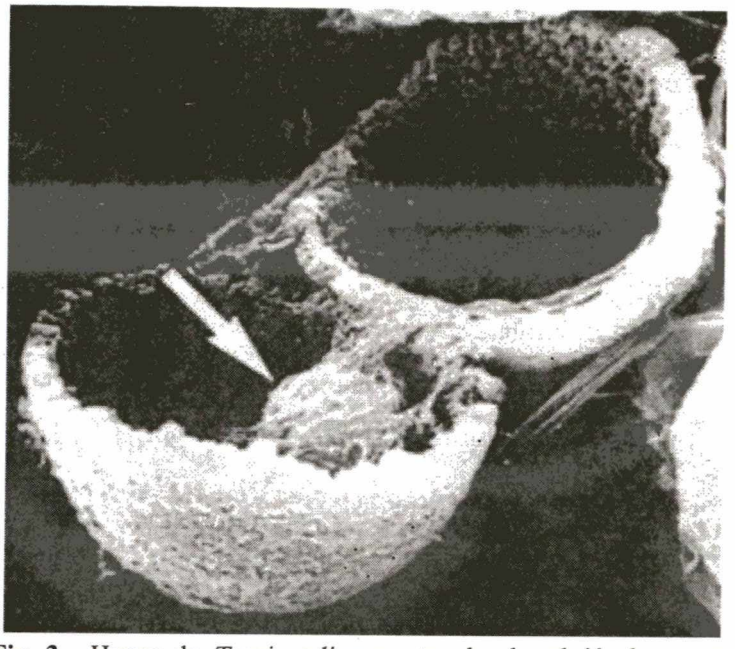


Fig. 3. Huevo de *Taenia solium* mostrando el embrión hexacanto (flecha). Micrografía electrónica de barrido X 2000.

El hombre puede convertirse en huésped intermediario de la *T. solium* al ingerir sus huevecillos.[5] El mecanismo por el cual los huevecillos entran al torrente sanguíneo y son distribuidos a los tejidos del hombre es similar al descrito en los cerdos **(Figura 4)**. Las formas principales de contagio humano incluyen ingestión de comida contaminada con huevecillos de *T. solium* y contaminación ano-mano-boca en individuos portadores de la *T. solium* en su intestino, los que pueden autoinfectarse o infectar a otras personas, sobretodo a sus contactos domésticos.

Una vez que los cisticercos se han establecido en los tejidos del huésped, atraviesan por una serie de fases o estadíos, en los cuales se observan diferentes tipos de respuesta inmunológica.[6, 7] Inicialmente, el cisticerco viable, en perfecto equilibrio con la defensa desplegada por el huésped y a través de mecanismos de evasión inmunológica, presenta mínima inflamación en el tejido circundante; esta primera fase corresponde al denominado estadío vesicular. Cuando el cisticerco pierde la habilidad de controlar la respuesta inmunológica del huésped, las paredes del quiste se van infiltrando y son rodeadas, paulatinamente, por células inflamatorias compuestas primariamente por mononucleares. Las células inflamatorias también ingresan al interior del quiste y entran en contacto con el líquido vesicular, tornándolo turbio y opaco, permitiendo el establecimiento del denominado estadío coloidal. La respuesta inflamatoria desplegada en esta fase, está asociada con la elaboración de citocinas de la serie celular T Helper 1 (T_{H1}), tales como Interleucina 12 (IL-12), interferón gamma (IFN-ã), e Interleucina 2 (IL-2).[8] Conforme la respuesta inmunológica del huésped progresa, el cisticerco es rodeado paulatinamente por tejido fibrótico, el cual colapsa la cavidad quística, y da lugar al denominado estadío granulomatoso o nódulogranular. Finalmente, los restos parasitarios son reemplazados por fibrosis y depósitos de calcio progresivos, conociéndose esta última fase como estadío calcificado.[9]

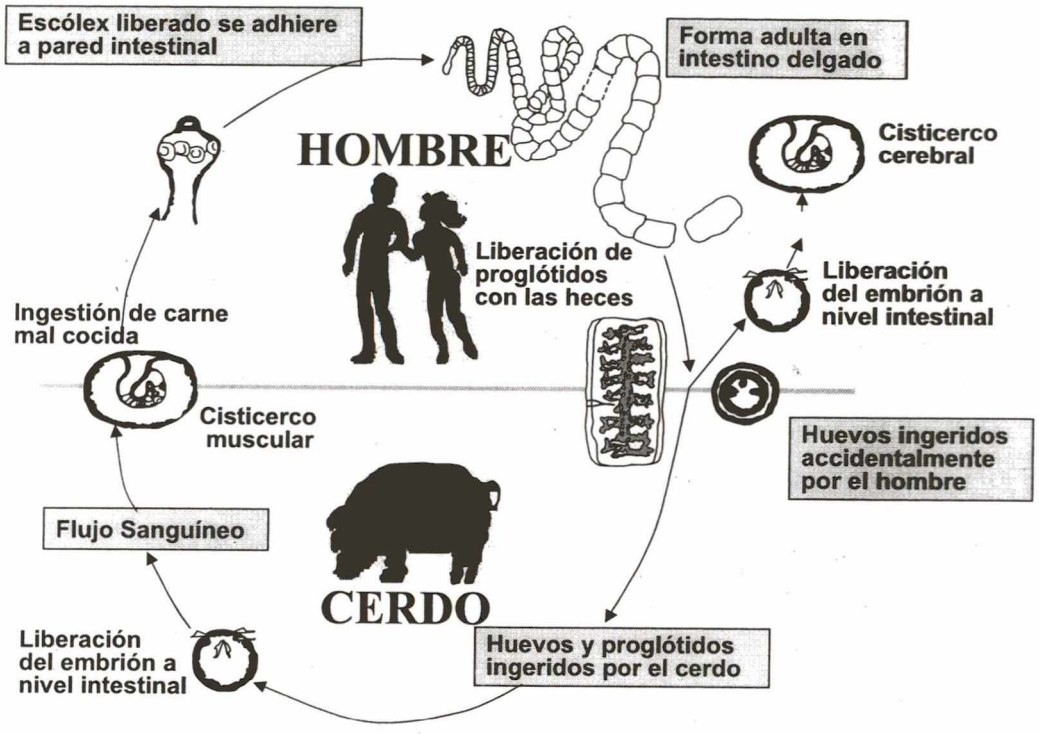


Fig. 4. Ciclo de Vida de la *Tenia solium*

BASES FISIOLÓGICAS DEL SISTEMA INMUNE

El ser humano posee dos principales sistemas inmunitarios de defensa: la inmunidad humoral, que resulta en la formación de anticuerpos; y la inmunidad celular, también denominada inmunidad mediada por células, que resulta en la producción de sustancias mediadoras conocidas como linfocinas.

Inmunidad Humoral. Los linfocitos B poseen receptores para antígenos específicos en su superficie. Cuando el antígeno se une a la célula, ésta es estimulada para dividirse y sus células hijas son trasformadas en células plasmáticas, las cuales secretan grandes cantidades de inmunoglobulinas (anticuerpos). Cinco diferentes clases de inmunoglobulinas han sido identificadas en el hombre: Inmunoglobulina G (IgG), Inmunoglobulina M (IgM), Inmunoglobulina A (IgA), Inmunoglobulina D (IgD) e Inmunoglobulina E (IgE).

Las inmunoglobulinas están constituídas por cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas largas y dos cortas. Las dos cadenas largas se denominan cadenas pesadas; en tanto, las dos cadenas cortas son las cadenas ligeras. Las cadenas pesadas están unidas entre sí por puentes disulfuro y fuerzas electrostáticas. Las cadenas ligeras están unidas a las cadenas pesadas por igual tipo de enlaces. Un extremo de la molécula de inmunoglobulina contiene dos sitios para combinarse con el antígeno, formados por la asociación de una cadena ligera con parte de la cadena pesada respectiva, denominado porción Fab (*Fragment antigen-binding*); el otro extremo, denominado porción Fc (*Fragment cristallizable*), está formado por la asociación de ambas cadenas pesadas y contiene las estructuras para fijar el complemento y unirse a ciertas células.

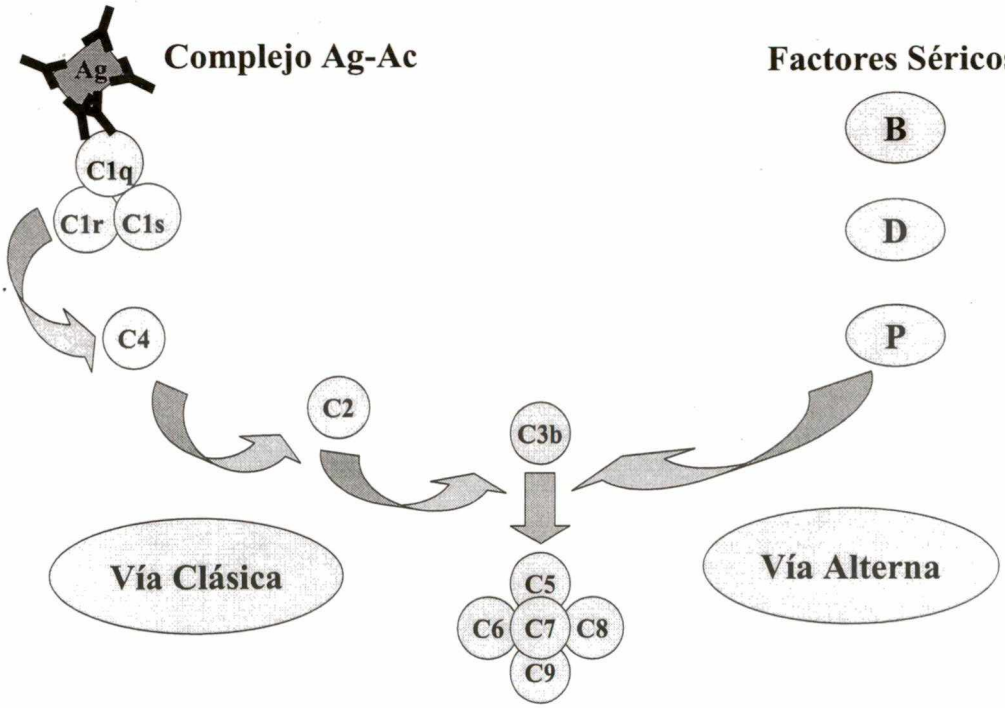


Fig. 5. Sistema del complemento. Obsérvese las dos posibilidades (vías clásica y alterna) existentes para la activación de este sistema.

Cuando los antígenos se combinan con las inmunoglobulinas circulantes, las células son lisadas, los leucocitos son atraídos hacia el antígeno y se libera histamina de los elementos sanguíneos. Estos efectos son mediados por un sistema de enzimas plasmáticas denominadas sistema del Complemento **(Figura 5)**, que en parasitología constituyen las sustancias humorales más importantes. Las enzimas son identificadas como C1 a C9. La primera fracción del complemento, C1, está compuesta de tres subunidades (C1q, C1r, C1s), de tal forma que existen 11 proteínas en este sistema. El estímulo inicial para la activación es la combinación de C1 (vía Clásica) con una molécula de IgM, o con dos moléculas adyacentes de IgG que han expuesto sus respectivos sitios de combinación al unirse a su antígeno específico; posteriormente se activan todos los otros componentes del sistema: C4, C2, C3 y, finalmente, el complejo C5b - C9, que es el responsable del ataque a las membranas celulares.

Los extractos de algunos parásitos y otros antígenos, pueden activar la vía de la properdina o algunos factores plasmáticos, tales como B o D, el cual a su vez activa el complemento en ausencia de la reacción antígeno-anticuerpo (vía alterna), a partir del factor C3, eludiendo a C1, C4 y C2 y activando directamente el complejo C5b - C9.

Inmunidad Celular. Está mediada por los linfocitos T y las linfocinas, moléculas que trasmiten señales entre las células durante las respuestas inmunitarias. Las células T reconocen específicamente los antígenos (antígenos HLA) asociados con los complejos del Sistema Principal de Histocompatibilidad (MHC), presentes en la superficie de las células presentadoras de antígenos, como los macrófagos. Cuando las células T son activadas por un

antígeno, inician la producción de proteínas solubles, las linfocinas, cuya función se basa en la transmisión de señales, principalmente, a células T, B, monocitos y macrófagos.

Los Linfocitos T **(Figura 6),** pueden clasificarse en dos subgrupos, CD4-positivas y CD8-positivas:

- Células T CD4-positivas ($CD4^+$), que interaccionan con células B, las ayudan a proliferar, diferenciarse y producir anticuerpos. Por ello son denominadas células T colaboradoras (T Helper o T_H). De acuerdo con la secreción de linfocinas, se clasifican dos grupos de líneas celulares T $CD4^+$ obtenidas por clonación, que son llamadas T_{H1} y T_{H2}. Una vez activadas la serie T_{H1}, producen IL-2, IFN-ã, factor de necrosis tumoral beta (FNT-ã), Interleucina 3 (IL-3) y factor estimulante de colonias granulocitomacrofágicas, todas ellas con funciones "inflamatorias". La serie T_{H2}, secretan Interleucinas 3, 4, 5 y 6 (IL-3, IL-4, IL,5 e IL-6) y factor estimulante de colonias granulocitomacrofágicas, la mayoría de ellas con funciones "reguladoras".
- Células T CD8-positivas ($CD8^+$), que destruyen las células del huésped que han resultado infectadas por virus u otros patógenos celulares. Esta clase de acción se denomina citotoxicidad, y por esta razón este tipo de células son denominadas células T citotóxicas. Cumplen además funciones supresoras, disminuyendo la intensidad de la respuesta inmune.

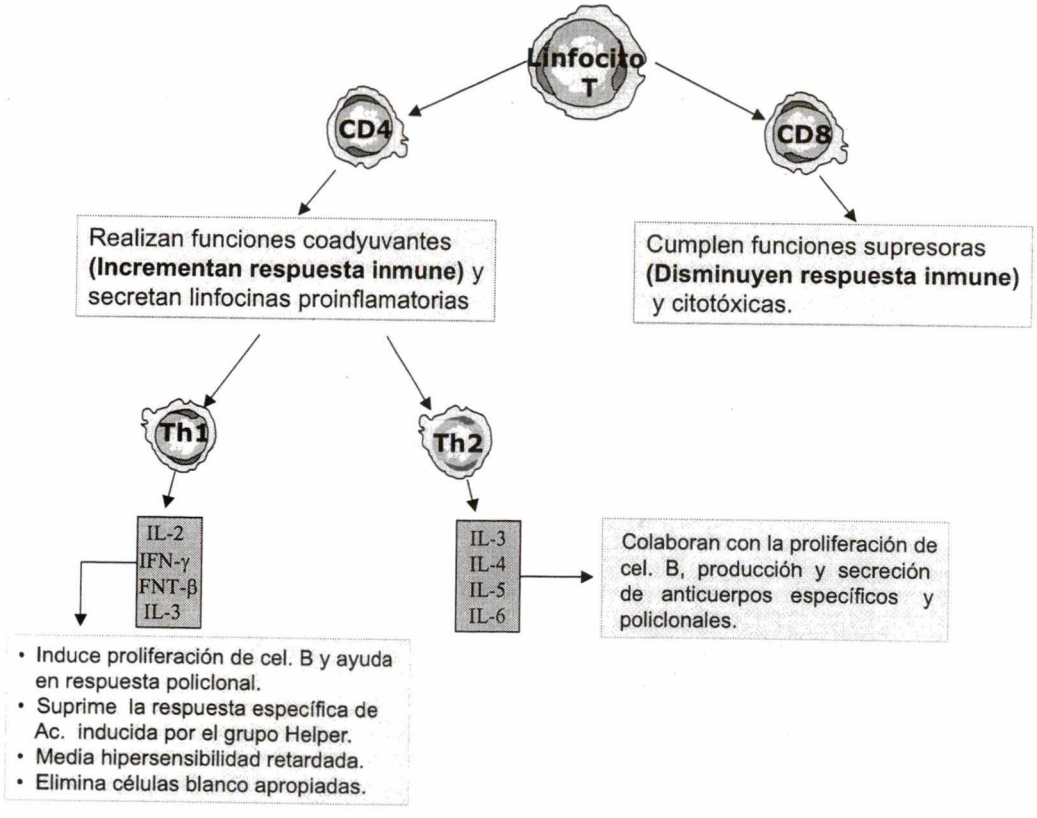


Fig. 6. Clasificación y principales funciones de los componentes de inmunidad celular.

RELACIÓN HUÉSPED-PARÁSITO

La respuesta inmune en cisticercosis puede ser dividida en tres fases.[10] Durante la primera etapa, que se inicia poco después del ingreso de la oncósfera a los tejidos corporales, el tipo y velocidad de la respuesta inmunológica determinarán la resistencia o susceptibilidad al establecimiento del parásito en los tejidos. En una segunda etapa, cuando los cisticercos han ingresado en el sistema nervioso y son viables, se encuentran en un estado denominado vesicular donde desencadenan mínimos cambios inflamatorios en el tejido cerebral adyacente.[11] En algunos casos, estos cisticercos pueden permanecer durante largo tiempo en este estado **(Figura 7)**, pues sus mecanismos evasores le permiten sobrevivir al ataque inmunológico del huésped.[12] En la última etapa, por razones aún no bien conocidas, los cisticercos entran en un proceso degenerativo producto de un complejo ataque inmunológico que, finalmente, llevan a la muerte del parásito. Describamos a continuación cada una de estas etapas y las características inmunológicas de la relación entre las formas embrionaria y larvaria de la *Taenia solium* y el hombre.

1ra Fase: Respuesta inmunológica contra la oncósfera

Durante los primeros días luego del ingreso de la oncósfera, el huésped pone en marcha una serie de mecanismos de respuesta inmune que, dependiendo de la velocidad con la que sean instaurados, nos conducirán a una de dos opciones: rechazo del parásito mediado inmunológicamente o invasión tisular por parte del embrión hexacanto.[10] Se ha comprobado, para la mayoría de especies de *Taenia*, que los anticuerpos y el complemento constituyen los componentes protectores y primera línea de ataque contra la oncósfera.[13,14,15] Si la respuesta inmune del huésped - es decir, la producción de anticuerpos específicos y activación del complemento - es llevada a cabo más lentamente que el desarrollo de mecanismos de evasión inmunológica por parte del parásito, se produce el establecimiento tisular del parásito. Una vez establecido en los tejidos del huésped, los anticuerpos y el complemento pierden efectividad.[10] Lo anterior, ha podido ser corroborado en modelos experimentales, donde se ha observado que los animales resistentes a la infección producen anticuerpos y activan el complemento precozmente en comparación con los animales susceptibles.[16]

Por otra parte, en estudios experimentales realizados en *T. crassiceps*, se ha observado una respuesta inmunológico celular del tipo T_{H1} la cual, conjuntamente con el componente humoral anteriormente descrito, constituye una de las líneas de defensa durante esta primera etapa de infección. Este tipo de respuesta celular varía luego, 2 a 3 semanas después, a una respuesta celular del tipo T_{H2},[17] con reducción concomitante de la respuesta celular T_{H1} inicial, situación observada durante la segunda fase de infección parasitaria.

2da Fase: Respuesta inmunológica contra el cisticerco viable

Una vez establecido en los tejidos, el parásito desarrolla, con fines de supervivencia, una serie de mecanismos de evasión inmunológica. *In vitro*, el parásito es lábil al ataque del complemento,[18] lo cual sugiere que el cisticerco produciría diferentes moléculas para evitar su destrucción *in vivo*. Modelos experimentales han identificado un sinnúmero de mecanismos empleados por el cisticerco encaminados a modular la respuesta inflamatoria e inmune del huésped **(tabla 1)**.[19] Así, se ha demostrado que el parásito secreta un inhibidor de proteinasa, denominado teniaestatina, el cual inhibe la activación del complemento, la activación linfocitaria, y la producción de citocinas. Además, la superficie parasitaria está cubierta con polisacáridos sulfatados, los cuales al ser eliminados activan el complemento lejos de las paredes del quiste. Un antígeno parasitario, denominado paramiosina, inhibe la activación de la vía clásica del complemento.

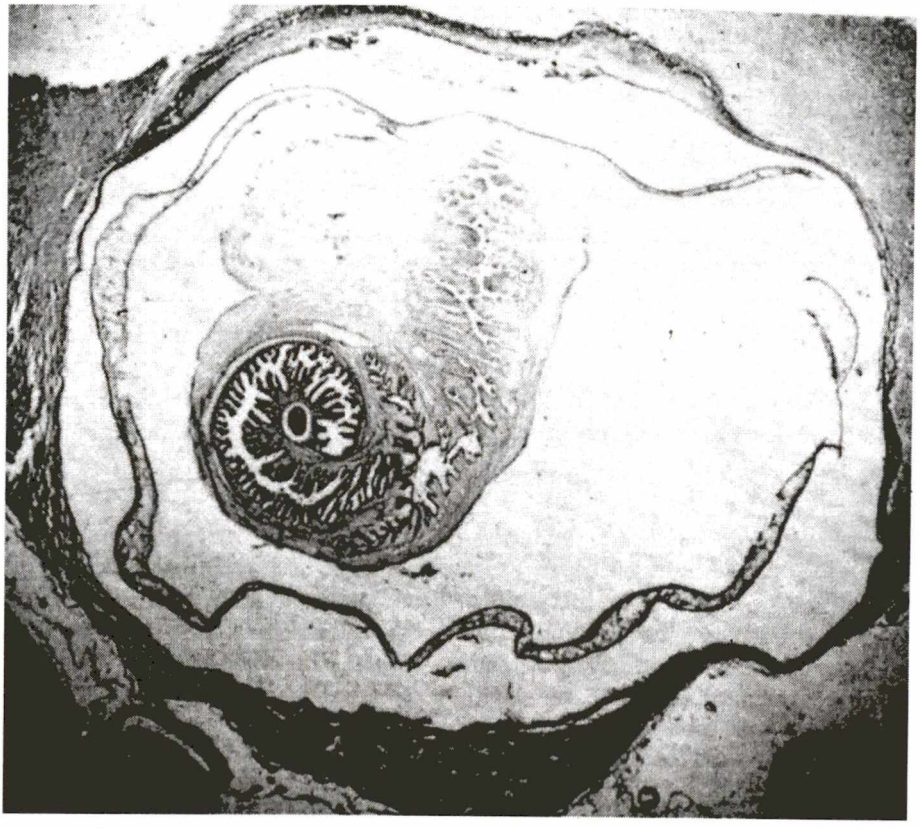


Fig. 7. Vista panorámica a pequeño aumento de una vesícula cisticercósica cortical típica. Se observa la pared vesicular con sus tres capas. El cuerpo parasitario, enrollado en espiral dentro de la cavidad de invaginación, está centrado por una ventosa cortada tangencialmente. Las franjas cutáneas son visibles en toda su magnitud así como los poros cuticulares y los canales excretorios.

Tabla 1. Moléculas parasitarias moduladoras de respuestas en el huésped

Molécula Parasitaria	Efecto en el huésped
Teniaestatina	Inhibe proteínas del complemento, disminuye producción de IL-1 e IL-2, disminuye proliferación linfocitaria, e inhibe quimiotaxis y agregación de Granulocitos
Paramiosina	Inhibe la vía clásica del complemento
Polisacáridos Sulfatados	Activa y consume complemento lejos del parásito
Superóxido dismutasa y enzimas asociadas	Neutralizan metabolitos intermediarios del Oxígeno.
Proteasa	Digiere inmunoglobulinas del huésped

Tomado de White et al; Host-parasite interaction in *Taenia solium* cysticercosis. Infectious Agents and Disease 1992, 1: 189

Se ha observado que el parásito elabora prostaglandinas y moléculas de bajo peso molecular que disminuyen la inflamación e influyen en la producción de citocinas de la serie T_{H2} por parte del huésped.[20,21] De igual forma, el cisticerco secreta proteasas que pueden degradar IL-2 e inmunoglobulinas. Es más, se ha observado que los cisticercos viables pueden estimular la producción de inmunoglobulinas. A pesar que dichas moléculas pueden dañar al cisticerco, son captadas, degradadas y empleadas por el quiste como fuente de aminoácidos.[20] Finalmente, cuando el parásito empieza a degenerar, se establece una enérgica respuesta inflamatoria por parte del huésped, compuesta primariamente de linfocitos, incluyendo también algunos neutrófilos e inicialmente eosinófilos. Los estadíos de degeneración precoces están asociados con estimulación de citocinas de la serie T_{H1}, interferón-ã e IL-2.[22]

I. Moléculas parasitarias moduladoras de respuesta inmune

a. Teniaestatina. En el material excretorio y secretorio localizado alrededor de los metacéstodos de *T. taeniaeformis* se ha identificado y purificado una enzima inhibidora de proteasas.[23] Esta enzima, denominada teniaestatina, es una glicoproteína capaz de inhibir proteasas del huésped tales como tripsina y quimotripsina. Estudios *in vitro* han demostrado que, teniaestatina, inhibe tanto la activación de la vía clásica como la vía alterna del complemento. La inhibición de la vía alterna parece estar primariamente asociada con inhibición del factor D y, por lo tanto, dificultad en la activación de la fracción C3 del complemento.[24] Por otro lado, la presencia de teniaestatina en modelos animales, compromete marcadamente la proliferación linfocitaria y la producción de IL-1 e IL-2, lo cual representa una supresión de la respuesta celular proinflamatoria del tipo T_{H1}. Por último, se ha observado que esta enzima altera la quimiotaxia y agregación neutrofílica estimulada por la fracción del complemento C5a en estudios animales *in vitro*.[25]

b. Polisacaridos Sulfatados. Se ha observado que los metacéstodos de *Tenia* están rodeados por una capa de material mucopolisacárido que, cuando está intacta, provoca la presencia de escasas células inflamatorias alrededor del parásito. Dichas fracciones consisten en material similar a mucopolisacáridos sulfatados que contienen galactosa, glucosa y glucosamina en proporciones 4:1:4, así como también aminoácidos. Se ha llegado a detectar una actividad anticomplementaria en fracciones estudiadas de este material pues tanto *in vitro* como en animales experimentales, se ha observado que este glicosaminoglicano está asociado con activación, consumo y alteración de las actividades líticas del complemento.[26]

c. Paramiosina. Flisser y col.[27] hallaron, mediante inmunoelectroforesis, un total de ocho antígenos en un extracto de cisticercos de *T. solium*, que al entrar en contacto con suero de animales hiperinmunizados provocaban la presencia de once diferentes bandas de precipitación. Estos antígenos fueron denominados sucesivamente de la A a la H, reaccionando uno de ellos (antígeno B), de manera más frecuente, con el suero de pacientes con cisticercosis. Estudios de su secuencia aminoácida y antigenicidad han demostrado que, el antígeno B, es una paramiosina compuesta por dos subunidades proteicas de 95 y 105 kD, que puede estar localizada tanto en el interior del parásito como en el tejido circundante. Esta paramiosina tiene propiedades similares a la fibronectina y afinidad por el colágeno;[28] tiene, además, la capacidad de acoplarse a la fracción C1q, inhibiendo la activación de la vía clásica del complemento.[29] De igual manera, es capaz de inducir la producción de inmunoglobulinas y acoplarse a un sinnúmero de proteínas del huésped, incluyendo IgG, facilitando su endocitosis y posterior degradación por parte de algunas proteasas. Como la destrucción del cisticerco parece estar mediada inicialmente por activación de la cascada del complemento, esta paramiosina podría tener un rol importante en la protección del cisticerco contra el ataque inmunológico del huésped.[19]

d. Superóxido dismutasa y enzimas asociadas. La habilidad del parásito en la neutralización de metabolitos intermediarios del oxígeno es fundamental para su supervivencia. En tal sentido, el parásito es capaz de sintetizar una variedad de enzimas empleadas para tal fin. Así, se ha logrado purificar una superóxido dismutasa con un peso molecular de 64,000 Kd en larvas de *T. taeniaeformis*.[30] Igualmente se han llegado a purificar otras enzimas, tales como glutathion S-transferasa, glutathion reductasa y glutathion peroxidasa, todas ellas en estudios llevados a cabo en *T taeniaeformis*.[31] Todas estas enzimas son secretadas activamente con la finalidad de neutralizar los metabolitos intermedios de oxígeno y de esta manera asegurar la supervivencia del parásito.

II. Cisticercosis, Complemento y Respuesta Inmune Humoral

Desde hace ya varios años, se ha logrado evidenciar actividad anti-complemento en pacientes con cisticercosis, lo cual sugiere que tanto la vía clásica como la alterna del sistema del complemento podrían ser inhibidas. Es más, la destrucción de las oncósferas parece ser mediado, principalmente, por activación de la vía clásica del complemento.[19] Ha sido mencionado que la producción de un antígeno parasitario, paramiosina, inhibe la fracción C1q de la vía clásica del complemento, mientras la presencia de teniaestatina, inhibe tanto la activación de la vía clásica como la vía alterna del complemento *in vitro*. La inhibición de la vía alterna está asociada con inhibición del factor D y dificultad en la activación de la fracción C3 del complemento.[24] Finalmente, material mucopolisacárido producto de la secreción parasitaria, está asociado con activación, consumo y alteración de las actividades líticas del sistema del complemento alrededor del parásito.[26]

Por otro lado, a nivel de la membrana del cisticerco, se ha logrado purificar una nueva glicoproteina de 70 Kd que en su secuencia aminoácida presenta glutamato, leucina y aspartato, pero carece de prolina e hidroxiprolina.[32] Este antígeno contiene hexosas y ácido siálico, el cual probablemente contribuye a su antigenicidad. Este antígeno reacciona fuertemente con anticuerpos presentes en el LCR de pacientes con neurocisticercosis, pero no en pacientes controles, lo cual indica la inmunoselectividad de este antígeno. En resumen, este antígeno podría ser usado por el cisticerco como un mecanismo protector para evadir el ataque inmunológico del huésped, pues el ácido siálico inactiva el sistema del complemento a nivel de la fracción C3b.[2]

Se mencionó además que, durante la primera fase de infección parasitaria, los anticuerpos parecerían jugar un rol fundamental en la respuesta inmune contra las oncósferas de *Tenia*. Sin embargo, durante la segunda fase de esta infección, los anticuerpos parecen tener un rol menor. Esto último, se ha visto corroborado en investigaciones realizadas en ratas portadoras de formas larvarias de *T. taeniaeformis*, las cuales han fracasado en su intento por evidenciar destrucción mediada por anticuerpos, lo cual sugiere un efecto leve o nulo de las inmunoglobulinas sobre el parásito ya establecido en los tejidos del huésped.[33]

Debido a que el parásito necesita nutrientes para su desarrollo al interior de los tejidos, necesitan adquirir aminoácidos para producir proteinas estructurales. Se ha logrado evidenciar en las paredes quísticas de *T. crassiceps* vesículas pinocíticas conteniendo proteínas del huésped que son luego depositadas en el interior del líquido vesicular. Algunas de estas vesículas se fusionan con lisosomas, lo cual corrobora la existencia de proteasas ácidas que estarían inmersas en la digestión de este material. Este material proteico, fundamentalmente inmunoglobulinas del huésped, ha logrado ser evidenciado tanto en el interior del líquido vesicular de cisticercos viables, así como en las paredes externas de sus membranas.[34] Estas inmunoglobulinas han sido más frecuentemente halladas alrededor de parásitos viables que alrededor de quistes en degeneración, lo cual refuerza la idea de su empleo, por un lado, como fuente de nutrientes y, por el otro, como un mecanismo de evasión al reconocimiento inmune del huésped,[12,19] pues al acoplar moléculas de inmunoglobulina a

sus cubiertas externas con la finalidad de "enmascarar" su presencia, intenta evitar su reconocimiento como molécula extraña al organismo. Se ha sugerido que el parásito posee receptores para la porción Fc de las inmunoglobulinas del huésped.[35] Datos preliminares sugieren que los quistes de *Tenia* pueden degradar IgG *in vitro*, empleando esta inmunoglobulina como una fuente de aminoácidos. Se ha identificado una proteasa como la responsable de la degradación de IgG *in vitro*. Esta enzima parasitaria, fundamentalmente, fragmenta la cadena pesada de IgG dando lugar a una molécula que conserva los fragmentos distales de las cadenas pesadas y ambas cadenas ligeras, molécula conocida como $F(ab')^2$. Estos fragmentos podrían funcionar como bloqueantes de anticuerpos por retención de los sitios de reconocimiento antigénico [$F(ab')^2$] pero sin los lugares de fijación del complemento o interacción con los receptores Fc del huésped.[36]

Existen algunas particularidades en relación a la respuesta humoral en cisticercosis humana. Primero, que en la mayoría de casos este es mediado por IgG, lo cual sugiere que se trata de una parasitosis crónica. Estos anticuerpos de la clase IgG reaccionan contra la paramiosina, el cual es el antígeno inmunodominante de la cisticercosis por *T. solium*.[2] En segundo lugar, esta respuesta humoral es marcadamente heterogénea en razón de las inmunoglobulinas presentes en LCR y suero, y los diferentes antígenos reconocidos por ellos. Anticuerpos de otras clases como IgA e IgM también han sido hallados en suero y LCR.[37,38] Un último aspecto, y quizá el más importante, está en relación a la compartimentalización de la respuesta inmune, pues existe evidencia de producción local de anticuerpos IgG específicos dentro del cerebro con presencia de los mismos exclusivamente en LCR y ausencia en otros fluidos corporales del mismo paciente. Esto último es también importante para la supervivencia del parásito, pues debido a su desarrollo dentro de tejidos "inmunológicamente privilegiados" como el ojo o el sistema nervioso central, podría sobrevivir durante más tiempo en comparación con aquellos localizados en otros tejidos, como los músculos, donde el ataque inmunológico es más marcado.[39]

III. Cisticercosis y Respuesta Inmune Celular

La segunda fase de infección parasitaria sugiere la presencia de un estado de disfunción de la respuesta inmune del tipo celular, principalmente bajo la forma de supresión celular corroborada, experimentalmente, al obtener índices de proliferación de células mononucleares bajos en sangre periférica, tras el estímulo con sustancias mitógenas tales como la fitohemaglutinina o la Concanavalina A.[40,41] Esta supresión de la inmunidad celular corresponde al incremento en las subpoblaciones de linfocitos T CD8[42] y disminución del número de células T CD4[43], alteración de la proliferación linfocitaria[44] y, concentración anormal de citocinas[45] en sangre periférica, observado en estudios experimentales realizados en animales con cisticercosis.

Existe evidencia de un incremento en la respuesta celular de tipo T_{H2} con reducción concomitante del tipo T_{H1} en la vecindad de los quistes parasitarios. Ha sido reportado un tipo de respuesta T_{H1} destructivo / T_{H2} permisivo.[46] Parecería que el parásito provoca una mayor respuesta del tipo T_{H2}, el cual esta mucho más relacionado con su supervivencia pues, al incrementarse la influencia T_{H2}, son producidas mayores cantidades de inmunoglobulinas que son utilizadas luego como fuente de aminoácidos. Este predominio de respuesta T_{H2}, disminuye paralelamente la respuesta T_{H1} que traduce un respuesta celular de tipo inflamatoria contra el parásito.[47] Esto se corrobora con los hallazgos obtenidos del estudio de LCR de pacientes con aracnoiditis secundaria a neurocisticercosis donde se evidenció incremento de los niveles de IL-1 e IL-6, citocinas relacionadas a actividad de tipo T_{H2}. Otros investigadores igualmente han evidenciado incremento de IL-5 y eotaxina en pacientes con cisticercosis en comparación con controles.[48]

El parásito es capaz de evadir el reconocimiento inmune a través de la síntesis de determinantes antigénicos similares a los del huésped, habilidad conocida como mimetismo molecular. Así se han detectado moléculas similares a inmunoglobulina G[43] y al antígeno leucocitario humano (HLA)[49] sobre la superficie quística de estos parásitos. Persiste la duda respecto a si se tratan de moléculas sintetizadas por el mismo parásito, o si estamos frente a moléculas del huésped acopladas al quiste. Paradójicamente, aquellos parásitos en los cuales se han observado moléculas similares a HLA lucen dañados y generan una respuesta inflamatoria mucho mayor que aquellos que no lo poseen.[50] Por un lado se ha intentado explicar este fenómeno argumentando que la interacción entre las moléculas de HLA del huésped y los antígenos parasitarios, de alguna forma, provocan cambios en las moléculas de HLA,[5] de tal manera que el huésped ya no reconoce sus propios antígenos. Por otro lado, si tomamos en cuenta que se tratarían de moléculas sintetizadas por el propio parásito que no conservan una secuencia idéntica a la del huésped,[50] tanto ésta como la hipótesis del cambio conformacional del HLA provocarían una intensa respuesta de tipo inflamatoria alrededor del parásito que finalmente conducen a su degeneración y muerte.

El estado de inmunodepresión observado en pacientes con neurocisticercosis ha sido relacionado con la presencia de gliomas cerebrales. Un estudio de casos-controles realizado en Ecuador muestra que la neurocisticercosis es más frecuente entre pacientes con glioma cerebral que en la población general.[51] Este estudio ha demostrado que la alta prevalencia de glioma cerebral entre pacientes con neurocisticercosis es más que una asociación incidental ($p = 0.0001$). Hipótesis al respecto aseguran que la intensa proliferación glial alrededor del parásito, asociado a supresión de la respuesta inmune celular, podría causar inhibición de la vigilancia inmunológica contra el cáncer, dando lugar a una transformación maligna de los astrocitos. Igualmente, un efecto oncogénico ha sido reportado por estudios experimentales que sugieren que el cisticerco de *T. solium* puede causar mutaciones a nivel del locus de la Hipoxantina-Fosforibosil-Transferasa. La relevancia clínica de estos hallazgos aún permanece inconclusa.[52]

3ra Fase: Respuesta inmunológica contra el cisticerco en degeneración

Aún se desconocen las razones por las cuales se da inicio a una intensa reacción inflamatoria, que finalmente lleva a la muerte del parásito. Lo cierto, es que dicha destrucción es mediada, inicialmente, por una reacción inflamatoria rica en eosinófilos, facilitada por respuestas celulares de tipo T_{H2}, en la cual interviene, acto seguido, el complejo macrófago-linfocitario, provocada por estímulos del tipo T_{H1}.[10]

Adyacente a la superficie tegumentaria del parásito viable, han podido observarse eosinófilos que lucen dañados.[53] En estudios *in vitro,* se ha demostrado que productos de la excreción y secreción de los cisticercos viables de *T. solium* destruyen los eosinófilos pero no los macrófagos,[54] lo cual nos sugiere que el parásito viable ejerce una acción anti-eosinofílica, que podría incluir la supresión de una respuesta celular de tipo T_{H2}.

La ruptura del equilibrio entre los mecanismos de evasión parasitaria y reacción inmune del huésped, traen como consecuencia la disminución de la acción anti-eosinofílica y de la supresión celular del tipo T_{H2}. Lo anterior, provoca la activación de este tipo de respuesta celular con producción activa de IL-4 e IL-5 cuya finalidad es atraer un mayor número de eosinófilos al lugar donde se encuentra el parásito. La respuesta inflamatoria desencadenada, provoca una progresiva degeneración parasitaria, la cual es facilitada por la activación macrófago-linfocitaria en respuesta a estímulos celulares del tipo T_{H1}, los cuales finalmente, provocan la destrucción al parásito.[10]

La terapia antiparasitaria provoca acumulación de eosinófilos alrededor del cisticerco, seguida por el reclutamiento de linfocitos y macrófagos los cuales parecen fagocitar el material parasitario en degeneración y el detritus celular. Un estudio

inmunológico de pacientes con neurocisticercosis tratados con praziquantel, reportó la presencia de niveles elevados de IL-2 en el LCR de estos pacientes, sugiriendo una respuesta celular de tipo T_{H1} secundaria a la terapia antiparasitaria. Esto contrasta con el tipo de respuesta celular T_{H2} observado en modelos animales con cisticercos viables.

En conclusión, estos hallazgos son consistentes con la hipótesis que los cisticercos viables facilitan respuestas celulares de tipo T_{H2} que permiten evasión inmunológica por tiempo prolongado, hasta el momento que hacen su aparición respuestas del tipo T_{H1} que provocan una intensa reacción inflamatoria que, finalmente, llevan a la muerte del parásito.[55]

CONCLUSIONES

La cisticercosis es la enfermedad parasitaria más frecuente a nivel del sistema nervioso central. Desde el momento que el parásito ingresa al organismo y es reconocido por el sistema de defensa inmunológico, se da inicio a una serie de reacciones humorales y celulares con el propósito de erradicar la infección.

La respuesta del huésped luego de reconocer al parásito como extraño, puede ser dividida en tres fases. En una primera fase, durante el cual se produce la invasión por parte de la oncósfera, son producidos anticuerpos específicos y es activado el complemento como una primera línea de defensa. Si a pesar de esta primera respuesta, el parásito logra establecerse en los tejidos, da inicio a una serie de mecanismo de evasión y modulación de la respuesta inmunológica **(Figura 8)**, incluyendo el "enmascaramiento" y el mimetismo

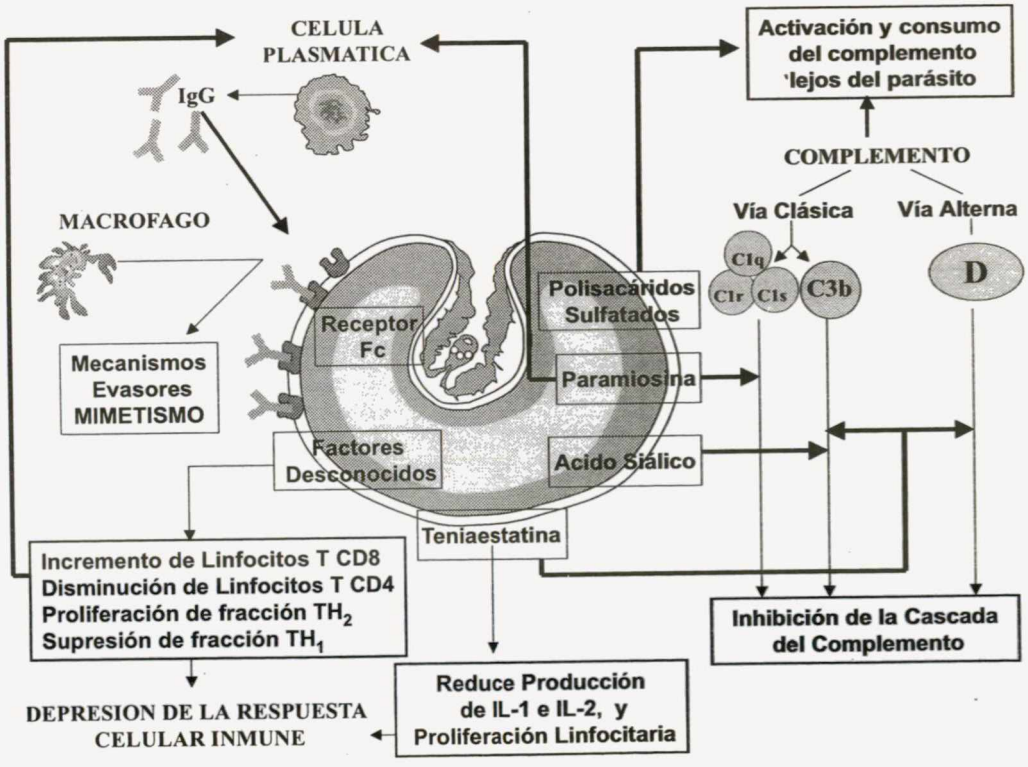


Fig. 8. Mecanismos de evasión y modulación inmunológica empleados por el cisticerco

molecular, que permiten su supervivencia por tiempo indefinido. Durante esta segunda etapa, el parásito produce una serie de sustancias que inactiva el complemento y disminuye la respuesta celular, provocando el predominio de respuestas celulares del tipo T_{H2}, que permitirá una producción mayor de inmunoglobulinas que son utilizadas, a su vez, como fuente de aminoácidos.

Puede pasar mucho tiempo, antes que se inicien los procesos degenerativos, no bien conocidos, característicos de la tercera fase, donde la ruptura del equilibrio establecido entre el parásito y el huésped, da inicio a una intensa reacción inflamatoria mediada principalmente por respuestas celulares del tipo T_{H1} las cuales provocan el reclutamiento de diversos elementos celulares, principalmente eosinófilos, que llevan a la degeneración y muerte del parásito.

Mayores estudios son necesarios para esclarecer el rol de la respuesta inmune en las diferentes fases de infección parasitaria, especialmente encaminadas a establecer que factores desconocidos son los que finalmente dan inicio a la degeneración parasitaria. Pensamos que al igual como ocurre en nuestro organismo, donde existe envejecimiento y muerte celular programada, exactamente de la misma forma ocurriría a nivel parasitario, disminuyendo los mecanismos de evasión y exponiendo segmentos de su membrana al reconocimiento del sistema inmunológico del huésped, con lo cual se da inicio a la intensa reacción inflamatoria que lleva, finalmente, a la muerte del parásito.

REFERENCIAS

1. Del Brutto OH, Sotelo J. Neurocysticercosis: an update. Rev Infect Dis. 1998. 10: 1075-87.
2. Del Brutto OH, Sotelo J, Román GC. Neurocysticercosis: A clinical Handbook. Lisse: Swets & Zeitlinger Publishers, 1998.
3. Lawson JR, Gemmell MA. Hydatidosis and cysticercosis: the dynamics of transmission. Adv Parasitol 1983;22:261-308.
4. Flisser A. Perez-Montfort R, Larralde C. The immunology of human and animal cysticercosis: a review. *Bulletin of the World Health Organization* 1979. 57: 839-56.
5. Del Brutto OH, Sotelo J. Etiopatogenia de la neurocisticercosis. Rev Ecuat Neurol 1993;2:22-32.
6. Ridaura Sanz C. Host response in Childhood neurocysticercosis: some pathological aspects. Child. Nerv. Syst. 1987. 3: 206-7.
7. Escobar A. The pathology of neurocysticercosis. In *Cysticercosis of the Central Nervous System*, Ed. E Palacios, J Taveras, 1983. pp. 27-54. Springfield, IL.
8. Restrepo BI, Llaguno P., Sandoval MA. Análisis of immune lesions in neurocysticercosis patiens: central nervous system response to helminth appears Th1-like instead of Th2. J. Neuroimmunol. 1998. 89: 64-72.
9. White AC, 2000. Neurocysticercosis: Update on Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. Annu. Rev. Med 2000. 51: 187-206.
10. Correa D, Medina-Escutia E. Host-parasite immune relationship in *Taenia solium* taeniosis and cysticercosis. In *Taenia solium: Taeniasis/Cysticercosis*. Ed. García HH, Martínez SM, 1999. pp 15-24.
11. Del Brutto OH. Neurocisticercosis. Rev Neurol 1999. 29: 456-466.
12. Flisser A. *Taenia solium* cysticercosis: some mechanisms of parasite survival in immunocompetent hosts. Acta Leidensia. 1989. 57: 259-63.
13. Flisser A, Larralde C. Cysticercosis. In: *Immunodiagnosis of Parasitic Diseases*, Ed. Walls KW, Schantz PM, 1986. pp 109-61.
14. Mitchell GF. Genetic variation in resistance of mice to *Taenia taeniaeformis*: analysis of host-protective immunity and immune evasion. In: *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives*. Ed. Flisser A, Willms K, Laclette JP et al. 1982. pp 575-84.
15. Lightowlers MW, Mitchell GF, Bowtell DDL, Anders RF. Immunization against *Taenia taeniaeformis* in mice: studies on the characterization of antigens from oncospheres. Int. J. Parasitology 1984. 14: 321-33.
16. Molinari JL, Meza R, Suarez B, Palacios S, Tato P. T. Solium: immunity in hogs to the cysticercus. Experimental Parasitology 1983. 55: 340-57.
17. Villa OF, Kuhn RE. Mice infected with the larvae of *Taenia crassiceps* exhibit a Th2-like immune response with concomitant anergy and down regulation of Th1-associated phenomena. Parasitology 1996. 112: 561-70.

18. Machnicka B, Grzybowski J. Host serum proteins in *Taenia Saginata* metacestode cyst fluid. Veterinary Parasitology 1986, 19: 47-52.

19. White AC, Tato P, Molinari JL. Host-parasite interaction in *Taenia solium* cysticercosis. Infectious Agents and Disease 1992. 1: 185-93.

20. White AC, Robinson P, Kuhn R. Taenia solium cysticercosis: host-parasite interactions and the immune response. Chemical Immunology 1997. 66: 209-30.

21. Arechavaleta F, Molinari JL, Tato P. A taenia solium metacestode factor nonspecifically inhibits cytokine production. Parasitol. Res 1998. 84: 117-22.

22. Robinson P, Atmar RL, Lewis DE, White AC. Granuloma cytokines in murine cysticercosis. Infect. Immun. 1997. 65: 2925-31.

23. Suquet C, Green-Edwards C, Leid RW. Isolation and partial characterization of a *Taenia taeniaeformis* metacestode proteinase inhibitor. Int J Parasitol 1984; 14: 165-72.

24. Leid RW, Suquet CM, Tanigoshi L. Parasite defense mechanims for evasion of host attack: a review. Vet Parasitol 1987; 25: 147-62.

25. Leid RW, Suquet CM, Bouwer HGA, Hinrich DJ. Interleukin inhibition by a parasite inhibitor, taeniaestatin. J Immunol 1986; 137:2700-2.

26. Hammemberg B, Williams JF. Physico-Chemical characterization of complement-interacting factors from *Taenia taeniaeformis*. J. Immunology 1978. 120: 1039-45.

27. Flisser A, Woodhouse E, Larralde C. Human cysticersosis: antigens, antibodies and non-responders. Clin. Exper. Immunology 1980. 39: 27-37.

28. Plancarte A, Flisser A, Larralde C. Fibronectin-like properties of antigen B from cysticerci of *Taenia solium*. In: *Cysticercosis: Present State of Knowledge and Perspectives*. Ed. Flisser A, Willms K, Laclette JP et al. 1982. pp 453-60.

29. Laclette JP, Shoemaker C, Richter D, Arcos L, et al. Paramyosin inhibits complement C1. J. Immunology 1992. 148: 124-8.

30. Leid RW, Suquet CM. A superoxide dismutase of metacestodes of *Taenia taeniaformis*. Mol Biochem Parasitol 1986; 18: 301-11.

31. Leid RW, Suquet CM, Tanigoshi L. Oxigen detoxifying enzymes in parasites: a review. Acta Leidensia 1989; 57: 107-14.

32. Khan NA, Sotelo J. Presentation of a membrane cysticercus antigen and its homology with excretion-secretory antigen. Acta Leidensia 1989; 57: 123-9.

33. Musoke AJ, Williams JF. Immunological response of the rat to infection with *Taenia taeniaeformis*: protective antibody response to implanted parasites. Int J Parasitol 1976; 6: 265-9.

34. McManus DP, Lamsam S. Taenia crassiceps surface immunoglobulin: parasite-or host-derived. Parasitology 1990; 101: 127-37.

35. Mandujano A, Vela M, Alcántara P, Correa D. Presence of a receptor for the Fc fraction of IgG in *Taenia solium*. *Bulletin de la Soci. Francaise de Parasitologie* 1990. 8 (Supp 1): 578-88.

36. White AC, Molinary JL, Pillai AV, Rege AA. Detection and preliminary characterization of taenia solium metacestode proteases. J Parasitol 1992; 78: 281-7.

37. Correa D, Dalma D, Espinoza B, Plancarte A, et al. Heterogeneity of humoral immune components in human cisticercosis. J. parasitology 1985. 71: 535-41.

38. Correa D, Tovar A, Espinoza B, Plancarte A, Flisser A. Cisticercosis humana: relación inmunológica huésped-parásito. In *Cisticercosis Humana y porcina, su conocimiento e investigación en México*. Ed. Flisser A, Malagon F. 1989. pp 31-43.

39. Barker CF, Billingham RE. Immunologically privileged sites. In: Kundel HG, Dixon FJ (Eds) Advances in Immunology. New York: Academic Press, 1977: 1-54.

40. Nussenzweig RS. Parasitic disease as a cause of immunosuppression. N Engl J Med 1982. 306: 423-28.

41. Molinari JL, Tato P, Reynosa OA, Cazares JML. Depressive effect of a *T. solium* cysticercus factor on cultured human lymphocites stimulated with phytohemaglutinin. Ann. Trop. Med. and Parasitology 1990. 84: 205-8.

42. Flisser A. Relación huésped-parásito en la cisticercosis humana y porcina. Gac Méd Méx 1987; 123: 157-62.

43. Willms K, Merchant L, Arcos L, Sealey M. Immunopathology of cysticercosis. In *Molecules, cells and parasites in immunology*. Ed. Larralde C, Willms K, Ortíz L, Seal M. New York, Academic Press 1980. pp 145-156.

44. Herrera LA, Santiago P, Rojas G, Salazar PM. Immune response impairment, genotoxicity and morphological transformation induced by *Taenia Solium* metacestode. Mutat Res 1994; 305: 223-8.

45. Rolfs A, Martins AR, Bedaque EA, Tamburus WM. Clinical and immunological follow-up study of patiens with neurocysticercosis after treatment with praziquantel. Neurology 1995; 45: 532-538.

46. Ostrosky-Zeichner L, García-Mendoza E, Rios C, Sotelo J. Humoral and cellular immune response within the subarachnoid space of patines with neurocysticercosis. Arch Med Research 1996; 27: 513-7.

47. Terrazas LI, Bojalil R, Larralde C. Shift from an early protective Th1-type immune response to a late permissive Th2-type response in murine cisticercosis. J. Parasitology 1998. 84: 74-81.

48. Evans CAW, García HH, Hartnell A, Gilman RH, Martínez M. Elevated concentrations of Eotaxin and Interleukin-5 in human neurocysticercosis. Infection and immunity 1998; 66: 4522-5.

49. Correa D, Gorodezky C, Castro L, Rabiela MT, Flisser A. Detection of MHC products on the surface of *Taenia solium* cysticerci from humans. Rev Latinoamer Microbiol 1986; 28: 373-9.

50. Trejo V, Talamas O, Granados G, Castro L, Rabiela MT, Sotelo J, Gorodezky C. GAT is the significance of the presence of MHC molecules on the surface of parasites in human neurocysticercosis. J Immunogenetics 1989; 16: 427-36.

51. Del Brutto OH, Castillo P, Mena I, Freire A. Neurocysticercosis among patients with cerebral gliomas. Arch Neurol. 1997; 54: 1125-8.

52. Montero R, Flisser A, Madrazo I, Cuevas C. Mutation at the HPRT locus in patients with neurocysticercosis treatment with praziquantel. Mutat Res 1994; 305: 181-8.

53. Medina-Escutia ME. Efecto de productos de cisticercos de Taenia solium sobre eosinófilos. Tesis Universidad Nacional Autónoma de México, 1992.

54. Alvarado-Rodriguez A. Efecto de los productos de excreción-secreción del cisticerco de *Taenia solium* sobre macrófagos *in vitro*. Tesis Universidad Nacional Autónoma de México, 1995.

55. Evans C and the Cisticercosis Working Group in Perú. The immunology of the host-parasite relationship in *Taenia solium* cysticercosis: implications for prevention and therapy. . In *Taenia solium: Taeniasis/Cysticercosis*. Ed. García HH, Martínez SM, 1999. pp 25-37.

BIOLOGIA MOLECULAR DE LA INFECCIÓN POR VIH EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Carlos Abanto Argomedo *

INTRODUCCIÓN

Gran porcentaje de pacientes que sufren el Síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), también padecen complicaciones neurológicas. Muchos de estos problemas pueden ser atribuidos a la infección por VIH-1 *per sé*, en vez de estar asociados con infecciones oportunistas o neoplasias subsecuentes. Las características precisas de estos problemas neurológicos dependen de varios factores, que incluyen la severidad de la enfermedad y la edad del paciente, entre otros. Los problemas neurológicos, relacionados con el SIDA, han sido descritos diversamente como "Síndrome Demencia-SIDA" o como el "complejo cognitivo-motor relacionado con el VIH". Estos nombres proveen una descripción razonable de los tipos de cambios involucrados, los cuales incluyen demencia subcortical, déficit de la memoria y problemas motores. Las evaluaciones neuropsicológicas y las técnicas por imágenes pueden, algunas veces, detectar déficits neurológicos en individuos VIH-1 positivos, aún previo al desarrollo completo del SIDA. Las complicaciones del sistema nervioso central son particularmente notables en niños que son infectados por VIH-1 durante el período perinatal y exhiben enfermedad rápidamente progresiva. Hasta el 80% de los niños desarrollan síntomas neurológicos, incluyendo retraso en el desarrollo, déficits motores y crecimiento cerebral alterado.[1,2,3,4,5,6]

Los estudios neuropatológicos y por imágenes han demostrado una variedad de cambios complejos en el cerebro que están asociados con la infección por VIH-1 y sugieren múltiples patologías. Interesantemente, los retrovirus relacionados con el VIH-1 (lentivirus), tales como el SIV y FIV, causan cambios algo similares en el sistema nervioso central de monos y gatos, respectivamente, sugiriendo que los mecanismos subyacentes a las patologías asociadas al sistema nervioso central están preservadas entre las especies. Los cambios relacionados al VIH-1, en el cerebro, incluyen la formación de células gigantes, astrocitosis reactiva diseminada y palidez de la sustancia blanca. Hay también evidencia de reducción dendrítica y pérdida neuronal y glial que ha sido asociada, en algunos casos, con perfiles apoptóticos en los cerebros de adultos y niños. Sin embargo, pese al hecho de que muchas observaciones se han hecho sobre consecuencias neurológicas de la infección por VIH-1, los mecanismos precisos que subyacen el daño cerebral y producen la muerte de las neuronas, en particular, no están claros.[7,8] En realidad, hay muchos misterios que requieren explicación. Por ejemplo, sabemos que la destrucción de las células inmunes, subsiguiente a la infección por VIH-1 está asociada con la replicación del virus en estas células. Sin embargo, no hay evidencia convincente de que el VIH-1 y virus relacionados puedan replicarse en las neuronas. En realidad, el número de células infectadas productivas del

* **Médico Residente, Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Lima, Perú**

cerebro (principalmente microglia) en asociación con la infección por VIH-1 es relativamente pequeño en comparación con el amplio rango de patología observado. Así, los mecanismos base para la apoptosis neuronal permanecen oscuros.

Varias observaciones de gran trascendencia hechas a lo largo de los últimos años han servido para revolucionar completamente nuestro entendimiento de cómo el VIH-1 infecta las células del sistema inmune. Estos descubrimientos han destacado los roles clave de las quimoquinas y sus receptores en este proceso **(Figura 1)**. ¿Cómo estos descubrimientos nos ayudan a entender los aspectos neurológicos de la infección por VIH-1?.

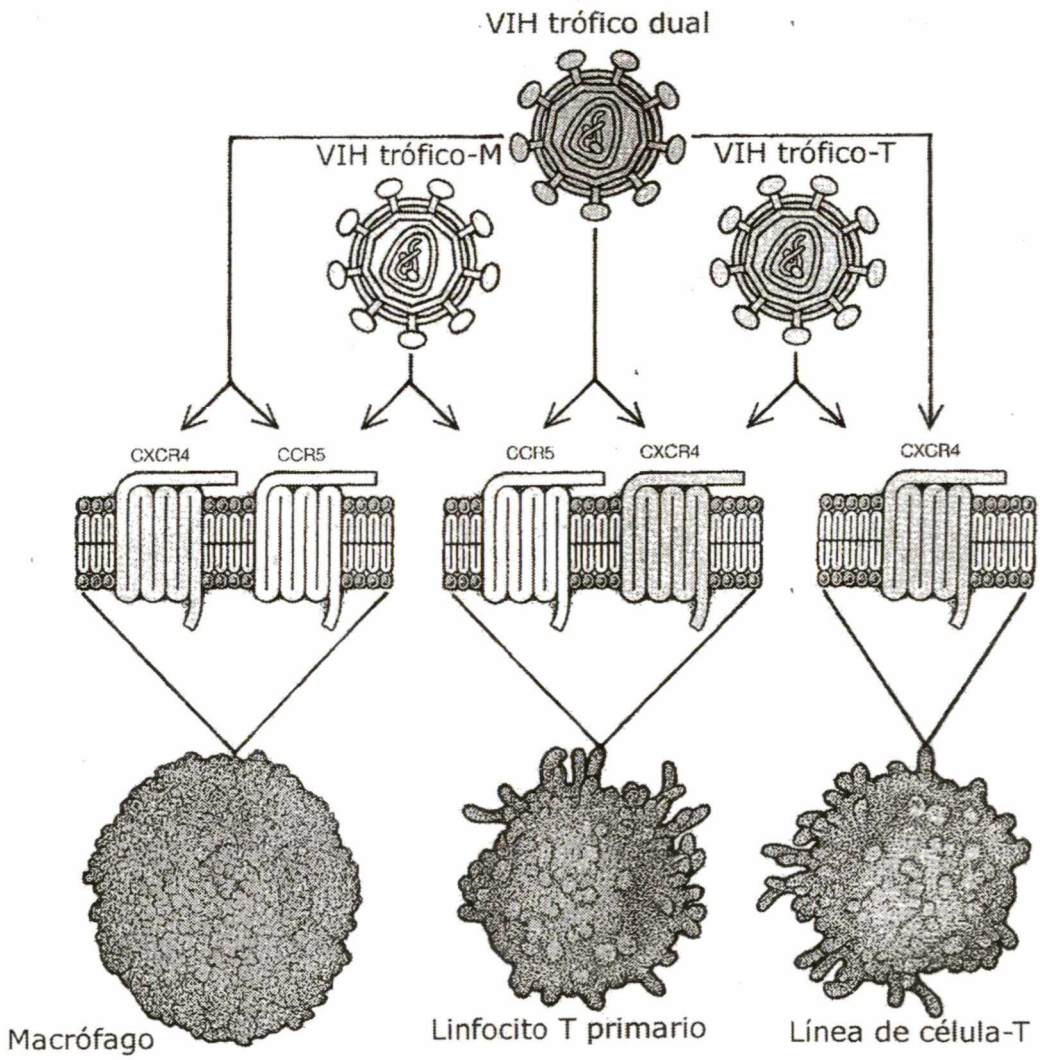


Fig. 1. CCR5 es el principal co-receptor para virus macrófago-trópicos (M-trópicos). A pesar de su nombre, virus M-trópicos también pueden replicar en células T CD4+ primarias. Virus línea celular T-trópicos (T-trópicos), emplean principalmente a CXCR4 como co-receptor y pueden replicar tanto en células T primarias como en línea celulares T adaptadas en laboratorio.

BIOLOGIA MOLECULAR DEL VIH-1

Se piensa que el VIH-1 ingresa al cerebro en asociación con macrófagos infectados. El VIH-1 no se replica en las neuronas; sólo infecta astrocitos y oligodendrocitos. No obstante, está claro que la replicación efectiva del virus sí ocurre en el sistema nervioso central y que el cerebro es considerado como un reservorio significativo luego de la infección por VIH-1. Las células del cerebro que son infectadas por VIH-1, satisfactoriamente, son la microglía residente, así como los macrófagos infectados, que se piensa migran al sistema nervioso central. Los estudios histológicos han demostrado, frecuentemente, la existencia de proteínas relacionadas al VIH-1 en la microglía y las células gigantes multinucleadas, que resultan de la fusión de células microgliales por partículas virales.[1,3]

Como sólo, relativamente, pocas células del cerebro albergan al virus que se replica, no es obvio cómo tal extensa patología es producida. Parece, como si algún tipo de mecanismo de amplificación es requerido para explicar estas observaciones. Los estudios han mostrado que luego del desarrollo de la infección del cerebro por VIH-1, se observan microglía y astrocitos activados en combinación con lesiones neuronales. Así, se ha sugerido que el daño a las neuronas del sistema nervioso central podría ocurrir a través de un mecanismo "indirecto". Se ha considerado probable que uno o más factores podrían ser liberados de la microglía y de los astrocitos activados, y que éstos podrían ser directamente tóxicos a las neuronas o estar involucrados en una cascada de eventos celulares interactuantes que, finalmente, conducirían a la liberación de neurotoxinas. Ha habido muchas sugerencias sobre el tipo de moléculas que podrían mediar tales neurotoxinas luego de la infección por VIH-1. Estas incluyen una variedad de citoquinas: factor activador de plaquetas y derivados del ácido araquidónico; radicales, tales como O2 y NO; y glutamato. En realidad, hay buena evidencia de que la endotoxicidad mediada por el glutamato juega un rol en algún punto a lo largo de la vía, lo cual ha conducido al uso de los antagonistas de los aminoácidos excitatorios en ensayos clínicos sobre la demencia relacionada con el SIDA. Otra evidencia, implica un rol de las proteínas derivadas del VIH-1 en la neurotoxicidad. Estudios *in vitro* han demostrado que la glicoproteína de envoltura viral, gp 120, puede ser despojada por el VIH-1 y podría también ser encontrada en el cerebro. También, se ha mostrado que la gp 120 puede causar la activación de microglía y astrocitos y que es tóxica a las neuronas cuando se aplica en cultivos. Así, la gp 120, podría tener un rol significativo en varios puntos clave en la infección cerebral por VIH-1. Es importante que, ratones transgénicos que sobreproducen gp 120, exciben patología cerebral que es en muchas maneras similar al visto en los cerebros de los pacientes infectados por VIH-1. También se han sugerido roles tóxicos para otras proteínas derivadas de VIH-1.[1,2]

Dado lo que se conoce sobre las interacciones de la gp120 con las células inmunes, y el rol de los receptores de quimoquina en particular, es importante entender la naturaleza de cualquier receptor de quimoquina que existe en el cerebro. ¿Las células cerebrales poseeen receptores de quimoquinas y si es así, qué células? Además, ¿Pueden las quimoquinas regular las funciones neuronales, sea directa o indirectamente? Finalmente, ¿Están los receptores de quimoquina centrales involucrados en los efectos del VIH-1 en el cerebro?

Receptores de quimoquina en el cerebro

Ahora, está claro que todos los tipos celulares principales del cerebro (neurona, glía y microglía) poseen receptores de quimoquina. La microglía, posee varios tipos de receptores de quimoquina. La presencia de receptores de quimoquina en los astrocitos es más controversial, aunque es probable que al menos algunas subpoblaciones tengan un modesto número de receptores. Quizá, sorprendentemente, las neuronas parecen estar bien dotadas con una variedad interesante de receptores de quimoquina.[9] Debe resaltarse que la evidencia

que indica la presencia de receptores de quimoquina se basa generalmente en la detección de ARNm y ocasionalmente en proteínas.

Receptores de quimoquina-alfa

Varios estudios han demostrado la existencia de receptores de quimoquina-alfa en el sistema nervioso central (**Figura 2**), particularmente CXCR2, CXCR4 y CXCR5. Horuk et al. mostraron que, aunque no pudieron detectar CXCR1 en el SNC humano, CXCR2 estuvo ampliamente distribuido en las neuronas del cerebro y de la médula espinal. Esto, incluyó al hipocampo, hipotálamo, cerebelo, mesencéfalo y médula espinal, incluyendo proyecciones de los ganglios de las raíces dorsales. En forma interesante, CXCR2 también se encontró asociado con placas neuríticas distróficas en la enfermedad de Alzheimer. Lavi et al. encontraron que CCR4 estuvo ampliamente distribuido en el SNC humano, principalmente en neuronas y microglía, así como en algunos astrocitos reactivos. CXCR4 también se encontró en la microglía y neuronas de la corteza y de los ganglios basales de cerebros de niños con SIDA. CXCR5 ha sido encontrado en cerebros de ratones.[1,10,11]

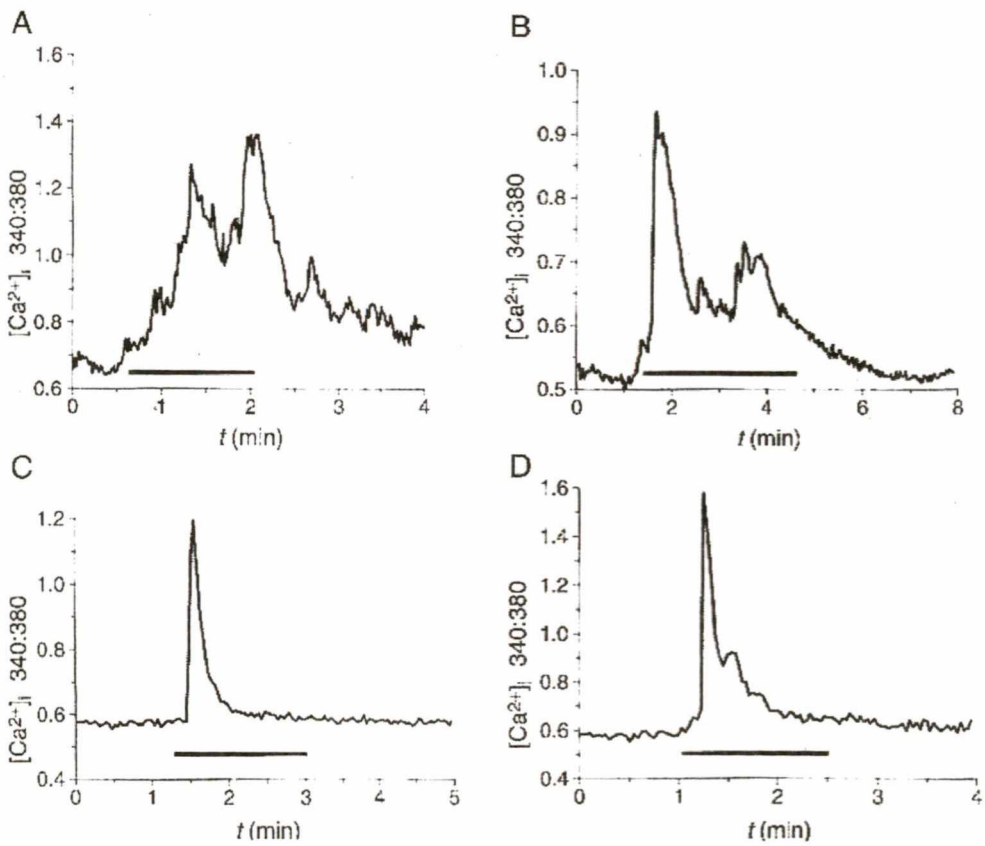


Fig. 2. Efectos de las quimoquinas sobre los niveles de Ca^{2+} intracelular $[Ca^{2+}]$, en neuronas individuales aisladas agudamente de diferentes áreas de cerebro de ratas. (A) respuesta del área postrema a fractalkina (100 nM), (B) respuesta del núcleo del tracto solitario a 50nM SDF-1 (factor 1 derivado del estroma), (C) respuesta de una neurona de Purkinje a eotaxina (50nM). (D) respuesta de una neurona granulosa del hipocampo a 50nM SDF-1. En cada caso la quimoquina se agregó durante el período indicado por la barra horizontal.

Receptores de quimoquina-beta

También se han encontrados en abundancia en el SNC. CCR1 ha sido encontrado en cultivos de astrocitos murinos, así como en cultivos de neuronas piramidales del hipocampo en ratas. CCR3 ha sido encontrado ampliamente en la microglía cerebral de humanos y macacos, así como en algunos astrocitos y poblaciones neuronales. CCR5 se encontró en neuronas de algunas partes de cerebros de macacos y humanos, y también en glía y microglía. En forma interesante, los niveles de CCR5 están incrementados luego de la injuria excitotóxica. CCR8 ha sido detectado en "células derivadas del cerebro" y CCR9/10 ha sido encontrado en cerebros de ratas.[1,10,11]

Otros receptores

Un receptor de quimoquina particularmente interesante es CX3CR1, previamente conocido como V28. Este es el receptor de la nueva quimoquina, fractalquina. Se encuentra en la mayor parte del cerebro y la médula espinal en humanos y ratas.[1,10,11]

VIH-1 y receptores de quimoquina cerebrales

Muchos receptores de quimoquina pueden funcionar potencialmente como co-receptores para la infección por VIH-1. Muchos de estos, incluyendo CXCR4, CCR3, CCR5, CCR8, CCR9/10 y CX3CR1, se ha encontrado que existen en el cerebro o en células derivadas del cerebro. Por consiguiente, una pregunta importante es si éstos juegan un rol en la patología cerebral asociada a VIH-1. Es ciertamente probable que la infección de la microglía cerebral involucre los mismos tipos de mecanismos de la infección de las células inmunes periféricas. En este caso, sin embargo, se ha sugerido la importancia del CCR3 como un co-receptor, además del CCR5 (**Figura 3**). Claramente, el VIH-1 se replica en la microglía cerebral y en otras células relacionadas. Esta microglía puede liberar potencialmente factores neurotóxicos o sustancias que activen a los astrocitos y conduzcan a mayor liberación de sustancias tóxicas. Tales posibilidades han sido ampliamente discutidas; pero ¿Qué se conoce sobre los receptores de quimoquina encontrados en las neuronas?. ¿Qué rol juegan? Una posibilidad a considerar es que aunque el VIH-1 no se replica en las neuronas, gp 120, que la une a los receptores de quimoquina, podría ser un factor importante en la producción de la patología relacionada al VIH-1. Hay varias razones para pensar en ésto. Evidencia *in vitro*, sugiere que la gp120 podría ser vertida de células cerebrales donde el VIH-1 se está replicando activamente. Esta gp120 podría, potencialmente, estar disponible para interactuar con los receptores de quimoquina sobre las neuronas y otras células. Además, hay mucha evidencia que muestra que gp120 puede producir neurotoxicidad. Los ratones transgénicos que sobreproducen gp120 muestran muchos de los rasgos de la patología cerebral relacionada con el VIH-1, incluyendo astrocitosis diseminada, activación microglial, vacuolización de las dendritas neuronales, y pérdida de sinapsis y de subpoblaciones neuronales. Hay también información que sugiere que, la ligazón de gp120 a las neuronas, podría iniciar muerte neuronal apoptótica directamente.

Hay muchos precedentes que ilustran las consecuencias de la activación de GPCRs en las neuronas. En particular, deben considerarse los estudios que muestran que tales receptores pueden regular rápidamente la transmisión sináptica y la excitabilidad neuronal a través de diversos mecanismos presinápticos y postsinápticos. Tales efectos son, a menudo, el resultado de la interacción directa de las subunidades de la proteína G con los canales iónicos, pero también ocurre modulación mediada por segundos mensajeros.

En la Figura 4 se resume el mecanismo mediante el cual interactúan los componentes de barrera hematoencefálica y las células del sistema nervioso central en la activación microglial[12].

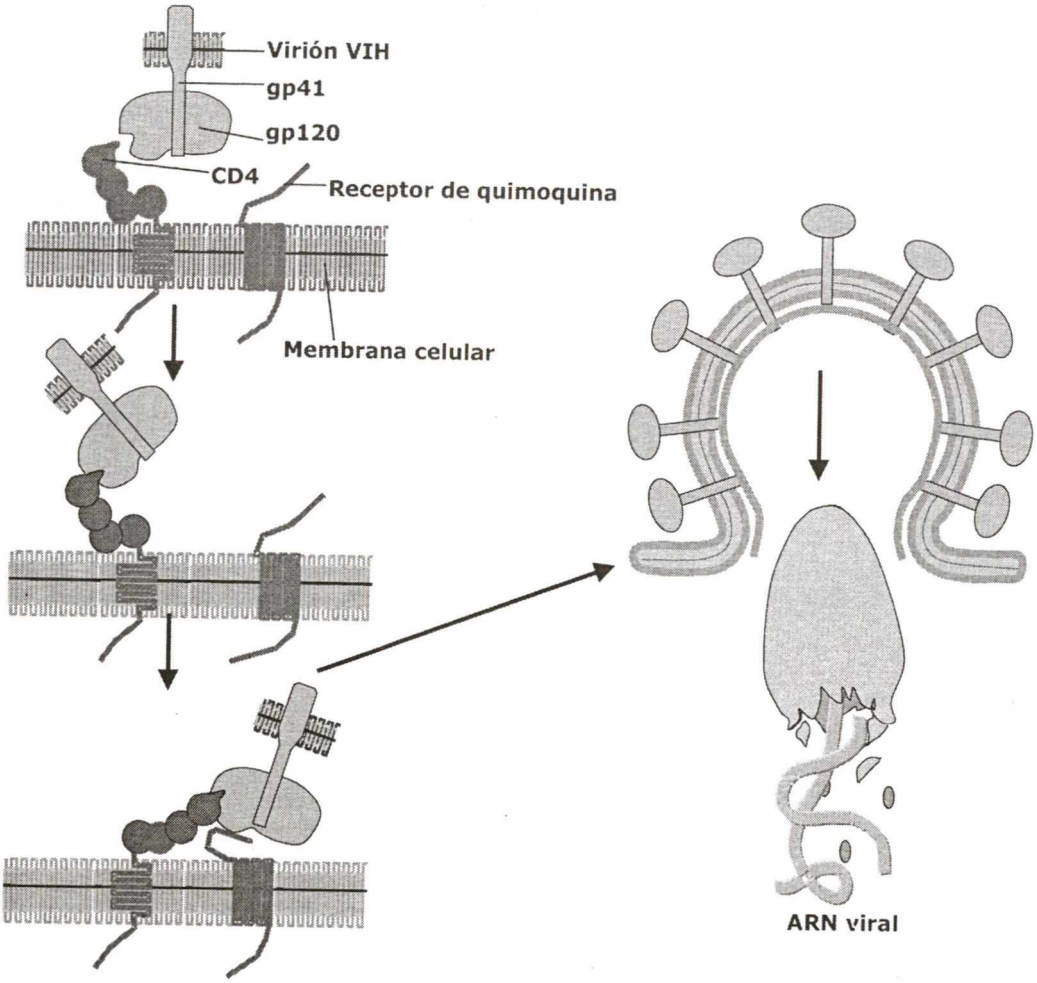


Fig. 3. VIH se acopla inicialmente a la molécula CD4, mediante la zona de unión localizada en la proteína gp120. Esta unión, aparentemente, induce un cambio conformacional en el virus, el cual expone el sitio de acoplamiento para el co-receptor (receptor quimoquina). Después que el co-receptor gp120 se ha acoplado, procede la fusión mediante la proteína gp41. La naturaleza hidrofóbica de la gp41 podría favorecer su acoplamiento a la porción lipídica de la membrana celular.

Parece que la activación de los receptores de quimoquina neuronales (por ejemplo, en los ganglios de las raíces dorsales e hipocampo y otros) produce Ca++ intracelular transitoriamente. Además, la activación de los receptores de quimoquina produce inhibición presináptica de la transmisión sináptica excitatoria en cultivos de neuronas piramidales del hipocampo de ratas, lo que está asociado con la inhibición de los canales de Ca++ neuronales, una consecuencia común que surge de la activación de GPCRs en estas neuronas.[1,13,14,15] Efectos similares se han observado con la superproducción de gp 120.

CONCLUSIONES

La investigación actual indica que los cambios inducidos por el VIH-1 en el cerebro podrían involucrar una variedad de patologías que resultan de varios mecanismos celulares.

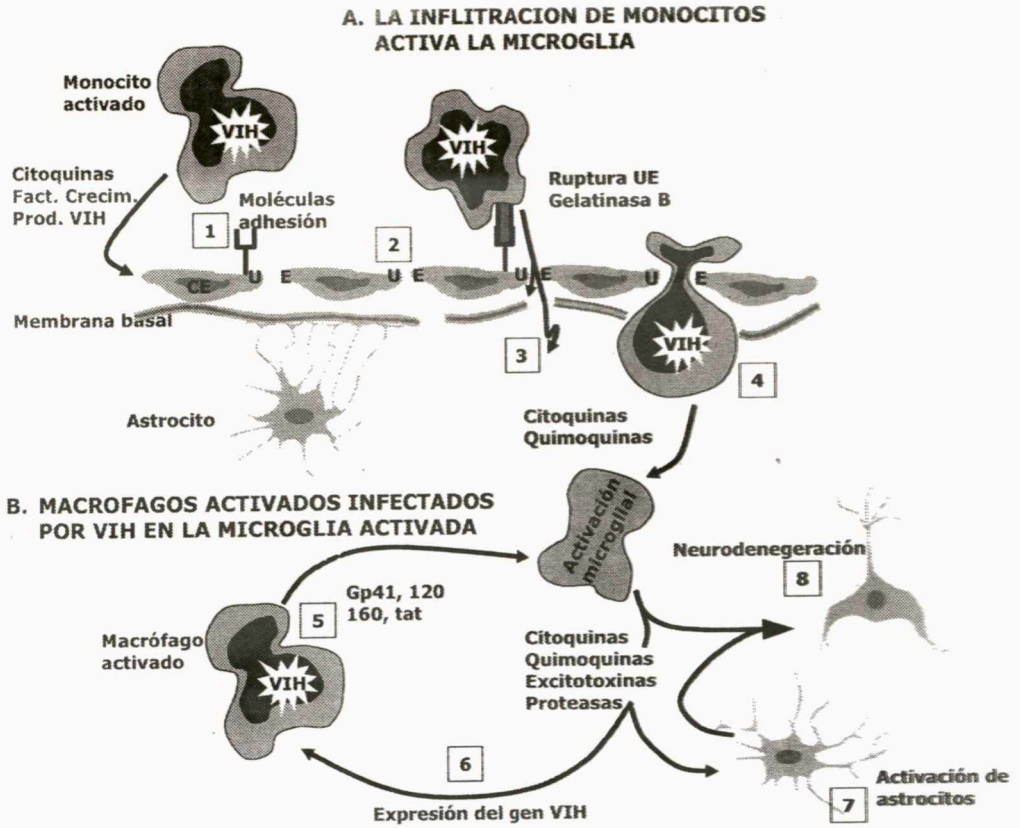


Fig. 4. Interacción entre la barrera hematoencefálica y las células del sistema nervioso central en la activación microglial en el SIDA.

Las proteínas relacionadas con el VIH-1, tales como la gp120 podrían matar a las neuronas mediante acciones directas y también por mecanismos indirectos a través de la liberación de diferentes neurotoxinas. Se tiene cada vez más claro, que los receptores de quimoquina están ampliamente distribuidos en las neuronas y otros tipos de células cerebrales. Estos receptores podrían mediar algunos de los efectos del VIH-1 sobre el cerebro y también sugerir un rol más amplio para las quimoquinas en la regulación de la función neuronal.

REFERENCIAS

1. Miller RJ y Meucci O. "AIDS and the brain: is there a chemokine conection?". TINS 1999; 22: 471-9.

2. Dragic T, et al. "HIV co-receptors: Gateways to the cell". HIV. Advances in research and therapy 1997; 7:3-12.

3. Ashorn PA, et al. "Human immunodeficiency virus envelope glycoprotein/CD4 mediated fusion of nonprimate cells with human cells. J Virol. 1990; 64: 2149-56.

4. Graham Barney S. "Infection with HIV-1". BJM 1998; 317:1297-301.

5. Rostasy et al. "Human Inmunodeficiency Virus Infection, Inducible Nitric Oxide Syntethase Expresión, and Microglial Activation: Pathogenic Relationship to the Acquired Immunodeficiency Síndrome Dementia Complex". Annals of Neurology 1999; 46: 207-16.

6. Clifford David B. "Human Immunodeficiency Virus-Associated Dementia". Archives of Neurology. 2000; 57(3).

7. Graham B. "Infection with HIV-1". BJM. 1998; 317: 1297-1301.

8. Clemente-Milana L. Postrellano JA. "Neuropsychologycal evaluation of the cognitive deficits in infection by human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). Rev neurol. 2000; 31:1192-201.

9. Kishida S. "Human immunodeficiency virus associated dementia: review of pathogenesis and treatment studies". No To Shinkei. 2000; 52: 1071-9.

10. Krebs FC, et al. "HIV-1 associated central nervous system disfunction". Adv Pharmacol. 2000; 49: 315-85.

11. Bacon KB, Harrison JK. "Chemokines and their receptors in neurobiology: perspectives in physiology and homeostasis". J Neuroimmunol. 2000; 104: 92-7.

12. Langford et al "Crosstalk between components of the BBB and cells of the CNS in microglial activation in AIDS". Brain Patology. 2001,11:306-12.

13. Nottet HS. "Interactions between macrophages and brain microvascular endothelial cells: role in pathogenesis of HIV infection and blood-brain barrier function". J Neurovirol. 1999; 5:659-69.

14. Zinc WE, et al. "The neuropathogenesis of HIV-1 infection". FEMS Immunol Med Microbiol. 1999; 26: 233-41

15. Brew BJ. "AIDS dementia complex". Neurol Clin. 1999; 17: 861-81.

NUEVA VARIANTE EN LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

Rafael Del Aguila Flores*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es un desorden degenerativo del cerebro, poco frecuente e invariablemente fatal. Afecta, aproximadamente, a una persona por cada millón de habitantes a nivel mundial. Típicamente, el ataque de síntomas ocurre sobre los 60 años de edad y, aproximadamente, el 90 por ciento, evoluciona en un tiempo promedio de un año. En las fases tempranas de la enfermedad, los pacientes pueden tener perturbaciones en la memoria, cambios conductuales, falta de coordinación y alteraciones visuales. Al progresar la enfermedad, el deterioro mental se acentúa, y aparecen los movimientos involuntarios, ceguera, debilidad de extremidades y, finalmente, el coma.[1]

Hay tres categorías mayores de ECJ:

a. ECJ esporádico. La enfermedad aparece aunque la persona no tenga ningún factor de riesgo conocido para la enfermedad. Este es el tipo más común de ECJ y representa por lo menos el 85 por ciento de los casos.

b. ECJ hereditario. La persona tiene una historia familiar de la enfermedad y/o pruebas positivas para una mutación genética asociada con ECJ, y representa aproximadamente entre el 5 a 10 por ciento de los casos.

c. ECJ adquirido. La enfermedad se transmite por la exposición al tejido del sistema nervioso, normalmente a través de ciertos procedimientos médicos. No hay ninguna evidencia que ECJ sea contagioso a través del contacto casual con un paciente de ECJ. Desde que ECJ se describió inicialmente en 1920, menos del uno por ciento de casos han sido adquiridos.[1]

EPIDEMIA DE LAS VACAS LOCAS

En la primavera de 1985, se notó que varias vacas de la ganadería del Reino Unido parecían tener una conducta agresiva, cambios en el comportamiento y en el temperamento, acompañado de ataxia, que provocaba que las vacas perdieran el equilibrio y se cayeran. Los resultados patológicos mostraron lesiones espongiformes, con gliosis y pérdida neuronal semejantes al Scrapie. Debido a la emergente epidemia de la encefalopatía espongiforme bovina (BSE, del inglés *Bovine Spongiform Encephalopathy*), también conocida como "mal de las vacas locas",[2] se objetivó un aumento en la incidencia en el Reino Unido a lo largo de los años ochenta, con una incidencia máxima de aproximadamente 1200 casos por mes en 1992. A pesar de la confianza inicial del gobierno británico que BSE no era trasmisible a los humanos, el Reino Unido inició una vigilancia de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en Mayo de 1990. El objetivo de este proyecto era identificar cualquier cambio en la incidencia, clínica o patología que podría hacer pensar en transmisión de BSE a los humanos. En 1996, la Unidad de Vigilancia de ECJ informó la emergencia de 10 nuevos casos (actualmente más de

* Médico Residente, Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Lima, Perú

30) de la nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nvCJD) con clínica y neuropatología diferente.[2]

ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME SUBAGUDA

Las Encefalopatías Espongiformes Subagudas (EESA), o enfermedades por Priones, son una familia de enfermedades subagudas, trasmisibles y neurodegenerativas con distintivos rasgos clínicos y patológicos.

1. Encefalopatía Espongiforme Subaguda Humana

a. Esporádico
. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (**Tabla 1**)
b. Adquirido
. Iatrogenicidad ECJ
. Kuru
. Nueva Variante de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

2. Encefalopatía Espongiforme Subaguda Familiar

a. ECJ familiar
b. Enfermedad de Gertsmann-Straussler-Scheinker (GSS)
c. Insomnio Familiar Fatal

3. Encefalopatía Espongiforme Subaguda Animal

a. Scrapie: oveja, cabra.
b. Encefalopatía Espongiforme transmisible del visón: visón
c. Encefalopatía Espongiforme Bovina (BSE): ganado vacuno
d. Enfermedad Crónica Destructiva: alce, ciervo
e. Encefalopatía Espongiforme del Felino: gato doméstico, puma
f. Encefalopatía Espongiforme de Ungulados Cautivos. [2,3]

NUEVA VARIANTE DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

Debido a la preocupación existente, acerca de la transmisión de estas especies bovinas al hombre, se estableció, en el Reino Unido, una Unidad de Vigilancia Nacional para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob a partir de 1990. Ningún caso raro fue informado durante los primeros cuatro años de supervisión, pero entre 1994 y 1997, se informaron 22 casos de lo que ahora se denomina nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.[2,7]

Estos pacientes son más jóvenes que aquellos con las formas familiares de la enfermedad, con manifestaciones psiquiátricas y conductuales tempranas prominentes, parestesias y disestesias persistentes. La ataxia cerebelosa se desarrolla uniformemente, y el curso de la enfermedad es más prolongado. El electroencefalograma no muestra los complejos periódicos típicos. El examen patológico muestra placas de PrPres prominentes y difusos parecido al kuru. Ninguno de los pacientes con la nueva variante de Creutzfeldt-Jakob ha presentado mutaciones en el gen para PrP, pero todos han mostrado polimorfismo del codón 129.[6,7] Todos los pacientes habían comido carne de res, aunque uno se había vuelto vegetariano estricto desde 1991. Ninguno había comido cerebros, pero antes de la prohibición, el cerebro y la médula espinal eran, a menudo, incluido en las salchichas, hamburguesas y otras carnes procesadas. El consumo de productos de carne contaminada con encefalopatía espongiforme bovina, antes de las prohibiciones, se ha propuesto como el origen de estos casos. Recientes estudios de laboratorio proporcionan evidencia poderosa que, los agentes causantes de la nueva variante de Creutzfeldt-Jakob y de la encefalopatía espongiforme bovina, tienen un origen común. Modelos de glicosilación de PrPres y

estudios de susceptibilidad en ratones muestra que los modelos de tejido cerebral en pacientes con la nueva variante de Creutzfeldt-Jakob y los animales con encefalopatía espongiforme bovina son similares y, además, son distintos de los modelos asociados con la forma esporádica y enfermedad iatrogénica. Los estudios de scrapie muestran un periodo de incubación distinto y una distribución topográfica de las lesiones diferente. Un estudio preliminar de los agentes de encefalopatía espongiforme bovina, nueva variante de Creutzfeldt-Jakob y la encefalopatía espongiforme de rumiantes exóticos y gatos, muestran similitudes en los periodos de incubación y en la distribución de lesiones que son distinto de aquellos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. No obstante, el origen común de estos priones no demuestra que los humanos fueron infectados comiendo tejido nervioso bovino u otros productos animales.[4]

CONCEPTO DE PRION

Stanley B. Prusiner, ganador del premio NOBEL de 1997, rechazó que el agente transmisor de estas enfermedades sea un virus porque no contiene ácidos nucleicos y refutó el concepto de "virus convencionales" y propuso el término de "*Prion*" como refiere textualmente, *"Priones son pequeñas partículas proteináceas infecciosas, las cuales son resistentes a inactivacion por procedimientos que modifiquen el ácido nucleico. El término "prion" señala el requerimiento de una proteína para la infección"*; estas partículas son las causantes de todas las variedades de encefalopatía espongiformes.[3,8,9] La proteína del prion

Tabla 1. Criterios diagnósticos modificados para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádico (CJD)

CJD definido

- Confirmación neuropatologica y/o
- Proteína priónica isomórfica, inmunoquímicamente anormal, confirmado por immunocitoquimica o Western Blot
- Filamentos de Scrapie asociado

CJD probable

- Demencia Progresiva, con por lo menos dos de cuatro rasgos clínicos:
  1. Mioclonus
  2. Signos visuales o cerebelosos
  3. Signos Piramidales o extrapiramidales
  4. Mutismo acinético
- Complejos de ondas lentas picudas y periódicas (PSWC) en EEG
- Proteína 14-3-3 en LCR y duración de enfermedad < 2 años

CJD Posible

- Rasgos Clínicos como los anteriormente citados
- Ningún PSWC en EEG
- Ninguna proteína 14-3-3 en LCR
- Duración de la enfermedad < 2 años

es, en las variedades esporádicas de las encefalopatías espongiformes, una modificación isomorfa de una glicoproteina cerebral normal (PrP celular o PrP^c) cuya función fisiológica, aunque ligada a la membrana, es aún desconocida. La proteína anormal se denomina PrP^{sc} o PrP^{ECJ}. Su insolubilidad y resistencia a las proteasas se atribuye a un defecto de conformación post-translacional. Esa conformación anormal se debe a un plegamiento en beta y los agentes que impiden o dificultan ese plegamiento son los que se han demostrado como mejores descontaminantes de la infectividad de los Priones. La proteólisis de la PrP^c deja un residuo resistente de 121 aminoácidos denominado PrP 27-30. La agregación de esta proteína da lugar, por un lado, a las fibrillas del "scrapie" que se encuentra y son patognomónicas en el cerebro de todas las encefalopatías espongiformes y, por otro lado, a las placas amiloideas parecidas a las de Alzheimer, pero antigénicamente distintas.[1,8,9]

NEUROPATOLOGÍA E INMUNOHISTOQUÍMICA

Las características neuropatológicas de la nueva variante de la enfermedad de Creuztfeldt-Jakob (ECJnv), difieren de aquellas de los casos típicos esporádicos de ECJ. Presentan un pronunciado aspecto espongiforme en los ganglios basales y el tálamo, junto con una severa astrocitosis talámica. Asimismo, la nueva variante muestra "placas floridas", formadas por un núcleo denso y rodeadas de un halo de aspecto espongiforme, distribuidas en elevado número a nivel de la corteza cerebral, particularmente en el lóbulo occipital y en el cerebelo.

En los estudios inmunohistoquímicos realizados se ha observado que, a parte de las placas floridas, la proteína priónica (PrPECJ) muestra otros tipos de patrones de tinción; en los ganglios basales y el tálamo presentan positividad en forma de placas uni o multicéntricas (aunque en menor número y más pequeñas), positividad perivacuolar, depósitos granulares lineales o en forma de tractos. El cerebelo muestra una masiva acumulación tanto en la capa molecular como en la granular; la capa molecular presenta numerosos depósitos pericelulares, en placas de forma difusa y depósitos lineales, mientras que en la capa granular se observa un patrón de tipo sináptico y placas uni y multicéntricas. Esta elevada acumulación de PrPECJ es de gran ayuda para diferenciar los casos de ECJnv de los casos de ECJ yatrogénicos y esporádicos.[2,6]

Se recomienda el estudio del grado de glicosilación de la PrPECJ, debido a que la nueva variante presenta un patrón específico denominado tipo-4. En la actualidad, España se considera un país de bajo riesgo ya que no se ha detectado ningún caso de ECJnv, mientras que en el Reino Unido hay aproximadamente unos 27 casos confirmados de esta nueva variante neuropatológica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.[2-5]

NATURALEZA DE LOS PRIONES

Los estudios del agente del scrapie y estudios más limitados de priones de origen humano, indican que los agentes son resistentes a terapias que inactivan ácidos nucleicos y virus (alcohol, formol, radiación ionizante, proteasas y nucleasas), pero que ellos se vuelven inactivos por tratamientos que rompen las proteínas (autoclave, fenol, detergentes, y pH extremos). Prusiner mostró infectividad con una proteína y propuso al término "*Prion*", denotando que se trataba de una pequeña partícula proteinácea infecciosa resistente a la mayoría de los procedimientos que modifican los ácidos nucleicos. Esta proteína proteasa-resistente que asoció con la enfermedad (se designó como PrPres o PRPSc) demostró ser una isoforma normal de una proteína celular proteasa-sensible (designada como PrPsen o PrP^c). En el proceso patológico, PrPsen sufre un cambio conformacional a PrPres; este cambio convierte la proteína de una estructura predominantemente alfa helicoidal en una larga lámina beta. Esta isoforma de proteasa-resistente aumenta en las células neurales rompiendo la función y llevando a la vacuolización y muerte celular.

Los estudios transgénicos en ratones, indican que las mutaciones en el gen que codifica para PrP o sobre su expresión del gen pueden llevar a los cambios espongiformes. No pueden infectarse con scrapie ratones que carecen del gen PrP, observación que demuestra, inequívocamente, que PrP es necesaria para la enfermedad. Aún no se determina si PrP es suficiente para condicionar la enfermedad.[4]

REPLICACIÓN DE LOS PRIONES

En la actualidad el mecanismo de propagación de los priones no está muy claro aún. Existen teorías propuestas por algunos investigadores, quienes postulan la necesidad de un ácido nucleico específico de priones; sin embargo, no existen evidencias físicas ni químicas de su existencia.[2] En caso de existir, cabe esperar que dicha molécula dirija la replicación de priones empleando una estrategia similar a la de los virus. La multiplicación de la infectividad de priones es un proceso exponencial que implica obligatoriamente la conversión postraduccional de PrP^c o de un precursor en una conformación distinta, PrP^{Sc}. El nivel de expresión de PrP^{Ces} es directamente proporcional a la velocidad de formación de PrP^{Sc} y, por lo tanto, inversamente proporcional a la magnitud del tiempo de incubación. El proceso de propagación de un prion se inicia con la interacción de la PrP^{Sc} exógena con PrP^C o con una forma parcialmente desnaturalizada de ésta, PrP. El reconocimiento de PrP^{Sc} se produce a través de la región 96-167, siendo necesaria pero insuficiente la identidad de la secuencia.

Por otra parte, mutaciones puntuales y variaciones en la longitud de la cadena polipeptídica de PrP^C, así como alteraciones metabólicas, pueden desembocar en situaciones patológicas. Con estas premisas experimentales se han elaborado dos modelos en los cuales se traduce la infectividad en términos de un proceso de autopropagación de la conformación de PrP^{Sc} que incluye una etapa controlada cinéticamente (**Figura 1**). El *modelo de desnaturalización-renaturalización catalizada*, asume que el cambio conformacional es la etapa limitante del proceso ya que supone una desnaturalización y renaturalización de la cadena polipeptídica y lo asemeja a una reacción catalizada enzimáticamente: 1. PrP^C es el sustrato y PrP^{Sc} el producto de la reacción; 2. La velocidad de la reacción, manifestación inversa del tiempo de incubación, depende de la concentración de sustrato; 3. PrP^{Sc} es un efector alostérico que regula la conversión de PrP^C en PrP^{Sc}; 4. Un análogo de sustrato, como una molécula de PrP^C de distinta especie, puede retrasar la conversión actuando como inhibidor competitivo. El *modelo de polimerización nucleada por condensación no covalente*, supone que el cambio conformacional está ligado a un equilibrio de asociación, de manera que ambas conformaciones existen en equilibrio, pero la estabilización de la isoforma patológica ocurre a través de la formación de un núcleo que constituye la etapa lenta del proceso. Una vez constituido el núcleo, éste crece por adiciones sucesivas y rápidas de nuevas moléculas y se dispara el proceso. Ambos modelos justifican las tres variantes patológicas. Las enfermedades infecciosas serían el resultado de la presencia exógena de PrP^{Sc}, es decir, del catalizador o efector o del núcleo. Las patologías hereditarias ocurrirían por una desestabilización de la estructura de PrP^C o una estabilización de la estructura de PrP^{Sc} y favorecerían la población del estado patológico. Por último, las enfermedades esporádicas, aunque de etiología desconocida, podrían surgir por alteraciones metabólicas o bien mutaciones espontáneas que conlleven la formación de PrP^{Sc}. Ambos fenómenos, aun ocurriendo en una única célula, podrían desencadenar la formación de PrP^{Sc} y su autopropagación, que se extendería por el sistema nervioso central.

RESULTADOS DE LABORATORIO

Resultados de los análisis realizados en las muestras, no evidencia inflamación, no muestra anormalidad de hígado o de la función renal, ni anticuerpos que neutralizan al agente

de la enfermedad. El líquido cefaloraquídeo tiene una presión normal, no muestra aumento celular o niveles anormales de inmunoglobulina, y tiene valores normales o ligeramente elevados de proteína.[4] En el curso temprano de la enfermedad, el electroencefalograma puede ser normal o puede mostrarse inespecífico, a diferencia de la ECJ esporádica en la cual, en etapas plenas de la enfermedad, puede apreciarse ondas periódicas, bifásicas o trifásicas, sincrónicas, que se sobreponen a complejos de punta-onda lenta en la mayoría de los pacientes, pero estos complejos característicos pueden desaparecer de igual manera que el mioclonus, que disminuye en la fase terminal de la enfermedad. Los complejos periódicos han mostrado una sensibilidad y especificidad de 67 y 86 por ciento, respectivamente, para el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Los resultados de neuroimágenes son normales en las fases tempranas de la enfermedad. Conforme progresa la enfermedad, la tomografía computarizada (CT) puede mostrar atrofia generalizada progresiva. La resonancia magnética (RMN) puede mostrar hiperseñales en los ganglios basales en las imágenes T2; un estudio retrospectivo demostró estos cambios en 79 por ciento de pacientes.[3,9]

Modelos de proteínas anormales fueron evidenciados en el líquido cefaloraquídeo de pacientes con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob mediante electroforesis bidimensional, pero este método no era práctico para el uso rutinario. Las secuencias parciales de estas proteínas, mostraron una proteína cerebral normal conocida como 14-3-3, y un análisis rápido de inmunoensayo para esta proteína ha demostrado ser útil en el diagnóstico. Elevados niveles de esta proteína se encuentra en el líquido cefaloraquídeo de pacientes con encefalitis viral y durante el primer mes después de los accidentes cerebrovasculares. En pacientes con demencia progresiva sin pleocitosis y Creutzfeldt-Jakob esporádico confirmado, la sensibilidad es 96 por ciento y la especificidad es 99 por ciento. Los ensayos de enolasa neurona-específico y proteína de S100 no han mostrado sensibilidad o especificidad similar.[9] Desde que la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar se hereda de manera dominante, el análisis de la sucesión del gen para PrP no se indica, a menos que haya una historia de demencia en un pariente de primer grado.[4,9]

RESULTADOS PATOLÓGICOS

El diagnóstico está basado en el hallazgo de PrPres en el estudio histológico e inmunotinciones del tejido cerebral. Los hallazgos muestran cambios espongiformes acompañado de gliosis y pérdida neuronal; se encuentran placas amiloideas en el 10 por ciento de la forma esporádica de la enfermedad. En contraste, los placas son comunes en el kuru, encefalopatía espongiforme familiar, y en la nueva-variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.[4]

CONCLUSIONES

En el momento actual, a pesar de los hallazgos proporcionados por los casos familiares de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y por los casos iatrogénicos y la posible transmisión de encefalopatía espongiforme bovina a los humanos, de los casos esporádicos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que constituye 85 a 90 por ciento de restos de los casos, la causa continúa siendo un misterio. Las exposiciones previas, excentricidades dietéticas, ocupación, actividades recreativas, animales domésticos, y otros factores, no proporcionan ninguna ayuda para establecer el diagnóstico o alguna pista a la causalidad. La mutación somática del gen PrP se ha postulado como la causa, pero esto parece improbable, desde que el fenotipo de pacientes con la enfermedad esporádica se estereotipa más que el de pacientes que tienen la enfermedad familiar con las mutaciones en el gen para PrP.

Si los priones sólo están compuestos de proteína y si la enfermedad es determinada por la configuración de la proteína, ciertos isoformas patogénicas pueden ocurrir

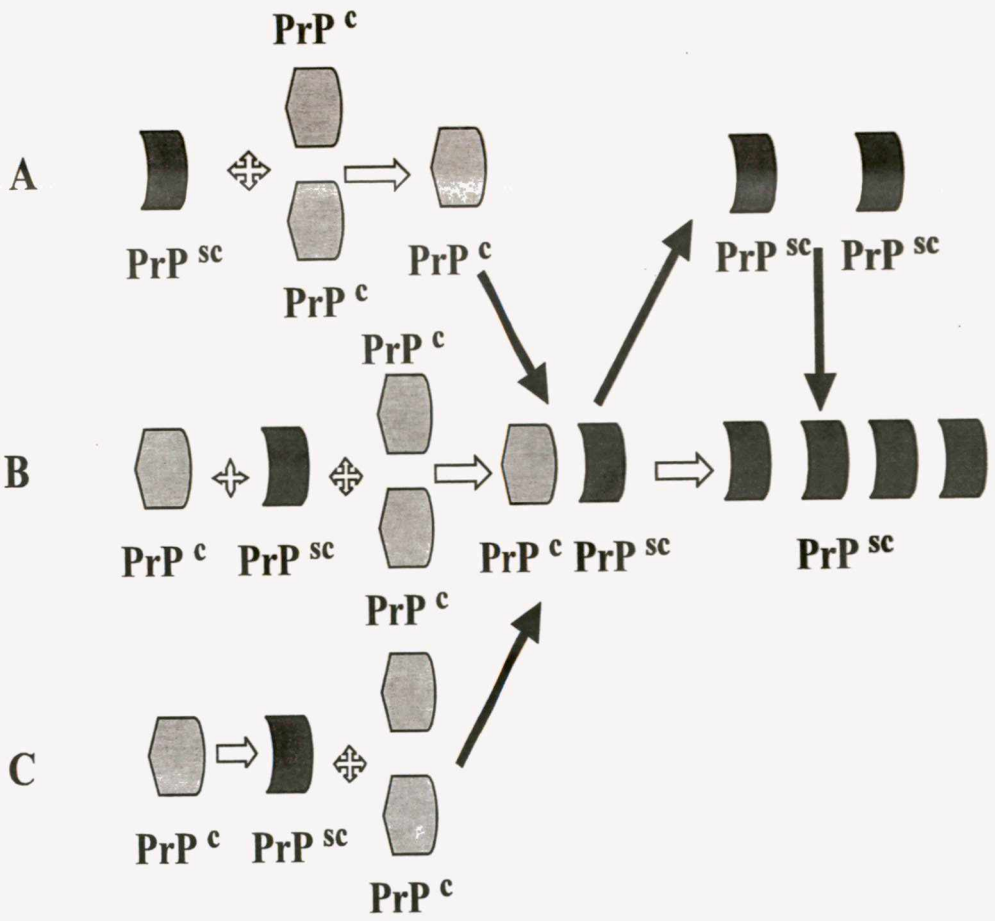


Fig. 1. La conversión de PrP^c a PrP^{sc} puede ocurrir vía tres modelos. ***A***, La PrP^{sc} Exógeno entra al cerebro y cataliza la conversión de PrP^c a PrP^{sc} (ECJ iatrogénica, kuru, nvECJ). ***B***, La PrP^c puede convertirse espontáneamente a PrP^{sc}, el cual luego cataliza la conversión de PrP^c a PrP^{sc}. ***C***, Una PrP^c mutante puede tener un incremento propenso convertirse espontáneamente a PrP^{sc}, el cual luego cataliza la conversión de PrP^c a PrP^{sc}. La PrP^c es convertida a PrP^{sc} al cual se agrega como depósitos PrP immunoreactiva amiloidea resultando en neurodegeneracion y condiciones patológicas espongiformes [3].

espontáneamente o debido a las mutaciones en el gen que codifica la proteína. Estas isoformas patogénicas estarían fuera de una cascada lenta de alteraciones estructurales mediadas por algún mecanismo desconocido. Las diferencias menores en la sucesión, entre las especies con el gen para PrP, pueden determinar el riesgo de disconformación espontáneo, y otras diferencias de sucesión pueden determinar que la probabilidad para el desarrollo de la enfermedad este cruzando las barreras de especie y explica la falta de orden filogenético en la transmisión. Por ejemplo, las diferencias de sucesión normales podrían explicar por qué pueden transferirse el scrapie de la oveja a los ratones pero no a los cerdos; por qué las isoformas bovinas pueden causar la enfermedad degenerativa en los gatos pero no en los perros, y por qué la enfermedad puede extenderse a los humanos por los productos de carne de res, pero no por la carne de carnero.

El conocimiento de los factores que permiten el diagnóstico, podría prevenir las erupciones futuras, y el conocimiento de la repetición de las isoformas patogénicas podrían llevar al desarrollo de drogas para prevenir la enfermedad familiar y limitar la progresión de casos esporádicos.[4]

REFERENCIAS

1. I. Gonzalo-Pascual, N. Cuadrado-Corrales. Neuro-pathology of the New Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease. Rev. Neurol Julio 2000; volumen 31 N° 2: 160-1.

2. Conrad C. Weihl PhD, Raymond P. Roos MD. Creutzfeldt-Jakob Disease, New Variant Creutzfeldt-Jakob Disease, and Bovine Spongiform Encephalopathy. Neurologic Clinics Volume 17 Number 4 November 1999.

3. Richard T. Johnson, Clarence J. Gibbs. Medical Progress: Creutzfeldt-Jakob Disease and Related Transmissible Spongiform Encephalopathies The New England Journal of Medicine -- December 31, 1998 -- Vol. 339, No. 27.

4. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet 1996; 347: 921-5.

5. Lawrence B. Schonberger MD, MPH. New variant Creutzfeldt-Jakob Disease and Bovine Spongiform Encephalopathy Infectious Disease Clinics of North America Volume 12 Number 1 March 1998.

6. J.J. Hauw MD, V. Sazdovitch MD, J.-L. Laplanche PhD, K. Peoc'h PharmD, N. Kopp MD, J. Kemeny MD, N. Privat BA, N. Delasnerie-Laupretre MD, J. P. Brandel MD, PhD, J. P. Deslys MD, PhD, D. Dormont MD, A. Alperovitch MD Neuropathologic variants of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and codon 129 of PrPgene Copyright © 2000 American Academy of Neurology. Vol 54 Number 8, April 25, 2000.

7. J.J. Zarranz. Neurología. Publicaciones Harcout Brace. 2da Edición 1998. Enfermedades Infecciosas del Sistema nervioso Central. pp. 314-19.

8. J.Collinge and M. Palmer. Prion Diseases. ISBN 1996. Pathology of prion disease. pp. 1-88.

Sección III

Enfermedades Vasculares y Metabólicas

FISIOPATOLOGIA DE LA ISQUEMIA CEREBRAL

Justiniano Zea Quispe *

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, ya no se puede sostener la idea simplista que define a la isquemia cerebral como la exclusiva consecuencia de la disminución del flujo cerebral regional por la oclusión trombótica o mediante un émbolo de un vaso, si no que, en la evolución de la misma, influyen múltiples mecanismos cuyo conocimiento, en los últimos años, nos han permitido plantear distintas opciones terapéuticas.

En la presente revisión, se pretende esquematizar los distintos fenómenos que ocurren en la situación de la célula isquémica, para así tener un mayor conocimiento de los distintos mecanismos que aparecen en situación de isquemia y del mismo modo entender mucho mejor los mecanismos de acción de las variedades terapéuticas que existen en la actualidad.

FISIOPATOLOGIA

El estado funcional del sistema nervioso central depende del flujo cerebral, que le aporta los distintos sustratos indispensables para llevar a cabo el metabolismo neuronal, especialmente la glucosa y el oxígeno. Al disminuir el flujo cerebral a un cierto nivel, tal y como ocurre en la situación de isquemia, se altera la función celular. En esta situación, se describen dos niveles críticos teóricos de disminución de flujo cerebral:

- El umbral de flujo para el fallo neuronal.
- El umbral de flujo para el fallo de función de membrana.

El primero de los umbrales representa la situación de alteración funcional puesto que, aunque se altere la función de la célula, se produce una restitución completa de la misma si se restituye el flujo cerebral. El segundo de los umbrales representa, por el contrario, la muerte celular, puesto que la lesión es irreversible aunque se recupere el nivel de flujo.

Se ha intentado calcular el valor de estos umbrales oscilando el umbral para la lesión neuronal entre 23-18 ml/100gr/min. La descripción de los umbrales de flujo conlleva a la definición del concepto de penumbra isquémica. Se define como tal a la situación del tejido isquémico que recibe un nivel de flujo inferior al valor umbral para el fallo de la función neuronal, pero superior al valor umbral para el fallo de la función de membrana **(Figura 1)**.

De forma esquemática la evolución de la célula isquémica puede clasificarse en las siguientes fases:

- Fase hipóxica
- Fase posthipóxica
- Fase de las consecuencias inmediatas

* **Médico Residente, Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Lima, Perú**

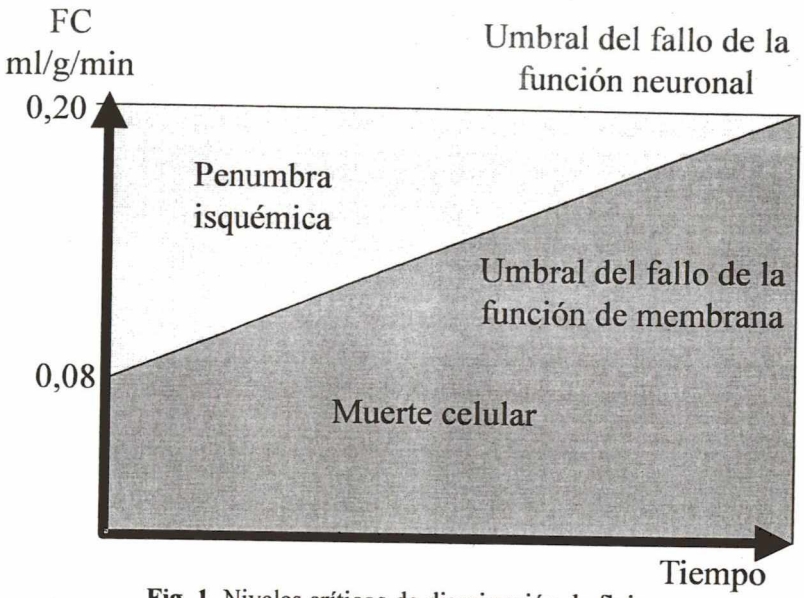


Fig. 1. Niveles críticos de disminución de flujo

La fase hipóxica vendría definida por la disminución del flujo. En esta fase se produciría la muerte de aquellas células que recibirían un nivel de flujo inferior al fallo de la función de membrana. Otras células, sin embargo, basado en el concepto de vulnerabilidad isquémica selectiva, podrían hallarse en una situación de penumbra isquémica.

La fase posthipóxica se produce tras la recuperación del flujo y se traduce en una cadena de reacciones metabólicas que se producen en la célula en penumbra isquémica y preceden a la muerte celular. Por último la fase de las consecuencias inmediatas, produce la descarga de determinadas sustancias al torrente circulatorio.

FLUJO CEREBRAL

En condiciones normales el flujo cerebral está adaptado a sus necesidades metabólicas y permanece estable, ajeno a cambios significativos de la tensión arterial en virtud de un complicado sistema de compensación vascular (autorregulación) que supone una "regulación hemodinámica". Este sistema funciona entre unos límites de presión arterial media de 50 a 160 mmHg.; sin embargo, en pacientes hipertensos la pérdida de autorregulación se produce a valores más altos.

El flujo cerebral está también condicionado por la "regulación metabólica". El estímulo más potente para incrementar el flujo cerebral es la hipercapnea. La inhalación de 5% de CO_2 produce un incremento del 50%, que se acompaña de una vasodilatación arterial cerebral. Otros factores como la PO_2 arterial, el pH, la presión intracraneal, la viscosidad sanguínea, la temperatura corporal, etc. influyen en el flujo cerebral, aunque en forma menos significativa.

GLICEMIA E ISQUEMIA CEREBRAL

Durante la isquemia total, los valores de lactato alcanzados se corresponden estrechamente con las reservas preexistentes de glucosa, que a su vez son reflejo de la glicemia. En la isquemia incompleta, la acidosis depende de la glicemia previa y de la cantidad de glicemia proporcionada por el flujo sanguíneo residual.

Por otro lado, en múltiples estudios clínicos se han correlacionado mayores glicemias postinfarto con una mayor morbimortalidad.

ACIDOSIS Y CAMBIOS DE PH

La acumulación de ácido láctico y el descenso del pH intersticial parecen afectar especialmente a las células gliales, provocando un fallo de su función que acentúa el edema y se refleja, clínicamente, con convulsiones, coma y muerte. Estos cambios son mucho mas evidentes en sujetos hiperglicémicos, posiblemente por que en ellos la cantidad de ácido láctico producida desde el metabolismo anaeróbico de la glucosa es mayor.

Aunque la acidosis puede actuar por varios mecanismos, como la desnaturalización de las proteínas, de enzimas citoplásmicas y del DNA, o mediante la inhibición de la producción de ATP mitocondrial, el más dañino parece ser el incremento de la producción de radicales libres.

Y los mecanismos de lesión celular y tisular inducida por los radicales libres son:

- Lesiones directas del DNA: mutaciones y errores de transcripción; a corto plazo: fallo de la síntesis de proteínas estructurales y funcionales, con muerte celular diferida. A largo plazo: mutaciones y carcinomatogénesis.
- Reacción con grupos químicos moleculares proteicos o no, induciendo cambios en la actividad enzimática o en la estructura, en los receptores de membrana, transportadores, etc. y, muerte celular diferida.
- Iniciación de la peroxidación lipídica de los ácidos grasos poliinsaturados. Una vez iniciado este proceso puede autopotenciarse y amplificar el daño de membrana, con muerte celular diferida.
- Daño del endotelio vascular, con alteración de la barrera hematoencefálica y edema vasogénico secundario. Alteración de la microcirculación e incremento del daño.
- Factores quimiotácticos e inductores de la respuesta inflamatoria. Alteración de la microcirculación y edema vasogénico.

FASE HIPOXICA

La célula isquémica combate la hipoperfusión a través de la autorregulación. Cuando la presión de perfusión cae por debajo de los umbrales tensionales donde puede actuar la autorregulación, la célula combate la hipoxia, aumentando la extracción de oxígeno. Posteriormente, disminuirá su actividad para entrar en la situación de penumbra isquémica.

FASE POSTHIPOXICA

Tras la resolución de la hipoxia, el tejido cerebral puede entrar en una situación que perpetúe dicha situación.

La situación de isquemia es el resultado de múltiples trastornos metabólicos que conducirán al daño celular, independientemente de la resolución de la disminución de flujo. Entre estas alteraciones se incluye la salida de potasio de la célula, la entrada de calcio, la disminución de la producción de ATP, el acúmulo de ácido láctico, la producción de ácidos grasos libres que conducirá al acúmulo de radicales libres, la descarga de neurotransmisores, la cadena del ácido araquidónico, etc.

Durante la situación de isquemia se produce una despolarización de la membrana celular que permitirá la salida de potasio y la entrada de calcio a través de los canales voltaje-dependientes. El aumento de calcio intracelular conducirá a una disminución en la producción de ATP provocando una pérdida del sistema intercambio de membrana Na-Ca-ATPasa y un mayor desequilibrio iónico.

La disminución de ATP conducirá a la célula isquémica hacia la vía glicolítica anaeróbica y a la producción de lactato y a la acidosis. Muchas de las funciones celulares dependen del pH, especialmente determinados mecanismos enzimáticos de la membrana,

mecanismos mitocondriales como la producción de ATP, y el funcionamiento de enzimas citoplasmáticas. Así, la caída del pH correspondiente a niveles de lactato superiores a 25 ìg produce lesiones irreversibles. Ello justifica que se haya demostrado cómo niveles altos de glicemia, que aportan un mayor sustrato a la producción de lactato, conducen a un mayor daño celular.

El aumento de calcio intracelular (citoplasmático) conduce a una disminución de la producción de ATP y a la activación del sistema Ca-ATPasa que, consecuentemente, conduce a una pérdida mayor de los niveles de ATP. Dicha disminución conducirá, a su vez, a la pérdida del sistema Na-Ca-ATPasa con fallo del intercambio K-Na y Na-Ca y, consecuentemente, una mayor entrada de calcio al compartimiento intracelular y así sucesivamente.

Por otra parte, el calcio intracelular (citoplasmático) se ve aumentado por la salida de calcio de las mitocondrias. El calcio intracelular, unido a la calmodulina, interviene en las distintas vías metabólicas que conducirán a la descarga de neurotransmisores y a la

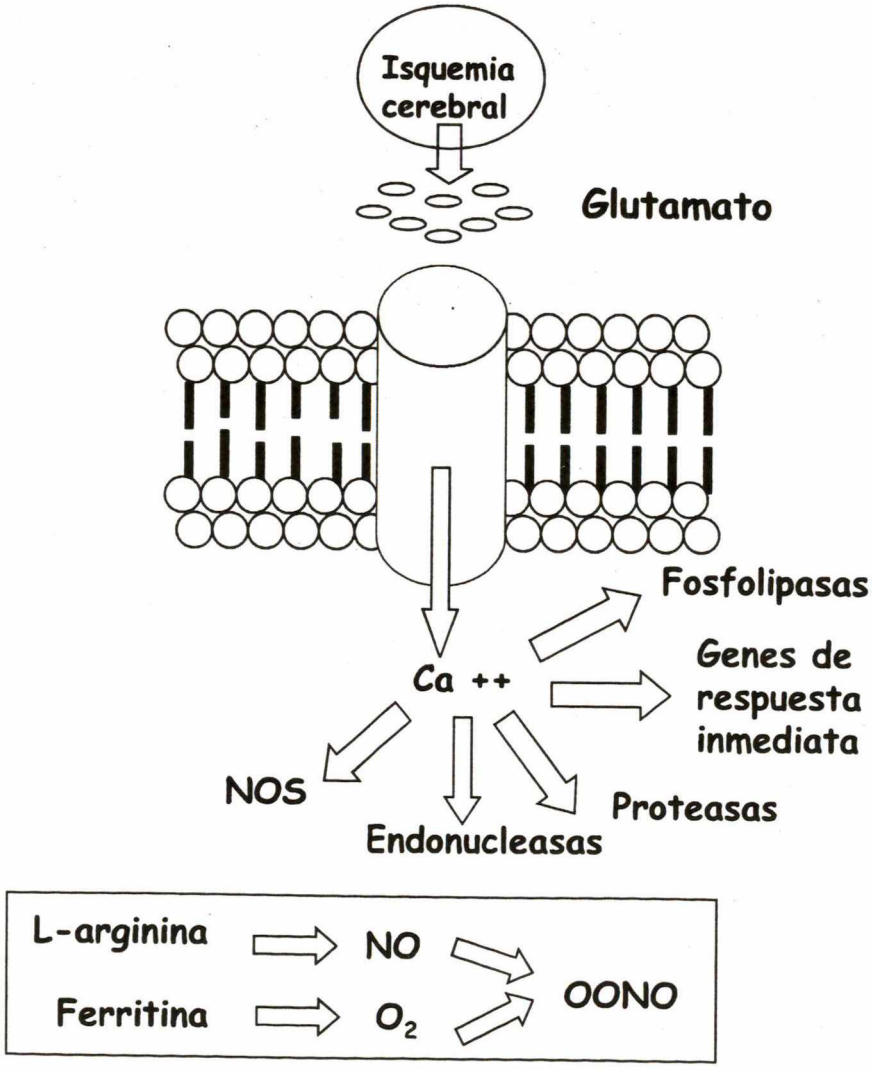


Fig. 2. Cascada de Calcio

activación de la fosfolipasa A con aumento en la producción de ácidos grasos libres y, posteriormente, la presencia de radicales libres o el desencadenamiento de la vía del ácido araquidónico, con las producción de prostaglandinas y leucotrienos **(Figura 2)**.

Se describe la existencia de dos tipos de canales, los canales de calcio voltaje-dependientes, y los canales de calcio dependientes de receptor. Mientras los primeros responderían a los cambios de voltaje, los segundos dependerían de estímulos bioquímicos.

Al menos se distinguen 4 subtipos de receptores: el activado por N-metil-D-aspartato (NMDA-receptor); el de ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA), antes denominado receptor del ciscualato (Q); el activado por el kainato (KA), y un receptor metabotrópico. Los tres primeros, parecen ligados a canales iónicos (receptores ionotrópicos), mientras que la actividad del cuarto parece mediada por cambios en los niveles de AMP cíclico y el metabolismo del fosfoinositol y el ácido araquidónico.

La producción de radicales libres se produce mediante una reacción bioquímica catalizada por el Fe. En la situación de isquemia se ha demostrado el aumento de Fe intracelular proveniente de la ferritina, de los citocromos y de varias enzimas que contienen Fe. El Fe, se une al ADP y catalizan reacciones enzimáticas que participan en la formación de dichos radicales libres.

El acúmulo producido de ADP supone un aumento de adenosina que por acción de la xantinooxidasa se convierte en hipoxantina. Esta, por acción del oxígeno que aparece en la recirculación da lugar al radical supeóxido que mediante una acción catalizada por el Fe pasará a radical hidroxilo que actuará en la peroxidación lipídica. Los radicales hidroxilos generarán edema, lesión endotelial, aumento de la permeabilidad vascular, inhibición de la función mitocondrial y alteración de la composición fosfolipídica con lesión de la membrana.

FASE DE LAS CONSECUENCIAS INMEDIATAS

Los fosfolípidos de la membrana se degradan, tal como se ha señalado previamente, por la activación de la fosfolipasa A. Esta enzima que se activa por la entrada de calcio transforma a los fosfolípidos en ácido araquidónico, que a su vez puede seguir dos vías metabólicas, la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa.

La primera vía llevará a la producción de prostaglandinas y la segunda a los leucotrienos. En la primera se producirá el tromboxano A-2, sustancia vasoactiva y proagregante y la generación de radicales libres en el paso PGG2 en PGH2.

Los leucotrienos producirán un acúmulo de leucocitos en el área isquémica a través de acción quimiotáctica, estimularán la producción de daño endotelial, y actuarán como vasoconstrictores.

Por último, la presencia de los radicales libres conducirá a la aparición de edema, tanto vasogénico como citotóxico **(Figura 3)**.

Asimismo, el cerebro consume un tercio de su energía en el mantenimiento de la transmisión sináptica, otro tercio para el transporte de iones y otra tercera parte en la preservación de su integridad estructural. Por otro lado, no todas las neuronas responden de forma similar al insulto isquémico. Las neuronas de la corteza cerebral, del hipocampo, núcleo amigdalino y cerebelo son más sensibles a la isquemia y sufren cambios estructurales mas precozmente que las neuronas de otras localizaciones y que las células gliales.

Se dice que la isquemia afecta predominantemente a la sustancia gris, pero hasta un 20% de los infartos cerebrales tienen lugar en la sustancia blanca, como resultado de la oclusión de las pequeñas arterias penetrantes que irrigan las áreas mas profundas de los hemisferios cerebrales.

Ahora, la fisiopatología de la isquemia cerebral es diferente en la sustancia gris y en la sustancia blanca, en vista a que ésta no contiene cuerpos neuronales ni sinapsis, pero sí axones mielinizados con una compleja estructura especializada.

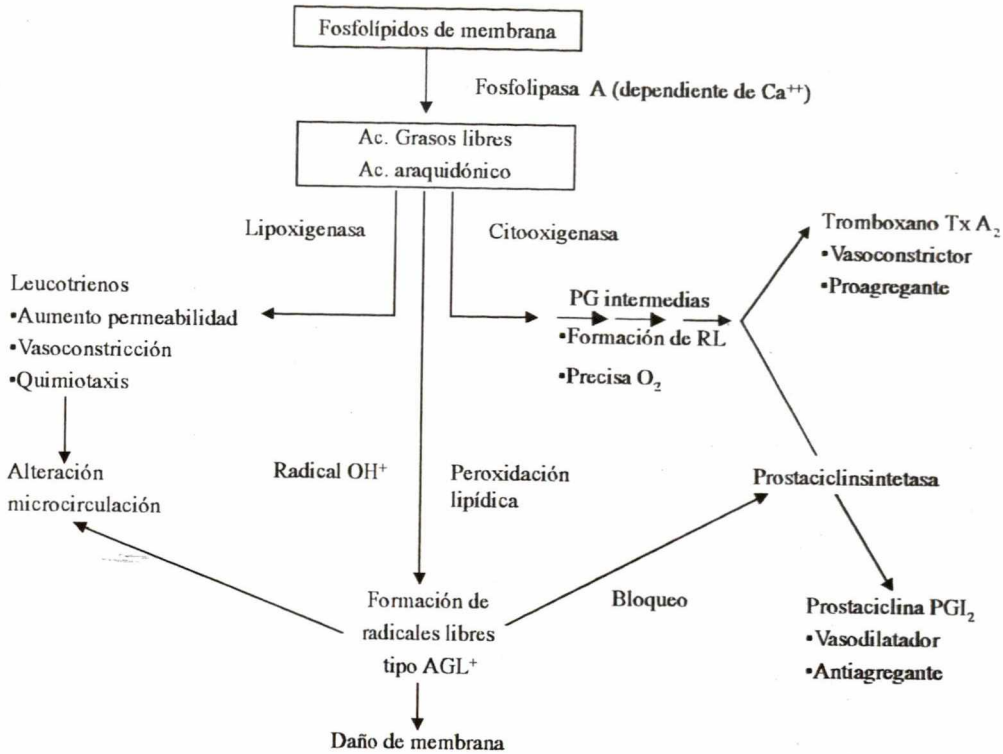


Fig. 3. Vía del Acido Araquidónico

FISIOPATOLOGÍA EN LA SUSTANCIA GRIS

En el hombre, un flujo inferior a 30 ml/100g/min ocasiona síntomas neurológicos; por debajo de 20 ml/100g/min aparece una supresión de la actividad electroencefalográfica y con cifras de 12 ml/100g/min existe una abolición de los potenciales evocados. Con flujos inferiores a 10 ml/100g/min surge la despolarización de las membranas celulares.

Las alteraciones funcionales aparecen inmediatamente después del comienzo de la isquemia y son únicamente dependientes de flujo, mientras que las alteraciones estructurales requieren tiempo y son dependientes de flujo y tiempo. Las células del núcleo isquémico, con un flujo inferior al umbral de infarto, mueren en pocos minutos.

En la zona periférica, con un flujo por debajo del umbral de isquemia, se originan alteraciones de la actividad funcional de las neuronas, pero con conservación de una actividad metabólicamente mínima que preserva su integridad estructural durante algún tiempo (penumbra isquémica); en esta área, el mecanismo de autorregulación se altera, la reactividad al anhídrido carbónico se mantiene parcialmente, la transmisión sináptica y el contenido de ATP son normales y se producen una disminución del contenido de glucosa; todo ello conduce a la aparición de síntomas neurológicos, pero no son daños irreversibles.

El fallo bioenergético ocasionado por la disminución del flujo sanguíneo cerebral va a ocasionar la lesión celular, fundamentalmente a través de dos mecanismos: el desarrollo de acidosis y la entrada de calcio iónico en la célula con las consecuencias ya antes descritas.

Durante la isquemia, la neurona es incapaz de mantener la polarización de la membrana, lo que condiciona la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje y el desbloqueo de los canales de calcio dependientes de los receptores.

La intensa despolarización de la membrana neuronal condiciona el aumento de la liberación de cantidades excesivas de glutamato y otros aminoácidos neuroexcitadores. El glutamato estimula receptores ionotrópicos, fundamentalmente el AMPA y NMDA, así como receptores metabotrópicos. La estimulación del receptor AMPA aumenta la concentración de sodio intracelular y ocasiona edema celular. La estimulación de los receptores NMDA es responsable del notable aumento de calcio intracelular y de la puesta en marcha de la cascada isquémica dependiente de calcio que originará la muerte celular **(Figura 4)**.

En situaciones fisiológicas, el ON actúa como un mensajero neuronal; sin embargo, durante la isquemia la producción excesiva como producto de formación de radicales libres, son responsables de una lesión neuronal inmediata.

La acumulación y adhesión de los leucocitos a los capilares en el tejido isquémico, junto con la tumefacción de la glía perivascular, son los responsables del taponamiento de los pequeños vasos, que no serán nuevamente perfundidos con el restablecimiento del flujo cerebral.

El cerebro se protege contra la isquemia focal mediante la circulación colateral, que constituye un factor adicional de seguridad en la vascularización del cerebro. Las principales anastomosis se encuentran entre las dos arterias carótidas primitivas, entre la carótida externa y la arteria vertebral, entre la carótida externa y la circulación intracraneal a través de la arteria oftálmica, entre la circulación intracraneal por el polígono de Willis y a través de la anastomosis leptomeningeas de Heubner.

En los pacientes normotensos, a los pocos segundos de originarse una oclusión vascular aguda, se abren las colaterales. Pocos minutos después, se produce una

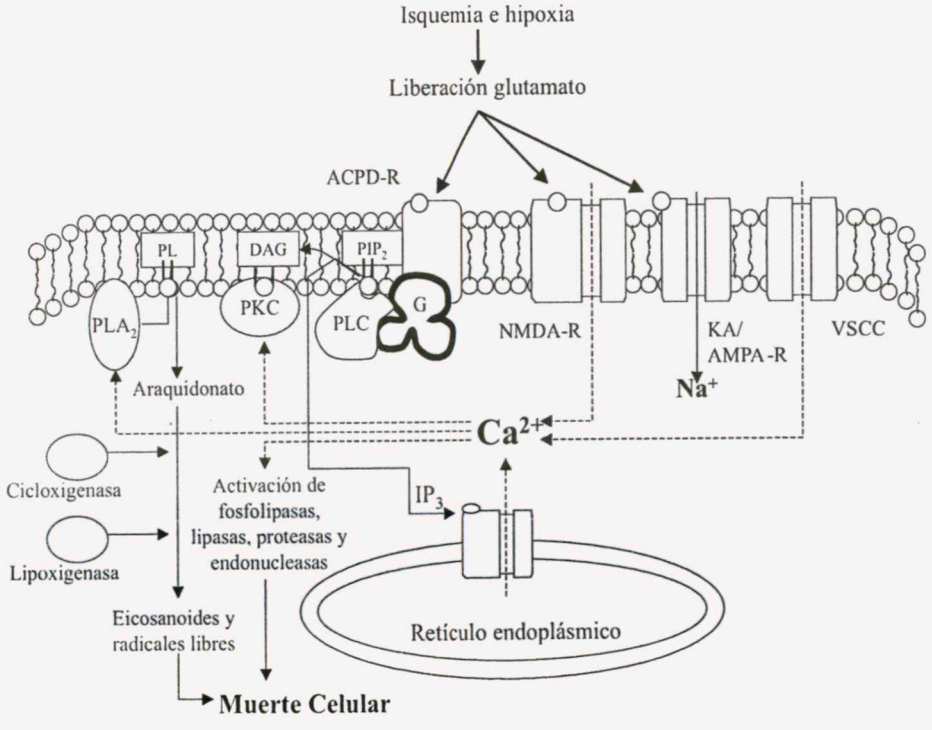


Fig. 4. Proceso Excitotóxico

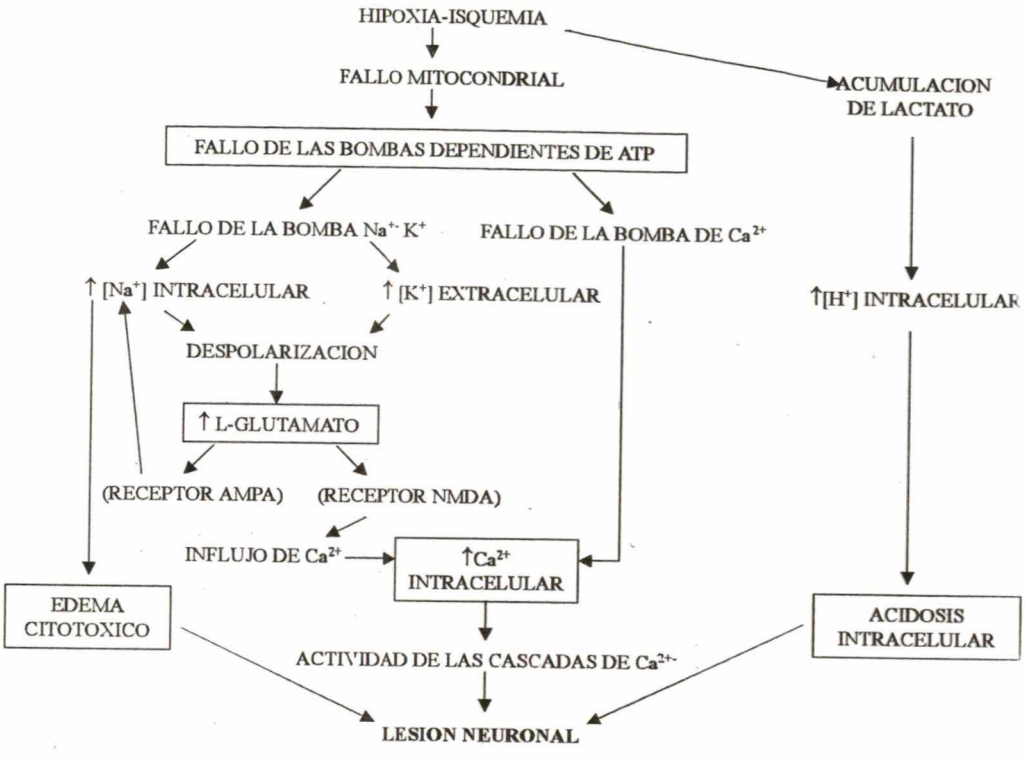


Fig. 5. Fisiopatología de la Isquemia Cerebral

vasodilatación de las colaterales por la acumulación de productos metabólicos y se origina el rellenado retrógrado de la zona ocluída. Posteriormente, se produce el desarrollo neovascular en la periferie del territorio de la arteria afectada. Este desarrollo neovascular peri-isquémico origina, en ocasiones, las hemorragias características del infarto hemorrágico.

FISIOPATOLOGÍA EN LA SUSTANCIA BLANCA

El factor común de lesión isquémica, tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca, es la entrada de calcio. Por un lado, la sustancia blanca hemisférica es menos sensible a la hipoxia/isquemia que la sustancia gris, sin embargo, la sustancia blanca es mucho más sensible a la anoxia. El proceso excitotóxico es mucho menos importante en la sustancia blanca, la cual no contiene sinapsis ni las complejas estructuras pre y postsinápticas, donde actúan el glutamato y otros aminoácidos neuroexcitatorios.

En la sustancia blanca, en condiciones normales, el oxígeno y la glucosa originan niveles de ATP suficientes para mantener funcionando las bombas iónicas y la excitabilidad de las membranas. Entonces, si la producción de ATP es reducida, se origina una disfunción de las bombas iónicas y una pérdida progresiva del potencial de membrana. Como consecuencia de esto se produce una inversión de la dirección de las bombas sodio-calcio, consecuencia de la cual el calcio entra en grandes cantidades en el interior de las membranas **(Figuras 5 y 6)**.

Al mismo tiempo, la anoxia induce la liberación de GABA, que activa receptores específicos estimulando la cascada de la proteína G y de la proteinquinasa C. La actuación de esta cascada permite bloquear la entrada de mas calcio en el interior del axón. Entonces, la

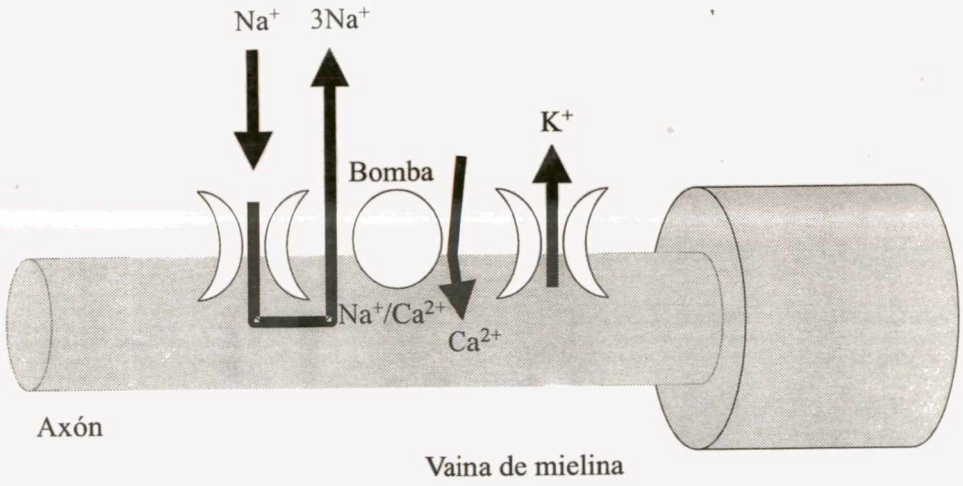


Fig. 6. Fisiopatología de la Isquemia en la Sustancia Blanca

liberación de estas cantidades elevadas de GABA actuarían como neuroprotectores a nivel del axón.

FISIOPATOLOGÍA DEL EDEMA CEREBRAL

Es el resultado de la acumulación de líquido en el interior de las células, del intersticio celular o de ambos. En el primer caso recibe el nombre de edema citotóxico y en el segundo, de edema cerebral vasogénico. Pues bien, el edema cerebral isquémico es el resultado de una compleja combinación de mecanismos citotóxicos y vasogénicos que dependen del tipo, extensión, duración e intensidad de la isquemia cerebral.

El edema cerebral isquémico es inicialmente citotóxico, debido a que las neuronas y la glia son más sensibles a la isquemia que el endotelio capilar y ésta se origina por dos mecanismos: alteración de la permeabilidad celular y aumento de la osmolaridad intracelular. La alteración de la permeabilidad celular es consecuencia del fallo energético incapaz de mantener las bombas de intercambio iónico; por su parte, la osmolaridad aumenta como consecuencia de la liberación de glutamato y de la acumulación de productos de degradación.

Si la reperfusión tiene lugar después de mas de seis horas de isquemia, se agrava el edema, ya que el aumento de la presión hidrostática origina la aceleración de la extravasación de líquidos del compartimiento vascular. La acumulación de líquido en el espacio intercelular se debe a la extravasación de proteínas en el parénquima cerebral a través de la barrera hematoencefálica alterada. La extravasación de proteínas y el edema extracelular osmótico discurren a lo largo de las fibras de las neuronas hasta la sustancia blanca, donde se acumulan.

Esta topografía del edema vasogénico, con predominio en la sustancia blanca, contrasta con el edema citotóxico localizado preferentemente en la sustancia gris, correspondiente al territorio vascular afectado.

Finalmente, el edema agrava el inicial proceso isquémico cerebral por varios mecanismos: interfiere en la homeostasis del agua y electrólitos en el parénquima cerebral, altera las fibras mielinizadas y tiene un efecto volumétrico que causa compresión de la microcirculación, eleva la presión intracraneal y origina hernias intracerebrales.

REFERENCIAS

1. Castillo J. Fisiopatología de la isquemia cerebral. Revista de Neurología 2000,30: 459-463.
2. Mostacero E. y Moreno J.; Fisiopatología de la Isquemia Cerebral. Manual de Enfermedades Vasculares Cerebrales, 1995: 61-70.
3. Matías J. -Guíu, Fisiopatología de la Isquemia Cerebral, VIII Congreso Nacional de Neurología 1990; 3-12. Mallorca, Barcelona.
4. Biller J. and Love B., Pathophysiology of Cerebral Ischemia; Bradley W., Neurology in Clinical Practice, 2000: 1128.
5. Zarranz; Neurología, Enfermedades Vasculares Cerebrales Isquémicas, 1998: 238-239. Barcelona.
6. Mc Graw-Hill, Pathophisiology of Cerebral Ischemia and Ischemic Infarction, 1998, Review.
7. Arauz Gongora A. Actualidades en Neuroprotección en Isquemia Cerebral Aguda; Tratamiento de la Enfermedad Vascular Cerebral, 1999: cap. 3.
8. Farooqui A. A., Haun S.E., And Horrocks L.A., Ischemia and Hypoxia, Basic Neurochemistry, 1994: 867-882.
9. Siesgo K.T., Calcium in Ischemic Cell Death. Stroke, 1998; 29: 705-18

10

MOLECULAS DE ADHESION EN LA ISQUEMIA CEREBRAL AGUDA

Pilar Calle La Rosa *

INTRODUCCIÓN

En el SNC las funciones normales de las membranas neuronales y sus anexos se conservan mediante un mecanismo metabólico apoyado por el suministro de nutrientes a través de la microvasculatura cuando el flujo sanguíneo cerebral (FSC) se mantiene por encima de un umbral crítico. La interrupción del paso de sangre a las células, a través de la microvasculatura con reducción del FSC regional a < 20 ml/100mg/min, causa una disminución que es dependiente del tiempo de la actividad eléctrica de las membranas, de la viabilidad neuronal y de la integridad del tejido. Ante estos eventos se observa que: 1) la enfermedad cerebro-vascular es fundamentalmente un trastorno vascular; 2) la interrupción de la viabilidad neuronal y la necrosis tisular (infarto), pueden ocurrir a velocidades diferentes.

¿Qué procesos contribuyen a la lesión tisular cerebral permanente, además de la lesión específica a la subpoblación de neuronas particularmente sensibles y de que manera media la vasculatura estos procesos?

Excepto en la isquemia o la inflamación focal, el cerebro es un órgano de tránsito para leucocitos, plaquetas y eritrocitos. Las células inflamatorias, a excepción de las células residentes monocito/macrófago (microglia), pasan a través del cerebro en la sangre que circula por la microvasculatura. Después de la interrupción del flujo de sangre, el desarrollo del infarto cerebral requiere de la participación de leucocitos PMN y de otros tipos. Para ello es necesario que éstos entren en contacto directo con el endotelio y células perivasculares.

Su contribución a la obstrucción de los microvasos, formación de edema, respuesta inflamatoria al evento isquémico inicial, necrosis celular e infarto tisular subsiguiente subrayan la participación de los leucocitos en los eventos posteriores a oclusión y reperfusión a través de la arteria cerebral media (ACM).

Los receptores inducibles en la membrana celular constituye un enlace molecular en la interrelación triangular: isquemia, infarto, trombosis.

Estudios recientes de isquemia cerebral en modelos animales y estudios preliminares en humanos, señalan mecanismos inflamatorios que contribuyen a la injuria neuronal secundaria después de la isquemia cerebral aguda. La isquemia seguida por reperfusión, conlleva rápidamente la expresión de citocinas inflamatorias, particularmente factor de necrosis tumoral alfa (TNF-á) e interleucina 1 beta (IL-1â), las cuales estimulan una cascada compleja de eventos que comprometen células endoteliales locales, neuronas, astrocitos y células perivasculares. Una respuesta secundaria incluye la liberación de otras citocinas, incremento en los componentes del sistema de coagulación y una sobrerregulación de la expresión de las moléculas de adhesión **(Figura 1)**.

* **Médico Residente, Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Lima, Perú**

El efecto neto de estos eventos es la transformación del endotelio local a un estado pretrombótico/preinflamatorio e inducción de la migración de leucocitos hacia el sitio de injuria. La interacción de los leucocitos PMN con el endotelio microvascular y con el tejido perivascular requiere la expresión coordinada de receptores de adhesión celular **(Figura 2)**. Estos procesos están mediados por una estricta expresión secuencial de receptores de adhesión a células endoteliales y de contrarreceptores en leucocitos y plaquetas. Además, receptores específicos de la membrana celular (integrinas, por ejemplo) pueden desempeñar funciones de señalización y apoyar la integridad estructural de los tejidos promoviendo interacciones intercelulares.

Para demostrar la participación de receptores específicos de adhesión en la isquemia cerebral focal se deben cumplir algunos requisitos: 1) presencia de receptores específicos sobre células diana en una secuencia temporal y topográfica biológicamente relevante; 2) presencia de contrarreceptores en células adherentes; 3) que el bloqueo del receptor o del contrarreceptor inhiba las interacciones celulares; 4) que el bloqueo sostenido reduzca la lesión microvascular o tisular y mejore los resultados cuantificables, incluyendo perfusión microvascular de la región necrosada y viabilidad funcional del órgano.

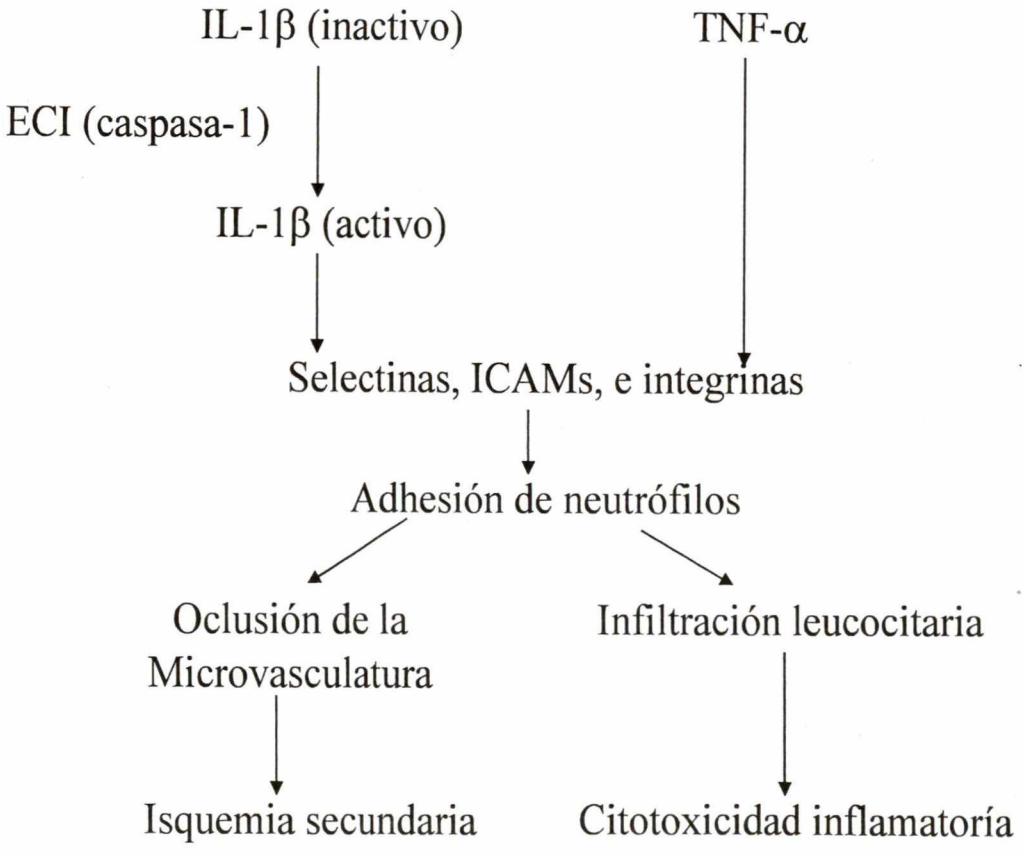


Fig. 1. Cascada inflamatoria. IL-1â, interleucina 1 beta; TNF-á, factor de necrosis tumoral alfa; ECI, enzima convertidora de interleucina; ICAMs, moléculas de adhesión intercelular.

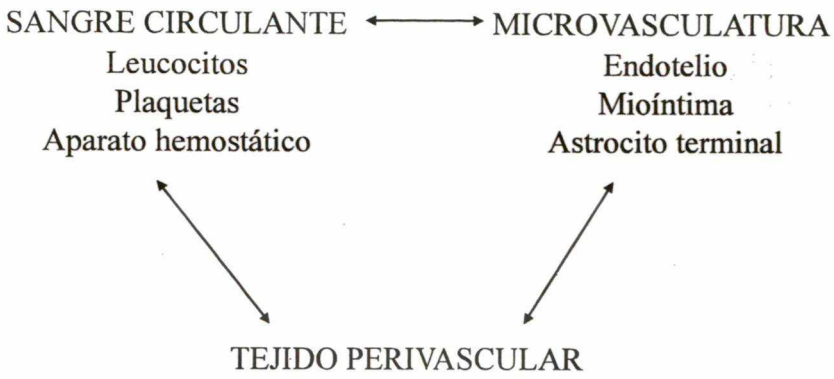


Fig. 2. Relación entre elementos celulares y vasculares que requieren la interacción de receptores de adhesión y sus ligandos o contrarreceptores.

CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES DE ADHESIÓN Y DE SUS CONTRARRECEPTORES

La expresión de receptores de moléculas de adhesión se ha demostrado en varios sistemas, *in vivo* e *in vitro*, en leucocitos y plaquetas, endotelio microvascular y células musculares lisas de la íntima arteriolar, así como en astrocitos y neuronas seleccionadas.

MOLECULAS DE ADHESION CELULAR

Recientes investigaciones se han centrado en los mecanismos de adhesión y papel del endotelio microvascular en isquemia/reperfusión (I/R). La interacción de células endoteliales-leucocitos está esencialmente regulado por tres principales grupos de moléculas de adhesión : selectinas, inmunoglobulinas e integrinas. La familia de selectinas está formada por la selectina P (detectadas en la plaquetas y células endoteliales), selectina E (células endoteliales), y selectina L (leucocitos). Los contrarreceptores de las selectinas P y E de leucocitos PMN, contienen glicoproteínas de membranas sialiadas que expresan constitutivamente sialil Lewis X (SLe^X) y sialil Lewis A (SLe^A). La selectina L participa en interacciones adhesivas entre leucocitos PMN y endotelio que pueden implicar la unión de selectina P a los grupos SLe^X leucocitarios de la selectina L. La familia de súpergenes de inmunoglobulinas, comprende las moléculas de adhesión intercelular 1 y 2 (ICAM-1) e (ICAM-2), molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1), y molécula de adhesión endotelio-plaqueta (PECAM-1) expresadas en el endotelio. Las dos primeras sirven, además, como contrarreceptores de adhesión endotelial en leucocitos. La integrina de leucocitos PMN MAC-1 (CD11b/CD18) reconoce la ICAM-1, en tanto que la integrina LFA-1 reconoce las ICAM-1 y 2 de las células endoteliales. La integrina VLA-4 (CD49d/CD29) es el contrarreceptor de monocitos, linfocitos, eosinófilos y basófilos para VCAM-1 endotelial. En cuanto a las plaquetas, existe la integrina $_{IIb3}$ que queda expuesta durante la activación y permite la unión a fibrinógeno. Estas integrinas están constituidas por heterodímeros consistentes en cadenas alfa y beta. En general, los contrarreceptores para selectinas contienen fragmentos de carbohidratos y los receptores de integrinas e inmunoglobulinas son proteínas **(Tabla 1)**.

La aparición de miembros específicos de cada receptor de adhesión de la familia de supergenes requiere la translocación desde los almacenes citoplasmático o regulación transcripcional. La aparente sobrerregulación, ocurre en respuesta a estímulos específicos

Receptor	Origen	Contrareceptores Lingados	Origen
SELECTINAS			
Selectina-P	Endotelio (Corpúsculos W-P)^{s} Plaquetas (granulos alfa)	Sle^{x} , Sle^{a}	Leucocitos PMN
Selectina-L	Leucocitos PMN, linfocitos		Endotelio
Selectina-E	Endotelio	Sle^{x} , Sle^{a}	Leucocitos PMN
INMUNOGLOBULINAS			
ICAM-1	Endotelio	$alfa_{L}$ $beta_{2}$, $alfa_{M}$ $beta_{2}$	Leucocitos PMN
ICAM-2	Endotelio	$alfa_{L}$ $beta_{2}$, $alfa_{M}$ $beta_{2}$	Leucocitos PMN
VCAM-1	Endotelio	$alfa_{L}$ beta VLA-4	Leucocitos PMN Monocitos, Linfocitos, Eosinófilos
INTEGRINAS			
$alfa_{1}$, $beta_{2}$ (CD11a/CD18)	Leucocitos PMN, Linfocitos Monocitos - Macrófagos	ICAM-1, ICAM-2	Endotelio
$alfa_{M}$, $beta_{2}$ (CD11b/cd18)	Leucocitos PMN, Linfocitos Monocitos - Macrófagos	ICAM-1, Fibrinógeno Fibronectina, ICAM-2	Endotelio
$alfa_{X}$, $beta_{2}$ (CD11c/CD18)	Leucocitos PMN	ICAM-1, Fibrinógeno	Endotelio
$alfa_{IIb}$, $beta_{3}$	Plaquetas	Fibrinógeno	Endotelio
$Alfa_{4}$, $beta_{1}$ (CD49d/CD29)	Macrofagos Linfocitos, No PMN	VCAM-1	Endotelio

Tabla 1. Familias de supergenes de receptores de adhesión y sus contraceptores

Para cada receptor, incluyendo aminas biogénicas, trombina, superóxidos y citocinas. La selectina responde a la trombina generada durante la activación de la coagulación, a la histamina, a los superóxidos generados en el endotelio durante la reperfusión ó por los granulocitos durante la combustión respiratoria. La selectina E responde a la interleucina (IL-1â), al factor de necrosis tumoral alfa (TNF-á) y a lipopolisacáridos (LPS). Los súpergenes de inmunoglobulinas, ICAM-1, ICAM-2 y VCAM-1, son sobrerregulados en respuesta a IL-1â, TNF-á y LPS. La expresión de integrinas en leucocitos PMN y monocitos/macrófagos ocurre cuando se activan éstas células **(Tabla 2)**.

SECUENCIA TEMPORAL DE LA APARICIÓN DE ANTIGENOS DE LOS RECEPTORES DE ADHESIÓN

Es de gran interés la secuencia temporal de la aparición de antígenos de los receptores de adhesión que se produce tras la estimulación de células endoteliales durante la isquemia porque puede explicar el flujo de PMN y otros leucocitos a la zona isquémica. Estudios *in vitro* demuestran que la selectina P (almacenada en los gránulos de plaquetas y células endoteliales) aparece sobre la superficie endotelial a los 60 minutos después de la estimulación tal como la trombina. La sobrerregulación de selectina E requiere de transcripción. La selectina E expresada en las células endoteliales tiene un pico máximo a las 4-6 horas de estimulación, pero puede aparecer incluso antes en cantidades significativas debido a que el ARN mensajero (ARMm) es generado mucho antes. McEver, observó que la manifestación de ICAM-1 ocurre un poco mas tarde en respuesta a la estimulación de citocinas cuyo pico máximo ocurre durante las 16-24 horas. La VCAM está presente a las 6-12 horas por estimulación de TNF-á e IL-1â. La generación de radicales libres superóxidos, derivados de leucocitos adheridos o de endotelio isquémico durante la reperfusión, puede inducir la expresión sostenida de selectina P en células endoteliales. Esto implica que la sobrerregulación de selectina P responde a eventos locales y puede ser estimulada de manera contínua durante la reperfusión.

Durante la activación de plaquetas, la integrina $_{IIb3}$ se expone y media interacciones con fibrina y fibrinógeno; por la tanto, se forman complejos leucocitos PMN-plaquetas-fibrina en interacciones mediadas, probablemente, por selectina P.

Estos hallazgos implican la sobrerregulación coordinada de receptores de adhesión sobre el endotelio mediado por citocinas inflamatorias, trombina y/o radicales libres de superóxidos. La supresión o inhibición de estos estimuladores específicos pueden limitar la sobrerregulación del receptor de adhesión respectivo.

Tabla 2. Estímulos para expresión del receptor de adhesión de leucocitos a células endoteliales

Selectina-P	Selectina-E	ICAM-1 y 2 VCAM-1
TNF-á, IL-1â	TNF-á, IL-1â	TNF-á, IL-1â
Trombina	LPS	LPS
Histamina	Linfotoxina	
$O^{\cdot}_2$		

ADHESION DE LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES EN RELACION CON LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DE ADHESION

La transmigración de leucocitos requiere la expresión secuencial de receptores de adhesión en células endoteliales que median, de manera diferencial, el "rodamiento" de leucocitos PMN y su firme adherencia al endotelio. Se ha sugerido una situación similar para el rodamiento y adherencia de los monocitos, que requiere VCAM-1. Estudios en mesenterio expuesto de conejo, permiten conocer las interacciones de leucocitos en zonas de isquemia e inflamación. En estos estudios, los leucocitos PMN, en respuesta a estímulos inflamatorios, ruedan a lo largo de la pared endotelial. El rodamiento inicial es mediado por selectina P, aunque puede participar la selectina E. La firme adhesión subsiguiente requiere una interacción de la integrina ICAM-1 de las células endoteliales.

Otros estudios, realizados en ratones deficientes en selectina P o selectina E, confirman que ambas presentan similitudes funcionales y que son funcionalmente redundantes respecto al rodamiento/adhesión de leucocitos *in vivo*.

En 1993, McIntyre observó que, en ratones deficientes en selectina P, la extravasación de granulocitos al peritoneo se retrasó en 2 días y en ratones deficientes en selectina E, expuesto a un anticuerpo monoclonal (MoAb) que inhibe la función de la selectina P, mostró a las 6 horas extravasación significativamente menor de leucocitos PMN en relación con su pareja control. En consecuencia, la transmigración de leucocitos PMN fue mediada por selectina E en ausencia de selectina P funcional, y la selectina P fue responsable de la migración de leucocitos en ratones deficientes en selectina E.

En 1996 Kunkel y col., en un estudio realizado en ratones después de un traumatismo quirúrgico, demostró que el rodamiento de leucocitos PMN en ratones deficientes de ICAM-1 fue suprimido por completo por MoAb antiselectina P y viceversa **(Figura 3)**.

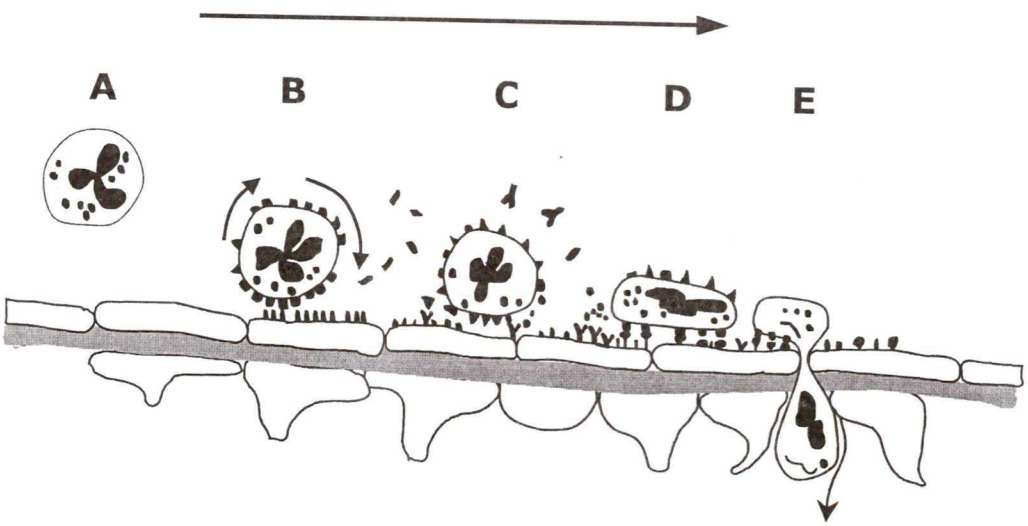


Fig. 3. Papel de los receptores de adhesión de las células endoteliales, adherencia firme y transmigración (emigración) PMN. El rodamiento depende de la selectina mientras que la adhesión firma requiere ICAM-1. A:granulocitos en circulación B:granulocito en rodamiento (interacción de SLe^x y selectina-P con endotelio.C:adhesión firmede un granulocito activado sobre el endotelio (unión de ICAM-1 al contrarreceptor LFA-1,LFA-1 integrina del granulocitoD:desplegamiento del

MIGRACION DE LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES EN LA ISQUEMIA/ REPERFUSION CEREBRAL

La presencia de leucocitos PMN en el desarrollo de lesión isquémica cerebral experimental, despertó gran interés acerca de su posible contribución a la lesión cerebral. Hallenbeck y col., demostraron una acumulación de leucocitos en regiones de bajo FSC en un nuevo modelo de embolia cerebral.

Hay estudios donde se evidencia la migración leucocitaria temprana. García y col. presentaron datos de un modelo en una rata con oclusión de la arteria cerebral media (MCA:O) demostrando que el reclutamiento intravascular de neutrófilos se inicia 30 minutos después de iniciado la isquemia con picos a las 12 horas. Monocitos también fueron encontrados en los capilares y vénulas de la región isquémica y que su incremento intraparenquimal aún continúa los 7 primeros días. Finalmente, la inyección de radiomarcadores leucocitarios, en humanos con isquemia cerebral aguda, revelaron migración leucocitaria dentro del área de la injuria isquémica tan temprano como a las 2 horas siguientes. Estos estudios no sólo sostienen un mecanismo por la cual la migración leucocitaria va hacia el área de injuria isquémica, sino que también demuestra que la migración ocurre muy temprano en el periodo post isquémico.

CONCLUSIONES

El interés sobre el papel que desempeñan las citocinas y células sanguíneas en el proceso inflamatorio de I/R focal cerebral ha resaltado el papel esencial de los eventos moleculares adhesivos en los primeros momentos que siguen a la reducción del FSC. Estos eventos participan en la luz microvascular y en el tejido circundante inmediato. Citocinas, incluyendo TNF-á, IL-1â, IL-6 y PAF, se producen a partir del parénquima isquémico y contribuyen a la expresión de selectina P, ICAM-1 y selectina E, en el endotelio. También, se ha demostrado la sobrerregulación de las integrinas y su participación en la adhesión microvascular. La activación de plaquetas ocurre en la misma proporción y probablemente implica selectina P de los gránulos para mediar las interacciones leucocitos PMN-plaquetas.

Desde que Hallenbeck y colaboradores reconocieron que los leucocitos PMN pueden contribuir sustancialmente a la lesión isquémica cerebral, se han acumulado muchas pruebas experimentales que apoyan la gran importancia de las familias de receptores de adhesión en la isquemia focal cerebral. Las propiedades únicas del tejido cerebral y el conocimiento aún incompleto de sus respuestas a I/R focal, constituyen un fértil campo para futuras investigaciones. Esto llevará al descubrimiento de mecanismos reguladores de la expresión y modulación de receptores de adhesión y el papel de las integrinas asociadas como mediadoras de la integridad estructural y de la señalización intercelular

REFERENCIAS

1. James T. Roberrtson y col.; Fronteras en la enfermedad cerebrovascular; Papel de las moléculas de adhesión en la isquemia cerebral aguda, Gregory J. Del Zopo, MD 1999, pp 49-65.
2. Thomas J. DeGraba MD; The role of inflammation after acute stroke. Neurology 1998; 51-3.
3. Lawrence, Springer TA, leukocytes roll on a selectin at fisiologic flow rates: Distinction from and prerequisite for adhesion trough integrins. 1991,65: 859-873.
4. McIntyre TM et al.; Oxigeno radical-mediated leukocyte adherence. En: Granger DN,: Fhysiology and phatofysiology of leukocyte adhesion. 1995: 261-277.
5. Wayne M. Clark MD at al; Antileukocyte adhesion therapy: preclinical trial and combination therapy; Neurology 1997, 49-5.
6. Astrip J. Et al. Cortical evoked potentiel and extracellular k^+ and H^+ et critical levels of brain ischemic. Stroke 1977; 8:51-57.
7. Mc Ever RP. Selectins: Novel receptor that mediate leukocyte adhesion dureng inflammation. Thromb Hoemostasis. 19P1; 65: 223-28.

8. Behrlacqua MO, Nelson RM. Selections. J Clin Invest. 18P3; 91: 379-387.

9. Normon KE, Moore KL. Mc Ever P, et al. Leukocyte rollerig in vivo is mediated by P-selectin glycoprolein ligand - 1 Blood. 1995; 86: 4417-4421.

10. Mc Ever RP, Moore KL, Cummings RD. Leukocytetraffícking mediated by selectin - carbohidrate interoctions.

11. Kunkel EJ, et al. Absence of trauma - induced leukocyte solling in mice deficient in both P-selecli and intercellular adhesion molecule 1. J exp Med. 19P6; 183: 53-65

FISIOPATOLOGIA DE LA MIGRAÑA

Benigno Ballón Manrique *

INTRODUCCION

La migraña es una variedad de cefalea, con características propias; el aclarar su fisiopatología, nos permitirá explicar sus manifestaciones clínicas y proponer un tratamiento racional.

La búsqueda del orígen del dolor migrañoso data de los albores de la medicina; así, en el *Corpus Hipocraticum* se recomienda para el dolor migrañoso, el *Eleboro*, cuyos alcaloides tienen acción vascular, por lo que se puede considerar que serían los primeros en proponer un origen vascular en la patogénesis de la cefalea.[1] A partir del siglo XVIII, se postularon distintas teorías, asumiendo que el origen de la migraña se debía a trastornos de distintos órganos y sistemas.[2] Se describieron así, causas oftalmológicas, endocrinológicas, obstrucción del LCR, alteraciones gástricas, trastornos hepáticos, fenómenos alérgicos, alteraciones psíquicas, epilepsia, trastorno vascular cerebral o un origen neuronal.[3] Estas diversas teorías nos demuestran lo difícil que ha sido describir un mecanismo fisiopatológico satisfactorio para la migraña.

Aún no se cuenta con un esquema que demuestre completamente los eventos moleculares que se desarrollan durante el episodio migrañoso.

A continuación se describirán los conocimientos actuales en la fisiopatología de la migraña, reconociendo que un esquema fisiopatológico de la migraña debe explicar sus distintas etapas: pródromos, aura, y cefalea.

I. Pródromos

Un tercio de los pacientes migrañosos, experimentan síntomas previos a la cefalea;[4] se han descritos cambios de humor, alteraciones del sueño, aumento o disminución de apetito. Se ha implicado que el origen de estas manifestaciones sería la activación de los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo, como posibles marcapasos responsables.[4]

Es evidente que durante el episodio migrañoso se producen trastornos vegetativos como náuseas, vómitos, taquicardia, que se explicarían por alteraciones diencefálicas y límbicas aun no demostradas.[5]

Aún no se han descrito alteraciones del eje hipotálamo-hipofisiario específicas.[4]

II. Aura Migrañosa

Un tercio de los pacientes experimentan signos neurológicos focales que, en más del 90%, corresponden a manifestaciones visuales; también pueden presentarse trastornos sensitivos, motores o del lenguaje.[4]

Numerosos estudios demuestran que la fase de aura esta asociada a una reducción del flujo cerebral. Se describe inicialmente una fase de hiperperfusión breve, seguida de una fase de hipoperfusión ú oligemia.[17]

* **Médico Residente, Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Lima, Perú**

La hiperperfusión cortical explicaría, en algunos pacientes, los síntomas positivos del aura migrañosa.[6] Se ha demostrado, una hipoperfusión cerebral durante la fase de aura en el hemisferio sintomático del dolor.[7,8] La hipoperfusión se inicia en la parte posterior del hemisferio contralateral a la sintomatología focal, poco antes que el paciente perciba su aura, y se mantiene entre media hora a dos horas, luego que los síntomas del aura han desaparecido.[4] Aún, se discute si la hipoperfusión es de la magnitud para justificar la sintomatología presente durante el aura.

Basado en las investigaciones de Lashley y Leao, se postula la posible existencia de un fenómeno de depresión propagada (onda de actividad eléctrica cortical reducida) mediante datos obtenidos a través de estudios de tomografía por emisión de positrones, en la fase de aura de los pacientes migrañosos.[9]

El fenómeno de depresión propagada, se debe a una corriente de despolarización de las células neuronales del hemisferio afectado. La propagación de esta despolarización se debe a cambios en la difusión de potasio y alteraciones en aminoácidos excitadores (glutamato y aspartato); por ello, los antagonistas de los receptores NMDA de glutamato bloquearían este fenómeno.[10]

Se ha demostrado, con estudios de estimulación magnética transcraneal, que la corteza occipital es hiperexcitable en pacientes mígrañosos. Se postula que esta hiperexcitabilidad se deba a defectos mitocondriales (se ha demostrado alteraciones del metabolismo energético del córtex),[11] a deficiencia de magnesio (que altera la fosforilación oxidativa mitocondrial, con inestabilidad de la polarización neuronal),[12] o canalopatías del calcio.[13]

Esta claro, que la disminución del flujo es secundaria a un trastorno neuronal y no vascular, ya que la oligemia cortical no sigue la distribución anatómica de ningún territorio arterial.[5]

La mayoría de personas migrañosas, no experimentan aura. Estos pacientes no presentan alteraciones de perfusión cerebral. Se podría concluir por lo tanto que el aura no es el mecanismo iniciador de la cefalea, sino un fenómeno adicional, que se presenta en algunas ocasiones.[4]

¿Qué estructura originaría el episodio del aura migrañosa?. A través de estudios realizados en tomografía por emisión de positrones, se ha evidenciado que el fenómeno inicial se da en la activación de los núcleos dorsal del rafe, y *locus coeruleus*.[14] El *locus ceruleus* es la estructura de orígen de la inervación noradrenérgica cerebral, y los núcleos del rafe, de la vía serotoninérgica; estos núcleos regulan el flujo cerebral, influyen en la excitabilidad neuronal y modulan los mecanismos de control endógeno del dolor.

En animales de experimentación, la estimulación de estos núcleos tronculares genera una hipoperfusión cerebral similar al aura migrañosa. Se han descrito conexiones entre los núcleos tronculares y el córtex cerebral.[4,17]

III. Cefalea

A continuación se describen los distintos mecanismos, vías y sustancias implicadas en la génesis del dolor migrañoso.

El dolor migrañoso no sólo se debe a un fenómeno de hiperperfusión cerebral. Los pacientes portadores de migraña con aura tienen cefalea pulsátil cuando todavía se detecta una hipoperfusión cerebral; además, la hiperperfusión cerebral detectada en muchos pacientes se mantiene unos 2 días después del cese del dolor.[15] Los pacientes con migraña sin aura no presentan cambios en el flujo cerebral.[8]

Esta demostrado que el dolor migrañoso se debe a la vasodilatación de arterias intracraneales (córtico-meníngeas) y extracraneales (carótida externa), así como a la

Inflamación arterial estéril.[5, 16, 17] Ambos fenómenos son consecuencia de la activación del sistema trigémino-vascular.[18]

Inflamación Estéril. La activación del sistema trigémino-vascular originaría, mediante conducción antidrómica, la liberación de un grupo de sustancias, tales como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC), la sustancia P, neuroquina A, y el péptido intestinal vasoactivo.[5,17] Estas sustancias, provocan la degranulación de mastocitos; este hecho, produce la atracción de leucocitos, produciéndose además la liberación de histamina por mastocitos y de serotonina por las plaquetas (en pacientes migrañosos se evidencia una mayor agregación plaquetaria, que facilita la liberación de serotonina y otras sustancias).[6] Estas sustancias condicionan una vasodilatación y exudación de plasma hacia los tejidos. Todo este fenómeno es conocido como "inflamación arterial estéril".[9]

Vasodilatación. La estimulación de las fibras trigeminales y la activación directa de los núcleos tronculares trigeminales, genera la activación refleja de otras estructuras tronculares, como el núcleo salival superior que, a través de impulsos parasimpáticos transmitidos por el VII nervio craneal, se proyectan hacia a los vasos cerebrales, originando el fenómeno de vasodilatación arterial intra y extracraneal.[17,20]

Es probable que el óxido nítrico sea un mediador de la vasodilatación y también puede actuar como un neurotransmisor nociceptivo.[5]

El dolor se percibe por las terminaciones sensitivas de la rama oftálmica del nervio trigémino,[6] que se proyectan al núcleo trigeminal caudal, que se extiende hasta los segmentos medulares C_2 y C_3; luego, estos impulsos se proyectan hacia los núcleos ventroposterolateral, del complejo posterior e intralaminar de tálamo y de los núcleos talámicos; finalmente, el impulso doloroso se proyecta a la corteza sensitiva parietal.[21,22]

Se postula que la activación del sistema trigémino-vascular se produzca por la activación del *locus ceruleus* y núcleos del rafe. Se han demostrado conexiones entre estos núcleos y las terminaciones trigeminales vasculares.[23,24]

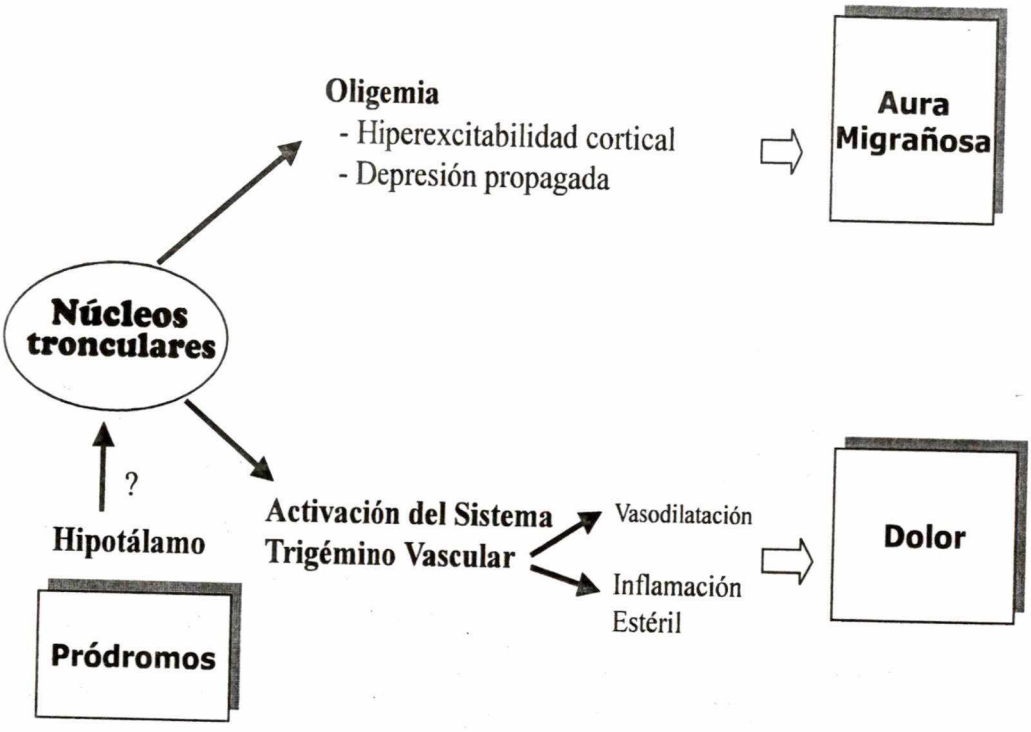
Los factores desencadenantes de tipo neuroquímico o isquémico activan los centros troncoencefálicos directamente, sensibilizando el sistema trigémino vascular.[19]

Se ha demostrado un importante papel de la serotonina en revertir los procesos de la inflamación estéril (receptor serotoninérgico 5-HT1D, localizado en terminales presinápticos del nervio trigémino).[25] También se ha demostrado su rol en inhibir la vasodilatación arterial por su acción en los receptores 5-HT1B, localizados postsinápticamente en la pared de las arterias leptomeníngeas.[26] Por otro lado, la actividad preventiva depende de la actividad antagonista sobre los receptores 5-HT_2 y/o 5-HT_{1c}.[19]

También se ha demostrado que existen proyecciones parasimpáticas que inervan meninges y que están moduladas por el neurotransmisor GABA que explicaría la acción de agentes agonistas GABA.[27]

CONCLUSIONES

Se puede concluir que los conocimientos actuales de la fisiopatología de la migraña, aún no logran esclarecer una teoría única; pero, tratando de lograr un modelo aproximado se describe que el proceso migrañoso tiene un origen neural en centros troncoencefálicos, que desencadenan tanto el fenómeno de oligemia cortical, que explicaría el aura de algunos pacientes, así como también del sistema trigémino-vascular, que genera la cefalea por vasodilatación e inflamación estéril, a través de múltiples mediadores químicos (**Figura 1**). Es evidente que aún quedan muchas interrogantes por resolver, y que van a permitir un conocimiento total acerca de esta entidad.



Esquema de la fisiopatología de la migraña

Fig. 1. Mecanismos fisiopatológicos implicados en la génesis de la migraña.

REFERENCIA

1 Riley HA Migraine. Bull Neurol inst NY, 1932, 2:.429-544

2. Marañon B. Estudios de Endocrinología. Espasa Calpe. Buenos Aires, 1938:231.

3. Sancho Rieger J. Láinez Andrés J. Historia de la patogenia de la migraña. Conceptos históricos sobre la migraña, cluster headache y neuralgias craneofaciales. Grupo de Estudio de historia de la neurología de la S:E.N.Madrid. 1994.

4. Pascual J.,Castro M.E. Fisiopatología de la migraña. Neurología 1998, 13:29-32.

5. Zarranz J. Neurología.Harcourt Brace. España. 1998.

6. Swanson J. Dodick D. Copabionco D. De Neurology in Clinical Practice. Butterworth Heinemann USA 2000.

7. Olesen J Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. Ann Neurol 1981 9:344-352.

8. Lauritzen MT, Olsen ST, Lassen NA, Paulson OB. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classical migraine attacks. Ann Neurol 1983;13:633-641.

9. Woods RP, Jacobani M. Mazziotta JC. Bilateral spreading cerebral hipoperfusion during spontaneous migraine headache. N Engl J Med 1994;331:1698-1692.

1 Riley HA Migraine. Bull Neurol inst NY, 1932, 2:.429-544

2. Marañon B. Estudios de Endocrinología. Espasa Calpe. Buenos Aires, 1938:231.

3. Sancho Rieger J. Láinez Andrés J. Historia de la patogenia de la migraña. Conceptos históricos sobre la migraña, cluster headache y neuralgias craneofaciales. Grupo de Estudio de historia de la neurología de la S:E.N.Madrid. 1994.

4. Pascual J.,Castro M.E. Fisiopatología de la migraña. Neurología 1998, 13:29-32.

5. Zarranz J. Neurología.Harcourt Brace. España. 1998.

6. Swanson J. Dodick D. Copabionco D. De Neurology in Clinical Practice. Butterworth Heinemann USA 2000.

7. Olesen J Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. Ann Neurol 1981 9:344-352.

8. Lauritzen MT, Olsen ST, Lassen NA, Paulson OB. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classical migraine attacks. Ann Neurol 1983;13:633-641.

9. Woods RP, Jacobani M. Mazziotta JC. Bilateral spreading cerebral hipoperfusion during spontaneous migraine headache. N Engl J Med 1994;331:1698-1692.

10. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura, the spreading depression theory. Brain 1994 117: 199-210.

11. Barbirolli B. Mantogna P, Cortelli P, Fanicello r, iotti s, Munari L, et al abnormal brain and muscle energy metabolism shown by P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura. Neurology 1992 42:1209-1214.

12. Welch KMA, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. J Neurol Sci 1995 134:9-14.

13. Codignola A. Tarroni P, Clementi F, Pollo A, Lovallo M, Carbone E, Sher E. Calcium channel subtypes controlling serotonin release from human small cell lung carcinoma cell lines. J Biol chem 1993 268:26240-26247.

14. Weiller C, May A, Limmroth V, Júptner M, Kaube h, Van Wchayck r, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. Nature Med 1995 1:658-660.

15. Olesen J, Fridberg L. Olsen ST, Lassen NA, Paulson OB. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classical migraine attacks. Ann Neurol 1983 13: 633-641.

16. Friberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling R. Migraine associated with middle cerebral artery dilation,reversal by sumatriptan. Lancet 1991;338:13-17.

17. Goadsby PJ. Current concepts of the pahophysiology of migraine. Neurologic Clinics. 1997. 15:1 27-41.

18. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. Ann Neurol 1984 16: 157-168.

19. Solomon GD, Lee TG, Solomon CS. Manual Clínico de la migraña. Science Press UK 1998.

20. Pascual J. Cefalea en racimos: bases anatómicas y fisiopatológicas del ataque de dolor. Rev Neurol 1995 23(sup 4):487-491.

12

NEUROPATÍA DIABÉTICA

Peggy Martínez Esteban *

I. INTRODUCCION

La neuropatía diabética (ND) es una de las complicaciones más comunes de la diabetes mellitus (DM); es un desórden heterogéneo que comprende anormalidades en nervios sensitivos y motores, distales y proximales, así como el sistema nervioso autónomo.[1,2] Existe amplio rango en la prevalencia de la neuropatía en los pacientes diabéticos debido a los diferentes criterios y métodos usados, variando en los diferentes reportes entre 5 a 65%.[3,4,5] La mayor morbilidad asociada con neuropatía diabetica somática es la ulceración del pie, siendo responsable del 40% de amputaciones no traumáticas.[6] El riesgo de desarrollar neuropatía sintomática en los diabéticos es de aproximadamente 4-10 % a los 5 años del diagnóstico y mayor de 15% a los 20 años.[3]

II. CLASIFICACIÓN

La ND incluye diferentes síndromes, de acuerdo a la Convención de San Antonio;[7] los principales son: (I) neuropatía clínica difusa con compromiso distal sensitivo-motor y síndromes autonómicos y, (II) neuropatía subclínica determinada por anormalidades en: (i) pruebas neurofisiológicas con VC o amplitud disminuida, (ii) pruebas sensoriales cuantitativas anormales, (iii) pruebas autonómicas funcionales anormales. La neuropatía proximal la consideran como entidad separada basado en la naturaleza de la patología y la respuesta al tratamiento. Peter Bosch y Benn Smith,[3] prefieren clasificarla como polineuropatía simétrica, neuropatía asimétrica y combinaciones **(Tabla1),** aunque los pacientes podrian tener diferentes formas superpuestas. Douglas A. Greene y col.,[8] clasifican la neuropatía diabética en focal y difusa **(Tabla 2).**

III. FISIOPATOLOGÍA

La ND es una enfermedad heterogénea con amplia variedad en los hallazgos patológicos, sugiriendo diferencias en los mecanismos patogénicos para los diferentes síndromes clínicos.[2,3,9] En la figura 1 se presentan las múltiples teorías incluyendo la metabólica, vascular, autoinmune y deficiencia del soporte neurotrófico.

a. Metabólica

Las teorías prevalentes indican a la hiperglicemia como el primer factor en el desarrollo de ND, sobre todo en la polineuropatía sensitivo motora. Existen varios mecanismos propuestos por los cuales la hiperglicemia crónica podría causar daño directo a las células de Schwann, a las neuronas o a los axones, o podría causar alteración en los microvasos y, secundariamente, llevar a daño de fibras nerviosas. La hiperglicemia persistente activa la vía del poliol. En esta vía, la glucosa es convertida en sorbitol por acción de la enzima aldosa reductasa y el sorbitol es convertido finalmente en fructosa con la

* **Médico Residente, Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Lima, Perú**

consecuente disminución del mioinositol por un mecanismo competitivo. La reducción del mioinositol ha sido implicada en la reducción de la actividad NA^+K^+-ATPasa causante de la disfunción axoglial y neuronal.

Se ha considerado importante las alteraciones en el metabolismo de los ácidos grasos esenciales, los cuales son importantes constituyentes de la membrana neuronal y sustrato para la producción de prostanoides, potentes vasoreguladores. En DM, la conversión del ácido linoleico al ácido -linoleico es deficiente, con la consecuente disminución de ácido araquidónico y prostanoides vasoactivos, probablemente responsables del flujo sanguineo reducido a nivel del nervio.

Adicionalmente, se ha reportado niveles disminuídos de la L-carnitina en nervios de ratas diabéticas. La carnitina y sus ésteres de cadena corta facilitan el transporte de los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana interna de la mitocondria para la oxidación, mejorando la disponibilidad energética y previniendo el acumulo tóxico de los ácidos grasos de cadena larga.

De otro lado, la hiperglicemia persistente conduce a glicosilación (glicación) proteica no enzimática y generación de productos de glicación avanzada (AGEs) no degradables a nivel de proteinas nerviosas asociadas con la mielinización, colágeno perineural y vasos sanguíneos llevando a deterioro en el transporte axonal, función microvascular alterada, inducción de estrés oxidativo y consecuente perpetuación de la neuropatía aguda y crónica.

b. Vascular

Existe evidencia que apoya la posibilidad que la hiperglicemia crónica cause hipoxia e isquemia relacionada con la polineuropatía diabética. De acuerdo a la hipótesis

Tabla 1. Clasificación de la neuropatía diabética [3]

Polineuropatías simétricas
Polineuropatía sensitiva o sensitivo motora distal
Neuropatía de fibras pequeñas
Neuropatía autonómica
Neuropatía de fibras grandes
Neuropatías asimétricas
Neuropatía craneal (única o múltiple)
Neuropatía troncal (radiculopatia torácica)
Mononeuropatía en las extremidades (única o múltiple)
Radiculoplexopatía lumbosacra (neuropatía motora proximal asimétrica)
Neuropatía por atrapamiento
Combinaciones
Poliradiculoneuropatía
Neuropatía diabética caquéctica

Tabla 2. Clasificación de la neuropatía diabética[8]

A.	Difusa
	1. Polineuropatía distal simétrica sensitivo motora
	2. Neuropatia autonómica
	3. Neuropatia motora simétrica proximal (amiotrofia)
B.	Focal
	1. Neuropatía craneal
	2. Radiculoplexopatía
	3. Neuropatía por atrapamiento
	4. Neuropatía asimétrica en extremidades (amiotrofia)

microvascular, la hipoxia endoneural es producida por flujo sanguineo nervioso disminuído y resistencia vascular endoneural incrementada, generada por la hiperglicemia. En estudios histopatológicos se ha observado la presencia de diferentes grados de microvasculopatía endo y epineural, mayormente engrosamiento de la pared vascular u oclusión, cuya severidad esta relacionada con la severidad de la neuropatía. Una vez que la hipoxia esta establecida se inicia un círculo vicioso llevando a mayor daño capilar. La hipoxia inhibiría el transporte axonal y la actividad de la bomba Na^+K^+ ATPasa.

La isquemia y la hiperglicemia estan asociadas con estrés oxidativo y, este último causa peroxidación lipídica (PL) de las membranas nerviosas y de la célula endotelial con efectos deletéreos en la función y en el flujo sanguíneo endoneural por incremento de la relación tromboxano:prostaciclina, dando como resultado vasoconstricción y agregación plaquetaria. Otro efecto de los productos de glicación avanzada es la inhibición de la producción de oxido nítrico (NO) importante vasodilatador dependiente del endotelio. Se ha observado mayor disfunción en la vasodilatación dependiente del endotelio en los pacientes con DM tipo II.[10]

c. Mecanismo inmune

La activación de efectores inmunes podría ser otro mecanismo capaz de causar neuropatía o perpetuarla una vez que está establecida. A la luz de los hallazgos patológicos, se ha propuesto un mecanismo inmune en la fisiopatología de la neuropatía diabética, en especial en los pacientes con neuropatía proximal y aquellos con marcado compromiso motor. DM, por si misma, puede ser causada por mecanismos autoinmunes dirigidos contra las células del páncreas. Estudios en pacientes con neuropatía diabética proximal encontranron inflamación de vasos sanguíneos, atribuyendo el daño nervioso a vasculitis.[11] Dyck, estudió biopsias de nervio sural de diabéticos con neuropatía proximal encontrando prominente inflamación vascular y perivascular; sólo en algunos encontró vasculitis necrotizante de las arteriolas.[12] En un estudio de 16 pacientes con neuropatía diabética proximal (amiotrofia diabética), se encontró en la biopsia de nervio y músculo de cuatro pacientes, vasculitis neutrofílica en vasos pequeños con infiltración de PMN en vénulas poscapilares, y depósito de IgM y complemento en el endoletio. Tres de estos cuatro pacientes fueron evaluados dentro de las 6 semanas de inicio del cuadro clínico sugiriendo inflamación, vía mecanismo inmune, en la fase inicial de la neuropatía diabética proximal.[13]

En suero de pacientes diabéticos, se ha detectado anticuerpos (Ac) antineuronales y Ac dirigidos contra estructuras de nervios sensitivos y motores; además, depósito de Ac y

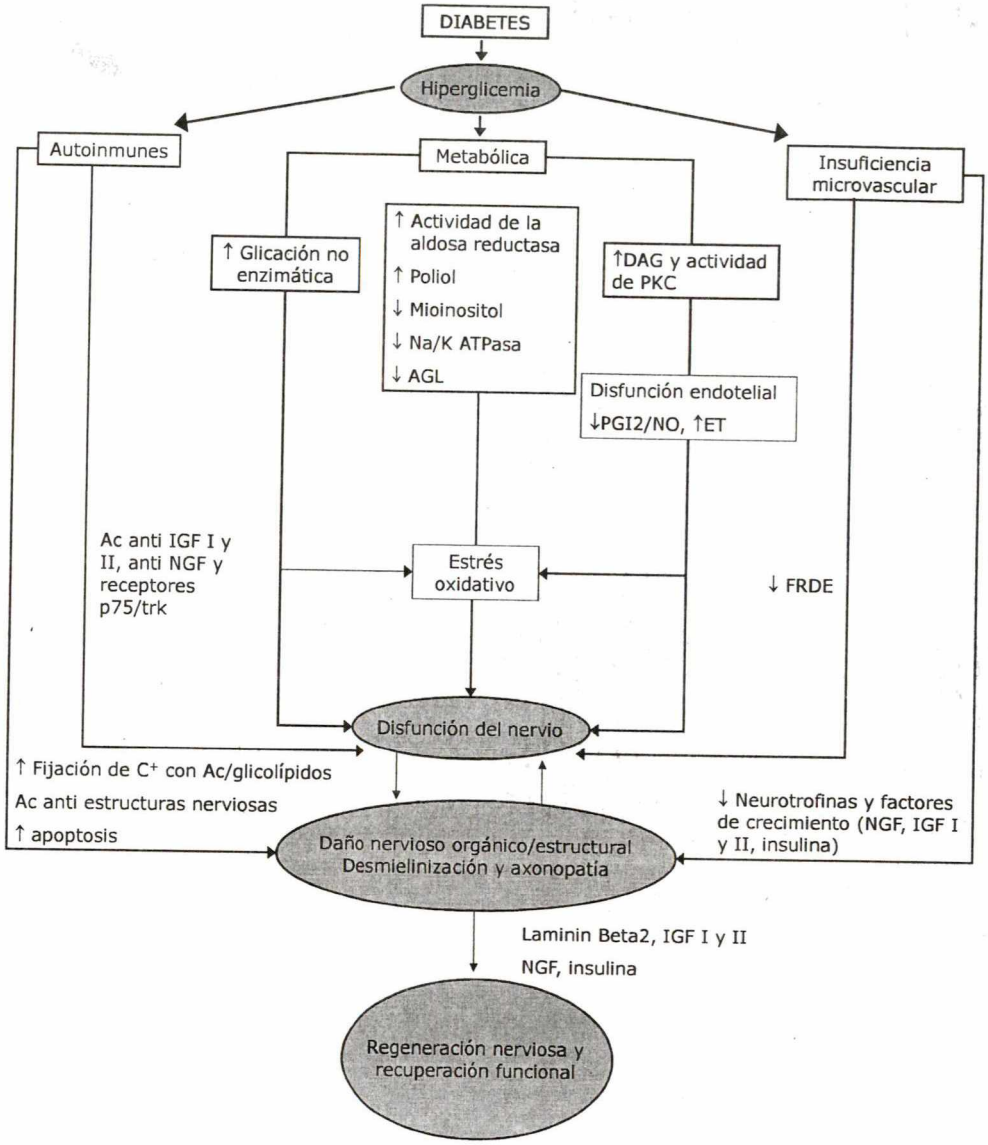


Fig. 1. Fisiopatología de la neuropatía diabética. **NGF**, factor de crecimiento neuronal; **IGF**, factor de crecimiento semejante a la insulina; **DAG**, diacilglicerol; **PGI_2**, prostaciclina; **ET**, endotelina; **PKC,** proteinkinasa C; **trk**, receptor del NGF; **FRDE**, factor relajante dependiente del endotelio; **C'**, complemento; **Ac**, anticuerpo.

complemento (C') han sido detectados por inmunofluorescencia indirecta en varios componentes del nervio sural.[14] En un estudio de análisis inmunocitoquímico de proteinas del complemento, realizada en biopsias de nervio sural de pacientes con ND, se halló proteinas del C' en las paredes engrosadas de los microvasos endoneurales. Se ha encontrado la expresión de neoantígenos C3b, C5b y complejos de ataque de membrana (MAC). Los hallazgos descritos indican activación local del sistema de complemento. MAC, pueden inducir injuria o muerte celular y esto podría ser, en parte, responsable de la microangiopatía diabética.[15]

En un estudio inmunopatológico en 14 (20,8%) de 67 pacientes con polineuropatía distal simétrica, se encontró significativa cantidad de anticuerpos anti-gangliósido GM1 (Ac GM1) relacionados con la severidad de la neuropatía.[16]

d. Factor neurotrófico

Factor neurotrófico puede ser definido como una proteina reguladora de la supervivencia, crecimiento, plasticidad morfológica y síntesis de proteinas para funciones diferenciadas de las neuronas.[17,18] Dentro de la familia de proteinas llamadas neurotrofinas tenemos el factor de crecimiento neuronal (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina 3 (NF3), la neurotrofina 4/5 (NF4/5) y la neurotrofina 6. A nivel del sistema nervioso periférico se cree que las neuronas sensitivas del ganglio de la raíz dorsal (GRD) y de las neuronas simpáticas, estarían afectadas en DM por la deficiencia del NGF.[17,19] Estas dos poblaciones de neuronas expresan el receptor trkA para el NGF.

Entre otro grupo de factores de crecimiento, que no son exactamente miembros de la familia de neurotrofinas pero son también promotores del crecimiento y diferenciación celular, tenemos al factor de crecimiento semejante a la insulina (IGFs) I y II. Los tejidos nerviosos tales como neuronas, células de Schwann y la glía tienen receptores para estos factores. Los IGFs y sus receptores son regulados por la insulina y el estado glicémico; en DM, la insuficiente cantidad de insulina traería como consecuencia disminución en la concentración de IGFs circulante.[20]

Un segundo campo de interés, es la posibilidad que el NGF podría ser un importante mediador de algunas formas de dolor persistente. Algunos datos sugieren que la disminución en la síntesis del NGF tiene un rol en el déficit de función de las fibras pequeñas, relacionadas con la sensibilidad termoalgésica. La neurotrofina 3 (NT-3) podría ser importante para la supervivencia y función de las fibras de gran diámetro, importantes en la propiocepción, palestesia y, posiblemente, también en las fibras relacionadas con la función motora.[17]

IV. PATRONES DE LA NEUROPATIA DIABÉTICA

A. NEUROPATÍAS SIMÉTRICAS:

1. Polineuropatía Distal Simetrica (PDS). Es la forma de presentación más común de las neuropatías diabéticas y presenta gran compromiso axonal. Puede comprometer fibras sensitivas o motoras, pequeñas, grandes o ambas, así como el sistema nervioso autonómo. La incidencia y severidad de la polineuropatía se correlaciona con la duración de la diabetes y la edad del paciente. En general, el curso es insidioso, ocasionalmente rápido, después de estrés o inicio del tratamiento para la diabetes. Muchos pacientes podrían cursar asintomáticos por años.[21] Los síntomas iniciales son sensitivos y pueden manifestarse, como en otras neuropatías clasificadas como simétricas, en una sola extremidad. El patrón sensitivo más común es la hipoestesia dolorosa, aunque también podrían presentar parestesias y disestesias. El déficit sensitivo suele iniciarse a nivel distal en los miembros inferiores y progresa en forma ascendente hasta las rodillas; por lo general, en este estado evolutivo las manos también estan comprometidas, patrón conocido como déficit sensitivo en medias y guantes. La pérdida de sensibilidad dolorosa y térmica es atribuida a la disfunción de fibras pequeñas. Luego podría presentarse compromiso de nervios intercostales y abdominales con un patrón *en parches o bandas* a nivel del tronco o abdómen que se podría confundir con mielopatía. El reflejo aquiliano está ausente cuando el déficit sensitivo compromete tobillos o rodillas, mientras que el reflejo rotuliano y los de miembros superiores pueden persistir hasta estados avanzados de la neuropatía. Se puede observar atrofia en los músculos intrínsecos de los pies; sin embargo, no es usual observar déficit motor importante en los

manos también estan comprometidas, patrón conocido como déficit sensitivo en medias y guantes. La pérdida de sensibilidad dolorosa y térmica es atribuida a la disfunción de fibras pequeñas. Luego podría presentarse compromiso de nervios intercostales y abdominales con un patrón *en parches o bandas* a nivel del tronco o abdómen que se podría confundir con mielopatía. El reflejo aquiliano está ausente cuando el déficit sensitivo compromete tobillos o rodillas, mientras que el reflejo rotuliano y los de miembros superiores pueden persistir hasta estados avanzados de la neuropatía. Se puede observar atrofia en los músculos intrínsecos de los pies; sin embargo, no es usual observar déficit motor importante en los primeros años. En casos de neuropatía avanzada se evidencia compromiso de la propiocepción, presentando ataxia sensitiva. La pérdida de propiocepción y de reflejos se atribuye a las fibras grandes. El componente autonómico está también presente y se incrementa con la duración de DM y la severidad de la neuropatía.

Las lesiones patológicas de la PDS han sido ampliamente investigadas. El nervio sural muestra pérdida de fibras mielínicas, degeneracion axonal, algún grado de desmielinización y, casi invariablemente, evidencia de vasculopatía con estrechamiento de la luz capilar endoneural, engrosamiento de la pared capilar y membrana basal redundante. Imura y Dyck, examinaron el nervio ciático y sus ramas encontrando pérdida de fibras focal y multifocal, más severa y difusa en nervios distales.[22]

La mayoría de pacientes diabéticos tienen una mezcla de síntomas sensitivos, motores y autonómico; sin embargo, existen pacientes con polineuropatía diabética con compromiso desproporcionado de una de estas modalidades,[21] las cuales describiremos a continuación.

2. Polineuropatía Sensitiva tipo fibras de diámetro pequeño. Esta neuropatía afecta predominantemente a los axones de diámetro pequeño, típicamente las fibras C **(Tabla 3)**. Frecuentemente, está presente sin signos objetivos o evidencia electrofisiológica de daño nervioso. Se manifiesta por síntomas en las extremidades inferiores produciendo dolor, hiperalgesia, seguida por pérdida de la sensibilidad termoalgésica y tacto ligero y, relativa preservación de la propiocepción y reflejos. Hay evidencia en PDS a favor del deterioro del flujo sanguíneo neurovascular y pérdida de fibras nerviosas cutáneas que son positivas para el marcador neuronal producto del gen de la proteina 9,5 (PGP 9,5).[23,24] Podemos distinguir dos tipos de neuropatía dolorosa: aguda, presente por menos de 6 meses y, crónica, con duración mayor de 6 meses.

2.1. Neuropatía dolorosa aguda. Algunos pacientes desarrollan una neuropatía predominantemente de fibras pequeñas que se manifiesta con dolor y parestesias. Se puede asociar con el inicio de la terapia con insulina,[2] o sulfonilúreas. Los síntomas se exacerban por las noches, se manifiesta más en los miembros inferiores que en las manos. Los episodios de dolor pueden ser incapacitantes. El dolor varía en intensidad y características; algunos lo describen como quemante, lancinante, punzante o intenso.

Parestesias o episodios de sensación alterada como agujas, frialdad, adormecimiento o quemante, frecuentemente acompañan al dolor. Al examen clínico, se puede evidenciar hiperestesia intensa.

Se puede asociar con un síndrome caracterizado por considerable pérdida de peso y depresión severa; cuadro que ha sido denominado caquexia neuropática.

2.2. Neuropatía dolorosa crónica. Es otra variedad de neuropatía dolorosa. Se presenta frecuentemente después de varios años del curso de DM y el dolor persiste por más de 6 meses y llega a ser incapacitante. Es extremandamente resistente a todas formas de tratamiento siendo frustrante para el paciente y el médico.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de las neuropatías de fibras pequeñas[2]

- Los síntomas son prominentes. Dolor de tipo fibras C: quemante, asociado con alodinia (interpretación de todos los estímulos como dolorosos)
- Alteración en la percepcion térmico y dolorosa
- Disfunción autonómica: disminución de la sudoración, piel seca, deterioro vasomotor y en el flujo sanguineo dando pies frios.
- Reflejos osteotendinosos y función motora conservada.
- Electrofisiológicamente es silente.
- Hay pérdida de fibras cutáneas (PGP 9,5).
- Riesgo de ulceración del pie y subsecuente gangrena.

El mecanismo del dolor en las fibras pequeñas no esta bien establecido. La hiperglicemia podría ser un factor que disminuye el umbral doloroso. El dolor neuropático podría ser resultado de descargas incrementadas espontáneas, o mecánicamente inducidas, desde las neuronas distales y axones regenerados.

Hay una secuencia en la neuropatía diabética: un nervio con buen funcionamiento no da dolor; conforme la neuropatía progresa hay disfunción nerviosa y dolor. La desaparición del dolor representa degeneracion de fibras nerviosas, más que recuperación.

3. Neuropatía de fibras de gran diámetro. Este tipo de neuropatía es poco frecuente; también es conocida como pseudotabes diabética. Es una polineuropatía atáxica no dolorosa, resultado del compromiso desproporcionado de las fibras de gran diámetro. Puede involucrar fibras sensitivas o motoras, o ambas. Es una neuropatía que da más signos que síntomas **(Tabla 4)**. Las fibras grandes incluyen a las fibras motoras, las de percepción, de vibración o palestesia, sensación de posición en el espacio o propiocepción y, tacto epicrítico o discriminativo. A diferencia de las fibras pequeñas, las fibras de mayor diámetro son mielinizadas y, por lo tanto, de conducción rápida, siendo éstas las fibras usualmente evaluadas con las pruebas neurofisiológicas. Estas fibras, además de su gran diámetro, son largas, conducen desde las extremidades y tienen su primera sinapsis en el extremo inferior del bulbo. Estas, tienden a comprometerse primero debido a su longitud y la tendencia en diabetes a la degeneración axonal distal.

Los síntomas pueden ser mínimos desde sensación de caminar sobre algodón, sentir el piso como "extraño", incapacidad para voltear las páginas de un libro o no poder discriminar las monedas. Se caracteriza por pérdida precoz de reflejos osteotendinosos y deterioro propioceptivo llegando a presentar inestabilidad para la marcha. Es muy característico que el déficit sensitivo termoalgésico sea mucho menor de lo que se espera para el compromiso marcado de fibras grandes.[21] Se debe diferenciar de otras neuropatías y neuronopatías sensitivas, y enfermedades de la médula espinal que comprometen los tractos posteriores.

4. CIDP y diabetes mellitus. Algunas veces, resulta difícil diferenciar la polineuropatia distal simétrica sensitivo motora (PDS) de la polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica (CIDP). Podemos sospechar CIDP, en el paciente diabético, cuando presente neuropatía distal predominantemente motora con marcada disminución en la velocidad de conducción y, en particular, si se evidencia bloqueo de conducción.[9]

Tabla 4. Presentación clínica de las neuropatías de fibras grandes[2]

- Deterioro en la percepción de vibración y sensación de posición.
- Reflejos osteotendinosos disminuidos.
- Dolor profundo tipo fibras A semejante al dolor dental o dolor semejante a compresión o calambre
- Ataxia sensitiva
- Atrofia de los músculos intrínsecos del pie, con debilidad de manos y pies
- Estudios de neuroconducción anormales
- Flujo sanguíneo incrementado (pie caliente)

Algunos pacientes con PDS crónica presentan características de neuroconducción que cumplen con los criterios para CIDP; en ellos, también se ha reportado proteinas incrementadas en el líquido cefaloraquídeo (LCR) aunque en menor cantidad que en CIDP. La biopsia de nervio tampoco es determinante; pues, en ambas, podría encontrarse degeneración axonal, desmielinización y remielinización e infiltrado inflamatorio. Sin embargo, el criterio final que podría diferenciarlas parece ser la respuesta al tratamiento. John Stewart y col., reportaron 7 pacientes diabéticos con polineuropatía que cumplían con los criterios de CIDP; fueron tratados con combinaciones de azatioprina, metilprednisolona y plasmaféresis encontrando mejoría en todos los pacientes.[25] Kendrel y col.,[26] también reportan casos de pacientes con neuropatía con características desmielinizantes que mejoraron con tratamiento anti-inflamatorio e inmunoterapia. Jaradeh, ha reportado casos de polirradiculoneuropatía diabética progresiva, que cursaron con incremento de proteínas en el LCR y respondieron favorablemente al tratamiento con plasmaféresis o gammaglobulina endovenosa.[27]

5. Neuropatía autonómica. Es raro encontrar neuropatía autonómica diabética (NAD) pura; sin embargo, el espectro del compromiso autonómico en la polineuropatía diabética va desde los rangos de NAD subclínica a disfunción severa a nivel cardiovascular, gastrointestinal y genitourinario (**Tabla 5**). La presencia de NAD es de particular importancia, pues influye tanto en el pronóstico, el desarrollo de actividades de la vida diaria, así como en el riesgo anestésico.

La evidencia clínica o de laboratorio usualmente no está presente al inicio de la diabetes, aunque podría desarrollarse durante el primer año luego del diagnóstico. Luego de 10 a 15 años, en aproximadamente 30% de los pacientes, se puede detectar signos de NAD aunque las manifestaciones de falla autonómica son mucho menos frecuentes variando entre 1 y 5%. La severidad de NAD, se incrementa con la duración de DM, severidad de la hiperglicemia, severidad de la neuropatía periférica y la edad.[28]

La hipotensión ortostática (HO) afecta entre 10 a 30% de pacientes diabéticos de larga evolución. Se presenta por falla del sistema nervioso simpático para incrementar la resistencia vascular sistémica al estar en posición de pie y deterioro en el incremento compensatorio de la frecuencia cardiaca. La HO, suele empeorar luego de la ingesta de carbohidratos, actividad física, temperatura ambiental incrementada, o baño caliente. Es crucial excluir efecto de medicación o hipovolemia coexistente. La denervación vagal del corazón da por resultado frecuencia cardíaca acelerada en reposo y pérdida de arritmia sinusal. Se ha reportado una incidencia incrementada de infarto de miocardio silente en

El síntoma intestinal prominente es la diarrea acuosa; ésta, es súbita, paroximal, con frecuencia se presenta en las noches, persiste por varios días y puede acompañarse de incontinencia fecal. Los probables mecanismos involucrados son la neuropatía autonómica, sobrepoblación bacteriana intestinal, insuficiencia pancreática exocrina e isquemia de la mucosa intestinal por microangiopatía.

La constipación es la manifestación colónica más prominente; podría deberse a denervación extensa del colon. La incontinencia fecal, como manifestación de neuropatía rectal, es menos frecuente.

Los síntomas de cistopatía incluyen atonía vesical con prolongación de los intervalos entre las micciones, incremento gradual del volumen residual e infecciones secundarias y, finalmente, incontinencia.

Los síntomas sudomotores son frecuentes pero no se les presta mucha atención. Inicialmente, pueden presentar hiperhidrosis en pies asociada con sensación de frialdad, seguido por anhidrosis y alteraciones vasomotoras.

B. NEUROPATÍAS ASIMÉTRICAS

1. Mononeuropatías craneales. La neuropatía craneal más común en diabéticos es la mononeuropatía ocular (nervios craneales III, IV ó VI) dolorosa aguda o subaguda con típica recuperación completa o parcial en semanas o meses. Es característica la preservación de la respuesta pupilar a la luz, reflejando injuria de axones centrofasciculares, que lo diferencia de los procesos compresivos. El abrupto inicio de la parálisis del III nervio craneano es

Tabla 5. Características clínicas de la neuropatía autonómica[2]

Cardiovascular	
	Taquicardia en reposo
	Hipotensión ortostática
	Infarto de miocardio silente, insuficiencia cardiaca congestiva y muerte súbita.
Gastrointestinales	
	Gastroparesia
	Diarrea, constipación
Genitourinaria	
	Disfunción vesical
	Disfunción eréctil
Periférica	
	Anormalidades pupilares
	Disturbio en el flujo neurovascular
	Edema
Metabólicas	
	Hipoglicemia desapercibida y falta de respuesta a la Hipoglicemia.

B. NEUROPATÍAS ASIMÉTRICAS

1. Mononeuropatías craneales. La neuropatía craneal más común en diabéticos es la mononeuropatía ocular (nervios craneales III, IV ó VI) dolorosa aguda o subaguda con típica recuperación completa o parcial en semanas o meses. Es característica la preservación de la respuesta pupilar a la luz, reflejando injuria de axones centrofasciculares, que lo diferencia de los procesos compresivos. El abrupto inicio de la parálisis del III nervio craneano es consistente con bases isquémicas y hay estudios patológicos que lo sustentan. Es interesante que dichos estudios han mostrado desmielinización focal que va de acuerdo con la recuperación satisfactoria; sin embargo, es de resaltar que la isquemia usualmente provoca daño axonal mas que desmielinización y es posible que, la lesión diabética focal, sea el resultado de injuria por reperfusión, la cual podría causa desmielinización.

Otros síndromes incluyen la neuropatía facial y menos frecuente neuropatía craneal simple o múltiple asociada con infecciones serias y de alta mortalidad como la mucormicosis rinocerebral y la otitis externa maligna causada por la *pseudomona aeruginosa* de presentación casi exclusiva en diabéticos con pobre control de la glicemia.

2. Mononeuropatía en extremidades. El compromiso de un solo nervio en los diabéticos puede ocurrir ya sea por infarto o atrapamiento. Los infartos se presentan con dolor agudo focal, seguido por debilidad, atrofia y pérdida sensitiva. Debido a degeneración axonal, la recuperación es lenta e incompleta. Los nervios más frecuentemente comprometidos son el mediano, cubital y tibial. Las mononeuropatías deben ser distinguidas de los síndromes por atrapamiento que inician lentamente, progresan y persisten si no son intervenidos.[1]

Se considera que, en los diabéticos, existe una incrementada vulnerabilidad del tejido nervioso a la compresión focal. En estas neuropatías, el mecanismo fundamental es la desmielinización segmentaria focal primaria que explica la recuperación más rápida. Las neuropatías por atrapamiento, comunes en la diabetes, se producen a nivel del nervio mediano, cubital, radial, femoral, cutáneo lateral del muslo, peroneal, plantar medial y lateral.

El síndrome del túnel del carpo es mucho más frecuente (el doble) en los diabéticos si se compara con la población general, probablemente debido a trauma repetido, cambios metabólicos, o edema dentro del espacio confinado al túnel del carpo. En el estudio Rochester,[4] aproximadamente, una cuarta parte de los pacientes presentó síndrome del túnel del carpo subclínico y solo el 7,7% presentaba síntomas.

3. Radiculopatía torácica o neuropatía troncal. La radiculopatía torácica diabética o neuropatía troncal involucra generalmente a las raíces T4 a T12, causando dolor y parestesias en áreas del tórax y abdómen. Este único síndrome troncal doloroso, es más frecuente en ancianos con DMNID y puede presentarse en forma aislada o junto con la radiculoplexopatía lumbosacra. El inicio puede ser abrupto o gradual. Los pacientes describen el dolor como quemante, punzante o tipo dolor en faja. Las características clínicas pueden imitar enfermedades intrabdominales, intratorácicas e intraraquídeas, asi como el herpes zoster requiriendo cuidadosa evaluación. Los hallazgos neurológicos estan limitados a hiperestesia o hiperpatía sobre el tórax y abdómen.

En algunos casos, puede presentarse pérdida sensitiva o disestesia y podría involucrar un dermatoma o áreas restringidas a la distribución de la rama anterior o posterior. También se puede observar debilidad localizada de los músculos de la pared abdominal.

4. Neuropatía diabética proximal (amiotrofia diabética). Este cuadro también ha sido llamado síndrome de Bruns-Garland, neuropatía femoral diabética, radiculopatía

lumbosacra diabética o amiotrofia diabética.

El término amiotrofia diabética fue usado por Garland para referirse a una neuropatía aguda dolorosa asimétrica proximal en los miembros inferiores que se desarrolla en pocos días o, menos frecuentemente, una neuropatía proximal simétrica con paraparesia que se desarrolla en semanas o meses. Este patrón de la neuropatía diabética es más frecuente en el sexo masculino en la quinta a sexta década y esta asociado con pobre control glicémico

El cuadro, típicamente se inicia con dolor unilateral severo en la región lumbar baja, cadera y parte anterior del muslo. La debilidad se presenta días a semanas después afectando los músculos proximales (iliopsoas, glúteos, aductores del muslo, cuadriceps y, a veces, los músculos gemelos y tibial anterior). En ocasiones, es precedido por disminución de peso moderada (515 Kg).[28] En algunos casos, el otro miembro es afectado días a meses después. Casi siempre los reflejos aquiliano y rotuliano están ausentes. La característica clínica es de una neuropatía predominantemente motora proximal dolorosa, debilitante, con profunda atrofia en músculos afectados. El dolor, por lo general, cede antes que la atrofia inicie su recuperación, la cual toma periodos largos (hasta 24 meses) debido a la lenta regeneración axonal y, en algunos casos, persiste leve a moderada paresia. En este síndrome, los estudios neurofisiológicos y el examen clínico detallado son útiles para confirmar el diagnóstico y nos muestran que, en aproximadamente 75% de los casos, cursa en forma concomitante con la PDS. En el líquido cefaloraquídeo, las proteínas estan usualmente incrementadas, sin acompañarse de pleocitosis. Los hallazgos patológicos, muestran infiltrado de células inflamatorias y vasculitis.

5. Combinaciones. Existen cuadros llamados combinaciones de los diferentes síndromes descritos entre los cuales resaltamos la *caquexia neuropática*, síndrome caracterizado por pérdida marcada de peso, depresión severa, insomnio e impotencia, asociado frecuentemente con neuropatía dolorosa aguda o con polirradiculoneuropatía diabética.[2] Con mayor frecuencia se presenta en el sexo masculino tanto en la DM tipo I y II. Se puede presentar en cualquier tiempo de la evolución, es autolimitada y responde con facilidad a sintomáticos. Debe excluirse a la enfermedad de Fabry, infección por HIV, intoxicación por arsénico y alcoholismo. Otra probable combinación de síndromes incluye la polineuropatía con síndrome del túnel del carpo u otra neuropatía por atrapamiento, y polineuropatía con radiculopatía lumbar.

Debemos tomar en cuenta que, en ocasiones, el paciente diabético presenta síntomas que podrían equivocadamente ser atribuídos a un deterioro de la neuropatía diabética, cuadros enmascarados por la neuropatía diabética o acompañados por la misma, como la neuropatía dolorosa del III nervio craneano en caso de aneurisma cerebral, o una enfermedad maligna a nivel de pelvis confundida con radiculoplexopatía lumbosacra.[3]

V. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la neuropatía diabética esta basado en una historia clínica detallada y una evaluación clínica orientada a la detección de signos del sistema nervioso periférico afectado por la diabetes. Se recomienda usar instrumentos más adecuados, por ejemplo diapasón de 128 Hz y monofilamento de 1,0 g. La sensibilidad debe ser cuidadosamente evaluada en pies y manos. En el descarte de síndromes por atrapamiento, el signo de Tinel no sólo es útil para síndrome de túnel del carpo, también lo es para evaluar compresión del nervio cubital (muñeca y codo), del peroneal (cabeza del peroné) y plantar medial (debajo del epicóndilo tibial medial). La Conferencia de San Antonio (1988) y la Conferencia de la Academia Americana de Neurología, recomendaron que por lo menos una variable de cada una de las siguientes categorías sea medida para clasificar la ND: descripción de síntomas, exámen clínico, estudios de conducción nerviosa, pruebas sensoriales cuantitativas (QST) y

pruebas de función autonómicas (AFT)

Las QST son pruebas no invasivas, en las cuales se usa instrumentos estandarizados para controlar y enviar estimulos con diferentes intensidades para probar los umbrales y facilitan el diagnóstico precoz de la neuropatía diabética. Las AFT son pruebas simples y las más importantes son aquellas orientadas a la detección de la neuropatía autonómica cardiovascular. En la Conferencia de San Antonio, se comentó que las pruebas autonómicas no invasivas son adecuadas para tamizaje de la función autonómica y para monitorizar la progresión de la neuropatía diabética.

La biopsia de nervio nos ayuda a excluir otras causas de neuropatía y a determinar el proceso patológico predominante, de manera especial, en pacientes con hallazgos clínicos complejos ayudando en la orientación terapéutica.[27,29]

La biopsia de piel ha demostrado ser útil en el diagnóstico de neuropatía de fibras de diámetro pequeño; particularmente, los estudios inmunohistoquímicos usando el PGP 9,5 nos permite cuantificar la pérdida de estas fibras en la neuropatía diabética.[30,23,24] Es un procedimiento fácil y puede ayudar en la evaluación de la eficacia terapéutica.

La diabetes, como causa de neuropatía, es un diagnóstico de exclusión. Debemos descartar otras causas de neuropatía antes de establecer el diagnóstico de neuropatía diabética.[6]

VI. MANEJO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA

Los dos objetivos fundamentales del tratamiento de la neuropatía diabética son aliviar los sintomas y prevenir la progresión de la neuropatía. El tratamiento puede ser orientado al control de los mecanismos patogénicos y tratamiento de la sintomatología.

1. Manejo dirigido a los mecanismos patogénicos

Control de la glicemia. Son múltiples los estudios que demuestran mayor prevalencia de neuropatía en pacientes con pobre control de la glicemia.[5] El DCCT Research Group en estudios multicéntricos prospectivos, usando parametros clínicos y de neuroconducción, mostró que la terapia intensiva con insulina puede prevenir el desarrollo de neuropatía o retardar su progresión.[31,32] El estudio del UKPDS mostró, luego de seguimiento de 10 años, que el control intensivo de los niveles de glicemia (con sulfonilúreas o con insulina) disminuye el riesgo de complicaciones microvasculares.[33]

Inhibidores de la aldosa reductasa (IAR). Estos agentes reducen el flujo de glucosa a la vía del poliol, inhibiendo a la enzima aldosa reductasa y, consecuentemente, previniendo la acumulación de sorbitol y fructosa. Uno de los pirmeros IAR estudiado en humanos fue el *alrestatin* que lamentablemente causó efectos tóxicos y no mostró beneficios en neuroconducción.[34] Bulton y col., demostraron requerir dosis altas del *tolrestat*, para obtener efectos favorables en la neuroconducción.[35] Greene, en estudios experimentales, evaluó el *zenarestat* reportando disminución en la pérdida de fibras mielinizadas de pequeño diámetro y menor deterioro en la neuroconducción respecto al grupo placebo.[36]

Acido linoleico. En la diabetes mellitus, la conversión de ácido linoleico a ácido -linoleico esta deteriorada, y se cree influye en los mecanismos patogénicos. La administración de este último podría prevenir el desarrollo de neuropatía. Son varios los estudios que muestran mejoría clinica y electrofisiológica. The -Linoleic Acid Multicenter Trial Group, mostró que el ácido -linoleico a dosis de 480 mg/d por 1 año previene el deterioro y, en algunos, revierten los signos de neuropatía.[37]

Inmunoglobulina endovenosa (IgEV). La demostración de cambios inflamatorios en nervios periféricos de pacientes con neuropatía diabética proximal y de pacientes diabéticos con CIDP llevó a la posibilidad de tratamiento inmunomodulador. La Ig sola o en combinación con corticosteroides y drogas citotóxicas, resultaron efectivas en patrones de neuropatía diabética que se asocian con signos de autoinmunidad. El estudio de Krendel, demostró efectividad de la Ig en pacientes con neuropatía axonal causada por vasculopatía inflamatoria.[26] En general, el tratamiento con Ig es bien tolerado y seguro. Su mayor toxicidad esta relacionada con reacción anafiláctica que usualmente se presenta en pacientes con deficiencia de IgA. La reacción adversa más frecuente es la cefalea debida a meningitis aséptica, la cual se resuelve espontáneamente.

Terapia neurotrófica. En la diabetes mellitus, según algunas teorías, existe deficiencia de factores neurotróficos y sus receptores; por lo tanto, el reemplazo de éstos podría mejorar o prevenir la neuropatía. La administración de factor de crecimiento neuronal recombinante humano (rhNGF) a 250 pacientes con polineuropatía diabética durante 6 meses, reportó mejora de la sintomatología y de resultados de pruebas sensitivo-cuantitativas.[40] Otro estudio, con 41 pacientes, también reportó mejoría subjetiva (68%) y objetiva (37%) de la neuropatía. El rhNGF fue bien tolerado y parece ser seguro.[41] El efecto del NGF es más beneficioso en las fibras mielinizadas de pequeño diámetro y fibras no mielinizadas. Probablemente, en el futuro se requiera terapia con combinación de varios factores neurotróficos para obtener mejoría en la función de fibras de gran diámetro.[9]

Acido -lipoico. Los resultados son aún controversiales; un estudio ha demostrado reducir la sintomatología y mejorar el déficit neuropático,[42] y otro no halló mejoría en la sintomatología.[43] Recientemente, han reportado un estudio en 10 pacientes diabéticos en los cuales el ácido -lipoico demostró reducir el índice de peroxidación lipídica de las membranas, la cual se ha sugerido como mecanismo patogénico en la neuropatía diabética.[44] En estudios experimentales en ratas diabéticas se ha demostrado mejorar la neuroconducción sensitiva, el flujo sanguíneo en los nervios, la actividad de la bomba $Na^+ K^+$ ATPasa y la disponibilidad de antioxidantes.[45]

2. Manejo de la neuropatía dolorosa

Control del dolor. Este objetivo podría ser el más difícil de obtener. Vinik y col., recomiendan diferenciar el tipo de dolor (tipo fibras C o de fibras A) para orientar el tratamiento.[2] De lo contrario, si esto no es posible, se puede usar los resultados del método NNT, el cual es definido como el número de pacientes que se necesita tratar con determinado fármaco para obtener un paciente con alivio del dolor de al menos 50%. Sindrup y Jensen,[46] revisaron la literatura de los últimos 15 años comparando la eficacia de diversos fármacos para el tratamiento de la polineuropatía dolorosa usando el metodo NNT. NNT fue de 2.6 para los antidepresivos tricíclicos, 6.7 para los inhibidores de la recaptación de serotonina, 2.5 para los anticonvulsivantes bloquedores de los canales de sodio, 4.1 para el gabapentin, 3.4 para el tramadol, 1,9 para dextrometorfano y 5,9 para capsaicina En otro estudio,[47] el NNT fue de 1.4 para los antidepresivos triciclicos, 1.9 para el dextrometorfano, 3.3 para carbamazepina, 3.4 para tramadol, 3.7 para gabapentin, 5.9 para capsaicina, 6.7 para inhibidores de la recaptación de serotonina y 10 para mexiletina. Sin embargo, parece que los fármacos tienen diferente efectividad de acuerdo al tipo de dolor.

Para el dolor de tipo fibras C se ha propuesto la *clonidina* (agonista -2 adrenérgico), cuyos efectos analgésicos se creen resultan de la estimulación de receptores adrenérgicos del asta posterior que inhiben los impulsos nociceptivos. Se la podría considerar como terapia

coadyuvante en pacientes que no responden a antidepresivos o anticonvulsivantes. Deberá prestarse particular cuidado en ancianos por sus efectos adversos (sedación, hipotensión).

Las fibras C, tienen al neuropéptido sustancia P involucrado en la transmisión del dolor. La *capsaicina*, ingrediente activo del chili pepper, estimula la liberación de la sustancia P desde las terminales nerviosas; su aplicación prolongada causa depleción e inhibe la reacumulación de sustancia P. Adicionalmente, la capsaicina causa despolarización de neuronas nociceptivas, pero su aplicación contínua lleva a desensibilización de estas neuronas probablemente por inhibición de canales de calcio. Aunque la capsaicina ha demostrado ser útil en el alivio del dolor crónico en ND,[48] su uso es todavía controversial pues requiere múltiples aplicaciones por día por varias semanas y muchos pacientes no pueden tolerarla por sus efectos irritantes en áreas de la piel donde es aplicada, sobre todo al inicio del tratamiento.

Para el dolor de tipo fibras A la infusión endovenosa contínua de insulina por 48 horas podría ser útil. La *lidocaína*, en infusión lenta por 3 a 21 días, podría ser útil para el alivio de dolores muy intensos. Si es efectiva, podría continuarse el tratamiento con mexiletina, antiarrítmico con estructura similar a la lidocaína pero disponible en via oral; su uso deberá ser monitorizado con EKG periódicos. El *tramadol*, analgésico sintético de acción central, podría ayudar en casos de dolor moderado a severo. En un estudio realizado en pacientes diabéticos con neuropatía dolorosa a dosis de 210 mg/d mostró ser un fármaco seguro y efectivo para el alivio del dolor en ND.[49] Tramadol, podría ser mejor tolerado que los tricíclicos y los anticonvulsivantes, en particular, en pacientes ancianos en quienes los tratamientos usuales son poco tolerados. Sin embargo, no se recomienda su uso en pacientes con dependencia a opioides o con tendencia a abuso de drogas.

El *dextrometorfano*, ha demostrado disminuir el dolor en neuropatía diabética; se cree que el mecanismo por el cual tiene propiedades analgésicas es bloqueando los receptores N-metil-D aspartato (NMDA). En un estudio dextrometorfano, a dosis promedio de 381 mg/d, disminuyó el dolor en 24% comparado con placebo.[50] Para su uso en diabéticos se requieren preparaciones farmacéuticas sin azúcar.

Los *antidepresivos tricíclicos* parecen continuar siendo las drogas de primera línea. Aunque no hay estudios que comparen su eficacia respecto a gabapentin, parecen tener resultados semejantes o ligeramente menos efectivos en cuanto a alivio del dolor; sin embargo, producen menos sedación y son más económicos.[51] De otro lado, los tricíclicos no se deben usar en pacientes con arritmias cardíacas y se deberá tomar precauciones ya que éstos podrían precipitar hipotensión ortostática, retención urinaria y glaucoma, en particular en ancianos. Los más usados para el tratamiento del dolor con eficacia semejante son la amitriptilina y la nortriptilina, esta última con menores efectos adversos. La dosis recomendada para iniciar el tratamiento es de 10 a 25 mg con incremento gradual hasta obtener alivio del dolor con suficiente dosis tratando de evitar efectos adversos. Los antidepresivos tricíclicos podrían ser menos efectivos que el gabapentin, pero también producen menos sedación.[46]

Los *anticonvulsivantes* son considerados útiles en tratamiento del dolor neuropático de tipo paroxismal y lancinante, como en la neuralgia del trigémino. El mecanismo de alivio del dolor podría estar relacionado a estabilización de la membrana (fenitoína), alteración de la actividad de canales de sodio (carbamazepina) y modulación de actividad del ácido -aminobutírico (clonazepan y valproato). La fenitoína fue usada y demostró efectos terapéuticos en el alivio del dolor en neuropatía; sin embargo, este fármaco inhibe la secreción de insulina y puede precipitar coma diabético hiperosmolar. La carbamazepina, muestra ser efectiva y se recomienda iniciar con dosis bajas e ir incrementando progresivamente; requiere control sanguíneo por la posibilidad de desarrollar leucopenia. *Gabapentin*, anticonvulsivante de mecanismo no conocido, es actualmente una de las

terapias más efectivas en el control del dolor en la neuropatía diabética. Los estudios sugieren que, si bien causa mayor sedación respecto a los tricíclicos, en general da menos efectos adversos y es un fármaco seguro especialmente en ancianos.[51] La dosis recomendada para el inicio del tratamiento es de 300 mg/d, incrementándolo gradualmente hasta obtener efecto. Algunos estudios han demostrado que dosis bajas de gabapentin no son efectivas para el tratamiento del dolor neuropático,[52] y mostró mejores efectos a dosis altas (3600mg/d), pareciendo tener efecto dosis dependiente.[53]

Los *analgésicos*, con frecuencia no son efectivos en el tratamiento del dolor en neuropatía diabética. Su mayor utilidad se da en tratamiento de corto plazo para algunos síndromes autolimitados como la neuropatía del III nervio craneano que cursa con dolor o, para la neuropatía dolorosa crónica asociada con anormalidades musculoesqueléticas. Los antiinflamatorios no esteroideos podrían ser efectivos pero, también, podrían exacerbar los síntomas de neuropatía autonómica y precipitar falla renal.

Estimulación nerviosa transdérmica (electroterapia). Ocasionalmente, podría ayudar en el tratamiento del dolor. En esta técnica se liberan impulsos eléctricos de bajo voltaje al sistema nervioso desde electrodos colocados en la superficie de la piel, usualmente puntos gatillo. Podría ser efectivo en combinación con otros tratamientos.[54]

3. Manejo de la neuropatía autonómica

Hipotensión postural. La principal dificultad de este manejo es el tratar de elevar la presión arterial mientras el paciente esta de pie sin generar hipertensión en decúbito. El incremento del volumen plasmático, usando el 9 -fludrohidrocortisona en dosis altas, es potencialmente peligroso pues puede llevar a descompensación cardiaca, en especial en los pacientes con disfunción cardíaca por angiopatía diabética. Se propone iniciar con dosis bajas de 50-200ug en las noches y, luego, incrementarlo gradualmente. La expansión de volúmen con incremento de la ingesta de sal o el uso de inhibidores de las prostaglandinas (ibuprofeno o indometacina) podría ser efectivo. Se ha intentado incrementar del retorno venoso usando compresores externos, sin obtener marcada mejoría y causando incomodidad al paciente. Algunos pacientes pueden responder al -antagonista yohimbina, al -agonista midodrine o a la dihidroergotamina en combinación con cafeína.

Gastroparesia. Los antieméticos, podrían dar alivio temporal a las náuseas. Sin embargo, se ha visto que lo más efectivo es la modificación de la dieta de preferencia con bajo contenido en grasas y fraccionando las comidas (porciones pequeñas pero más frecuentes). Se puede usar metoclopramida a 10 mg 30 minutos antes de las comidas, cisaprida 10 mg 15 minutos antes. Si esto falla, y la gastroparesia persiste, se podría intentar yeyunostomía.

Enteropatía. El tratamiento de la diarrea explosiva en la mayoría de los casos es empírica. Se cree que la sobrepoblación bacteriana es causante de la diarrea. Se puede usar antibióticos de amplio espectro como ampicilina o tetraciclina (250 mg c/8h). El metronidazol y el trimetoprim-sulfametoxazol también son efectivos, aunque en muchos pacientes la diarrea es autolimitada.

Cistopatía. Los pacientes con vejiga hipotónica no son capaces de percibir la sensación de vejiga llena; por ello, es muy importante educar al paciente induciéndolo a las micciones frecuentes que ayudarán a disminuir el volumen vesical residual. Es útil la palpación de la vejiga, la maniobra de Credé y, por último, se puede usar agentes parasimpaticomiméticos como el betanecol. Para la relajación del esfínter se puede usar el

bloquedor - doxazosin. La autocateterización podría ser otra medida útil y, con apropiada instrucción, tiene bajo riesgo de infección.

Disfunción sexual. Los factores psicológicos son muy importantes para la impotencia. El sildenafil a dosis de 25 a 100 mg podria ser útil; sin embargo, debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad vascular o cardíaca por su interacción con los nitratos. Si no es efectiva o no es posible su uso, en casos seleccionados se puede intentar el uso de inyecciones de papaverina o prostaglandina en el cuerpo cavernoso o incluso prótesis peneana.

VII. CONCLUSIONES

La neuropatía es una complicación frecuente de la diabetes mellitus. Es un desórden heterogéneo que afecta a los nervios sensitivos, motores y al sistema nervioso autónomo y se manifiesta por una amplia variedad de síndromes clínicos, estableciéndose el diagnóstico de neuropatía diabética luego de excluir otras etiologías. Los mecanismos fisiopatológicos no estan totalmente aclarados. La hiperglicemia parece jugar un rol esencial; sin embargo, en los diferentes síndromes clínicos al parecer predomina alguna de las teorías mencionadas. El conocimiento detallado de la fisiopatología nos llevará, en el futuro, a mejores opciones terapéuticas.

REFERENCIAS

1. Vinik A. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. Am J Med 1999; 107: 17S-26S.
2. Vinik A.I., Park T.S., Stansberry K.B. Pittenger G.L. Diabetic neuropathies. Diabetologia 2000; 43: 957-973.
3. Bosch E., Smith B. Disorders of peripheral nerves. In: Bradley W, Daroff R, FenichelG., Marsden C. (eds) Neurology in Clinical Practice. Third edition. Boston: Butterworth-Heinemann 2000; 2097-2013.
4. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology 1993; 43: 817-824.
5. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a porspective study of 4400 patiens observed between 1947-1973. Diabetes care 1978, 1 : 168-188.
6. Boulton A., Gries F. Jervell J. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med 1998, 15: 508-514.
7. Consensus Statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabeticneuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. Diabetes Care 1988; 11: 592-597.
8. Greene D., Stevens M., Feldman E. Diabetic neuropathy: scope of tha syndrome. Am J Med 1999; 107(2B): 2S-8S.
9. Thomas P.K. Diabetic neuropathy: mecanisms and future treatment options. J neurol Neuro Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 277-279.
10. Kilo S., Berghoff M., Hilz M., Freeman R. Neural and endothelial control of the microcirculation in peripheral neuropathy. Neurology 2000; 54: 1246-1252.
11. Said G., Slama G., Selva J. Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic polyneuropathy. Brain 1983; 106: 791-807.
12. Dyck P., Giannini C. Pathological alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. J Neuropat Exp Neurol 1996; 12: 1181-1193.
13. Kelkar P., Masood M., Parry G. Distintive pathologic findings in proximal diabetic neuropathy (diabetic amyotrophy) Neurology 2000; 55: 83-88.
14. Said G, Goulon-Goreau C, Lacroix C, Moulonguet A. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. Ann Neurol 1994; 35: 559-569.
15. G.B. Rosoklija, A.J. Dword, D.S. Younger, et al. Local activation of the complement system in endoneurial microvessels of diabetic neuropathy. Acta Neuropathologica 2000; Vol 99 N 1.
16. Milicevic Z, Newlon PG, Pittenger GL, Stansberry KB, Vinik AI . Anti-ganglioside GM1 antibody and distalsymetric "diabetic polyneuropathy" with dominant motor features. Diabetologia 1997; 40: 1364-1365.

17. Zochodne D, Neurotrophins and other growth factors in diabeticneuropathy. Seminars in Neurol 1996; 2: 153-161.

18. Apfel S.C. Neurotrophic factors in the therapy of diabetic neuropathy. Am J Med 1999; 107: 34S-42S.

19. Younger D, Rosoklija G, Hays A, Diabetic peripheral neuropathy. Seminars in Neurology 1998; 1:95-104.

20. Janssen JA, Lamberts SW, Circulating IGF-I and its protective rol in the pathogenesis of diabetic angiopathy. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 52(1):1-9

21. Bird SJ, Brown MJ. The clinical spectrum of diabetic neuropathy. Semin Neurol 1996; 16: 115-122.

22. Sugimura K., Dyck P., Multifocal fiber loss in proximal sciatic nerve in symmetric distal diabetic neuropathy. J Neurol Scien 1982; 53: 501-509.

23. Periquet MI, Novak V, Collins et al. Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy. Neurology 1999;53:1641-1647.

24. Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T. Quantitation of epidermal nerves in diabetic neuropathy. Neurology 1996; 47:1042-1048.

25. Steward J, McKelvey R, Durcan L, Carpenter S, karpati G, Chronic inflamatory demylinating polyneuropathy (CIDP) in diabetics. J Neurol Scien 1996; 142:59-64.

26. Krendel DA, Costigan DA, Hopkins LC. Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. Arch neurol 1995; 52: 1053-1061.

27. Jaradeh S., Prieto T., Lobeck L. Progressive polyradiculoneuropathy in diabetes, correlation of variables and clinical outcome after immunotherapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 607-612.

28. Sander HW, Chokrovertys. Diabetic amyotrophy: current concepts. Semin neurol 1996; 16: 173-178.

29. Britland S., Young R., Sharma A., Clarke B. Acute and remitting painful diabetic polyneuropathy: a comparison of peripheral nerve fibre pathology. Pain 1992; 48: 361-370.

30. Kenedy W, Wendelschafer-Grabb G. Utilityof skin biopsy in diabetic neuropathy. Seminars in Neurolo 1996; 16:163-171.

31. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Intern Med 1995; 122: 561-568.

32. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of ling-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.

33. UK Prospective Diabetes Study (UPKDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with sulphonylureas o insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UPKDS 33) Lancet 1998; 352: 837-853.

34. Handelsman D, Turtle J. Clinical trial of an aldose reductase inhibitorin diabetic neuropathy. Diabetes 1981; 30: 459-464.

35. Boulton A, Levin S, Comstock J. A multicentre trial of the aldose inhibitor tolrestat in patients with symptomatic diabetic neuropathy. Diabetologia 1990; 33: 431-437.

36. Greene DA, Arezzo JC, Brown MB. Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morfphometry in diabetic neuropathy. Zenarestat Study Group. Neurology 1999; 53:580-591.

37. The -Linoleic acid multicenter trial group. Treatment of diabetic neuropathy with -linoleic acid. Diabetes Care1: 8-14.

38. Miyauchi Y, Shikama H, Takasu T et al. Slowing of peripheral motor nerve conduction was ameliorated by aminoguanidine in streptozocin-induced diabetic rats. Eur J Endocrinol 1996; 134: 467-473.

39. Schmidt RE, Dorsey DA, Beaudet LN, Reiser KM, Williamson JR, Tilton RG. Effect of aminoguanidine on tha frecuency of neuroaxonal dystrophy in the superior mesenteric sympatetic autonomic ganglia of rats with streptozocin-induced diabetes. Diabetes 1996; 45: 284-290.

40. Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT et al. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. Neurology 1998; 51: 695-702.

41. Apfel SC, AdornatoBT, Kessler J, Chaundhry P, rask C. Clinical trial of recombinant human neurogrowth factor (rhNGF) in peripheral neuropathy. Neurology 1995; supl 4 :A278.

42. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H, Gries FA, Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107(7): 421-430.

43. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al.Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care 1999; 22: 1296-1301.

44. Androne L, Gawan NA, Veresiu IA, Orasan R,. In vivoeffect of lipoic acid on lipid peroxidation in patiens with diabetic neuropathy. In Vivo 2000; 14(2): 327-330.

45. Stevens M, Obrosova I, Cao Xianghui, VanHuysen C, Greene D. Effects of DL--lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. Diabetes 2000; 49:1006-1015

46. Sindrup SH, Jensen TS, Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. Neurology 2000; 55:915-920.

47. Sindrup SH, Jensen TS Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain1999; 83:389-400.

48. Capsaicin Study Group.Treatment ofpainful diabetic neuropathy with topical capsaicin. Arch Intern Med 1991; 151: 2225-2229.

49. Harati Y, Gooch C, Swenson M et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. Neurology 1998; 50:1842-1846.

50. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. Neurology 1997; 48:1212-1218.

51. Low P.A. and Dotson R.M. Symptomatic treatment of painful neuropathy. JAMA 1998; 280: 1863-1864.

52. Gorson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66: 251-252.

53. Backonja M, Beydoun A. And Edwars K.R. et al.Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 1998; 280: 1831-1836.

54. Somers DL, Somers MF. Treatment of neurophatic pain in a patient with diabetic neuropathy using transcutaneous electrical nerve stimulation applied to the skin of the lumbar region. Phys Ther 1999; 79: 767-775.

55. Dyck PJ, Kratz KM, Lehman et al (1991) The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria fortypes of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic test. Neurology 41: 799-807.

Sección IV

Miscelánea

13

SINDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

Eduardo Juárez *

INTRODUCCIÓN

En 1825, Jean-Marc Itard describe diez casos clínicos que presentaban una variedad de sintomatología destacando, entre ellos, actos involuntarios. Entre sus casos clínicos incluyó el de una noble mujer francesa (la Marquesa de Dampierre), el caso más famoso, que presentaba tics corporales asociados a emisión de sonidos y una incontrolable muestra de obscenidades.[1] En 1885, George Gilles de la Tourette, revisa el caso original de Itard y adiciona ocho pacientes más. Todos presentaban movimientos involuntarios repetitivos o tics; de los seis varones, cinco hablaban obscenidades (coprolalia), cinco repetían las palabras de otros (ecolalia) y dos hacían mímicas de otros (ecopraxia). Consideró que el desorden era hereditario y la etiología se atribuyó a causas psicógenas.[2] En 1960, la percepción psiquiátrica del síndrome cambia con el efecto benéfico de drogas neurolépticas, por lo cual, la etiología se busca como una disfunción orgánica del Sistema Nervioso Central. En las últimas décadas, investigaciones en neurobiología y genética han revelado mecanismos que pueden jugar un rol etiológico importante en este desorden.[3]

DEFINICIÓN

El Síndrome de Tourette (ST), es un desorden neurológico crónico caracterizado por iniciarse en la infancia, con mùltiples tics motores y fónicos que tienden a persistir en el

TABLA 1. Criterios Diagnósticos según DSM IV

1. Ambos, tics motores múltiples y uno, o más, tics vocales deben estar presentes en algún momento de la enfermedad, aunque no necesariamente concurrentes.
2. Los tics ocurren por mucho tiempo en un día, cerca de cada día, o intermitentemente por un período mayor de un año. Puede haber un período libre de tics no mayor de tres meses.
3. Los disturbios causan marcado distress o afectan significativamente la función social, ocupacional, u otras áreas importantes.
4. El inicio es antes de la edad de 18 años.
5. Los disturbios no son debidos a efectos fisiológicos directos de una sustancia o condición médica general.

* Médico Residente Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Lima, Perú

tiempo. ST se asocia a desórdenes psiquiátricos como el desorden obsesivo-compulsivo (DOC) e hiperactividad y déficit de atención (ADHD). Para su diagnóstico se utilizan los criterios expuestos en el DSM IV y los propuestos por el Grupo de Trabajo del ST [4] **(Tablas 1 y 2).**

Los Tics son definidos como movimientos involuntarios, frecuentes, intermitentes (tics motores) o sonidos (tics fónicos). [5] Una clasificación actualizada se resume en la tabla 3.

EPIDEMIOLOGÍA

Lucas et al., publicaron la incidencia a lo largo de 12 años, de 1968 1979 en Rochester Minnesota, encontrando un valor de 0.46 por 100,000 habitantes, es decir aproximadamente se presentan un promedio de 1,000 nuevos casos anuales en USA.. Los síntomas son más frecuentes encontrarlos alrededor de los 7 años. El sexo masculino es el más afectado con un rango que va según diversos reportes desde 1.6:1 hasta 10:1. Se acepta una transmisión autosómica dominante. [6]

NEUROBIOLOGÍA

Hay evidencia de que el ST es un desorden que afecta los circuitos fronto-subcorticales. La hipótesis dopaminérgica sugiere que hay mucha afinidad e incremento en el número de los recptores postsinápticos de dopamina.. Otros neurotransmisores, en

TABLA 2. Criterios Diagnósticos Según el grupo de estudio de clasificación del ST

ST Definitivo:

1. Ambos, tics motores múltiples y uno o más tics fónicos deben estar presentes en algún momento de la enfermedad, aunque no necesariamente concurrentemente.
2. Los tics ocurren por mucho tiempo en el día, cerca de cada día, o intermitentemente aunque en un período de más de 1 año.
3. La localización anatómica, número, frecuencia, tipo, complejidad, o severidad de los tics cambia con el tiempo.
4. Inicio antes de la edad de 21 años.
5. Los movimientos involuntarios y ruidos no pueden ser explicados por otras condiciones médicas.
6. Los tics motores y/o fónicos pueden ser confirmados por un examinador directamente o por video-tape o cinematografía.

ST Probable

TIPO I

Todos los criterios para definir ST excepto 3 y/o 4

TIPO II

Todos los criterios para definir ST excepto 1. Incluye tic motor simple, con tics fónicos o tics motores múltiples con posible tic fónico.

TABLA 3. ***Clasificación de tics y Desórdenes relacionados***

Tics Fisiológicos
Manerismos

Tics Patológicos

A.-Primarios:

a.1. Esporádicos:
A.1.1. Tics motores o fónicos transitorios (<1 año)
a.1.2. Tics motores o fónicos crónicos (>1 año)
a.1.3. Tics de inicio adulto recurrente.
a.1.4. Sindrome de Tourette.

a.2.Hereditarios:
a.2.1. Sindrome de Tourette.
a.2.2. Enfermedad de Huntington
a.2.3. Distonía Primaria.
a.2.4. Neuroacantosis.

b.- Secundarios (Tourettismo)

b.1. Infecciones: Encefalitis, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Corea de Sydenham.
b.2. Drogas Estimulantes, levodopa, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, antipsicóticos, lamotrigina.
b.3. Toxinas: Monóxido de Carbono
b.4. Retardo Mental, Anormalidades Cromosómicas.
B.5. Otras: Trauma craneal, Enfermedad vascular, Síndromes neurocutáneos, esquizofrenia, desórdenes degenerativos neuroacantósis.

Desordenes Relacionados
a. Estereotipos
b. Desórdenes del comportamiento
c. Síndrome de Hiperactividad
d. Compulsiones

estudio, con resultados controversiales abarcan el sistema colinérgico, sistema noradrenérgico, sistema serotonérgico y péptidos opioides endógenos. Los circuitos paralelos, que abarcan estructuras córtico-subcorticales, incluyen: el circuito motor, que se origina en el circuito motor suplementario y se proyecta al putámen y tiene distribución somatotópica; el circuito oculomotor, que va de la corteza frontal a la región central del caudado; el circuito prefrontal dorsolateral, que va de las áreas 9 y 10 de Brodman hacia la región dorsolateral de la cabeza del caudado; el circuito órbito frontal lateral, que va de la zona inferolateral de la corteza prefrontal y se proyecta a la región ventromedial del caudado; y, el circuito cingular anterior (límbico), que va del gyrus cingular a la región ventral del estríado.[8,9] **(Figura 1)**

Existen diversas influencias modulatorias sobre las neuronas que se proyectan al estríado: modulaciones aferentes, que van de la substancia negra pars compacta (SNc); interneuronas colinérgicas largas e interneuronas espinales mediales. La actividad dopaminérgica incluye receptores presinápticos en las terminaciones cortico-estriadas, y postsinápticos D1 (excitatorio) y D2 (inhibitorio), teniendo un efecto regulador sobre los neuropéptidos. Las interneuronas colinérgicas ejercen una acción muscarínica excitatoria (M1) o inhibitoria (M4). Receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA), también son hipotetizados en influenciar la actividad estríada **(Figura 2)**.[10]

Existen diversos trabajos que sustentan al ST como un desorden en los circuitos fronto-subcorticales. Así los tics resultarían de la alteración en los circuitos motores; desviaciones oculares del circuito oculomotor; ADHD del circuito dorsolateral prefrontal;

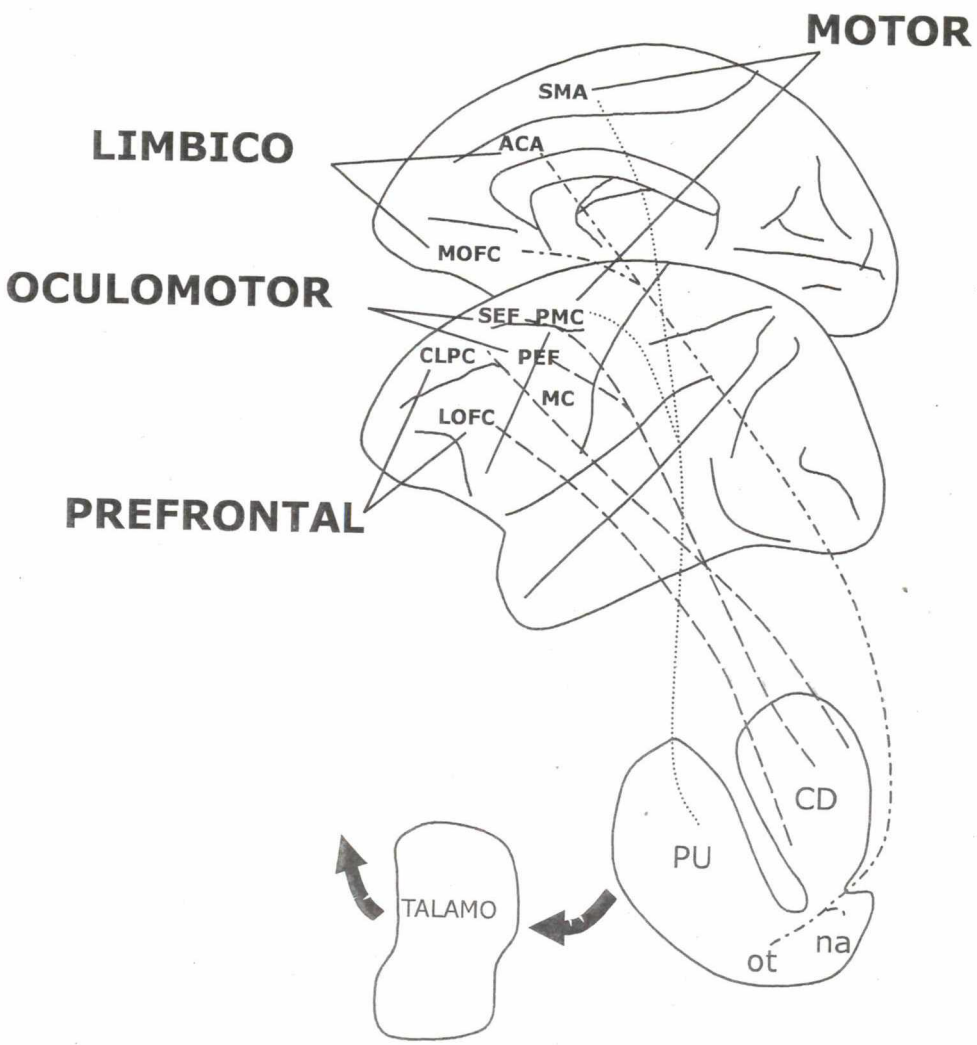


Fig. 1. Circuitos motores paralelos de la vía córticosubcortical

na: núcleo accumbens; **ot:** tubérculo olfatorio; **PU:** putámen; **CD:** caudado; **SMA:** área motora suplementaria; **ACA:** área cingulada anterior; **MOFC:** corteza órbitofrontal medial; **PMC:** Corteza premotora; **SEF:** área ocular suplementaria; **FEF:** área frontal; **DICP:** corteza prefrontal dorsolateral; **LOFC:** corteza órbitofrontal lateral.

OCD circuito singular y órbito frontal; y la agresividad y otros desórdenes de conducta del sistema límbico (**Figura 3**).[11]

GENÉTICA

El ST actualmente se acepta como un modelo poligénico multifactorial. Se han reportado genes que intervendrían en la expresión de la enfermedad en los cromosomas 1, 10, 13, 16, 19, 18q22.1.[7]

CURSO Y PRONÓSTICO

Los tics tienden a mejorar con el tiempo; con medicación la respuesta es muy

las personas que se interrelacionan con el paciente entienda su enfermedad; así, se evitaran burlas, sentimientos de minusvalía, entre otros.[14]

TERAPIA QUIRÚRGICA

Se aplica en pacientes con síntomas severos que no responden a ningún esquema terapéutico. Incluye leucotomía frontal bilateral, cingulotomía frontal bilateral, leucotomía límbica bilateral y, coagulación del núcleo dorsomedial e intermedio lateral.[15]

CONCLUSIONES

1. El Síndrome debería llamarse Síndrome de Itard-Tourette, como reconocimiento histórico al aporte de Itard.

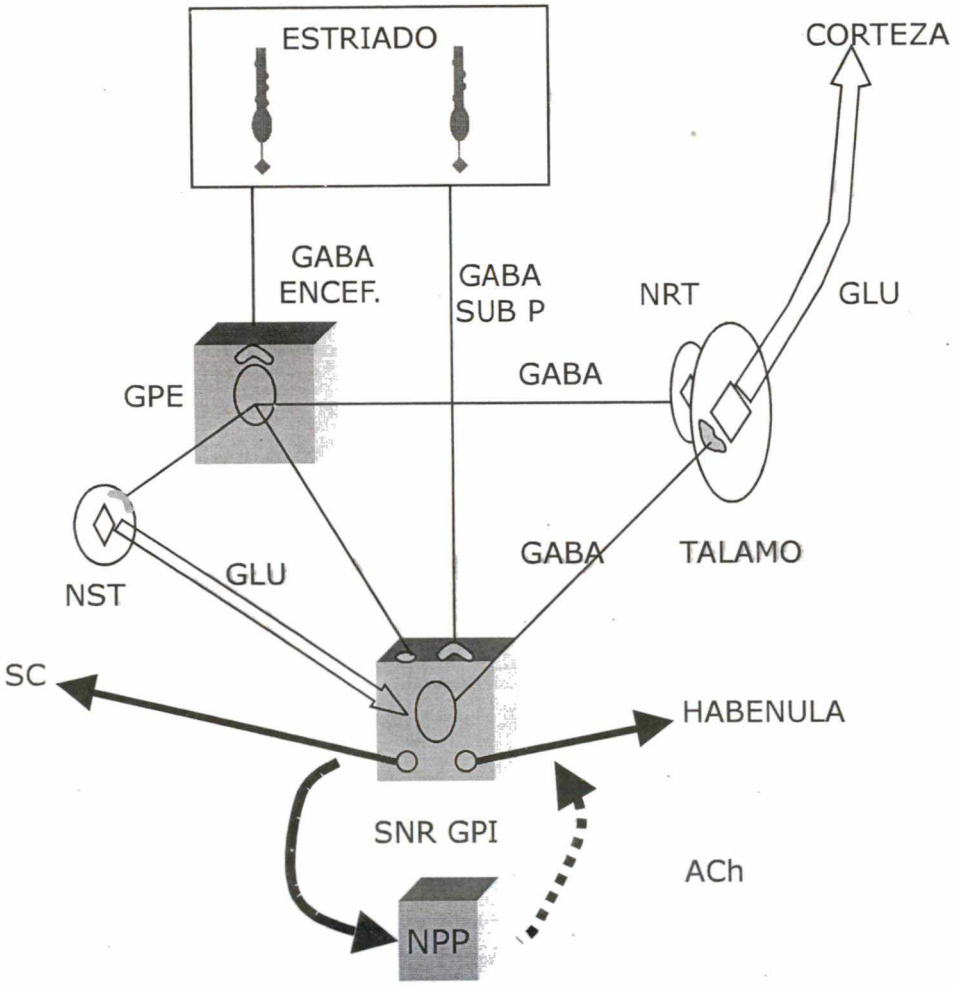


Fig. 3. Hipótesis Bioquímicas sugeridas en ST

GPE: globus palidus externo; **STN:** núcleo subtalámico; **SC** : colículo superior; **PPN:** núcleo tegmental del pedúnculo pontino; **SNR:** sustancia negra reticular; **GPI :** globus pallidus interno; **RNT:** núcleo reticular del tálamo.

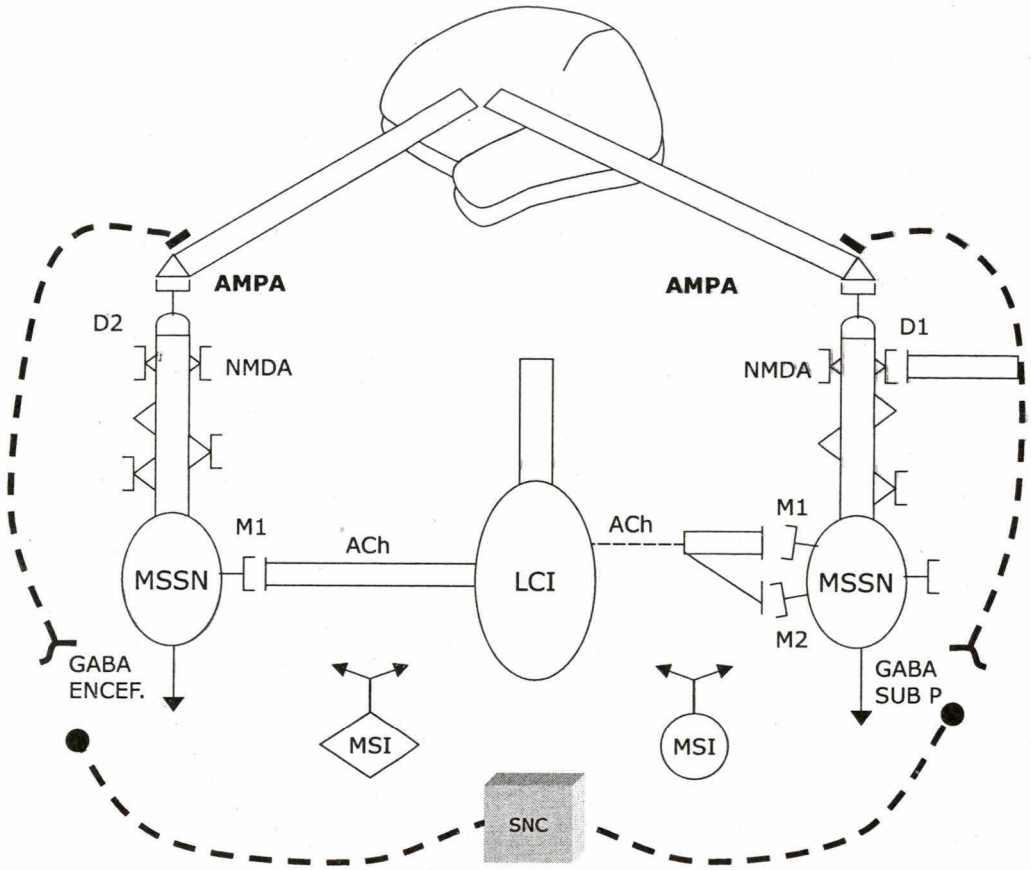


Fig. 2. Neuromodulación de los Circuitos Motores Paralelos

favorable. Los síndromes asociados como el síndrome obsesivo compulsivo y el síndrome de déficit de atención e hiperactividad, son de manejo más dificil.[12]

TRATAMIENTO

Las drogas neurolépticas empleadas, incluyen el haloperidol (Haldol). Muchos responden a 5 mg. diarios o menos; es raro exceder a 15 mg. Se inicia a dosis de 0.25 mg. y se incrementa, cada 4 a 7 días, 0.25 mg. a 0.5 mg. Otra droga, la constituye el Pimozide (Orap). Se inicia con 1 mg.(1/2 tb) por día, dos o tres veces al día. La dosis máxima recomendada es 0.2mg/kg/día. También se emplea, Clonidina (Catapresan). Se inicia a dosis de 0.05 mg. (1/2tb) por día. La dosis total no debe exceder a 5 mg. Otras medicaciones: Fluoxetina, a dosis hasta 20mg. por día, por su efecto antiserotoninérgico se documenta que mejora el SOC y ADHD. La Toxina Botulínica (Botox) inyectada IM mejora los tics, en áreas comprometidas.[13]

TERAPIA NO MEDICAMENTOSA

Educación al paciente y a la familia. Coordinar el área educacional y social para que

2. El estudio del síndrome de Tourette enlaza diversas especialidades como la pediatría, neurología, psiquiatría, genética, neuroimágenes, psicología , educación, entre otros.

3. Las alteraciones neurobiológicas en el ST no son conocidas completamente, pero el modelo de hiperinervación dopaminérgica del estriado, con aumento en los receptores postsinápticos de dopamina, es el más aceptado.

4. El tratamiento óptimo requiere comprender bien el cuadro clínico, evaluar los diversos signos y síntomas y los desórdenes asociados, para así elegir el fármaco ideal o la combinación de los mismos.

REFERENCIAS

1. Itard JMG: Memoire sur quelques fonctions involontaires des appareils de la locomotion de la prehension et de la voix.Arch Gen Med 8:385-407, 1825.
2. Hyde TM,Tourette's síndrome:A model neuropsychiatric disorder.JAMA273:498-501, 1995.
3. Gilles de la Tourette G:Etude sur une affection nerveuse caracterisée par dde l'incoordination motrice accompegné d'echolalie et de copralalie.Arch Neurol. 9:19-42,1885.
4. Robertson et al. The Tourette Syndrome Diagnostic confidence Index. Neurology 53 2108-2112, 1999.
5. World Health Organization. International clasification of disease and health related problems, 10th revision.1992.
6. Lucas AR.et .al. Tourette Síndrome in Rochester,Minesota,1968-1979. New York 1982,pg.267.
7. Baron et. Al. Genetic análisis of Tourette Síndrome suggesting a major gene effect.Am. J. Hum Genet. 33:767-775,1981.
8. George MS et. al.Dopamine receptor availability in Tourette syndrome. Psychiatry Res 55:193-203,1994.
9. Graybiel et. al. The basal ganglia and adaptative motor control. Sce 265:1826-1831,1994.
10. Ankovic et. al Effects of tetrabenazine on tics and sleep of Gilles de la Tourette syndrome. Neurology 34.688-692,1984.
11. Miranda et. Al. Tics disease(Gilles de la Touretta síndrome):Clinical ,characteristics.Rev Med. Chi. 1999 dec. 127(12) 1480-86.
12. Bruun et. Al. Tle natural history of Tourette's síndrome. Ew York 1988.
13. Neurologic Clinics Tourette Syndrome vol 15 number 2 may1997.
14. Burd et. al. Tretment generated side effects from the use of behavior modification in Tourette syndrome.Dev. Med. Chil Neurol. 29:831, 1987.
15. Mindus et. al. Neurosurgical treatment of malignant obsessive compulsive disorder. Psychiatr Clin North Am 15.921-938,1992.

14

NEUROBIOLOGIA DE LA DEPRESION

Manuel Enríquez Cáceres *

INTRODUCCIÓN

Por cerca de 2500 años, los trastornos del humor han sido descritos como la causa más común de enfermedad en la humanidad. Sin embargo, sólo en los años recientes ha tomado importancia como un problema de interés de salud pública en los países desarrollados; tanto así, que la Asociación Mundial de la Salud la ha catalogado como la cuarta enfermedad más importante dentro de los problemas urgentes de salud del mundo entero.[1]

Los trastornos del humor abarcan un gran grupo de desórdenes psiquiátricos en los cuales los disturbios psicomotores, vegetativos y el humor patológico, se enmarcan en el cuadro clínico. Aunque son también descritos como desórdenes afectivos, actualmente se prefiere el término de trastornos del humor, ya que las características externas afectivas son sólo una expresión del estado emocional profundo.

Estos trastornos constituyen una de las principales enfermedades psiquiátricas en donde más se han constatado el desarrollo de los estudios y hallazgos biológicos. Estos estudios se han concentrado, en su mayoría, en la tradicionalmente llamada depresión endógena o en una categoría algo más amplia, como es la depresión mayor. El desarrollo de los estudios biológicos en depresiones crónicas se ha producido más recientemente; sin embargo, muchos de los hallazgos en estas depresiones crónicas son similares a los encontrados en las depresiones mayores lo cual se podría extrapolar a aquellos síndromes.

Los esfuerzos para comprender la neurobiología de la depresión han llevado a postular diferentes hipótesis de trabajo y diversos mecanismos para entender esta enfermedad psiquiátrica. Así, se abarca desde los trabajos que sostienen que esta enfermedad resultaría de anormalidades disfuncionales en los sistemas monoaminérgicos que afectan a la norepinefrina, serotonina y dopamina en múltiples sitios efectores, hasta las hipótesis más modernas que combinan alteraciones de las funciones monoaminérgicas y otros sistemas complejos ligados a las funciones de los neuropéptidos y a las funciones neuroendocrinológicas.[2]

De esta manera, las hipótesis iniciales que intentaban comprender los mecanismos biológicos en depresión como un simple modelo de transmisores, no son suficientes para explicar todas las alteraciones encontradas en los diferentes sistemas cerebrales a la luz del desarrollo logrado por las investigaciones en neurociencias. En el momento actual, aparentemente, sólo se vienen encontrando respuestas parciales a un todo que es la neurobiología de la depresión; de hecho, algunas anormalidades bioquímicas halladas que son prominentes en algunos síndromes depresivos, pueden diferir en otros; sin embargo, la acumulación extraordinaria de descubrimientos está alimentando el optimismo de que

* Médico Residente Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Lima, Perú

puedan entenderse los determinantes biológicos de la depresión en detalle y que esas visiones abrirán la manera de mejorar los métodos de diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad.

HISTORIA

Ya Hipócrates (460-357 AC), suponía que la melancolía surgía cuando cierta alineación de los planetas, bajo la influencia del planeta Saturno, ocasionaban que el bazo secretara bilis negra la cual oscurecía el humor.[1] En las siguientes centurias poco se avanzó hasta que en 1621 Robert Burton, en su libro "Anatomía de la Melancolía", postuló que los depresivos nacían de padres melancólicos, identificando con ello los factores genéticos de la melancolía; él también incluyó dentro de la patogénesis otros factores tales como el alcohol, dieta, ritmos biológicos y perturbaciones inducidas por pasiones tales como el intenso amor.

Emil Kraepelin (1856-1926), postuló que existirían estados psicogénicos depresivos ocasionados por situaciones desafortunadas y resaltó los factores genéticos (herencia) en la enfermedad maníaco depresiva y afirmó que existirían anormalidades cerebrales específicas que nunca pudo revelar.

Adolf Meyer (18661950), quien dominó la psiquiatría en Johns Hopkins University, acuñó el término "psicobiología" para enfatizar que la depresión era el resultado de los factores genéticos (biológicos) en interacción con los ambientales luego del nacimiento, dándole gran importancia a los estresores de vida en la generación de la depresión.

Las teorías psicogénicas primaron sobre las neurobiológicas en los años subsiguientes gracias a la influencia de la teoría psicoanalítica de Sigmund Freud, lo que posterga grandemente la investigación en este campo; sin embargo, luego del descubrimiento de un antipsicótico, la clorpromazina, y posteriormente antidepresivos eficaces nuevamente se retomó la investigación en los años cincuenta surgiendo nuevas teorías biológicas **(Tabla 1)**.

HIPÓTESIS AMINÉRGICA

La primera hipótesis bioquímica de los trastornos afectivos surge cuando en 1965, Schildkraut y William Bunney y John Davis, postularon la hipótesis aminérgica de los estados afectivos. Sugerían que los trastornos depresivos eran consecutivos a deficiencias de noradrenalina (NA) en sitios receptores centrales, mientras las manías podrían resultar de sobreabundancia central de catecolaminas (Dopamina, DA).

Investigadores europeos, Alec Coppen (1968) en Inglaterra e I.P. Lapin y G.F. Oxenkrug (1969) en la Unión Soviética, enfocaron su atención al sistema serotoninérgico del SNC. Ellos propusieron que la deficiencia en la función neuronal serotoninérgica produciría los síntomas depresivos.

Ambas hipótesis, catecolaminérgica e indolaminérgica, están basadas en algunas observaciones farmacológicas; primero, la reserpina que disminuye la presión arterial vía depleción de las aminas biógenas de sus depósitos, produciendo depresión en algunos pacientes; y, los antidepresivos, los cuales incrementan la capacidad funcional de las aminas biógenas en el cerebro.[3]

En 1970, David Janowsky, propuso una variación en la hipótesis catecolaminérgica. Proponía un disbalance colinérgico-noradrenérgico; así, la neurotransmisión noradrenérgica disminuída y la neurotransmisión colinérgica aumentada estarían asociadas a depresión, mientras que lo contrario lo estaría con manía.[4]

El interés de los sistemas serotoninérgicos fueron posteriormente seguidos por Shopsin (1976) y posteriormente, en los ochentas, luego de la introducción de los inhibidores de recaptación de Serotonina, se centró la investigación en ellos gracias al suceso obtenido en la terapia antidepresiva.

Finalmente, en la última década, se han replanteado las hipótesis para la depresión gracias a los avances en biología molecular, genética de los trastornos del humor, alteraciones psiconeuroendocrinológicas y de neuroimágenes halladas. Así, se ve que las explicaciones unidimensionales cada vez son menos válidas dada la observación de interrelaciones entre los sistemas neurotransmisores, los sistemas mensajeros secundarios y los factores de trascripción.[6]

En este contexto, es donde toman una posición prominente las teorías relativas a los mensajeros intracelulares (segundos y terceros mensajeros)[7], neuropéptidos y factores

Tabla 1. Modelos contemporáneos de Depresión

Autores / año	Modelo	Mecanismo	Implicaciones Científicas y Clínicas
Karl Abraham (1911)	Agresión hacia adentro	Trasposición del instinto agresivo a afecto depresivo	Mente cerrada a influencias externas
Sigmund Freud (1917) John Bowlby (1960)	Pérdida del objeto	Disrupción del vínculo de adhesión	Ego psicológico, sistema abierto, mensurable
Edward Bibring (1953)	Autoestima	Incapacidad en el logro de las metas del ego ideal	Ego psicológico, sistema abierto, ramificaciones sociales y culturales
Aarón Beck (1967)	Cognitiva	Esquemas cognitivos negativos	Ego psicológico, sistema abierto,
Martín Seligman (1975)	Incapacidad de aprendizaje	Creencia que las reacciones de uno a los eventos indeseables no brindarán alivio	Mensurable, fenomenología predecible, sugiere tratamiento
Peter Lewinsohn (1974)	Reforzadores	Baja proporción de reforzadores; déficits sociales pueden excluir respuestas a eventos potencialmente gratificantes	Mensurable, fenomenología predecible, sugiere tratamiento
Joseph Schildkraut (1965) William Bunney y John Davis (1965) Lapin y Oxenkrug (1969) David Janowsky (1972) Larry Siever (1985)	Aminas biógenas (Neuroquímica)	Falta o disregulación de la transmisión aminérgica	Mensurable, reduccionista; explica la fenomenología y los episodios opuestos sugiere tratamiento
Alec Coppen y D.M. Shaw (1963) Peter Whybrow y Joseph Mendels (1968) Robert Post (1990)	Neurofisiológica	Disturbios electrofisiológicos producen una hiperexitabilidad neuronal y "kindling"	Mensurable, reduccionista, explica la fenomenología y la recurrencia, sugiere tratamiento
Hagop Akiskal y William McKinney (1973) Frederick Goodwin y Kay Jamison (1990)	Vía final común	Interacción Diátesis-estrés convergen sobre los mecanismos de recompensa y ritmos biológicos mesencefálicos	Mensurable, integrativa, psicobiológica, pluralista, explica la fenomenología, sugiere tratamiento

neuroendocrinos que representan un atractivo mecanismo de acción para explicar la eficacia de los agentes estabilizadores del humor.

EJE HIPOTÁLAMO-PITUITARIO-TIROIDEO

La relación del eje HPT en alteraciones del humor es reconocida, muy frecuentemente, en las observaciones que se hacen de pacientes hipotiroideos asociados a humor depresivo.

La hormona tiroidea, además, es necesaria para el desarrollo neuronal normal y su falta conduce a un permanente daño cerebral.

Las principales alteraciones del eje HPT encontradas son: incremento de TRH (hormona liberadora de tirotrofina) en líquido cefalorraquídeo, disminución de las concentraciones plasmáticas nocturnas del TSH, presencia de anticuerpos antimicrosomales tiroideos y/o anticuerpos antitiroglobulina y, falta de elevación de TSH en respuesta a la estimulación de TRH; esta última observación, aparentemente, como un mecanismo tipo *downregulation* de los receptores TRH de la hipófisis, consecutiva a una elevación prolongada de secreción hipotalámica de TRH como un intento de respuesta homeostática para acrecentar la neurotransmisión noradrenérgica.[8,9]

El rol del eje HPT en depresión se conceptualiza por un desorden donde se produce un hipotiroidismo del SNC asociada a un eutiroidismo sistémico. En el cerebro, la T3 es convertida a partir de T4 por la 5´-deionidasa tipo II; su inhibición, tal como ocurre en los pacientes deprimidos, incrementaría la formación de T3 inversa (T3r) a través de la deionidasa tipo III, lo cual puede ser revertido por antidepresivos tricíclicos (ATC) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).[10]

EJE HIPOTÁLAMO-HORMONA DE CRECIMIENTO

En pacientes deprimidos, múltiples hallazgos han llevado a indicar una disregulación del eje de la hormona del crecimiento en depresión.

Las principales alteraciones en su actividad en pacientes deprimidos son: disminución de la liberación de hormona de crecimiento nocturna, incremento de la secreción diurna de hormona de crecimiento, disminución de somatostatina en LCR (puede producirse por glucocorticoides exógenos) y disminución del incremento de la hormona de crecimiento como respuesta a la clonidina (un agonista de los receptores 2); los agonistas adrenérgicos no selectivos, tal como la desipramina, también producen estas respuestas.[11]

EJE HIPOTÁLAMO-PITUITARIO-GONADAL

No existe una evidencia completa que relacione el género con la depresión, pese a reconocérsela con más frecuencia en la mujer y, durante y después de la menopausia.

Las gonadotropinas hipotalámicas en depresión, previamente a la menopausia, actuarían a través de los estrógenos y sus metabolitos y los progestágenos, como un mecanismo de protección contra la hipercortisolemia; los estrógenos estimulan la producción de globulinas ligadoras de corticosteroides y de esta forma disminuyen los niveles de corticoides no ligados (farmacologicamente activos), mientras que la progesterona lo hace como un antagonista de los receptores de glucocorticoides.

Si bien es cierto que los esteroides ováricos podrían jugar un rol de protección en la mujer premenopáusica, la menopausia en sí, aparentemente, no sería un factor causal en depresión si no mas bien un aparente punto de transición entre las depresiones leves y severas.

EJE HIPOTÁLAMO-PITUITARIO-ADRENAL

La elevación de la actividad glucocorticoide es el rasgo característico de los

mamíferos en respuesta al estrés; en depresión, se puede encontrar un incremento en la secreción de cortisol entre 20 a 60% de los pacientes, existiendo evidencia que el factor liberador de corticotrofina (CRF) pueda contribuir a la sintomatología depresiva.

Dentro del hipotálamo neuronas que contienen CRF se proyectan de los núcleos paraventriculares a la eminencia media; este circuito, se activa en respuesta al estrés, resultando en un incremento en la liberación de ACTH, -endorfinas y propiomelanocortinas.

El hipocampo y el núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN), son regiones anatómicas que tienen una gran representación de los sistemas 5-HT. En la **Figura 1,** observamos como las neuronas serotoninérgicas del rafe proyectan al PVN e hipocampo. Estas estructuras han sido implicadas en diversas funciones vegetativas tales como, sueño, apetito, arousal y capacidad hedónica, así como en la memoria y la función cognitiva.

En depresión, la hiperactividad del eje HPA es soportada en múltiples observaciones biológicas. Esta disregulación se manifiesta por la hipersecreción de cortisol encontrada en deprimidos, concentraciones elevadas de CRF en LCR, alteraciones en el test de supresión de dexametasona (por *downregulation* de receptores CRF secundarios a niveles mayores de CRF)[12] **(Tabla 2).**

El mecanismo exacto, por medio del cual los corticosteroides ejercen su influencia sobre el humor, no es aún bien comprendida; sin embargo, implica interacciones con neurotransmisores cerebrales íntimamente asociados al humor (serotonina, norepinefrina y dopamina) y cierta predisposición genética.

Las características genéticas, directa o indirectamente, disminuyen los niveles de monoaminas en las sinapsis o incrementan la reactividad del eje HPA al estrés. Nemeroff, propone que el abuso temprano o la falta de atención no sólo activa la respuesta al estrés, sino induce un incremento persistente de la actividad de las neuronas que contienen CRF, las cuales, se sabe, responden sobredimensionadamente en deprimidos. Si esta hiperactividad persiste hasta la adultez, estas neuronas supersensitivas podrían reaccionar fuertemente aún ante estresores mínimos. Este efecto en gente con una predisposición innata a la depresión luego, provocaría las respuestas neuroendocrinas y conductuales características de esta trastorno.[13]

Tabla 2. Alteraciones en la actividad del eje HPA en Depresión

- Incremento de CRF en Líquido Cefalorraquídeo
- Falta de elevación de ACTH y -endorfinas en respuesta a estimulación de CRF
- Densidad disminuida de receptores-CRF en córtex frontal de víctimas de suicidio
- Volúmen hipocampal disminuido
- Crecimiento de la pituitaria en pacientes deprimidos
- Crecimiento de glándula adrenal en pacientes deprimidos y víctimas de suicidio
- Incremento de la producción de ACTH durante la depresión
- Incremento de Cortisol durante la depresión
- Falta de supresión de glucocorticoides plasmáticos, -endorfinas y ACTH luego de administrar dexametasona
- Incremento de concentraciones de cortisol urinario libre

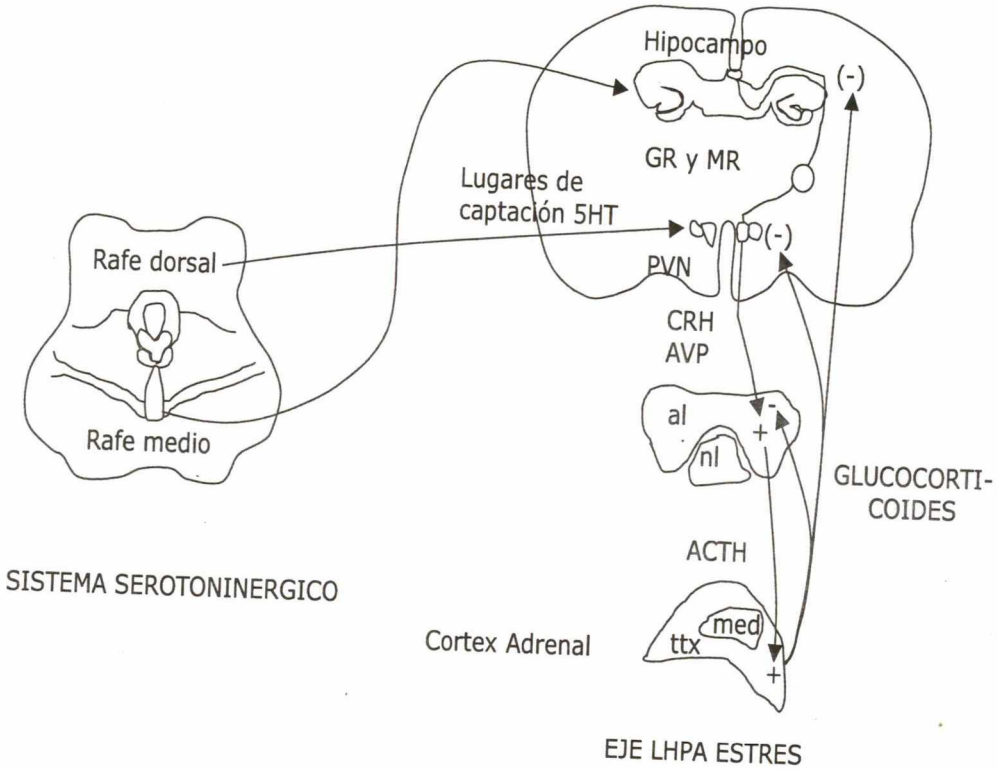


Fig. 1. Sistema Serotoninérgico (5-HT) y sistema Límbico Hipotalámico Pituitario-Adrenal (LHPA)

GR : Receptor glucocorticode ; **MR** : Receptor mineralocorticoide ; **PVN:** Núcleo paraventricular del hipotálamo; **CRH:** Hormona liberadora de corticotrofina; **AVP:** Vasopresina; **ACTH:** Hormona adrenocorticotropina; **Al:** Lóbulo anterior de la pituitaria; **nl** : Lóbulo neural; **ctx:** córtex adrenal; **med:** medula; (+) estimulación; (-) inhibición

NOREPINEFRINA Y RECEPTORES ADRENÉRGICOS

En 1960 Joseph J. Schildkraut, propone la clásica hipótesis de los desórdenes del humor; así, la depresión sería consecuencia de una deficiencia de norepinefrina en ciertos circuitos del cerebro y, la manía, a una superabundancia de la sustancia. La teoría ha sido subsecuentemente refinada reconociendo que la elevación o decremento en la norepinefrina no alteran el humor y más bien la relación entre la depleción de norepinefrina y la depresión ha ganado un gran sustento experimental. En apoyo de las hipótesis aminérgicas, varios investigadores encontraron datos que confirman la idea de una conexión funcional entre las actividades del sistema noradrenérgico del locus coeruleus y el responsable de la síntesis y liberación de CRF. Estos circuitos originados en el tallo del cerebro, principalmente en el locus coeruleus, proyectan a muchas áreas del cerebro incluyendo al sistema límbico, áreas que juegan un significativo rol en la regulación de las emociones.

Los hallazgos que relacionan a la depresión con niveles sinápticos disminuidos de norepinefrina se obtuvieron a través de los estudios de marcadores indirectos, tales como sus metabolitos o los productos en material más accesible (orina, LCR); además, los estudios en cadáveres han revelado densidades aumentadas de ciertos receptores de norepinefrina en la corteza cerebral de las víctimas del suicidio. Pacientes con depresión mayor, no supresores al

DST (test de supresión de dexametasona), presentan elevados niveles de 3-metoxy-4-hidroxifenilglycol-MHPG en LCR y plasma; mientras que aquellos que no responden con elevación del cortisol plasmático al DST, no poseen cambios en el metabolito de la NA en el LCR y plasma. **(Tabla 3)**[14,15,16]

El mayor número de receptores estaría dado como consecuencia de una sobreregulación del receptor como consecuencia de niveles extremadamente bajos de norepinefrina; además, las neuronas postsinápticas incrementan a menudo el número de receptores en un esfuerzo fisiológicamente compensatorio.

En algunos tipos de depresiones el sistema noradrenérgico del locus coeruleus se encuentra activado. Se puede detectar así, altos niveles de NA en LCR y plasma junto con aumentos del MHPG en LCR y en la orina, los cuales descienden cuando la terapéutica con medicación antidepresiva resulta exitosa.

Estos resultados son coherentes con la evidencia que tanto IMAO como los tricíclicos disminuyen la frecuencia de descarga de NA del locus coeruleus y reducen los niveles de los metabolitos de la NA en el cerebro. Los tricíclicos, en el espacio post-sináptico, y las nuevas drogas capaces de bloquear selectivamente la recaptación de norepinefrina como la Reboxetina, producen una *down regulation* de los receptores -adrenérgico de la corteza cerebral con disminución de su densidad por superficie.

DOPAMINA

Su importancia ha sido sustentada en las observaciones de que las drogas que incrementan la disponibilidad de la dopamina, tales como la anfetamina, inducen un estado de euforia. La anfetamina también estimula la liberación de norepinefrina, pero no sería éste el mecanismo, puesto que este efecto no se revierte con los antagonistas adrenérgicos.

En los estudios de PET, la captación de precursores de dopamina cerebral estuvo disminuida en pacientes depresivos, mientras que la densidad de los receptores D2 estuvo aumentada en maniacos y no en depresivos.

Estudios recientes sugieren que el incremento de la actividad dopaminérgica ocurriría como resultado del aumento de la actividad adrenocortical vía inducción de la tirosina hidroxilasa, enzima limitante en la biosíntesis de dopamina y norepinefrina.[17]

Finalmente, es de resaltar que algunas drogas como el Pramipexol, un agonista de los receptores D2 y D3, ha mostrado efectividad en el tratamiento de la depresión al igual que la Nofimensina, un inhibidor selectivo de la recaptación de dopamina.

Tabla No 3 Alteraciones del sistema de la Norepinefrina en Depresión

- Incremento o decremento de 3-metoxy-4-hidroxifenilglycol (MHPG)
- Incremento de unión -2 adrenérgica en plaquetas
- Falta de elevación de niveles de hormona de crecimiento en respuesta a clonidina
- Incremento de receptores -adrenérgicos en cerebros de víctimas de suicidio (post mortem)
- Downregulation de receptores -adrenérgicos luego del tratamiento

GABA

GABA posee un efecto inhibitorio sobre las vías monoaminérgicas mesocorticales y mesolímbicas. Dos tipos de receptores, GABAA y GABAB, se han identificado; el primero, acoplado a los canales de cloro y, el segundo, asociado a transporte de calcio. Los agonistas GABAB, como el Baclofeno, incrementan la producción de cAMP cuando hay presentes otros neurotransmisores; así, al adicionar Baclofeno a la imipramina, la *down regulation* en el número y actividad de los receptores -adrenérgicos ocurre más rápidamente.

En pacientes deprimidos se han reportado concentraciones más bajas en plasma, LCR y cerebro que en controles sanos y, las concentraciones de GABA, fueron inversamente proporcionales a la severidad de la depresión. Los estudios animales han encontrado además que el estrés crónico puede depletar los niveles de GABA y que los receptores GABA pueden tener una sobreregulación luego de recibir antidepresivos.

En resumen, una disminución en la actividad de los sistemas Gabaérgicos podría tener un rol en depresión, a través de la regulación de las respuestas de los receptores a las catecolaminas.

SEROTONINA

El rol de la serotonina, en la hipótesis inicial, proponía una disminución de la función presináptica en neuronas o tractos serotoninérgicos similares a la hipofunción dopaminérgica observada en la enfermedad de Parkinson. De acuerdo a esta teoría en el trastorno bipolar, tanto la fase maníaca como la depresiva, estarían caracterizadas por una hipofunción central serotoninérgica pero diferirían en una alta versus baja actividad noradrenérgica. Los diferentes hallazgos que sustentaron esta hipótesis incluían, concentraciones reducidas en LCR de 5-HIAA (ácido 5-hidroxi-indol-acético), principal metabolito de la serotonina, en un subgrupo de pacientes deprimidos aunque, en estudios más recientes, esta alteración parece estar más en relación con agresividad, impulsividad y suicidio.

Es claro que la función serotoninérgica está disminuida en pacientes deprimidos y que esta puede ser tratada con fármacos que incrementan la función serotoninérgica. Esto, no quiere decir necesariamente que la depresión sea causada por una deficiencia de serotonina; además, los hallazgos bioquímicos son frecuentemente indirectos y poco consistentes. En contraste, los datos que conectan a la norepinefrina y depresión son más consistentes y aún son cada vez mayores. Ahora bien, la relación entre estos sistemas deben ser consideradas dadas sus importantes interconexiones entre éstos y otros sistemas neurales.

Alec Coppen, investigador Inglés, puso gran interés en estas observaciones y propuso la llamada "hipótesis permisiva", por la cual la depleción de serotonina, como causa de depresión, actuaría promoviendo o permitiendo una caída en los niveles de norepinefrina; en otras palabras, los circuitos serotoninérgicos atenuarían las señales de norepinefrina.

Las neuronas serotoninérgicas se proyectan desde los núcleos del rafe a diversas regiones del SNC incluyendo a las encargadas de la secreción y control de la liberación de norepinefrina. Además, la depleción de serotonina podría contribuir a la depresión afectando otras regiones neuronales, que se cree tienen un rol en la sintomatología depresiva a través de las proyecciones serotoninérgicas hacia la amígdala (control de emociones), el hipotálamo (apetito, libido y sueño) y áreas corticales que participan en la cognición y otras funciones superiores.

Los hallazgos bioquímicos que soportan la relación serotonina-depresión, aparte de la ya mencionada disminución del 5-HIAA en LCR en víctimas de suicidio, incluyen niveles reducidos de 5HT en el cerebro, reducción del número de receptores de superficie propios para las células liberadoras de 5HT y, número de receptores 5HT2 incrementados en cerebros de víctimas de suicidio; esta última, como resultado de una respuesta compensatoria (*up regulation*) a la disminución de la liberación presináptica de serotonina.[18,19]

Otro campo, en el cual los sistemas serotoninérgicos juegan un rol importante, es en la modulación neuroendocrina, regulando la secreción de una gran variedad de hormonas tales como el cortisol, prolactina y hormona de crecimiento vía activación de tractos serotoninérgicos en el hipotálamo, con la consiguiente secreción de péptidos. La administración de fenfluramina -agente que incrementa la liberación de serotonina- produce elevación plasmática de ACTH, cortisol, prolactina e incrementa la temperatura corporal; asimismo, la respuesta del cortisol a la administración de 5-hidroxitriptófano se encuentra incrementada en pacientes deprimidos que no reciben medicación y, esta respuesta, disminuye luego del tratamiento con antidepresivos.[20]

Ultimamente, el uso de antidepresivos induce una *up regulation* en el número de receptores postsinápticos 5HT1A; aún los antidepresivos tales como desipramina, que actúa primariamente sobre las neuronas noradrenérgicas, ejercen un potente efecto sobre los receptores 5HT1A. Por otro lado, los antidepresivos como la Inhibidores de la MAO, ISRS, nefazodona, trazodona, inducen una *downregulation* de los receptores postsinápticsos 5HT2. Las líneas de trabajo actuales, en relación con la fisiopatología de la hipótesis serotoninérgica, apuntan a que estos cambios iniciales producto de la activación de los receptores serotoninérgicos, son seguidos de modificaciones en los sistemas de segundos mensajeros intracelulares o alteraciones del sistema neuroendocrino.

TRASDUCCIÓN INTRACELULAR Y SISTEMA DE SEGUNDO MENSAJERO

Existen al menos dos vías de trasducción celular: la primera, llamada vía de segundo mensajero activada por receptores de membrana de los neurotransmisores (AMPc, fosfatidil inositol y óxido nítrico) y ligada a proteinas ligadoras de nucleótidos de guanina (proteína G) y, el segundo grupo, que se liga directamente a receptores de tirosin-cinasas, sistema relacionado con la trasducción genética de los factores neurotróficos.

Los efectos de los antidepresivos se cree son mediados a través del sistema cAMP unido a la proteína G. Los ISRS crean cambios conformacionales en la proteína G y consecuente activación de protein-cinasas dependientes de cAMP una de las cuales, el CREB (proteína ligadora de elementos reactivos de cAMP), se incrementa intracelularmente y se considera la responsable de la *up regulation* y *downregulation* de los antidepresivos. Un hallazgo clínico significativo es que el tiempo que tardan en producirse dichos cambios es entre 14 a 21 días, tanto para la *downregulation* de receptores noradrenérgicos como serotoninérgicos, el cual es el tiempo esperado de la mejoría clínica.

Kofman y Belmaker, observaron que los niveles de inositol cortical en cadáveres estaban significativamente reducidos en pacientes bipolares y suicidas en comparación con los controles. Otros estudios, observaron que inositol exógeno tiene efectos terapéuticos significativos en depresión, pánico y trastorno obsesivo compulsivo en ensayos doble ciego[21,22] y que el epiinositol, un isómero no usado para la síntesis de fosfoinositol, parece que puede antagonizar los efectos del litio.

Los antidepresivos y el litio alteran el metabolismo del fosfatidil inositol aparentemente actuando a través de los fosfolípidos de membrana; el litio, inhibe la mioinositolmonofosfatasa (IMPasa),[21,23] resultando una depleción del mioinositol celular. Esto, produciría la afección de diferentes subtipos de receptores adrenérgicos y serotoninérgicos acoplados a la hidrólisis de fosfatidilinositol 4,5 bifosfato (PIP2) en el SNC, explicación que aportaría al conocimiento de la eficacia del litio en los trastornos del humor.[23,24]

Finalmente, en relación a los factores neurotróficos uno de los más importantes, el BDNF (factor neurotrófico derivado cerebral), relacionado actualmente con la plasticidad de la arquitectura sináptica,[25] esta siendo relacionado con la acción de los antidepresivos y

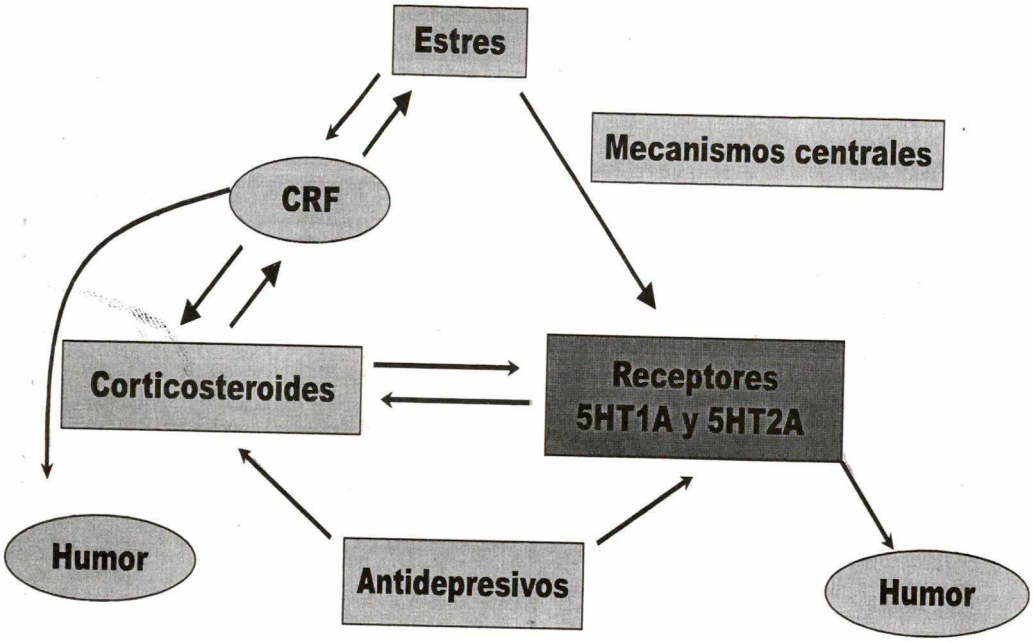


Fig. 2. Relación neuroendocrina de 5HT.

estabilizadores del humor. La estimulación por receptores 5HT2 y 1-adrenérgicos, tal cual es realizada por algunos antidepresivos, incrementan la actividad de BDNF en el hipocampo; este incremento de la expresión de BDNF se cree es mediada por la activación de la proteína CREB.[26]

CONCLUSIONES

Si bien muchos puntos están todavía en investigación, esta comprobado que los pacientes con Depresión Mayor tienen alteraciones en la función central de neurotransmisores como la noradrenalina, y hay gran evidencia que el sistema serotoninérgico esta también alterado en la depresión, experimentos *in vitro* mostraron que la serotonina modula la proliferación linfocitaria y la actividad NK.

La modulación de los receptores serotoninérgicos por corticosteroides guarda gran relevancia en la fisiopatología y tratamiento de los trastornos del humor y el suicidio, en lo que se ha venido a denominar como la teoría diátesis-estrés; éste, puede ser uno de los mecanismos por el cual los eventos estresantes pueden desencadenar episodios depresivos en algunos individuos genéticamente vulnerables.

En pacientes deprimidos niveles normales de serotonina y sus metabolitos no son necesariamente reflejo de una actividad 5HT normal; así, se han observado anormalidades en los receptores 5HT1A y 5HT2 aún cuando los niveles y metabolismo del sistema de serotonina son normales.

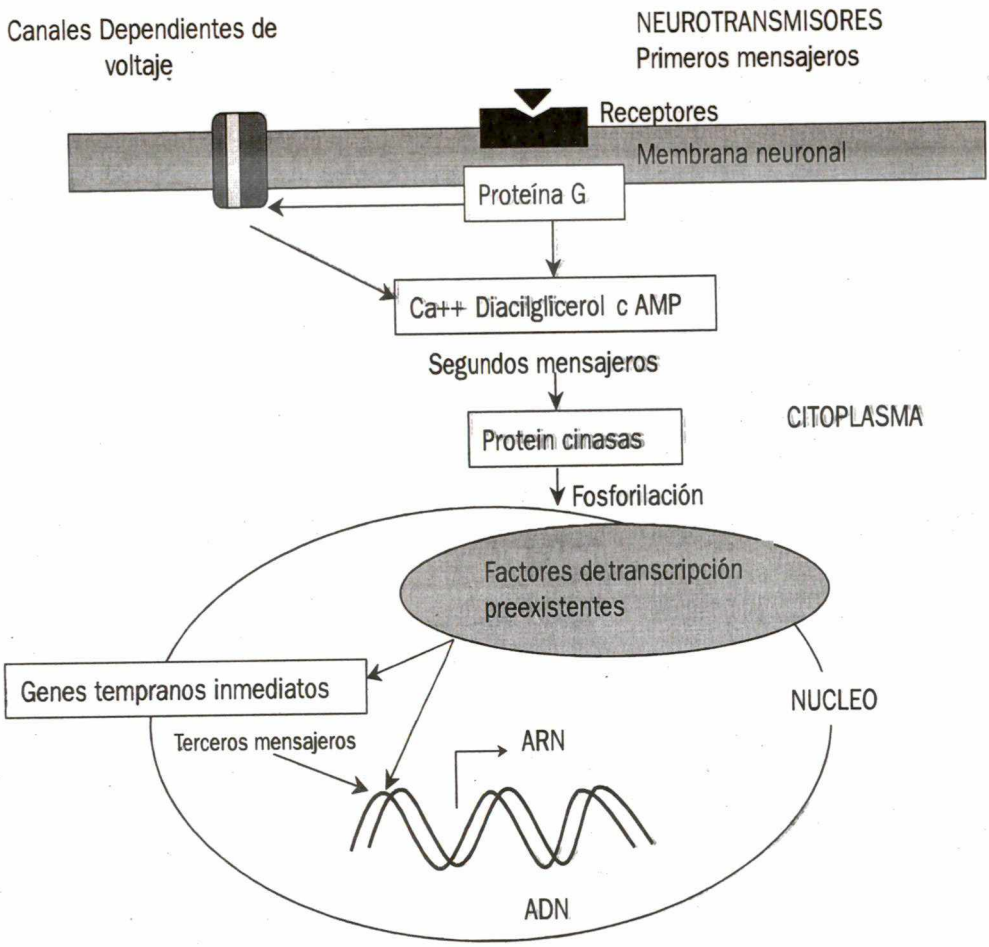


Fig. 3. Mecanismos de trasducción celular. Señales mediadas por receptores trasducidas al núcleo La fijación de los neurotransmisores a sus receptores podrían activar sistemas de segundos mensajeros que estimulan las proteína cinasas. La fosforilación de factores de trascripción promueve la trascripción de los genes tempranos inmediatos (GTI) y otros. Los productos proteicos de los GTI pueden activar o reprimir otros genes.

No tenemos dudas que las teorías que impliquen los mensajeros intracelulares y la regulación genética son las líneas de trabajo a futuro y que ayudarán a una mayor aproximación a las bases neurobiológicas donde se insertan dichas afecciones.

Las terapias antidepresivas con ISRS que han revolucionado el tratamiento de la depresión, dada su gran eficacia y mínimos efectos adversos, y nuevos antidepresivos, como la venlafaxina, que bloquea la recaptación tanto de serotonina y norepinefrina, están basadas en la comprensión de la biología de los trastornos del humor y es indudable que el progreso que se obtenga en las investigaciones neurobiológicas conllevará al desarrollo de un aún más efectivo tratamiento y prevención de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Akiskal H.S. Mood disorders: A Comprehensive textbook of psychiatry. Ed. Kaplan-Sadock. Lippincott Williams-Wilkins. 2000 cap 14.

2. Reus V.I. Depresión mayor: etiología y patogenia. en Review of generl Psychiatry. Ed. Goldman H. Appleton- Lange. 1991; 360-362.

3. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ: A molecular and cellular theory of depression. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 597-606.

4. Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM et al. A cholinergic adrenergic hypothesis of mania and depression. Lancet 1972; 2: 573-57.

5. Akiskal H, McKinney W: Overview of recent research in depression: Integration of 10 conceptual models into a comprehensive clinical frame. Arch Gen Psychiatry. 1975; 32: 285.

6. Silver JM, Yudofsky SC, Hurowitz G. Psicofarmacología y terapia electroconvulsiva. En Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA. Tratado de psiquiatría. Barcelona: Ancora; 1996. 947-1057.

7. Hyman SE, Coyle JT. Neurociencia y psiquiatría. En Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA. Tratado de psiquiatría. Barcelona: Ancora; 1996. 3-36.

8. Maeda K, Yoshimoto Y, Yamadori A. Blunted TSH and unaltered PRL responses to TRH following repeated administration of TRH in neurologic patients: a repliction of neuroendocrine features of major depression. Biol Psychiatry 1993; 33: 277-283.

9. Hatterer JA, Herbet J, Hidaka C, et al. CSF transthyretin in patients with depression. Am J. Psychiatry 1993; 150: 813-815.

10. Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling bipolar affective disorder I: association with grade I hypothyroidism. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 427-432.

11. Checkley SA, Slade AP, Shur P. Growth hormone and other responses to clonidina in patients with endogenous depression. Br. J. Psychiatry 1981; 138: 51-55.

12. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress. N. Eng. J. Med. 1988; 319: 413-420.

13. Nemeroff, C. B. The neurobiology of depression. Sci Am 1998; 278: 42-49.

14. Schatzberg AF, Samson JA, Bloomingdale KL, et al. Toward a biochemical classification of depressive disorders. X: urinary catecholamines, their metabolites, and D-type scores in subgroups of depressive disorders. Arch Gen Psychiatry 1989;46: 260268.

15. Jimerson DC, Insel TR, Reus VI, Kopin IJ. Increased plasma MHPG in dexamethasone-resistant depressed patients. Arch Gen Psychiatry 1983;40: 173176.

16. Garcia-Sevilla JA, Pardo D, Giralt MT, et al. α2-Adrenoreceptor-mediated inhibition of platelet adenylate cyclase and induction of aggregation in major depression: effect of long-term antidepressant drug treatment. Arch Gen Psychiatry 1990;47: 125132.

17. Roy A, Karoum F, Pollack S. Marked reduction in indexes of dopamine transmission among patients with depression who attempt suicide. Arch Gen Psychiatry 1992;49: 447450.

18. Faustman WO, King RJ, Faull KF, Moses JA Jr, Benson KL, Zarcone VP, Csernansky JG. MMPI measures of impulsivity and depression correlate with CSF 5-HIAA and HVA in depression but not schizophrenia. J Affect Disord 1991;22: 235239.

19. Gross-Isseroff R, Israeli M, Biegon A. Autoradiographic analysis of initiated imipramine binding in the human brain post-mortem: effects of suicide. Arch Gen Psychiatry 1989;46: 237241.

20. O'Keane V, Dinan TG. Prolactin and cortisol responses to d-fenfluramine in major depression: evidence for diminished responsivity of central serotonergic function. Am J Psychiatry 1991;148: 10091015.

21. Kofman O Belmaker RH. Biochemical, behavioral and clinical studies of the role of inositol in lithium treatment and depression. Biolog Psychiatry 1993; 34:839

22. Benjamin J, Agam G, Levine J, Bersudsky Y, Kofman O, Belmaker RH. Inositol treatment in psychiatry. Psychopharmacol Bull 1995;31: 167-75.

23. Manji HK, Potter WZ, Lenox RH. Signal transduction pathways. Molecular targets for lithium´s actions. Arch Gen Psychiatry 1995;52: 531-43.

24. Atack JR, Prior AM, Griffith D, Ragan CI. Characterization of the effects of lithium on phosphatidylinositol (PI) cycle activity in human muscarinic m1 receptor-transfected CHO cells. Br J Pharmacol 1993;110: 809-15.

25. Thoenen H. Neurotrophins and neuronal plasticity. Science 1995; 270: 593-598.

26. Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element-binding protein (CREB) in rat hippocampus. J Neurosciences. 1996; 16: 2365-2372.

DIETA CETOGENICA EN EL TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS REFRACTARIAS EN NIÑOS

Jaime Huarcaya Rodríguez *

INTRODUCCION

La Dieta Cetogénica (DC) ha sido utilizada como alternativa terapeútica en las epilepsias intratables desde principios de la década del '20, cuando el número de fármacos antiepilépticos disponibles era aún limitado.

En 1921, Geyelin y col.,[1] comunicaron, por vez primera, que el ayuno provocaba una mejoría en el control de las convulsiones en pacientes epilépticos y lo atribuyeron a la cetonemia generada por éste.

En 1922, Wilder y col.,[2] demostraron que la cetosis se producía cuando se administraba dietas ricas en grasas y pobres en carbohidratos, y propusieron llamarla Dieta Cetogénica (DC). Recomendaron entonces, que la relación de ácidos grasos con glucosa en la dieta, debería ser mayor de 2:1. Posteriormente, fueron publicados en esa década muchos estudios que demostraron la eficacia de la DC.

Ya entre 1940 y 1950, cuando aparecen modernos antiepilépticos como fenitoína y ethosuximida, la DC entró en desuso; sin embargo, a pesar del desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos en las décadas siguientes, la frustación en el tratamiento de los niños con epilepsia refractaria, ha conllevado recientemente a muchos centros a ofrecer, nuevamente, la DC como alternativa terapeútica para dichos pacientes.

En la actualidad, las epilepsias refractarias al tratamiento, aún con los más modernos antiepilépticos, representan más del 20% de todas las epilepsias con altísimo costo y resultados no muy halagadores. La Dieta Cetogénica resulta pues, una excelente alternativa para tratar a los niños con epilepsias refractarias en los países en desarrollo como el nuestro.

DIETA CETOGÉNICA

A) Mecanismo de Acción

Wilde,[2] en 1921, especuló que los efectos sedativos de la cetosis tenía una acción antiepiléptica debido al aumento de los niveles de ácido acético y acetona. En ese momento se pensaba que los cuerpos cetónicos presentaban acción anestésica similar a la que provocaba el fenobarbital y que producía un efecto antiepiléptico.

Posteriormente, en otros estudios, se atribuyó el efecto antiepiléptico de la DC a una alteración electrolítica, trastornos del estado ácido-base, incremento de la concentración de lípidos en sangre y a la deshidratación.

Todorova y col., [3] en modelos experimentales, realizados en ratones con predisposición genética para convulsionar, encontraron retardo en la aparición de las

* Médico Residente, Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes", Lima, Perú

convulsiones cuando recibieron dieta cetogénica, demostrando el efecto anti-epileptogénico de la misma, a través de niveles elevados de beta-hidroxibutirato encontrados.

Thio y col.,[4] y Stafstrom [5] sugieren que los niveles plasmáticos muy elevados de beta-hidroxibutirato, un cuerpo cetónico estructuralmente similar al GABA y que se encuentra en concentraciones elevadas en la hendidura sináptica, actúa incrementando la actividad del receptor $GABA_A$ y previene los potenciales excitatorios post-sináptico.

Likhodii y col.,[6] consideran que la protección de las crisis no se incrementa con niveles muy elevados de cetonemia, sino que bastaría con alcanzar niveles estables pues, probablemente, existirían otros mecanismos de protección no cetósicos.

Sin embargo, en la actualidad las bases de la eficacia antiepiléptica de la DC son aún motivo de especulación. De las hipótesis planteadas las más interesantes son las siguientes:

- La DC, altera la naturaleza o el grado de metabolismo energético del cerebro, modificando su excitabilidad.
- La DC, propicia cambios en las propiedades de las células (neuronas y glía), los cuales disminuyen la excitabilidad y atenúan las descargas epileptiformes.
- La DC, induce cambios en la función de los neurotransmisores y en la transmisión sináptica hasta alterar el balance inhibidor-excitador y atenúa la hipersincronización.
- La DC, es asociada con cambios en los factores circulatorios, los cuales actúan como neuromoduladores que pueden regular la excitabilidad del SNC.

b) Indicaciones

La DC ha sido utilizada en niños por dos razones: por la mayor capacidad del cerebro del niño para generar cuerpos cetónicos y, porque mantienen igual concentración de glucosa en su cerebro en relación con el cerebro maduro.

Recientemente, Freeman y Vining[8] encontraron, en su estudio de 17 niños con síndrome de Lennox-Gastaut, que las crisis atónicas y mioclónicas se redujeron en forma inmediata en más del 50%, lo cual fue corroborado electroencefalograficamente.

Caraballo y col., en una serie de 13 niños con Epilepsia Mioclónica Severa de la Infancia, encontraron que 7 (54%), redujeron la frecuencia de sus crisis en más del 75% (comunicación personal).

Los estudios revisados sugieren que todas las epilepsias refractarias responden a la dieta cetogénica; sin embargo, las que tienen componente mioclónico y atónico, lo harían en forma más rápida.

En el John Hopkins Pediatric Epilepsy Center, la dieta cetogénica está considerada para todos los niños de 1 a 15 años de edad con epilepsia refractaria de cualquier tipo y sin importar la etiología. En menores de 1 año, el riesgo de la hipoglicemia es más frecuente.[9]

Sirven y col.,[10] en un estudio prospectivo con 11 pacientes adultos con epilepsia refractaria, demostraron que fue posible generar cetosis con DC clásica 4:1 , que más del 60% redujeron la frecuencia de sus crisis en más del 50% y que todos los tipos de epilepsias respondieron a la dieta. Sin embargo, aún no existen otros trabajos que demuestren que la DC es eficaz en en adultos.

c) Eficacia

Numerosos centros refieren que la DC controla las crisis epilépticas en uno a dos tercios de los pacientes con epilepsias refractarias en niños.[8,11,15] También, se ha demostrado los efectos anticonvulsivantes de la DC en modelos experimentales animales.[3,4,6]

Panico y col.,[16] en un estudio prospectivo de 22 meses con 11 pacientes, encontraron que 8 (72.7%) de los niños redujeron sus crisis en más del 50% y que el 55% tuvo una gran

mejoría electroencefalográfica, y concluyeron que el EEG es un predictivo de la respuesta al tratamiento con dieta cetogénica.

En el estudio prospectivo de Freeman y col.,[17] que tiene la serie más grande con 150 niños que recibieron dieta cetogénica, 89 (59%) redujeron la frecuencia de crisis en más del 50% a los 3 meses de iniciada la dieta. A los seis meses, 77 niños (51%) y, a los 12 meses, 75 niños (50%), lo hicieron también en más del 50%. No encontraron diferencias estadisticamente significativas en el control de las crisis con relación a la edad, sexo o tipo de crisis. **(Tabla 1)**

d) Tolerabilidad

Las principales razones para descontinuar la dieta fueron la inefectividad de ella al momento de abandonarla o porque ella fue muy restrictiva. Si la dieta fue suficientemente efectiva en disminuir el número de crisis, raramente fue considerada muy restrictiva.[8] Los niños mayores de 8 años, encontraron a la dieta muy restrictiva a diferencia de los menores que la toleraron mejor. Existiría una relación estrecha entre la eficacia de la dieta y su tolerabilidad por parte del paciente y su familia.

e) Protocolo de uso de la dieta cetogénica

En la actualidad tres formas de Dieta Cetogénica (DC) son reconocidas:

- DC con ácidos grasos de cadena larga (clásica)
- DC con triglicéridos de cadena media
- DC con triglicéridos de cadena media modificada.

No se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la eficacia entre las dietas; sin embargo, la dieta clásica proporciona niveles más elevados de beta-hidroxibutirato y es mejor tolerada por los niños.

El tipo de DC que ha prosperado y que se utiliza actualmente en los centros más importantes, tales como el Johns Hopkins Pediatric Epilepsy Center o el Neurological Institute of New York, es la dieta clásica, es decir, basada en ácidos grasos de cadena larga y un cociente ceto-anticetogénico de 4:1.

Es necesario que el paciente reciba las necesidades básicas de proteínas para el crecimiento normal (1g/kg/día) y un aporte de líquidos restringido de 1ml/kcal/día.

La dieta cetogénica es deficiente en vitaminas hidrosolubles y calcio, en consecuencia se debe administrar multivitamínicos con hierro y calcio (600mg).

Tabla 1. Resultados de la Dieta Cetogénica en 150 niños
Johns Hopkins Hospital, 1998

Control Crisis	**3 meses**	**6 meses**	**12 meses**
Libre de Crisis	4 (3%)	5 (6%)	11 (7%)
> 90%	46 (31%)	43 (29%)	30 (20%)
50-90 %	39 (26%)	29 (19%)	34 (25%)
< 50%	36 (24%)	29 (19%)	08 (5%)
Continuaron	125 (85%)	106 (71%)	83 (55%)
Abandonaron	25 (15%)	44 (29%)	67 (45%)

El siguiente, es el protocolo del Johns Hopkins Pediatric Epilepsy Center[17]:

- Se advierte a los familiares disminuir, considerablemente, el aporte de carbohidratos en la dieta, 2 días antes de la admisión.
- El niño empieza el ayuno, después de la cena, una noche antes de la admisión.
- El ayuno se mantiene en el hospital con controles de glicemia cada 4 horas. A menos que se presenten síntomas, o el nivel de glicemia sea menor de 30mg/dl, la hipoglicemia no se trata.
- El ayuno, continúa por 48 horas o hasta que el niño esté intensamente cetósico, es decir, que tenga cuerpos cetónicos en orina de 160ug/mL ó ketostix 4+.
- Luego, se introduce la dieta gradualmente iniciando con un tercio de las calorías objetivo el primer día, dos tercios el segundo día, y el total de calorías el tercer día.
- Las grandes cantidades de grasa en el niño cetósico, pueden provocar vómitos y rehusarse a comer. Sin embargo, generalmente los niños toleran la dieta en el cuarto o quinto día.
- Durante la breve hospitalización (3 a 7 días), los niños, y en especial los padres, reciben instrucción intensiva cómo calcular y preparar la dieta y cómo evitar las potenciales fuentes de carbohidratos y otros errores. Además, son instruidos como monitorizar los cuerpos cetónicos en orina con Ketostix durante el primer mes.

f) Complicaciones

En el estudio de Kinsman y col.,[18] en el Johns Hopkins Pediatric Epilepsy Center en 1992, 3 de 58 pacientes desarrollaron cálculos renales, 2 hiperuricemia, y uno acidosis, hipocalcemia e infecciones recurrentes; algunos pacientes se rehusaron a ingerir la dieta. La incidencia de urolitiasis suele ser del 5% y los cálculos pueden ser de uratos o calcio. Los niños con antecedentes de urolitiasis deberían ser ciudadosamente observados.

En otros estudios se han reportado como complicaciones frecuentes la urolitiasis, hipoproteinemia, hiperlipidemia e hipocalcemia.[11,17,19]

CONCLUSIONES

En la actualidad aún con el uso de los más modernos fármacos antiepilépticos, las epilepsias refractarias en niños representan más del 20%.

La dieta cetogénica tiene una larga y reconocida historia de eficacia en el control de las epilepsias refractarias en niños.

El mecanismo de acción de la dieta sobre el control de las crisis aún no está bién determinado.

Queda demostrado, a través de numerosos trabajos, que más del 50% de pacientes que recibieron dieta cetogénica mostraron una mejoría significativa en la frecuencia de las crisis y de la calidad de vida.

Todas las epilepsias refractarias responden satisfactoriamente a la dieta cetogénica; sin embargo, aquellas con componente atónico y mioclónico, como el sindrome de Lennox-Gastaut y la Epilepsia Mioclónica Severa de la Infancia, tendrían un mejor y más rápido control de las crisis con la dieta cetogénica.

La dieta es bien tolerada, por los pacientes y sus familias, cuando ésta es efectiva.

La factibilidad, accesibilidad y el costo-beneficio de la dieta, hacen de ella, una alternativa terapeútica que debemos considerar en la actualidad, en especial, en países en desarrollo como el nuestro.

REFERENCIAS

1. Geyelin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Rec* 1921; 99: 1037-1039.
2. Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull* 1921; 2: 307.
3. Todorova M, Tandon P, Madore R, Stafstrom C, Seyfried T. The Ketogenic Diet Inhibits Epileptogenesis in EL Mice: A Genetic Model for Idiopatic Epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(8): 933-940.
4. Thio L, Wong M, Yamada K. Ketone bodies do not directly alter excitatory or inhibitory hippocampal synaptic transmission. *Neurology* 2000; 54: 325-331.
5. Stafstrom C, Spencer S. The ketogenic diet: A Therapy in scarch of an explanation. *Neurology* 2000; 54: 282-283.
6. Likhodii S, Musa K, Mendoca A, Dell C, Burnham M, Cunnane C. Dietary Fat, Ketosis, and Resistance in Rats on the ketogenic Diet. *Epilepsia* 2000; 41(11): 1400-1410.
7. Schwartzkroin P. Mechanisms underlying the anti-epileptic efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy Res* 1999; 37 (3): 171-180.
8. Freeman J, Vining E. Seizures decrease rapidly after fasting: preliminary studies of the ketogenic diet. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153 (9): 946-949.
9. Vining E. Clinical efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy Res* 1999; 37 (3): 181-190.
10. Sirven J, Whedon B, Caplan D, Liporace J, Glosser D, O'Dwyer J et al. The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results. *Epilepsia* 1999; 40 (12): 1721-1726.
11. Vining EP, Freeman, J, Ballaban-Gil K, Camfield C, Camfield P, Holmes G et al. A multicenter study of the ketogenic diet. *Arch Neurol* 1998; 55 (11): 1433-1437.
12. Freeman J, Vining E, Pillas D, Pyzik P, Casey J, Kelly L. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998; 102 (6): 1358-1363.
13. Magrath G, Mc Donald A, Whitehouse W. Dietary practices and use of the ketogenic diet in the UK. *Seizure* 2000; 9 (2): 128-130.
14. Katyal N, Koehler A, McGhee B, Foley C, Crumrine P. The ketogenic diet in refractory epilepsy: the experience of Children's Hospital of Pittsburgh. *Clin Pediatr* (Phila) 2000; 39 (3): 153-159.
15. Hassan A, Keene D, Whiting S, Jacob P, Champagne J, Humphreys P. Ketogenic diet in the treatment of refractory epilepsy in childhood. *Pediatr Neurol* 1999; 21 (2): 548-552.
16. Panico L, Ríos V, Demartini M, Carniello M. The electroencephalographic evolution of a group of patients on a ketogenic diet. *Rev Neurol* 2000; 30 (1): 8-15.
17. Vining E. Ketogenic Diet. En: Engel J, Pedley T, eds. Epilepsy: A Comprehensive Texbook. Philadelphia: Ed. Lippincon-Raven Publishers; 1997. p. 1339-1344.
18. Kinsman S, Vining E, Quaskey S, Mellits D, Freeman J. Efficacy of the ketogenic diet for intractable siezures disorders; review of 58 cases. *Epilepsia* 1992; 33: 1132-36.
19. Ballaban-Gil K, Callaham C, O'Dell C, Pappo M, Moshe, Shinnar S. Complications of the ketogenic diet. *Epilepsia* 1998; 39 (7): 744-748.

16

ENFERMEDAD CARDIACA NEUROGENICA

Isolina Villanueva Pomacóndor *

INTRODUCCION

En la práctica de la Neurología Clínica, de manera diaria, encontramos ciertos problemas que se ubican en una zona muy importante y, a menudo poco conocida, que separa y a la vez une, a la Neurología y a la Medicina Interna.

Para quienes laboramos en hospitales generales, los problemas cardíacos relacionados con el sistema nervioso central constituyen una seria dificultad tanto para su identificación como para su manejo, sobre todo cuando éstos se presentan en el marco de un cuadro neurológico agudo.

Aunque es muy conocida la elevada incidencia de cambios en la morfología del electrocardiograma en pacientes con problemas cerebrovasculares (80 a 90%),[1] éstos cambios también se pueden presentar en pacientes con otras patologías neurológicas como los tumores cerebrales, meningitis, esclerosis múltiple, lesiones de la médula espinal, hidrocefalia, convulsiones, o por la manipulación del diencéfalo durante los procedimientos neuroquirúrgicos. Además, también se pueden producir variaciones en el ritmo cardiaco con el consiguiente desarrollo de arritmias, supraventriculares o ventriculares, que pueden variar desde arritmias transitorias y asintomáticas, hasta eventos severos que ponen en riesgo la vida del paciente.[2]

La presente revisión bibliográfica tiene por objetivo mostrar los aspectos neuroanatómicos de la función cardiaca, el mecanismo de producción de la enfermedad cardiaca neurogénica, el espectro de los cambios electrocardiográficos neurogénicos y el rol del sistema nervioso central en la arritmogénesis.

NEUROANATOMÍA DE LA FUNCIÓN CARDIACA

Desde del punto de vista neuroanatómico, existen vías aferentes y eferentes que regulan la función cardiovascular. Estos nervios afectan la bomba cardiaca cambiando tanto la frecuencia y el ritmo, como la fuerza de la contracción cardiaca.

Con respecto a las vías aferentes, tanto el nervio vago (parasimpático) como los nervios simpáticos llevan fibras aferentes desde el corazón. Los mecanorreceptores y quimiorreceptores de estas fibras están localizados en las aurículas, ventrículos, vasos coronarios y pericardio. Ambos tipos de fibras aferentes ascienden por la médula espinal o por los nervios craneales glosofaríngeo y vago, se proyectan al núcleo del tracto solitario y al núcleo motor dorsal del vago y, también, a la corteza cerebral partiendo directamente del núcleo del tracto solitario o por la vía del sistema límbico, hipotálamo y núcleos parabraquiales.[2,3]

Con respecto a las vías eferentes, las fibras parasimpáticas preganglionares se

* Médico Residente de Neurología, Hospital Belén, Trujillo, Perú

originan en el núcleo motor dorsal del vago, con probable contribución de células del núcleo ambiguo, y a través de los nervios vagos cardiacos ipsilaterales llegan al corazón; mientras que las fibras eferentes simpáticas preganglionares provienen de los segmentos torácicos 4 y 5 de la médula espinal. Todas estas fibras eferentes van a formar el plexo cardiaco pero, después de penetrar al corazón, van a distribuirse de manera diferente: las fibras simpáticas se distribuyen uniformemente, mientras que las fibras parasimpáticas se concentran en los nodos sinoauricular y auriculoventricular. El mayor contingente eferente vagal llega al nodo sinoauricular a través del nervio vago derecho, y la eferente que se prolonga hacia el nodo auriculoventricular va por el nervio vago izquierdo.[4] Los nervios simpáticos derechos inervan predominantemente el nodo sinoauricular, mientras que los nervios simpáticos izquierdos inervan el nodo auriculoventricular. Esta particular disposición de las fibras simpáticas podrían predisponer a la presentación de arritmias cardiacas.[2]

La respuesta fisiológica a la activación simpática y parasimpática difiere como resultado del tiempo de latencia; y la duración de las respuestas depende de la inactivación del neurotrasmisor implicado. Así, las respuestas simpáticas son más lentas (1 a 3 segundos de latencia) y de mayor duración que las mediadas por el vago (200 milisegundos de latencia).[2]

MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIACA NEUROGÉNICA

El mecanismo fisiopatológico de los patrones electrocardiográficos que sugieren isquemia o injuria aún no es conocido, pero lo que está claro es que, estos cambios, pueden ocurrir sin cambios electrolíticos o metabólicos demostrables.

Infusión de Catecolaminas

Las evidencias sugieren que la actividad simpática sería el desencadenante de los cambios electrocardiográficos. A pesar de que estos cambios llevarían a una demanda miocárdica de oxígeno incrementada y a vasoconstricción coronaria, se cree que la norepinefrina liberada por los nervios simpáticos causaría directamente estos cambios. Las catecolaminas serían tóxicas para el miocardio aún cuando su liberación no esté asociada con cambios en el flujo sanguíneo o metabolismo miocárdicos. Aunque el mecanismo celular de la toxicidad aún es indeterminado, la activación de los canales de calcio secundaria a la liberación de catecolaminas que lleva a la contracción miocárdica excesiva, sería la responsable. La demanda miocárdica de oxígeno, incrementada sin un adecuado incremento en el flujo sanguíneo coronario, llevaría a la necrosis miocárdica.[2]

Los pacientes con ictus presentan niveles elevados de las catecolaminas sistémicas, lo que originaría la presencia de arritmias y cambios en la morfología del electrocardiograma. Los cambios observados con el microscopio óptico varían desde el incremento de zonas eosinofílicas con preservación de las estrías cruzadas, hasta la total transformación del citoplasma de la célula miocárdica dentro de densas bandas transversas eosinofílicas con granularidad interpuesta (degeneración miofibrilar). Ultraestructuralmente, los cambios aparecen más extendidos, presentándose desde una apariencia granular de las miofibrillas hasta la profunda disrupción de la arquitectura celular con preservación relativa de los ribosomas y mitocondrias. Los cambios patológicos en el músculo cardiaco están muy cercanos a las terminaciones nerviosas, a una distancia promedio de 2 a 4 μm.[1,5]

Estrés asociado o no a esteroides

Lesiones cardiacas similares, pero no idénticas a las ya descritas, se pueden producir en modelos sometidos a "estrés", el que puede ser de múltiples tipos como cirugía, bacteriemia, vagotomía, toxinas y otros. Según Selye, el "primer mediador" sería el

hipotálamo, el cual mediante su control sobre el sistema autonómico y principalmente el sistema nervioso simpático, causaría la liberación de ciertos agentes que son tóxicos para la célula miocárdica. A pesar de que la administración de esteroides exógenos facilita la producción de lesiones cardiacas, aún no está claro que el estrés, por sí mismo, conduzca a la producción de lesiones morfológicamente idénticas.[1,5]

Muchos investigadores han especulado sobre el rol del estrés en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular humana y, en particular, su relación con el fenómeno de la muerte súbita. En estos casos, la degeneración miofibrilar es predominantemente subendocárdica, lo que comprometería el sistema de conducción cardíaca, predisponiéndolo a arritmias que serían fatales. También se conoce que las lesiones miocárdicas inducidas por el estrés pueden prevenirse mediante el bloqueo simpático usando diferentes clases de agentes antiadrenérgicos, como bloqueadores ganglionares (mecamilamina) y agentes que depletan las catecolaminas (reserpina).[1,5]

Estimulación del sistema nervioso

La estimulación del sistema nervioso produce lesiones cardiacas histológicamente idénticas a las producidas por el estrés o por las catecolaminas.

En estudios experimentales, la estimulación deliberada del ganglio estrellado derecho o del nervio cardiaco derecho producen elevación del segmento ST e inversión profunda de la onda T; la estimulación del ganglio estrellado izquierdo causa depresión del segmento ST, ondas T elevadas y picudas e incremento del intervalo QT; y la estimulación del nervio cardiaco ventrolateral incrementa la amplitud de la onda T. Estos cambios son producidos por la estimulación simpática periférica pero se desconocen los cambios electrocardiográficos producidos por lesiones centrales según el lado lesionado, donde no se hallan diferencias específicas según el lado afectado, a pesar de que la mayoría de las proyecciones del hipotálamo a la columna intermediolateral de la médula espinal terminan ipsilateralmente. Estos modelos experimentales simulan lo ocurrido con lesiones que afectan el diencéfalo, las estructuras paraselares o el hipotálamo. Las lesiones epileptogénicas o irritantes pueden excitar estas estructuras centrales y producir el mismo efecto.[2]

El rol del sistema nervioso parasimpático en el desarrollo de daño miocárdico no está claro. Según algunos estudios experimentales, se puede desarrollar daño miocárdico después del trauma craneano experimental a pesar del bloqueo vagal, mientras que otros han demostrado que la estimulación del nervio vago lleva a daño miocárdico que puede ser prevenido mediante la administración sistémica de antagonistas muscarínicos.

La producción de arritmias cardiacas por influencias centrales suele coexistir con enfermedad de los nervios periféricos. Aunque no se ha descubierto una causa central, hay mayor incidencia de arritmias y muerte súbita en pacientes con Síndrome de Guillain-Barré o con neuropatía diabética autonómica.[2]

Las arritmias, como los cambios electrocardiográficos isquémicos, serían la consecuencia de la liberación de catecolaminas en la circulación como resultado de lesiones centrales. Sin embargo, a pesar de que los niveles elevados de catecolaminas circulantes exageran los hallazgos electrocardiográficos y las lesiones miocárdicas, no son indispensables para la producción de estos cambios patológicos. Estas anormalidades electrocardiográficas, y lesiones cardiacas, no son afectados por la vagotomía pero son bloqueados por maniobras que interfieren con la acción de la división simpática del sistema nervioso autonómico como la sección espinal de C2, bloqueo del ganglio estrellado y administración de drogas antiadrenérgicas como el propranolol.[1,5,6]

Reperfusión

El mecanismo por el que la reperfusión del músculo cardiaco isquémico produce

degeneración miofibrilar implica la entrada de calcio después de un periodo de deprivación relativa. Los modelos experimentales de perfusión de corazones de ratas en un medio libre de calcio por un corto tiempo, muestran que se crea una situación en la cual la readmisión masiva de calcio a la célula, la lleva a una contractura irreversible (paradoja del calcio).

La lesión cardiaca que se produce cerca de las terminaciones nerviosas provee evidencias de la toxicidad de las catecolaminas para producir estas lesiones. Esta liberación localizada de norepinefrina estimula la síntesis de ADP, que lleva a la apertura de los canales de calcio con el consiguiente ingreso de calcio y salida de potasio. La salida de potasio explicaría las ondas T picudas. Los filamentos de actina y miosina interactúan bajo la influencia del calcio pero no se relajan a menos que se cierren los canales de calcio. La persistencia de elevados niveles de norepinefrina en dicha zona llevan a una falla en el cierre de los canales de calcio, conduciendo a la muerte celular y, finalmente, a la salida de enzimas fuera de la célula miocárdica. Los radicales libres liberados como resultado de la reperfusión después de la isquemia o por el metabolismo de las catecolaminas llevan a la destrucción de la membrana celular y a la salida de enzimas cardíacas hacia el torrente sanguíneo.[1,5]

ESPECTRO DE LOS CAMBIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS

Los cambios electrocardiográficos que se pueden apreciar en el contexto de la enfermedad neurológica, se pueden dividir como sigue:[1]

- Arritmias.
- Anormalidades de la repolarización.
- Cambios "isquémicos".

Las arritmias, originadas por alteraciones del sistema nervioso central, son taquicardias o bradicardias sinusales, fibrilación o aleteo auricular, taquicardia auricular, complejos auriculares o ventriculares prematuros, bloqueo intermitente del nodo auriculoventricular y taquicardia ventricular sostenida o no.[4]

Los cambios electrocardiográficos, que sugieren isquemia o injuria miocárdica, suelen acompañar a lesiones del sistema nervioso central y plantean el dilema si estamos o no frente a una enfermedad cardiaca isquémica real. Estos cambios suelen incluir la prolongación del intervalo QT, la depresión del segmento ST, aplanamiento o inversión de la onda T y aparición de ondas U. De manera menos frecuente se hallan elevación de la onda T, ondas T picudas o melladas; elevación del segmento ST, incremento en la amplitud de la onda P, incremento del voltaje de QRS, y aparición de ondas Q. Estos cambios suelen ser transitorios y pueden revertir en dos semanas, sin embargo tanto las ondas U como la prolongación del QT pueden persisitir de manera indefinida.[2]

Los pacientes que presentan tumores cerebrales también pueden mostrar cambios en la morfología del electrocardiograma, sobre todo si se localizan dentro del sistema límbico (72%).

ROL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN LA ARRITMOGÉNESIS

Arritmias inducidas por Ictus

Los modelos animales de ictus experimentales sugieren que el compromiso de la ínsula incrementa los niveles plasmáticos de norepinefrina, epinefrina y dopamina. Por lo tanto, la ínsula representaría un área cortical arritmogénica. Esta región se interconecta profusamente con el hipotálamo, núcleo del tracto solitario y otras áreas comprometidas en el control autonómico; y se ha demostrado sitios cronotrópicos cardiacos en la región posterior de la ínsula izquierda.[3]

La estimulación fásica prolongada de la corteza insular produce un incremento en el grado de bloqueo cardíaco, lo que conduciría al escape de ritmos ventriculares ectópicos y

finalmente a la muerte del animal en asistolia.

Experimentalmente, en ratas, se ha encontrado que la oclusión de la arteria cerebral media produce mayores incrementos de norepinefrina plasmática y de la duración del intervalo QT, que la oclusión de su homónima en el lado izquierdo. El potencial arritmogénico del ictus del hemisferio derecho también ha sido observado en humanos.[3]

Epilepsia y Arritmias

Los estudios en modelos animales muestran el potencial arritmogénico de manera central a través del registro de la activación de células hipotalámicas y, a nivel periférico mediante el registro, por separado, de la activación de las dos ramas del sistema nervioso autónomo.

La activación de los núcleos anterior y posterior del hipotálamo, con descargas irregulares, producen episodios de bradiarritmia sinusal y nodal, extrasístoles supraventriculares, arresto sinusal y extrasístoles ventriculares bigeminales.

La activación ocurrida en los nervios cardiacos autonómicos está sincronizada con las espigas ictales e interictales pero no entre las diferentes ramas de los nervios cardíacos simpáticos y los nervios vagos. Este disbalance en la actividad del sistema nervioso autónomo produce heterogeneidad en la despolarización y repolarización cardíacas, conduciendo a la activación de focos ventriculares ectópicos.[3]

Haciendo un registro simultáneo de electroencefalografía y electrocardiografía, Blumhardt y cols. encontraron que el 90% de 26 pacientes tuvieron alteraciones abruptas del ritmo. Se presentaron taquicardia sinusal con aceleración y desaceleración súbitas, alteraciones de la onda P y disociación del nodo auriculoventricular con latidos de escape de la unión. Aunque la mayoría de las arritmias pueden ser explicadas por la actividad incrementada de los nervios simpáticos cardiacos, el sistema parasimpático también está comprometido en la arritmogénesis por convulsiones induciendo a bradicardia severa.

CONCLUSIONES

La función cardiaca está regulada por el sistema nervioso central mediante el hipotálamo, y por el sistema nervioso periférico mediante la inervación cardíaca de los dos contingentes del sistema nervioso autónomo.

Los cambios electrocardiográficos, en el ritmo y la morfología, son transitorios en la mayoría de casos, y no dependen de la entidad neurológica sino de la estructura afectada. En algunos casos estos cambios pueden ser fatales.

Los cuatro mecanismos propuestos para la producción de la enfermedad cardiaca neurogénica, convergen en una vía final común que es la liberación local de catecolaminas que resultan ser tóxicas para el miocardio.

La ínsula a nivel central, y la disposición de las dos ramas del sistema nervioso autónomo, a nivel periférico, favorecen la arritmogénesis.

REFERENCIAS

1. Samuels M. Heart and Lung in The Borderland of Internal Medicine and Neurology. American Academy of Neurology Annual Education Program 1999; 2FC.002.
2. Talman W, Kelkar P; Neural Control of the Heart: Central and Peripheral; in Neurocardiology, Ed. Brillman J; Neurologic Clinics 1993; 11(2): 239 256.
3. Natelson B, Chang Q. Sudden Death: A Neurocardiologic phenomenon; in Neurocardiology, Ed. Brillman J; Neurologic Clinics 1993; 11(2): 293 308.
4. Valeriano J, Elson J. Electrocardiographic changes in central nervous system disease; in Neurocardiology, Ed. Brillman J; Neurologic Clinics 1993; 11(2): 257 272.

5. Samuels M. Neurally Induced Cardiac Damage: Definition of the Problem; in Neurocardiology, Ed. Brillman J; Neurologic Clinics 1993; 11(2): 273 292.

6. Groh W, Zipes D. Neurologic Disorders and Cardiovascular Disease; in Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Ed. Braunwald. 6th ed., Saunders, 2001. Pp. 2274 2276.

7. Koepp M, Kern A, Schmidt D. Electrocardiographic Cahnges in Patients With Brain Tumors. Arch Neurol 1995; 52: 152 155.

Indice General

Acetilcolina, 19
Acetilcolinatransferasa, 19
Acido Linoleico, 130
Acido Lipoico, 131
Alfa-1 antiquimiotripsina, 18
Alfa-2 macroglobulina, 18
Alfa-sinucleína, 29
Antígeno paraneoplásico, 51
Amiloide
  cascada de, 23
  proteina de, 17, 19
Aminoguanidina, 131
ApoE, 17, 22, 23
Apoptosis, 32, 48
Arritmia cardíaca, 167
  asociado a ictus, 168
  asociado a epilepsia, 169
Autoanticuerpos, 47, 57
  desórdenes neurológicos, en, 49
  generación de, 51
  rol patogénico de, 54

Barrera hematoencefálica, 5, 54-55, 57
Biología Molecular del VIH, 77, 79
Bomba
  Ca-Mg- ATPasa, 32
  Na-Ca, ATPasa, 97
  Na-K-ATPasa, 120
Botulínica, toxina, 143

Calcio, canales de, 99
Calmodulina, 98
Campilobacter jejuni, 55
Caquexia neuropática, 129
Catecolaminas, 166
CD1, moléculas, 4
CD4
  tipo 1, 7, 66
  tipo 2, 7, 66, 71
CD8, 8, 10, 66, 71
CIDP, 125
Citoquinas, 57
Coeruleus, locus, 23, 114, 153
Clostridium jejuni, 55
Complemento, 55, 65, 122
Cromosoma, 10, 21, 29, 38-39, 42, 142

Desmielinización, 55
  fisiopatología, 10
Dopamina, 29, 31, 34, 141, 148, 153
  receptores, 27-28
Depresión
  dopamina en, 153
  GABA en, 154
  hipótesis aminérgica en, 148
  historia, 148
  neurobiología, 147
  norepinefrina en, 152
  propragada, fenómeno de, 114
  serotonina en, 154
Diabetes mellitus
  neuropatía, 119
  clasificación, 120-121
Dieta cetogénica, 159
  complicaciones, 162
  indicaciones, 160
  mecanismos de acción, 159
  protocolo, 161
Down, Síndrome de, 21

Edema Cerebral
  citotóxico, 99, 103
  vasogénico, 99, 103
Enfermedad
  Alzheimer, de, 17, 31
    genética en, 21, 22
    histopatología, 17
    neurotransmisores en, 19
    síndrome de Down, y, 21
  Cardíaca Neurogénica, 165
    cambios en EKG, 168
    epilepsia en, 169
    mecanismos de producción, 166
    rol del SNC en, 169
  Creutzfeldt-Jacob, de, 85, 87
    adquirido, 85

esporádico, 85, 90
hereditario, 85, 90
neuropatología, 86
nueva variante, 86
Huntington, de, 31
Parkinson, de, 19, 27
depleción de glutation en, 34
envejecimiento y, 31
estrés y, 31
oxidativo en, 34
genética, 29
infección y, 29
patogenia en, 28, 31
toxinas y, 29
traumatismo y, 29, 31
Epilepsia
arritmia y, 165
dieta cetogénica, y, 159
complicaciones, 162
eficacia, 160
indicaciones, 160
mecanismos de acción, 159
tolerabilidad, 161
Esclerosis
diseminada, 3
lateral amiotrófica, 37
excitotoxicidad en, 39
genética en, 38
mecanismos muerte celular, 40
estrés oxidativo en, 41
múltiple, 3, 50
ataque autoinmune en, 4
genética, 9
placa, en, 3
Esteroides, 166

Factor
D, 70
neurotrófico, 123
Flujo sanguíneo cerebral, 96, 105
FNT-alfa, 5, 7, 9, 106, 109
Fractalquina, 81

GABA, 21, 28, 154, 160
Gabapentin, 40
Gelatinasa
A, 6-7
B, 6-7
Glatiramer, acetato de, 3
Glutamato, 21
Gp41, 82
Gp120, 79, 81

Hematoencefálica, Barrera, 5, 10, 55
Hipotálamo pituitaria, eje, 150
Hipoxia, fases, 97
Histocompatibilidad, complejo mayor de,
clase I, 4
clase II, 4-5, 23, 48-49, 55, 72

ICAM-1, 5, 107, 109-110
ICAM-2, 107
Inmunidad
celular, 47, 65
humoral, 47, 64
Inmunoglobulina
A, 64, 71
D, 64
E, 32, 64
G, 64, 71
M, 32, 64, 71
Integrina, 106, 109
Interferón
beta, 3, 7
gamma, 4, 69
Interleucina, 8, 10, 18, 69, 72, 106, 109
Isquemia, 95, 105
acidosis e, 97
fases, 97-99
fisiopatología en, 95
flujo cerebral en, 96
glicemia y, 96
migración leucocitaria en, 111
moléculas de adhesión, en, 107
Antígenos y receptores de, 109
leucocitos PMN y, 110
sustancia blanca, en, 102
sustancia gris, en, 100

Kainato, 99
Kuru, 86

L-DOPA, 27, 32
Lewi, cuerpos de, 29, 33-34

Linfocito
B, 4, 11, 47, 51, 55, 65
T, 4, 5, 47, 51, 55, 65
Linfotoxina, 9

MAO-B, 29, 32-33
inhibidores de, 153
Meynert, Núcleo basal de, 23
Mielina,
histología en destrucción de, 3-4
moléculas y daño de, 8-9
proteína básica de, 4, 13
Migraña, 113
aura, 113, 114
inflamación estéril, en, 115
pródromos, 113
vasodilatación y, 115
Mimetismo molecular, 13, 51, 55
MMP, 6
inhibidores, 6
Moléculas
adhesión intracelular, de, 6
adhesión vascular, de, 5, 107
Mononeuropatía
craneal, 128
extremidades, en, 128
troncal, 128
MPTP, 28, 29, 32, 33

Neurocisticercosis, 61
fases, 67-72
relación huésped-parásito, 57
Neurofibrilar, ovillo, 18
Neuropatía Diabética, 119
autonómica, 126
clasificación, 119
diagnóstico, 129
fisiopatología, 119
manejo, 130
patrones en, 123-129
proximal, 129
Nítrico, óxido, 9, 32, 42, 131
Norepinefrina, 21, 148, 152
Núcleo
caudado, 28, 141
dorsal del Rafe, 114
subtalámico, 28

Oncósfera, 67
Oxido nítrico, 9, 18, 19, 32, 42, 121

Paramiosina, 69
Parkinson, enfermedad de, 19, 29
Peroxidación lipídica, 121
Peróxido de hidrógeno, 32
Pimozide, 143
Placas
AMY, 17
neurítica, 17
quemadas, 18
Polisacráridos sulfatados, 69
Polineuropatía
distal simétrica, 123
fibras de gran diámetro, de, 125
fibras de pequeño diámetro, de, 124
Posthipoxia, fase, 97
Presenilina-1, 21
Presenilina-2, 22
Priones, 36, 87, 88, 89
Proteína
amiloidea, 17
básica de mielina, 4, 13
golpe de calor, de, 4
precursora de amiloide, 21
priónica, 87-88
proteolipídica, 5
tau, 19
transportadora de glutamato, 39

Radicales
hidróxilo, 32, 42
libres, 32, 38, 99, 109
Recambio plasmático, 54
Receptor
AMPA, 40, 99-100
cisqualato, de, 99
dopamina, de, 27-29, 34, 140, 148
glutamato, de, 21, 39, 114
Fas, 11
Fc, 11, 58, 64
kainato, 99
muscarínico, 20, 141
nicotínico, 20
noradrenalina, de, 148
NMDA, 33, 39, 99, 101, 114, 141
quimoquinas, de, 79

alfa, 80
beta, 81
serotoninérgico, 115, 148, 157
Respuesta autoinmune, 55
cisticercosis en, 70-71
Riluzole, 40

Scrapie, 86, 88
Selectina L, 107
Selegilina, 33
Serotonina, 21, 154
SIDA, 77
Síndrome
Gilles de la Tourette, de, 139-140
epidemiología, 140
genética, 142
neurobiología, 140
pronóstico, 142
tratamiento, 143, 144
Guillain-Barré, de, 50, 55
Hombre rígido, de, 50
Lamber-Eaton, de, 50
Sistema inmune
bases fisiológicas, 64
Somatostatina, 21
Superóxido Dismutasa, 33, 38, 41, 70
Sustancia negra, 28

Tau, proteína, 19
Teniaestatina, 69
Tenia solium,
ciclo de vida, 62
Th1, 10, 49, 63, 67, 71
Th2, 10, 49, 67, 71
Trigémino vascular, sistema, 115

Umbral de flujo, 95

Vacas Locas, epidemia de, 85
VCAM-1, 5-6, 110
VCAM-2, 107, 110
VLA-4, 5-6, 107
VIH, 29, 77

ACTUALIDADES EN

NEUROCIENCIAS

La última década ha sido testigo del desarrollo de un marcado interés por la neurobiología. Es probable, que el conocimiento de las neurociencias sea en este siglo lo que el estudio de los genes ha sido en el siglo XX y lo que el conocimiento de la célula fue en el siglo XIX.

En esta primera edición de Actualidades en Neurociencias, se recopilan los temas presentados durante la "Semana del Médico Residente" del Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes" versión 2001, del cual participaron Medicos Residentes de diversas Instituciones del país donde son formados, año a año, en la especialidad de Neurología.

De esta manera, los editores y colaboradores, deseamos contribuir al conocimiento actualizado de los diferentes tópicos que forman parte de las Neurociencias.

Instituto de Ciencias Neurológicas
"Oscar Trelles Montes"