



IECN

INSTITUTO ESPECIALIZADO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS

Tópicos Selectos en Neurociencias 2007



XIII SEMANA DEL RESIDENTE 2007

Tópicos Selectos en Neurociencias 2007

XIII Semana del Médico Residente INCN

EDITORES:

CUADROS RAMÍREZ, LUIS

LAZO VELÁSQUEZ, JUAN CARLOS

NÚÑEZ CORONADO, YESENIA

Edición, 2007

Título original

TÓPICOS SELECTOS EN NEUROCIENCIAS 2007

Edición, 2007

Impreso en el Perú

Queda hecho el depósito que dispone la ley.

Todos los derechos reservados.

Este libro o cualquiera de sus partes
no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas
recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o
por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos,
magnéticos, grabaciones o cualquier otro,
sin el permiso expreso por escrito de los editores y
de **GRAMAL S.R.L.**

Edición e Impresión

GRAMAL S.R.L.

Av. Cailloma 275 - Lima

432-1699

Esta edición se terminó imprimir
en el mes de diciembre de 2007

PRESENTACIÓN

Presentar un nuevo libro, es siempre un honor y un placer, el cual se convierte en satisfacción espiritual, cuando contiene en sus paginas fructíferas cosechas de su sacrificio intelectual, de un conjunto de jóvenes galenos ávidos hurgadores de las ciencias neurológicas.

La misión y visión de nuestro instituto, se basa fundamentalmente en este pilar, seguido de la docencia y lo asistencial.

Es por eso, que la formación de nuestros médicos residentes, es científica, humanista y solidaria, que demuestran en los variados temas que han investigado y revisado.

Todo esto, evidencia el alto grado de preparación y esfuerzo intelectual que con desvelo han alcanzado, bajo la celosa y atenta guía de sus tutores, en pleno siglo 21, con grandes avances de las ciencias neurológicas.

Por todo lo contenido en este libro, cuyo titulo es "tópicos selectos en neurociencias 2007", desde la perspectiva de la dirección general, constituye para nuestra institución una gran satisfacción moral y espiritual, presentar esta autentica expresión de las "actualidades en neurociencias", expuestas con decencia, respeto y con estricto orden en los temas tratados, por esta generación de excelentes neurólogos, que sabrán volcar, su sabiduría y formación en bien de los pacientes y llevar siempre en sus pensamientos el alma mater del antes hospicio de incurables el hoy "Instituto Nacional De Ciencias Neurológicas".

Dr. LUCIO PORTILLA SOTO

Director General

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS

PRÓLOGO

Como todos los años los residentes de neurología y neurocirugía de diversas Universidades de la capital y departamentos nos ofrecen una publicación de los trabajos presentados durante la Semana del Médico Residente realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, cada año.

A su solicitud, con amble deferencia, les acompaño con este prólogo en la publicación de esta revista.

Me siento muy orgullosa por el esfuerzo dedicado a la presentación de la misma.

Este año el programa de presentaciones es amplio, abarcando tópicos que incluyen biología molecular, genética, enfermedades neurodegenerativas, infecciosas, epilepsia, sueño y aprendizaje, hasta implantes en tronco cerebral. Alternadas con conferencias magistrales de profesionales especialistas en el área que los residentes tuvieron contacto en algún momento de su actividad profesional.

Estamos contentos y sobre todo con mucha esperanza en que nuestros residentes se inclinen cada vez más a la investigación, puesto que es la misión de nuestro Instituto.

Desde ya les deseamos los mejores augurios a los residentes que compartieron con nosotros estos tres años, llenos de trabajo y esfuerzo. Vislumbrándose un futuro prometedor y de líderes en sus respectivas áreas, tanto en el ámbito nacional y por que no decirlo también, internacional. Que redundará en el beneficio de la salud de nuestro país.

Dra. Rosa María Velasco Valderas

Unidad de Capacitación

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS

AUTORES

- **José Calderón Sanginez**
Médico Residente Neurología - INCN
- **Dr. Luis Cuadros Ramirez**
Médico Residente Neurología - INCN.
- **Marcela Chahua Huarachi**
Médico Residente Psiquiatría - INSM
Honorio Delgado - Hideyo Noguchi
- **Dr. Javier Nicolás Espinoza Bentura**
Médico Residente Neurocirugía
Hospital Regional Honorio Delgado - AREQUIPA
- **Dr. Erik Guevara Silva**
Médico Residente Neurología - INCN
- **Dr. Juan Carlos Lazo Velásquez**
Médico Residente Neurología - INCN
- **Dra. Yesenia Núñez Coronado**
Médico Residente Neurología - INCN
- **Dr. José Andrés Pérez Narrea**
Médico Residente Neurología - INCN
Hospital PNP Luis N. Saenz
Dr. Willy R. Zapata Luyo
Médico Residente Neurología - INCN
- **Dr. Crisógono Juan Rubio Valenzuela**
Médico Residente Neurocirugía
Hospital PNP Luis N. Saenz
- **Dr. Luis Jaime Saavedra Ramirez**
Médico Residente Neurocirugía - INCN
- **Dr. Aldo Vences Balta**
Médico Residente Neurología - INCN
- **Dra. Paola Villalobos Tapia**
Médico Residente Neurología - INCN
Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo
EsSALUD - Arequipa

CONTENIDO

Epilepsia y Gravidez <i>Dr. Willy R. Zapata Luyo</i>	11
Pronóstico Evolutivo de los Meningiomas <i>Dr. Crisógono Juan Rubio Valenzuela</i>	17
Implante Auditivo de Tronco Cerebral <i>Dr. Javier Nicolás Espinoza Bentura</i>	19
Neurobiología del Síndrome de Catatonía, Nuevas Perspectivas <i>Marcela Chahua Huarachi</i>	27
Implantes en Neurocirugía de Columna Vertebral <i>Dr. Luis Jaime Saavedra Ramirez</i>	31
La Neuroendoscopia, una vieja Herramienta de Actualidad <i>José Calderón Sanginez</i>	35
Regeneración Axonal en el SNC <i>Dr. Juan Carlos Lazo Velásquez</i>	41
Dardarina y sus Implicancias en la Enfermedad de Parkinson <i>Dr. Erik Guevara Silva</i>	47
Patogénesis de las Enfermedades Priónicas <i>Dr. Yesenia Núñez Coronado</i>	53
Relaciones Celulares y Moleculares entre Sueño y Aprendizaje <i>Dra. Paola Villalobos Tapia</i>	61
Espacio, Número y la Razón Áurea <i>Dr. José Andrés Pérez Narrea</i>	71
Rol de la Acuaporina 4 en la Neuromielitis Óptica <i>Dr. Aldo Vences Balta</i>	77
Proteómica y Neurología <i>Dr. Luis Cuadros Ramirez</i>	87

AGRADECIMIENTO

Al Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas en la persona del Dr. Lucio Portilla Soto y a la Dra. Rosa Velasco Valderas por su invaluable apoyo en la realización de la XIII Semana del Médico Residente. A las Empresas Farmacéuticas y de Diagnóstico por Neuroimágenes por haber depositado su confianza en nosotros para la edición de este libro.

Epilepsia y GRAVIDEZ

Dr. Willy R. Zapata Luyo

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

La epilepsia es un desorden neurológico común caracterizado por una tendencia a desarrollar crisis recurrentes, la cual tiene una prevalencia de 5.25/1000. Una tercera parte de la población con epilepsia son mujeres en edad reproductiva y se ha sugerido que cerca de un 7% de mujeres epilépticas llegan a embarazarse durante su vida y que aproximadamente 0.5% de todos los embarazos están complicados con epilepsia (1).

La gravidez puede incrementar la frecuencia de crisis

Durante el embarazo 1/3 a 1/4 de las mujeres que padecen de epilepsia experimentan un incremento de la frecuencia de sus crisis; en algunos embarazos pueden disminuir en 5 – 25% y no hay cambios significativos en la frecuencia de crisis en 60 – 83%. El incremento en la frecuencia de las crisis ha sido mayor en embarazos con productos masculinos (64%) en comparación con embarazos con productos femeninos (30%) (4). Mientras muchos estudios muestran que los incrementos tienden a ocurrir hacia el final de la gravidez, reportes recientes encuentran que un número substancial de mujeres (31%) experimentan este incremento en el primer trimestre. Adicionalmente, de 215 embarazos estudiados prospectivamente, 1 de 8 mujeres (12.5%) tuvo que ser hospitalizada por complicaciones debidas a incremento de crisis durante la gestación (6).

Conceptos básicos fisiológicos

Se postula que las posibles causas de incremento de la frecuencia de las crisis puedan ser debidas a:

- 1- Efectos hormonales: aumento de estrógenos séricos; aumento de la gonadotropina coriónica (en estudios animales, no suficientemente estudiado en la mujer).
- 2- Metabólicas: incremento del volumen del agua y retención de sodio, aumento de peso, alcalosis metabólica compensada, hipomagnesemia.
- 3- Psicológicas: incremento del estrés y la ansiedad, toma irregular de drogas antiepilépticas (DAE) o suspensión de las mismas por creencias sobre teratogenicidad de las DAE.
- 4- Farmacológicas: disminución durante el embarazo de los niveles séricos de las DAE, que probablemente sean debidas a mala absorción intestinal, disminución de la unión a las proteínas de las mismas, disminución de la albúmina disponible y aumento del aclaramiento renal de estos fármacos.
- 5- Fisiológicas: privación de sueño producida por la náusea y emesis, lumbago, neuropatías por atrapamiento, presión y movimientos del feto y nicturia que llevan a la toma inadecuada de la medicación. La presencia de estos factores explica que 40 – 90 % de las mujeres grávidas con epilepsia experimenten incremento de la frecuencia de las crisis durante el embarazo (4) (ver tabla 1).

Efectos del embarazo sobre la epilepsia

Diversos mecanismos han sido postulados para explicar los cambios en la frecuencia de las crisis durante el embarazo. Se ha encontrado que los estrógenos incrementan las crisis en modelos ani-



TABLA 1

FACTORES ASOCIADOS A INCREMENTO DE CRISIS EPILÉPTICAS DURANTE EL EMBARAZO

- **Hormonal:** cambios en los niveles de estrógenos y progesterona.
- **Metabólico:** incremento de agua y retención de sodio.
- **Psicológico:** estrés, ansiedad relacionada al embarazo u otras causas.
- **Farmacocinético:** disminución en los niveles séricos de las DAE debido a incumplimiento, efecto de dilución o depuración alterada de la droga.
- **Fisiológico:** privación de sueño, esfuerzo físico.

males y en seres humanos. La progesterona por otra parte, disminuye las descargas epileptiformes espontáneas e inducidas. Se ha mostrado recientemente que la gravidez está asociada con una significativa baja regulación de la unión de receptores NMDA y no – NMDA en ratas, un hallazgo que sugiere que el embarazo promueve alguna protección contra las crisis inducidas por una activación de receptores NMDA en el cerebro. Otros diversos factores importantes, tales como el incumplimiento y disminución en los niveles séricos de las formas libres de las DAE, lo influyen. Mientras se discute las causas de la agravación de las crisis, se deben tomar ciertos cuidados para excluir crisis psicogénicas, las cuales pueden aparecer por primera vez o persistir durante la gestación.

La concentración plasmática de las DAE tienden a disminuir durante el embarazo como resultado de un incremento del 50% en el volumen plasmático, disminución en la unión a proteínas, absorción disminuida, depuración incrementada y tendencia a disminuir el cumplimiento en la toma de la medicación por parte del paciente.

El estado epiléptico (EE) es raro (menos del 1%) durante la gestación. Muchos de los EE ocurren durante el tercer trimestre. La epilepsia sintomática asociada con anomalías estructurales del cerebro es

más probable que desarrolle EE durante la gestación. El pronóstico integral para el EE es pobre (5).

Efecto de la epilepsia sobre el embarazo

Se ha reportado que las mujeres con epilepsia tienen tasas de fertilidad más bajas. Las tasas de matrimonios son más bajas entre las mujeres con epilepsia. Sin embargo, aún dentro del matrimonio, la fertilidad puede ser más baja para mujeres con epilepsia. El embarazo es más probable que ocurra en mujeres con pocas o ausencia de crisis. Es posible que la epilepsia o las DAE puedan reducir la fertilidad. Un estudio reciente ha mostrado que los barbitúricos inhiben la síntesis de progesterona en células de Leydig cultivadas. Las DAE, particularmente el valproato de sodio (AVP) puede inducir el síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) caracterizado por obesidad, irregularidad menstrual y ciclos anovulatorios; el cual está asociado a niveles elevados de andrógenos, u hormona luteinizante. Isorjavi y colaboradores ha sugerido que cerca del 64% de mujeres tratadas con AVP podría tener OPQ o SOPQ. Estos efectos fueron más comunes entre las mujeres que comenzaron la terapia con AVP antes de los 20 años (5).

Las mujeres con epilepsia pueden experimentar complicaciones menores del embarazo, tales como la hiperemesis, más frecuentemente. Uno de los aspectos importantes a tener en cuenta es el riesgo de aborto, especialmente en relación a crisis activas. Muchos de los estudios recientes han mostrado que el riesgo de aborto entre mujeres con epilepsia no es más que la reportada en la comunidad. La incidencia de pre – eclampsia, eclampsia y desprendimiento prematuro de placenta (DPP) puede ser mayor en mujeres con epilepsia. Aproximadamente una tercera parte de los embarazos entre mujeres con epilepsia finaliza en cesárea aunque muchas de ellas puedan tener un parto vaginal normal (ver tabla 2). Una crisis generalizada a término puede causar asfixia fetal transitoria.

La mortalidad perinatal se incrementa en 1.2 – 2 veces. Las crisis parciales complejas maternas pueden causar bradicardia fetal (5).

TABLA 2

INDICACIONES DE CESÁREA EN LA MUJER GESTANTE CON EPILEPSIA

Cesárea electiva:

- Retardo mental o neurológico sustancial
- Cooperación reducida de la paciente para la labor de parto
- Muy pobre control de las crisis epilépticas
- Crisis epilépticas parciales complejas en forma diaria
- Crisis tónico – clónicas generalizadas en forma semanal
- Inercia uterina
- Falla en la inducción de la labor de parto
- Sedación pesada para para la paciente

Cesárea de emergencia:

- Crisis epilépticas generalizadas durante la labor de parto o cerca del término
- Asfixia fetal
- Otras indicaciones obstétricas

Efectos de la epilepsia y dae sobre el feto

Los efectos de la epilepsia y DAE sobre el niño puede ser clasificado en : (a) cambios antropométricos, (b) anomalías menores, (c) malformaciones mayores, (d) desajustes fisiológicos y (e) efectos tardíos (2, 6, 7).

Efectos antropométricos

Variaciones menores en las manifestaciones antropométricas han sido observadas en infantes de madres con epilepsia. El bajo peso al nacer, el tamaño disminuido y la reducción de la circunferencia craneal ha sido observado en ciertos estudios.

Anomalías menores

Éstas incluyen hipertelorismo, orejas de implantación baja, hipoplasia digital, etc. Otras anomalías que han sido recientemente reportadas incluyen orejas pegadas, laxitud de articulaciones, y miopía. La patogénesis precisa de estas anomalías permanecen aún desconocidas.

Malformaciones mayores

Un meta – análisis de más de 2000 embarazos entre mujeres con epilepsia ha mostrado que 5.1% de los casos tuvo malformaciones mayores. La frecuencia de malformaciones fue mucho más alta (hasta del 10%) en estudios prospectivos más recientes. Las malformaciones más comunmente observadas pueden afectar el sistema cardiovascular, el sistema gastrointestinal, los tejidos conectivos y esqueléticos, y el sistema nervioso central (SNC) (4,6) (tabla 3).

Cambios fisiológicos

El uso materno de DAE pueden interferir con el

TABLA 3

MALFORMACIONES CONGÉNITAS SEGÚN EL SISTEMA CORPORAL AFECTADO

Sistema	Malformación	Nº	%
Cardiovascular:	atresia pulmonar, ventrículo único	66	2.0
Cráneo – facial:	labio leporino, hendidura palatina	59	1.8
Esquelético:	luxación de cadera	29	0.9
Sistema nerviosos central:	defectos del tubo neural	23	0.7
Gastro – intestinal:	atresia esofágica, ónfalocele, hernia (diafragmática, inguinal, umbilical)	10	0.3
Genito – urinario:	agenesia renal, hidronefrosis, hipospadias, testículos no descendidos	11	0.3
Otros		45	1.4
Total		243	7.5



metabolismo de vitamina K y la síntesis de factores de coagulación en el feto, lo cual trae como consecuencia la aparición de hemorragias neonatales. Estas hemorragias ocurren típicamente durante las primeras 24 horas post – parto, en contraste a la hemorragia neonatal clásica que ocurre en el día dos o tres después del parto. Ello puede comprometer la piel, el cerebro o la cavidad pleural y puede ser severo. Las DAE inductoras enzimáticas como el fenobarbital, la primidona, la fenitoína y la carbamacepina han sido implicadas en esto. En la deficiencia de vitamina K, la protrombina o permanece descarboxilada o está sólo parcialmente carboxilada y es conocida como PIVKA II. La cantidad de PIVKA II en la sangre es una medida de deficiencia de vitamina K.

Efectos tardíos

Relativamente poca atención se ha concentrado sobre los aspectos del desarrollo de los infantes de madres con epilepsia. Los resultados de algunos de los estudios publicados varían en sus observaciones. En una evaluación prospectiva de 47 niños expuestos intra – útero a carbamacepina, se observó subnormalidad mental leve cuando fueron examinados entre los 6 meses a 6 años (5).

Cuidados y recomendaciones para el manejo de la mujer con epilepsia y gravidez

Ante todo deberá darse una información detallada de los riesgos de las convulsiones y el tipo de epilepsia, sobre el embarazo y el feto comparadas con el riesgo de usar o continuar usando las DAE durante el mismo y la posibilidad de malformaciones en especial del tubo neural (estando más implicados en esta complicación el AVP y la CBZ); esta información deberá conocerla toda mujer con epilepsia en época fértil antes de que entre en estado de gravidez para iniciar el manejo preventivo que es muy importante en las primeras cuatro semanas de gestación, época en que se forma el tubo neural (4,7).

Una vez que se ha planificado la concepción, la mujer deberá estar tomando su DAE de manera regular, con buena tolerancia, estar controlada de sus crisis con el diagnóstico claro de su epilepsia, etiología y consejería genética (en el caso de epi-

lepsias idiopáticas o asociadas con trastornos congénitos del metabolismo, malformaciones, etc.). En general no hay contraindicación absoluta para el uso de los DAE durante el embarazo.

La DAE deberá continuarse a la misma dosis (a la mínima dosis posible que logre el control de las crisis), en monoterapia en general y con dosis fraccionadas, evitando niveles pico elevados. Antes de la concepción, con el inicio del embarazo, al comienzo de cada trimestre y del último mes se hará un examen de nivel sérico ajustando las dosis cuando sea necesario y con base en las condiciones clínicas, en especial en el último trimestre que es cuando con más frecuencia disminuyen los niveles séricos y en el periodo puerperal en el cual se incrementan los mismos, sin embargo estas medidas deberán ajustarse a cada caso en particular. En general no deberá suprimirse la lactancia, estando atentos a la sedación y a la abstinencia que pudieran causar en el lactante las DAE ingeridos a través de la leche materna en especial fenobarbital y primidona. Se recomienda iniciar el ácido fólico a 1 – 2 mg/día antes de la concepción, cuando ésta se esté planeando y una vez lograda, durante el embarazo, deberá continuarse el ácido fólico a una dosis de 5 mg/día para disminuir riesgos de malformación en el tubo neural.

Se ha recomendado el uso de vitamina K oral durante el último trimestre del embarazo, por las razones ya expuestas (vitamina K1, fitomenadiona, 20 mg / día, las últimas tres o cuatro semanas) pero no disponemos de esta presentación, sino la presentación por vía intramuscular. Por lo tanto se indica aplicar vitamina K, intramuscular durante la última semana del embarazo y durante el parto, 10 mg, intramusculares al día. Si se presenta hemorragia neonatal inducida por DAE el tratamiento de elección será aplicar plasma fresco. En el momento del parto, deberá medirse el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina y aplicar vitamina K IM al bebé.

Hacia la semana 18 del embarazo deberá solicitarse ecografía, en lo posible de nivel II (perfil biofísico) para evaluar malformaciones del tubo neural y ante su sospecha solicitar medición en suero de alfa feto – proteína.

Si persiste la sospecha de lesión malformativa se deberá hacer amniocentesis y medición de alfa feto – proteína y acetil colinesterasa en el líquido amniótico. Con estas medidas es posible detectar en un índice muy alto la posibilidad de malformaciones.

Si se presentan crisis durante el trabajo de parto, éstas deberán ser tratadas con diazepam EV; se recomienda también el lorazepam EV, pero no tenemos esta presentación disponible en nuestro medio. Si es necesario por falta de ingesta durante el trabajo de parto y con crisis repetidas puede administrarse difenilhidantoína EV en bolo a las dosis convencionales y evaluarse la posibilidad de cesárea ante la persistencia de las crisis.

El uso de opiáceos como la meperidina, puede bajar el umbral convulsivo y en especial el de las mioclonías, por lo que deberá tenerse precaución con el uso de estos medicamentos.

Prácticamente todas las DAE pasan a la leche materna, especialmente las ligadas a proteínas por lo que deberá tenerse precaución en la lactancia, en especial cuando el tratamiento está hecho por fenobarbital o primidona, los cuales pueden causar sedación y síndrome de abstinencia en el lactante (2,4,7).

A continuación se presentan las directrices de manejo de la mujer gestante con epilepsia (tabla 4) (3).

TABLA 4

DIRECTRICES DE MANEJO DE LA MUJER GESTANTE CON EPILEPSIA

Antes del embarazo
Fuerte evidencia (clase I):
Optimizar la terapia antes de la concepción
Completar los cambios de la terapia con DAE como mínimo 06 meses antes de la planificación de la concepción, si es posible comenzar con suplemento de ácido fólico (= 0.4 mg/d) durante los años reproductivos y continuar a través del embarazo

Durante el embarazo
Fuerte evidencia:
- No cambiar a una DAE alternativa durante el embarazo por el sólo hecho de reducir el riesgo de teratogenicidad.
- Ofrecer a los pacientes tratados con carbamacepina, divalproato de sodio o ácido valproico
- Prueba prenatal de alfa – fetoproteína sérica (14 – 16 semanas de gestación)
- Ultrasonografía estructural (16 – 20 semanas de gestación)
- Si fuera apropiado amniocentesis (para ver niveles de acetilcolinesterasa y alfa – fetoproteína en líquido amniótico)

Evidencia débil (clase III):
- Monitorizar niveles de DAE no ligados a proteína. Para pacientes estables, medir los niveles antes de la concepción, al inicio de cada trimestre, y en el último mes de embarazo
- Adicionalmente, medir cuando esté clínicamente indicado (por ejemplo, después de una crisis epiléptica repentina o si el cumplimiento de la medicación fuera dudoso)
- Prescribir vitamina K 10 mg/d en el último mes de embarazo para mujeres que toma DAE inductoras enzimáticas

Después del embarazo
Fuerte evidencia (clase I):
- Promover la lactancia
- Monitorizar a los neonatos por signos de sedación o dificultades para amamantarse
Evidencia débil (clase III):
- Monitorizar los niveles de DAE hasta la 8º semana postparto. Si el dosaje de una DAE estuviera incrementada durante embarazo, reducir la dosis hasta niveles pregestacionales para evitar toxicidad

A pesar de los riesgos mencionados y practicando las recomendaciones previamente mencionadas, aproximadamente el 90% de las mujeres embarazadas con epilepsia cursan con un embarazo y un bebé normales.



Conclusiones

Existe una compleja interacción entre epilepsia, embarazo y los efectos de las DAE. La mujer con epilepsia merece una atención médica especializada durante la gravidez y el parto; en la que es imprescindible y necesario un servicio integrado, el cual debe idealmente involucrar profesionales en diversas especialidades médicas y ciencias sociales. Se necesitan más estudios para contestar preguntas relacionadas a la teratogenicidad, anticoncepción hormonal, y los beneficios del folato y vitamina K, a la luz de las nuevas DAE.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- ADAB N. y Otros. "The Longer Term Outcome of Children Born to Mothers with Epilepsy". *J Neurol Neurosurg Psiquiatry* 2004; 75: 1575 – 1583.
- 2- CAMPISTOL J. "Efectos Teratogénos de la Epilepsia y de los Fármacos Antiepilépticos". *Rev Neurol* 2002; 35: 135 – 143.
- 3- LARA J. y HAROLD M. "Optimizing Outcomes in Pregnant Women with Epilepsy". *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2005; 72 (10).
- 4- MORREL M. "Epilepsy in Women". *American Family Physician* 2002; 66 (8).
- 5- SANJEEV T. "Epilepsy and Pregnancy". *Current Science* 2002; 82 (6).
- 6- YERBY M. y Otros. "Risks and management of pregnancy in women with epilepsy". *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2004; 71 (2).
- 7- YERBY M. "Clinical Care of Pregnant Women with Epilepsy: Neural Tube Defects and Folic Acid Supplementation" *Epilepsia* 2003; 44: 33 – 40.

PRONÓSTICO EVOLUTIVO DE LOS MENINGIOMAS

Dr. Crisógono Juan Rubio Valenzuela

Hospital PNP Luis N. Saenz

INTRODUCCIÓN.

Los meningiomas son tumores benignos frecuentes del encéfalo, que en algunos casos tienen comportamiento maligno. Se han propuestos muchos métodos para poder predecir su comportamiento sin embargo hasta el momento ninguno de ellos ha podido realmente hacerlo, motivo por el cual en la actualidad se esta estudiando su tumorigénesis y genética.

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.

Los meningiomas son tumores benignos del encéfalo que se caracterizan por tener células fibromatosis transicionales. Ocupan el segundo lugar de todos los tumores intracraneales con una frecuencia del 15 al 20%, presentándose en 2 a 3 personas por 100 000 habitantes, es más frecuente en mujeres que en varones con una prevalencia de 1.2 – 2.8 a 1.

MÉTODOS PARA PREDECIR EL COMPORTAMIENTO DE LOS MENINGIOMAS

La Organización Mundial de la Salud ha propuesto los siguientes parámetros:

1. Cantidad de células mitóticas.
2. Captación de los marcadores biológicos Ki67 y el MIB 1.
3. Características histopatológicas.

	GRADO I	GRADO II (ATÍPICO)	GRADO III (ANAPLÁSICO)
TIPO	Meningotelial Fibromatoso Transicional Psamomatoso Secretor	Coroideo	Rabdoide Papilar

Otras formas de poder predecir su pronóstico son

1. Grado de resección tumoral (Clasificación de Simpson)

GRADO	GRADO DE RESECCIÓN
I	Remoción macroscópica total, con escisión de la dura adherida
II	Remoción macroscópica total, con coagulación de la dura adherida
III	Remoción macroscópica total, sin escisión ni coagulación de dura.
IV	Remoción parcial del tumor
V	Descompresión o biopsia

2. Localización del meningioma.

LOCALIZACIÓN	PORCENTAJE
Parasagital	20.8%
Convexidad	15.2%
Tubérculo selar	12.8%
Ala esfenoidal	11.9%
Cintilla olfatoria	9.8%
Ventrículo lateral	4.2%
Tentorio	3.6%
Fosa media	3%
Orbita	1.2%
Espinal	0.3%
Valle Silvano	0.3%
Múltiple	0.9%



3. Su invasión al hueso.
4. Si es multifocal.

Sin embargo todos estos parámetros son imprecisos y no nos da información de cómo se va a comportar.

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS MÁS FRECUENTES DE LOS MENINGIOMAS

La alteración cromosómica más frecuente en los meningiomas es la alteración del cromosoma 22 la cual esta asociada a la iniciación del comportamiento maligno, cuando se une a alteraciones del cromosoma 1 hablamos de progresión y cuando se encuentran alteraciones de los cromosomas 14 o 17 hablamos que el meningioma es maligno.

ALTERACIÓN DEL CROMOSOMA 22

Es la alteración cromosómica más frecuente, se presenta en casi todos los meningiomas malignos (60 a 100% de los meningiomas tipo III), más no se presenta en todos los benignos (40 a 80%). Las alteraciones más frecuentes son la monosomía y el brazo largo. Estas alteraciones provocan inactivación del gen supresor tumoral NF2, BAM22 y MN1.

La inactivación del gen supresor tumoral NF2 provoca la Neurofibromatosis tipo 2, sin embargo esta inactivación en el caso de los meningiomas es local.

ALTERACIÓN DEL CROMOSOMA 1

Está asociado a los meningiomas meningoteliales, sin embargo con presencia de alteraciones del cromosoma 22 indica una conducta maligna.

OTRAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

Alteraciones del cromosoma 14 y 17 se encuentran en meningiomas de alto grado de malignidad, característica que nos ayuda como factor pronóstico. Estas alteraciones cromosómicas alteran otros genes supresores tumorales como el p53, PS6K y el Prb1 alterando el ciclo celular en sus fases G1/S.

Una de las mejores formas de ver si un paciente se encuentra libre de enfermedad es determinando el

grado histológico, presencia o ausencia del cromosoma 14 y la edad en el momento de diagnóstico.

El 30% de los meningiomas presentan receptores estrogénicos y las 2/3 partes de ellos tienen receptores de progesterona motivo por el cual son más frecuentes en mujeres y en embarazadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Espinosa A., Tabernero M, Maillo A, Sayagues J, Ciudad J. et al. The Cytogenetic Relationship between Primary and Recurrent Meningiomas Points to the Need for New Treatment Strategies in Cases at High Risk of Relapse. Clin. Cancer Res., February 1, 2006; 12(3): 772 - 780.
2. Lomas J., Bello M.J., Arjona D., Gonzalez-Gomez P., Alonso M.E., de Campos J.M., Vaquero J., Ruiz-Barnes P., Sarasa J.L., Casartelli C., and Rey J.A. Analysis of p73 gene in meningiomas with deletion at 1p. Cancer Genetics Cytogenet. 2001; 129: 88-91.
3. Medrano V, Moltó J, Sánchez R, Castaño J y Beltrán I. Meningiomas familiares esporádicos. Rev Neurol 2000;31:433-435.
4. Pfisterer W, Hank N, Preul M, Hendricks W, Pueschel J, Coons S and Scheck A. Diagnostic and prognostic significance of genetic regional heterogeneity in meningiomas. Neuro Oncol 2004; 6(4):290-299.
5. Sayagues J.M., Tabernero M.D., Maillo A., Diaz P., Rasillo A., Bortoluci A., Gomez-Moreta J., Santos-Briz A., Morales F., and Orfao A. Incidence of numerical chromosome aberrations in meningioma tumors as revealed by fluorescence in situ hybridization using 10 chromosome-specific probes. Cytometry 2002; 50:153 -159.
6. Simon M, Bostrom, Jan P., Hartmann C. Molecular Genetics of Meningiomas: From Basic Research to Potential Clinical Applications. Neurosurgery 2007; 60(5):787-798.

Implante Auditivo de Tronco Cerebral

Dr. Javier Nicolás Espinoza Bentura

Hospital Regional Honorio Delgado
AREQUIPA

INTRODUCCIÓN

El implante de tronco cerebral es una prótesis muy semejante a las prótesis de implantes cocleares, implantado quirúrgicamente cuya función es hacer un bypass al nervio auditivo lesionado y que va a estimular eléctricamente el núcleo del nervio coclear en el tronco encefálico. La historia de los implantes de tronco cerebral se mezclan mucho con la de la cirugía del neurinoma del acústico. El primer caso se realizó en el año 1979, previamente se realizaron estudios anatómicos, por Leonid Terr en la "country morgue" de Los Ángeles.

La Neurofibromatosis tipo 2 (NF-2) fue inicialmente descrita por Wishart en 1822 y es genéticamente diferente de la neurofibromatosis tipo 1 (NF-1). La NF-1 está asociada con fibromas del sistema nervioso periférico mientras que la NF-2 se caracteriza por la presencia de tumores del sistema nervioso central. La NF-2 es un desorden genético, autosómico dominante con un 50% de riesgo de transmisión y tiene una incidencia de 1 en 40.000 individuos. En sus dos formas clínicas: Gardner o Wishart, esta enfermedad está caracterizada por la presencia de numerosos tumores del sistema nervioso central (de cráneo y espinales) ¹⁻³.

Los pacientes con NF-2, en general sufren de una pérdida total de la audición debido al crecimiento o la extracción quirúrgica de los neurinomas acústicos bilaterales. Actualmente es posible restaurar una audición útil a estos pacientes mediante la utilización de un Implante Auditivo de Tronco Cerebral (IATC), que directamente estimula los núcleos cocleares. Por definición el IATC es un dispositivo

que puede proveer sensaciones auditivas a pacientes con sordera por schwannomas vestibulares bilaterales.

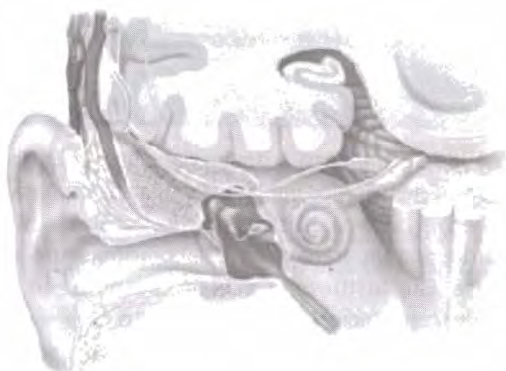


Fig 1: Implante auditivo de tronco cerebral

El primer IATC fue desarrollado en el House Ear Institute y fue realizado en 1979 por los Dres William House y William Hitselberger. En ese momento el dispositivo utilizado fue una prótesis monocanal con un electrodo bolita y un sistema de transmisión percutáneo basado en el sistema 3M-House de implantes cocleares. El paciente tenía sordera bilateral, secundaria a la extracción de tumores bilaterales del nervio auditivo debido a NF-2. Esta tentativa fue temporalmente exitosa pero el electrodo fue inestable y las sensaciones auditivas del paciente comenzaron a disminuir hasta desaparecer.

Luego de esta primer experiencia, en 1986, los investigadores del Instituto House desarrollaron un dispositivo más adecuado para ser colocado en el

receso lateral, que consistía en dos electrodos de platino montados en una pieza de dacrón rectangular, diseñada para promover la integración fibrosa. Veinticinco pacientes fueron implantados con este sistema de 2 electrodos y luego con otro similar de 3 electrodos (Brackmann et al., 1993). Estas partes internas se conectaban al procesador 3M-House.

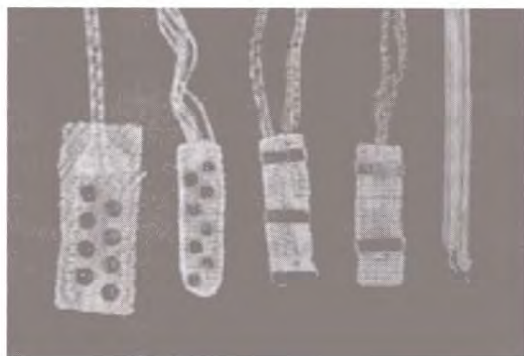


Fig 2: Desarrollo del implante de tronco encefálico

En 1989 se comenzó a desarrollar una nueva generación de IATC, los implantes multicanales, basados en el sistema Nucleus 22 de Cochlear, esto ocurrió por un trabajo en colaboración entre el House Ear Institute, Cochlear Corporation y Huntington Medical Research Institute ⁴.

En 1992 fue implantado el primer paciente con este dispositivo. Esta prótesis multicana I ha sido desarrollada, basándose en el implante coclear Nucleus 22. La placa de ocho electrodos se coloca sobre la superficie de los núcleos cocleares, en el receso lateral del cuarto ventrículo en el momento de la extracción translaberíntica del tumor. La estimulación se realiza a través de un sistema transcutáneo, pudiendo utilizarse una variedad de estrategias de comunicación y modos de estimulación, dependiendo de las respuestas individuales frente a la estimulación eléctrica. En un número importante de casos, ha sido posible utilizar múltiples electrodos en los mapas de calibración, sin efectos colaterales importantes. En general, la utilización de electrodos múltiples ha resultado en mejores percepciones auditivas en pacientes implantados con un IATC multicanal. La estimulación de los núcleos cocleares ha producido sensación auditiva en aproximada-

mente el 82.2% de los casos, según un reciente estudio multicéntrico en los Estados Unidos y los resultados observados fueron variables. La FDA de los Estados Unidos aprobó el ITC para su uso clínico en octubre del año 2000 ⁵.

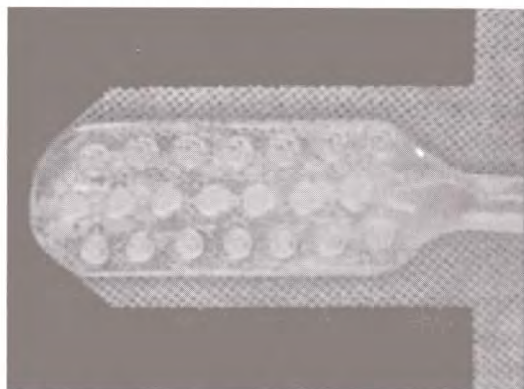


Fig 3: Implante multi canal Nucleus 22

DESCRIPCIÓN DEL IATC DE 8 ELECTRODOS

Este implante utiliza el mismo receptor/estimulador del implante coclear Nucleus 22. Un nuevo grupo de electrodos compuesto por 8 electrodos de platino-iridium fue diseñado para su colocación en el receso lateral del cuarto ventrículo.

Estos electrodos tienen 1mm de diámetro y están colocados en dos filas paralelas, sobre un rectángulo de silastic de 3mm de ancho, 8mm de largo y 1mm de grosor. Un electrodo adicional, colocado en mastoides, sirve como electrodo tierra, a los efectos de realizar el modo de estimulación monopolar. Se realizaron dos cambios importantes al receptor/estimulador Nucleus: el circuito integrado del implante coclear se cambió a material no ferroso y el magneto interno designado para mantener la bobina externa en el lugar es removible. Estos cambios se realizaron para hacer el IATC compatible con Resonancia Magnética Nuclear, que es frecuentemente necesaria debido al desarrollo de tumores intracraneales y espinales en pacientes con NF2.

IMPLANTE DE TRONCO CEREBRAL DE 21 ELECTRODOS

Este dispositivo es un híbrido del implante Nucleus 24 cuyo procesador del habla, micrófono, bobina

transmisora externa y cables utiliza. Consta de 21 discos de platino de 0.7 mm de diámetro, colocados en tres filas paralelas en un rectángulo de dacrón.

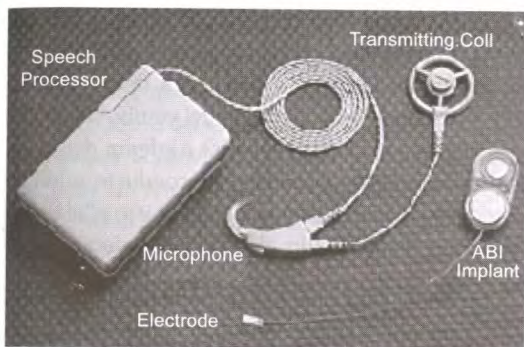


Fig 4: Implante de tronco encefálico

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Debido a la naturaleza de los tumores producidos por la NF2 y la eliminación de audición residual por el abordaje quirúrgico translaberíntico, no se establece criterio audiológico específico. Los criterios de selección actuales son los siguientes:

- 1- Tumores del ángulo pontocerebeloso
- 2- Schwannomas bilaterales – neurofibromatosis tipo II
- 4- Otros tumores en oídos únicos
- 5- Neuropatías
- 6- Aplasia de cóclea
- 7- Osificación total de cóclea (malos resultados de Implante coclear)

Generalmente el uso del dispositivo es limitado en estos casos, según un estudio reciente de 163 pacientes implantados en 15 centros; el 71 % de los pacientes implantados en el primer lado no usaba el ITC comparado con un 36% de los implantados en el segundo lado.

CONTRAINDICACIÓN

Debido al posible daño de los núcleos cocleares como resultado de un tratamiento radioterápico, los pacientes que hayan sido sometidos a gamma knife deberían ser considerados con extremo cuidado. El uso de radioterapia estereotáxica previa fue señalado como una contraindicación pero en la actualidad no es considerada así en todos los casos.

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

Los pacientes son sometidos a una otoneurocirugía. El blanco del electrodo es el complejo nuclear coclear dorsal y ventral. En el hombre, el pedúnculo cerebeloso forma la base del tronco que cubre dicho núcleo auditivo. Este hecho hace que el núcleo no sea visible directamente al cirujano y deba ser localizado a través de ciertas líneas de demarcación⁶.

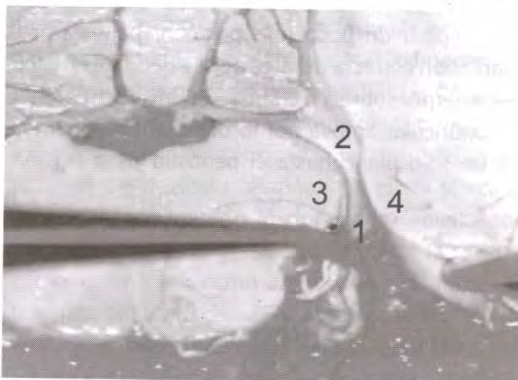


Fig. 5: muestra las mayores estructuras de la unión pontomedular a través de un abordaje Translaberíntico. Receso lateral. (2) Flóculo. (3) Núcleos auditivos. (4) Flóculos cerebelosos.

Justo inferior al foramen de Lushka se encuentra el origen del IX par glossofaríngeo. Superior a este foramen se encuentran la entrada y salida a los orígenes de los nervios vestibulo cocleares y del nervio facial. Esta área puede ser frecuentemente distorsionada por el tumor, aunque la asistencia computada de la reconstrucción tridimensional del área del núcleo coclear en un paciente con estos tumores del acústico muestre la ubicación del complejo y los cambios por desplazamiento que pueda haber sufrido dicha región. El núcleo coclear viene encerrado en la superficie del tronco cerebral dentro del receso lateral. Por ello para realizar una adecuada estimulación con los electrodos se debe colocar éstos completamente dentro del receso lateral del lado estimulado y conservar esta posición con alguna parte del electrodo adyacente al núcleo coclear dorsal. La desventaja de la falta de exposición es parcialmente compensada por la estabilidad posicional proveída al electrodo por el limitado espacio en el receso lateral.

CONSIDERACIONES QUIRÚRGICAS

El abordaje quirúrgico para remover los tumores en casos de implante de tronco es la craneotomía por vía translaberíntica (TL). Esta ruta ha sido creada para proveer el acceso más directo al recesso lateral y a la superficie oculta del núcleo coclear. Hasta llegar a la ubicación correcta del equipo el procedimiento quirúrgico es igual al de cualquier otro abordaje por vía TL a excepción del corte del pelo que debe ir un poco más posterior para hacer la marcación correcta del área donde quedará el receptor interno sobre el cráneo. La incisión es en C retroauricular amplia por lo dicho anteriormente y en un solo plano hasta el periostio óseo Fig. 6.

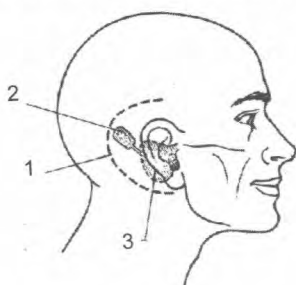


Fig. 6: Localización y tipo de incisión relacionada a la ubicación del implante.

1- Incisión retroauricular en C. 2- Receptáculo para el dispositivo. 3- Mastoidectomía.

Se hace una mastoidectomía cerrada con eliminación de todas las celdas mastoideas. Se expone el seno lateral sigmoideo, la dura de la fosa posterior a él y la de la fosa media. Esto permitirá que al retirar todo el hueso que recubre dichas estructuras se pueda realizar la adecuada depresión por el cirujano que utiliza un retractor o cánula mientras fresa ampliando bien el campo quirúrgico y accediendo con buena visibilidad a regiones más mediales. Así se evita entrar en lo que podemos llamar un embudo. Hecho el fresado mastoideo se comienza la laberintectomía.

Expuesto el conducto semicircular externo se esqueletiza el block laberíntico previa exposición de la segunda y tercera porción del VII par, desde el segundo codo hasta el forámen estilomastoideo. Para llegar al conducto auditivo interno, el nerviducto

del facial debe ser expuesto en su cara lateral y posterior en toda la longitud de la tercera porción. El punto inferior de este fresado es el bulbo de la Yugular (2) (3). Se eliminan los canales semicirculares dejando como punto de reparo el extremo anterior de la ampolla de CSSuperior ya que más adelante se encuentra la porción laberíntica del VII par (2) (3). El exponer la cara interna del vestíbulo permite calcular que sus límites superior e inferior delimitan el borde superior e inferior del conducto auditivo interno y su orientación es posterior y medial como si fuesen del vestíbulo al ángulo sinodural.

Fresando en esta dirección exponemos la dura del CAI vista por transparencia como una zona azul; ésta se ensanchará hacia medial hasta llegar al poro acústico, límite más medial del CAI. El límite posterior es la dura de la fosa posterior, y entre ambas duramadres hay un puente o medialuna ósea; borde posterior del poro acústico. El hueso superior al CAI, el labio superior y el inferior el labio inferior. Se deben fresar hasta alcanzar la pared anterior del CAI. Antes de abrir la dura es prudente localizar la porción laberíntica del VII par y para abrir la dura del CAI se hace una incisión longitudinal al mismo y otra transversal en T en el extremo más lateral. Así accedemos al tumor el cual una vez reseado permite llegar al tronco e identificar las neuroestructuras que se utilizan como referencia para la adecuada colocación de los electrodos. El monitoreo neurofisiológico es fundamental ⁷; ya que al colocar los electrodos se harán respuestas eléctricas evocadas cerebrales y se monitorean además los nervios craneales V par (motor), VII par y IX. Solo con el registro de los picos 3 – 4 y 5 del BERA eléctrico se tendrá la certeza de la correcta posición de los electrodos en contacto con los núcleos auditivos. En el área cortical ósea posterior a la vía de abordaje TL se hace el tallado de un receptáculo circular para el receptor interno que irá sobre dicha cortical ósea. Este círculo se comunica con la vía de abordaje por medio de un canal fresado en la corteza craneal hacia delante y que permite el paso del electrodo hacia el interior del cráneo. Fig 7a.(2) (3) Se tallan agujeros, dos superiores y dos inferiores, intercomunicados, al círculo que servirán para pasar el hilo de fijación del recep-

CONSIDERACIONES QUIRÚRGICAS

El abordaje quirúrgico para remover los tumores en casos de implante de tronco es la craneotomía por vía translaberíntica (TL). Esta ruta ha sido creada para proveer el acceso más directo al recesso lateral y a la superficie oculta del núcleo coclear. Hasta llegar a la ubicación correcta del equipo el procedimiento quirúrgico es igual al de cualquier otro abordaje por vía TL a excepción del corte del pelo que debe ir un poco más posterior para hacer la marcación correcta del área donde quedará el receptor interno sobre el cráneo. La incisión es en C retroauricular amplia por lo dicho anteriormente y en un solo plano hasta el periostio óseo Fig. 6.

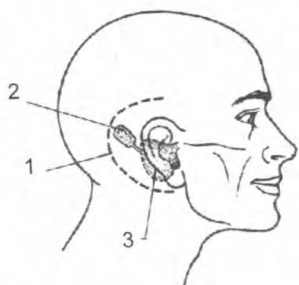


Fig. 6: Localización y tipo de incisión relacionada a la ubicación del implante.

1- Incisión retroauricular en C. 2- Receptáculo para el dispositivo. 3- Mastoidectomía.

Se hace una mastoidectomía cerrada con eliminación de todas las celdas mastoideas. Se expone el seno lateral sigmoideo, la dura de la fosa posterior a él y la de la fosa media. Esto permitirá que al retirar todo el hueso que recubre dichas estructuras se pueda realizar la adecuada depresión por el cirujano que utiliza un retractor o cánula mientras fresa ampliando bien el campo quirúrgico y accediendo con buena visibilidad a regiones más mediales. Así se evita entrar en lo que podemos llamar un embudo. Hecho el fresado mastoideo se comienza la laberintectomía.

Expuesto el conducto semicircular externo se esqueletiza el block laberíntico previa exposición de la segunda y tercera porción del VII par, desde el segundo codo hasta el forámen estilomastoideo. Para llegar al conducto auditivo interno, el nerviducto

del facial debe ser expuesto en su cara lateral y posterior en toda la longitud de la tercera porción. El punto inferior de este fresado es el bulbo de la Yugular (2) (3). Se eliminan los canales semicirculares dejando como punto de reparo el extremo anterior de la ampolla de CSSuperior ya que más adelante se encuentra la porción laberíntica del VII par (2) (3). El exponer la cara interna del vestíbulo permite calcular que sus límites superior e inferior delimitan el borde superior e inferior del conducto auditivo interno y su orientación es posterior y medial como si fuesen del vestíbulo al ángulo sinodural.

Fresando en esta dirección exponemos la dura del CAI vista por transparencia como una zona azul; ésta se ensanchará hacia medial hasta llegar al poro acústico, límite más medial del CAI. El límite posterior es la dura de la fosa posterior, y entre ambas duramadres hay un puente o medialuna ósea; borde posterior del poro acústico. El hueso superior al CAI, el labio superior y el inferior el labio inferior. Se deben fresar hasta alcanzar la pared anterior del CAI. Antes de abrir la dura es prudente localizar la porción laberíntica del VII par y para abrir la dura del CAI se hace una incisión longitudinal al mismo y otra transversal en T en el extremo más lateral. Así accedemos al tumor el cual una vez resecado permite llegar al tronco e identificar las neuroestructuras que se utilizan como referencia para la adecuada colocación de los electrodos. El monitoreo neurofisiológico es fundamental 7; ya que al colocar los electrodos se harán respuestas eléctricas evocadas cerebrales y se monitorean además los nervios craneales V par (motor), VII par y IX. Solo con el registro de los picos 3 – 4 y 5 del BERA eléctrico se tendrá la certeza de la correcta posición de los electrodos en contacto con los núcleos auditivos. En el área cortical ósea posterior a la vía de abordaje TL se hace el tallado de un receptáculo circular para el receptor interno que irá sobre dicha cortical ósea. Este círculo se comunica con la vía de abordaje por medio de un canal fresado en la corteza craneal hacia delante y que permite el paso del electrodo hacia el interior del cráneo. Fig 7a.(2) (3) Se tallan agujeros, dos superiores y dos inferiores, intercomunicados, al círculo que servirán para pasar el hilo de fijación del recep-

tor interno. Fig. 7b. Luego de una hemostasia exhaustiva con bipolar se coloca el equipo original fijándolo con monocryl para evitar desplazamientos; los electrodos son llevados hacia el interior de la craneotomía TL al ángulo pontocerebeloso. Normalmente el plexo coroideo marca la entrada al recesso lateral, foramen de Luschka, y el solitario y oblicuo techo del recesso lateral señala la superficie del Núcleo Coclear Ventral. Esta estructura puede no estar claramente visible sobretodo si un gran tumor distorsionó el aspecto lateral del tronco y la médula. Pero siguiendo el recorrido del VIII par visualmente llegamos a la apertura del recesso lateral en estos casos. El VII y IX par también pueden ser usados como referencia para llegar adecuadamente a dicho recesso. La ubicación del foramen de Lushka se logra a través de la salida de LCR por una maniobra anestesiológica de Valsalva intraoperatoria ^{2,3}.

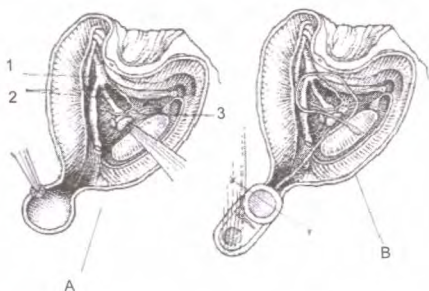


Fig. 7. A: fresado de receptáculo externo y su relación a la vía de abordaje. ACI. (2) VII par. (3) Plexos coroideos. B: ubicación final del equipo externo previo a la colocación del electrodo.

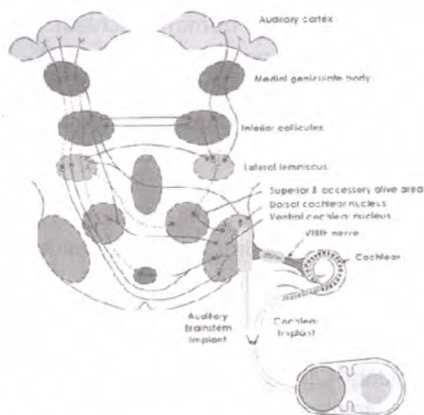


Fig 8: Implante auditivo y núcleos cocleares

Luego de localizar la apertura del foramen de Lushka el electrodo es colocado en posición con finos fórceps y el transportador de los electrodos es pasado cuidadosamente dentro del recesso lateral con los electrodos mirando hacia superior. Colocados los electrodos son estimulados para confirmar su posición correcta, esto lo realiza un neurofisiólogo intraoperatoriamente, siendo muy importante observar que dicha estimulación no genere estímulos en otros pares craneales ni afecte funciones vitales del tronco monitoreadas intraoperatoriamente ^{2,5,7}. La fijación en la posición definitiva para el electrodo se hace con un pequeño trozo de grasa o músculo, y el electrodo de referencia lo colocamos debajo de la fascia del músculo temporal. Se cierra la vía de abordaje aproximando la duramadre abierta con puntos y colocando grasa abdominal en la cavidad como relleno tal como se usa en los abordajes translaberínticos, además se bloquea la trompa de Eustaquio para evitar la salida de LCR por la misma. Fig. 4a y b. Se cierra la herida por planos, se coloca un vendaje compresivo y el cateter lumbar ^{2,4}.

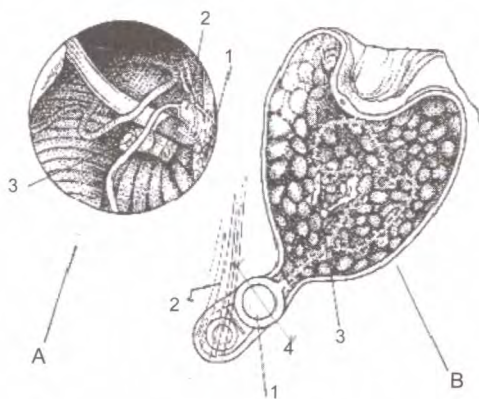


Fig. 9. A: Ubicación final del electrodo en el recesso lateral dentro del foramen de Lushka.

(1) Plexos coroideos. (2) IATC colocado en el recesso lateral. (3) VIII par seccionado. B: Esquema definitivo con la fijación del receptor externo y relleno con grasa abdominal de la vía de abordaje. (1) Implante. (2) Músculo temporal. (3) Electrodo. (4) Grasa abdominal relleno la cavidad.



Fig 10: Control TC post operatorio y ubicación final implante de tronco encefálico

POST OPERATORIO

El paciente quedará en UCI por 24 a 48 horas dependiendo este tiempo de sus funciones vitales y de la funcionalidad de sus pares mixtos. Colocado el catéter lumbar (intraoperatoriamente) para drenado de LCR por 72 horas, el mismo permite la disminución de la presión del líquido evitando aún más la posibilidad de fístulas. Habitualmente se deja que drene 50 a 80cc cada 8 horas. La posición debe ser a 30° y el vendaje permanecer compresivo por 4 días. Los antibióticos se dan intraoperatoriamente y por 6 a 7 días postoperatoriamente.

COMPLICACIONES

Como inmediata podemos mencionar la fístula de LCR por herida o por trompa de Eustaquio, esta última se manifiesta por pérdida nasal de LCR. Por lo general las fístulas se resuelven con vendaje compresivo, la adecuada elevación de la cabeza y el drenaje lumbar de 80cc cada 8 horas. La meningitis es sobre agregada generalmente a la fístula pero cede con los antibióticos habituales y con el tratamiento de la fístula que en un 99% de los casos es médico. Infecciones menores pueden ocurrir en la piel de la cabeza por la presión generada por el imán sobre el receptor interno, pero las mismas se solucionan con antibióticos tópicos.

DESARROLLOS FUTUROS

Un nuevo conjunto de electrodos llamados de penetración en el tronco cerebral ha sido desarrollado. En estudios en animales este diseño ha demostrado la posibilidad de activar mayores grupos de neuronas auditivas. El dispositivo está compuesto de 4 a 6 agujas de iridium (electrodos). La longitud de los electrodos aguja es de 1 a 4 mm y tiene dos electrodos estabilizadores. Este nuevo sistema de implante realizado por un trabajo conjunto entre el House Ear Institute, Huntington Medical Institute y Cochlear Corporation tiene la posibilidad de ofrecer una realización auditiva mejor debido a un mejor acceso a la compleja organización tonotópica de los núcleos cocleares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brackmann DE, Hitselberger WE, Nelson RA, et al.: Auditory Brainstem Implant: Issues in Surgical Implantation. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 108:624-633, 1993.
2. Brackmann DE, Shelton C, Arriaga M, *Otologic Surgery*, Cap. 59, 1994.
3. Diamante VG, Sastre R. Hueso Temporal, *Anatomía Quirúrgica aplicada a la Microcirugía*. 59-67, 1998. Fundación de ORL.
4. Hitselberger WE, House WF; Edgerton BS, Whitaker S. Cochlear Nucleus Implant. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 92:52-54, 1984.
5. Luetje CM, Whittaker CK, Geier L, et al.: Feasibility of multichannel human cochlear nucleus stimulation. *Laryngoscope* 102(1): 23-25, 1992.
6. Monsell EM, McElveen JT, Hitselberger WE, House WF; *Surgical approaches to the human cochlear nucleus complex*. *Am J Otol*. 8(5): 450-455, 1987.
7. Niparko JK, Kileny PR, Kemink JL, et al.: Neurophysiologic Intraoperative monitoring: II. Facial nerve function. *Am J Otol* 10: 55-61, 1989.
8. Otto S.R., Ebinger K., Staller S.J. Cochlear Implants: Clinical Trials with the Auditory Brain Stem Implant. In *Cochlear Implants*, ed. S. Waltzman and Cohen N. Cap. 17, 2000.

-
9. Otto, S.R., Brackmann D.E., Hitselberger W.E., Shannon R.V. The Multichannel Auditory Brainstem Implant Update: Performance in 55 Patients. Draft Feb., 2001.
 10. Otto, SR, Shannon, RV, Brackmann, DE, Hitselberger, W, Staller, S, Menapace, C. The multichannel auditory brainstem implant: Performance in twenty patients. *Otolaryngol. Head and Neck Sur.* 1998, 118:291-303.
 11. Shannon R.V., Fayad J., Moore J., Lo W.M., Otto S., et al.: Auditory Brainstem Implant: II. Post surgical issues and performance. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 108:634-642, 1993.
 12. Lenarz T., Moshrefi M., Matthies C., Frohne C., et al.: Auditory Brainstem Implant: Part I. Auditory performance and its evolution over time. *Otology & Neurotology* 22:823-833, 2001.
 13. Lenarz T., Matthies C., Frohne C., et al.: Auditory Brainstem Implant: Part II. Subjective assessment of functional outcome. *Otology & Neurotology* 23:694-697, 2002.
 14. Lenarz T., Lim H., Reuter G., Patrick J., Lenarz M.: The Auditory midbrain implant: A new auditory prosthesis for neural deafness-concept and device description. *Otology & Neurotology* 27:838-843, 2006.

NEUROBIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE CATATONÍA, NUEVAS PERSPECTIVAS

Marcela Chahua Huarachi

Honorio Delgado - Hideyo Noguchi

INTRODUCCION

La catatonía es un síndrome neuropsiquiátrico caracterizado por alteraciones a nivel motor asociado a cambios en el pensamiento y vigilia, en la mayoría de casos esta asociado con síntomas afectivos^(1-14 -15). La visión sindrómica incluye el síndrome neuroléptico maligno⁽⁴⁾.

La prevalencia entre pacientes psiquiátricos oscila entre 7.6% a 38%.^(1-10- 12-13).

MANIFESTACIONES CLINICAS-DIAGNOSTICO

Los signos más frecuentes son el mutismo, adopción de posturas corporales particulares, negativismo, mirada fija, rigidez, fenómenos de eco. Los que se pueden presentar en un contexto estuporoso o en uno de excitación psicomotriz⁽²⁾.

El diagnóstico es eminentemente clínico. La presencia de dos o más signos es suficiente para que el paciente sea catalogado como tal, según los criterios del DSM-IV. No existen criterios de duración, la mayoría de investigadores ha aceptado una duración de 24 horas a más⁽⁸⁾.

Aproximaciones conceptuales entre manifestaciones catatónicas y síndrome extrapiramidal podrían vislumbrar pistas en la comprensión del problema. Se ha encontrado desequilibrio del sistema dopaminérgico en regiones mesolímbicas y mesoestriatal en un circuito que incluye: lóbulo frontal, ganglios basales, y tronco encefálico⁽³⁾.

Tabla. Diagnósticos comunes en pacientes con catatonía⁽⁵⁾

PSIQUIATRICOS	- Esquizofrenia - Trastornos del afecto (depresión, T. Bipolar) - Otras psicosis - Trastornos somatomorfos. - Trastornos del desarrollo (Autismo)
ORGANICOS	- Causas medicas generales y neurológicas - Consumo de sustancias psicoativas - Idiopáticos

IMPLICANCIAS NEUROBIOLOGICAS

Es aceptado actualmente que los síntomas motores observado en catatonía se consideran como un síndrome de lóbulo frontal con disfunciones en los circuitos fronto - subcortical^(11- 16-17).

La catatonía seria producto de alteraciones neuroquímicas que implicarían incremento de la actividad GABA en el córtex fronto-parietal, disminución de actividad dopaminérgica en los ganglios basales, altos niveles de glutamato-N -Met-D Aspartato (NMDA) en la corteza parietal o una combinación de estos.⁽⁶⁻⁷⁾. Los signos catatónicos ocurren cuando estos cambios neuroquímicos causan señales aberrantes y gatillan un circuito neural afectando el giro medial del lóbulo orbito frontal, giro lateral, núcleo caudado, globus pallidus y tálamo. (Fig 1)

Circuitos neurales implicados en Catatonía

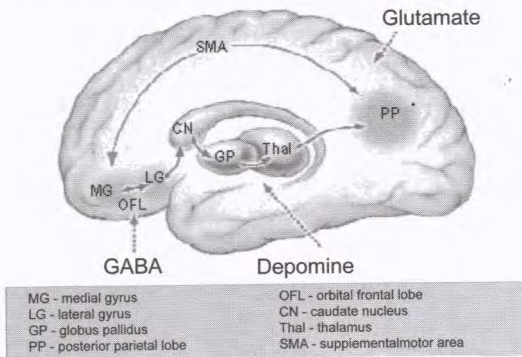


Figura 1

La adopción de posturas ocurre cuando las señales aberrantes de este circuito alcanzan el lóbulo parietal posterior. Las posturas raras y rutinarias son mantenidas por la "anosognosia" de la posición de las partes del cuerpo ⁽³⁾. El lóbulo parietal posterior ejerce influencia en el área motora suplementaria causando bradikinesia, rigidez y otros eventos motores que el síndrome catatónico comparte con la enfermedad de Parkinson ⁽⁵⁾.

De otro lado el cíngulo anterior y amígdala también forman parte del circuito neuroquímico. La participación de la amígdala anterior puede causar mutismo akinético y emociones como el miedo. Si el hipotálamo anterior está afectado, la catatonía maligna o síndrome neuroléptico maligno puede ocurrir. ⁽⁹⁾

Este circuito neural demuestra un modelo integrado que puede ayudar a explicar porque la catatonía responde al tratamiento con Lorazepam, ETC (terapia electroconvulsiva), y otros agentes tales como los antipsicóticos y antagonistas NMDA. ⁽⁸⁻⁹⁾

Con la nueva perspectiva se aperturan esquemas de tratamiento diferentes, en base al uso de benzodiazepinas, ETC y medicamentos antipsicóticos ⁽²⁻⁸⁾.

En un intento por dejar atrás la división clínico, psicológica, neurofarmacológica, y neuroquímicas, se sugiere que los neuropsiquiatras modernos deberíamos apreciar la trascendencia importante de catatonía en el manejo clínico ⁽⁴⁻⁸⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Fink M. Catatonia: syndrome or schizophrenia subtype? Recognition and treatment. *J Neural Transm* 2001; 108(6):637-44.
- 2- Khaldi S, Kornreich C. Catatonic syndrome. *Rev Med Brux* ; 2006 Nov-Dec; 27(6):489-92.
- 3- Pommepuy N, Januel D. Catatonia: resurgence of a concept. A review of the international literature. *Encephale* 2002 Nov-Dec; 28(6 Pt 1): 481-92.
- 4- Blumer D. Catatonia and the neuroleptics: psychobiologic significance of remote and recent findings. *Compr Psychiatry* 1997 Jul-Aug; 38(4):193-201.
- 5- Brendan T. Carroll, M. Treating persistent catatonia when benzodiazepines fail Neural circuit changes help explain syndrome's signs, suggest potential therapies. *Current Psychiatry* 2005; 4(3):56-64
- 6- Northoff G. What catatonia can tell us about "top-down" modulation:"a neuropsychiatric hypothesis. *Brain Behav Sci* 2002; 25:555-604.
- 7- Carroll BT. Catatonia is the rosetta stone of psychosis (poster presentation). New York: American Psychiatric Association annual meeting, 2004.
- 8- Michael Alan Taylor, M.D. Max Fink, M.D. Catatonia in Psychiatric Classification: A Home of Its Own. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1233-1241
- 9- Caroff S, Mann S, Francis A, Fricchione G. Catatonia From psychopathology to Neurobiology. USA. American Psychiatric Publishing, Inc, 2004:77-92
- 10- Peralta V, Cuesta M, Serrano J, Mata I. The Kahlbaum syndrome. A study of its clinical validity, nosological status and relationship with schizophrenia and mood disorder. *Compr Psychiatry* 1997;38:61-67.
- 11- Taylor MA. Catatonia. A review of a behavioral neurologic Syndrome. *Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol* 1990; 3:48-72.
- 12- Abrams R, Taylor M. Catatonia: a prospective clinical study. *Arch General Psychiatry* 1976;33:579-581.

-
- 13- Rosenbush P, Hildebrand A, Furlong B, Mazured M. Catatonic syndrome in a general psychiatric inpatient population. frequency, clinical presentation, and response to lorazepam. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:357–362.
 - 14- Barnes M, Saunders M, Walls T, Saunders I, Kirk C. The syndrome of Karl Ludwig Kahlbaum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:991–996.
 - 15- Fink M, Taylor M. Catatonia: a separate category in DSM-IV?. *Integr Psychiatry* 1991; 7:2–10.
 - 16- Cummings J. Frontal-subcortical circuits and human behaviour. *Arch Neurol* 1993;50:873–880.
 - 17- Lauer M, Schirmmeister H, Gerhard A et al. Disturbed neural circuits in a subtype of chronic catatonic schizophrenia demonstrated by F-18-FDG-PET and F-18-DOPA-PET. *J Neural Transm* 2001;108:661–670.

Implantes en Neurocirugía de Columna Vertebral

Dr. Luis Jaime Saavedra Ramirez

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

PRINCIPIOS DE LA OSTEOSÍNTESIS DE LA AO/ASIF

Reducción anatómica.

- Osteosíntesis estable.
- Conservación del riego sanguíneo.
- Movilización Precoz, activa e indolora.

SISTEMA CSLP

(CERVICAL SPINE LOCKING PLATE)

Las placas de bloqueo de la columna cervical se emplean para las fijaciones internas de la columna anterior (C2-T2) para el tratamiento de la inestabilidad.

Indicaciones:

- Fracturas.
- Enfermedades degenerativas.
- Tumores.
- Extirpación parcial o completa de un cuerpo vertebral.

Contraindicaciones:

- Osteoporosis.

CERVIOS

ESPACIADOR INTERVERTEBRAL CERVICAL

Se emplea en enfermedades de la columna cervical en las que está indicada la espondilodisis segmentaria.

Radiotransparente: Visualización exenta de artefactos gracias a la radio transparencia del material. Sin necesidad de extracción ósea en la cresta iliaca: Pueden rellenarse con el sustituto sintético de esponjosa chronOS®

Indicaciones:

- Discopatías degenerativas e inestabilidades vertebrales.
- Seudoarticulación o espondilodisis fallida.

Contraindicaciones:

- Osteoporosis importante.
- Inestabilidades vertebrales extremas.

PRODISC® -C

PRÓTESIS DE DISCO INTERVERTEBRAL PARA COLUMNA CERVICAL

OBJETIVO:

- Restablecer la función dinámica normal de la columna vertebral para conseguir un alivio significativo del dolor.
- Este diseño evita la sobrecarga de los discos intervertebrales adyacentes, como puede producirse después de una fusión vertebral tradicional.

SUJECCIÓN DE LA PRÓTESIS

- Está dotada de una quilla que se ancla directamente al cuerpo vertebral, lo que garantiza la estabilidad necesaria inmediatamente después de la implantación.
- Toda la superficie está recubierta de una capa de titanio puro altamente porosa, que facilita el crecimiento del hueso en los componentes metálicos.

CERVIFIX

ANATÓMICAMENTE CORRECTO

- COLOCACIÓN DE TORNILLOS POR SEPARADO: La libertad de colocación de las rótulas permite



escoger el punto de inserción anatómicamente más adecuado para los tornillos.

- **AJUSTE FIRME DE LOS TORNILLOS:** Los tres ángulos de las rótulas, permite un anclaje profundo y firme en las masas laterales del axis (C2).
- **SOLUCIONES INTELIGENTES:** Puente laminar para proteger la duramadre tras las laminectomías.

Indicaciones:

- Inestabilidades de la región occipitocervical y la columna cervical superior: artritis reumatoidea.
- Inestabilidades de la columna cervical baja: inestabilidades iatrogénicas.
- Afecciones degenerativas y postraumáticas dolorosas de columna cervical baja.
- Fusiones anteriores que precisen de estabilización posterior adicional.

Contraindicaciones:

- Las destrucciones espinales con pérdida del apoyo ventral.

SISTEMA USS PARA FRACTURAS

PARA LA FIJACIÓN DE FRACTURAS EN LA COLUMNA VERTEBRAL

Indicaciones:

- Fracturas.
- Tumores.
- Infecciones.
- Deformidades postraumáticas.

Contraindicaciones:

- No se recomienda la utilización por encima de la sexta vértebra dorsal (T6).
- En caso de fracturas conminutas es obligatorio efectuar una reconstrucción anterior adicional con injerto ósea.

USS UNIVERSAL SPINE SYSTEM

TORNILLOS Y GANCHOS PEDICULARES CON ABERTURA LATERAL

Módulos específicos para fracturas, deformidades y enfermedades degenerativas de la columna vertebral.

- **GANCHOS USS CON ABERTURA LATERAL**

Indicaciones: Deformidades de la columna dorsal.

Contraindicaciones: Fracturas (se recomienda instrumentación multisegmentaria).

CLICK'X

SISTEMA LUMBAR DE CARGA SUPERIOR

Indicaciones:

- Inestabilidades degenerativas.
- Inestabilidades tras descompresión.
- Fracturas de tipo A1, así como fracturas similares de los grupos B y C.
- Fracturas de tipo A2 y A3, así como fracturas similares al grupo C, todas combinadas con una intervención ventral.
- Tumores sin pérdida de soporte anterior.

CONTRAINDICACIONES:

- Deformidades.
- Fracturas y tumores con pérdida de soporte anterior.

SISTEMA SYN MESH®

IMPLANTES DE CUERPO VERTEBRAL PARA LA COLUMNA CERVICAL, DORSAL Y LUMBAR

Diversas mallas cilíndricas y anillos terminales para la adaptación óptima a las características anatómicas y patológicas del paciente.

Indicaciones: Sustitución de cuerpos vertebrales hundidos, lesionados o inestables como consecuencia de neoplasias o fracturas.

Contraindicaciones: Debe asociarse siempre a un sistema complementario de osteosíntesis.

SYNEX ®

SUSTITUTO DE CUERPO VERTEBRAL CON MECANISMO DENTADO DE BLOQUEO

GRAN RESISTENCIA FRENTE AL HUNDIMIENTO:

- Grandes superficies de contacto.
- Platillos rellenables del implante permiten aplicación de injerto óseo.
- Las dimensiones de los platillos superior e inferior del implante dejan espacio libre para la colocación de injerto óseo periférico.

EXPANSIÓN IN SITU CONTROLADA: El mecanismo dentado de bloqueo permite una rápida expansión in situ.

Indicaciones:

- Tumores vertebrales primarios y secundarios en la región dorsolumbar.
- Fracturas de cuerpo vertebral en la región dorsolumbar.
- Espondilopatías degenerativas o infecciosas en las que esté indicada la resección parcial del cuerpo vertebral.

Contraindicaciones:

- Osteoporosis severa.
- Invasión tumoral difusa.
- Reconstrucción de tres o más cuerpos vertebrales adyacentes.

VENTROFIX

REÚNE LAS VENTAJAS DE LAS PLACAS Y LAS BARRAS

Fijación anterior de las inestabilidades en las regiones dorsal, dorsolumbar o lumbar de la columna vertebral.

- **TAN VERSÁTIL COMO UNA BARRA:** Selección exacta de la longitud deseada.
- **TAN SENCILLO COMO UNA PLACA:** Fácil montaje fuera de la zona de intervención.
- **ESCASO RELIEVE:** Reduce la interferencia con las partes blandas.
- **SISTEMA DE BLOQUEO:** Mantiene firmes los tornillos en las rótulas.

Indicaciones:

- Fracturas.
- Tumores e infecciones.
- Enfermedades degenerativas.
- Cifosis postraumática.

Contraindicaciones:

- Osteoporosis grave.
- Escoliosis.

PLIVOS

ESPACIADOR INTERVERTEBRAL PARA FUSIÓN INTERSOMÁTICA LUMBAR POSTERIOR.

Indicaciones:

- Discopatías degenerativas o inestabilidades vertebrales.
- Seudoarticulación o espondilodesis fallida.
- Espondilolistesis degenerativa o istmica de grado I o II.

- Espondilolistesis con estenosis, de grado I o II.
- Seudoarticulación o espondilodesis fallida.

Contraindicaciones:

- Osteoporosis grave.
- Fracturas vertebrales inestables por compresión o estallido.
- Infecciones agudas.

TRAVIOS

FUSIÓN INTERSOMÁTICA LUMBAR POSTERIOR

Fusión intersomática lumbar transforaminal, una técnica relativamente nueva que ofrece buenos resultados clínicos sin apenas complicaciones.

Vaciado completo del espacio intervertebral gracias a las curetas especiales.

Implantación sencilla y rápida gracias al abordaje unilateral con un solo implante por segmento vertebral. Es una técnica atraumática.

Indicaciones:

- Discopatías degenerativas e inestabilidades vertebrales.
- Intervención de revisión por complicaciones de una disectomía previa.
- Seudoarticulación o espondilodesis fallida.
- Espondilolistesis degenerativa o istmica.

Contraindicaciones:

- Osteoporosis importante.
- Infecciones agudas.
- Fracturas del cuerpo vertebral.
- Tumores vertebrales.
- Inestabilidades vertebrales graves.
- Deformidades vertebrales primarias.

VISIOS

ESPACIADOR INTERVERTEBRAL LUMBAR ANTERIOR DISEÑO ANATÓMICO

- Curvatura posterior.
- Gran abertura central.
- Diseño cuneiforme convexo.
- Cinco tamaños de distinta altura.

RADIOTRASPARENTE

- Son radiotransparentes, con tres marcas radiopacas para facilitar su localización.



- Pueden valorarse fácilmente con los métodos habituales de diagnóstico por la imagen.

Indicaciones:

- Discopatías degenerativas e inestabilidades vertebrales.
- Intervención de revisión por complicaciones de una disectomía previa.
- Seudoarticulación o espondilodesis fallida.
- Espondilolistesis degenerativa o ístmica.

Contraindicaciones:

- Osteoporosis importante.
- Infecciones agudas.
- Fracturas del cuerpo vertebral.
- Tumores vertebrales.
- Inestabilidades vertebrales graves.
- Deformidades vertebrales primarias.

ChronOS ® EN LA CIRUGÍA VERTEBRAL

SUSTITUTO SINTÉTICO DE INJERTO DE HUESO ESPONJOSO.

Remodela al cabo de 6 a 18 meses. Puede combinarse con sangre y hueso autólogo o con fosfato tricálcico puro. La mezcla en proporción 1:1 de ChronOS y hueso esponjoso duplica el volumen óseo, sin pérdida de la calidad.

CAMPOS DE APLICACIÓN:

- Fusión vertebral. Ej: Cervicos llenado previamente con ChronOS.

- Deformidades. Ej: USSII y ChronOS.
- Reemplazo de cuerpos vertebrales. Ej: Synex ® y ChronOS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aebi, M; Thalgott J. Y J. Webb. 2002. Principios AO ASIF en cirugía de Columna Vertebral. Springer – Verlag Berlin Heidelberg.
2. Bauer. 2004. Columna. Marfan, Madrid.
3. Knop C, Lange U, Bastian L, Blauth M. 2001. Biomechanical Compression test with a new implant for thoracolumbar vertebral body replacement. Eur Spine J 10(1):30-7.
4. Lowe T et al. 2002. Unilateral transforaminal posterior lumbar interbody fusion (TLIF): indications, technique, and 2 year results. J Spinal Disord Tech. 15(1): 31-8.
5. Muller M, Allgower M, Schneider R, Willenegger H. 1991. Manual de osteosíntesis (3ra. Edición). Barcelona: Springer-Verlag Ibérica.
6. Savitz, M; Chiu J. et al. 2005. The practice of minimally invasive spinal technique. AAMIS PRESS, New York.
7. Sue Corbett. 2006. Introduction to Spine Surgery. AOSpine INTERNACIONAL, Switzerland.
8. Synthes. 2006. Instrumentos e implantes de la Asociación para el Estudio de la Osteosíntesis. AO/ASIF.

LA NEUROENDOSCOPIA, UNA VIEJA HERRAMIENTA DE ACTUALIDAD

José Calderón Sanginez

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

En la historia de la cirugía podemos encontrar un capítulo dedicado a la endoscopia, que se inicia con el desarrollo del cistoscopio que Nitze, en 1870 lo crea para la extracción de litiasis de vejiga (1). Pasaron 40 años para que por primera vez este método invasivo se aplique en el sistema nervioso central. Por primera vez, en 1910, V.D. Lespinasse en la búsqueda de un tratamiento definitivo de la hidrocefalia congénita, fue quien introdujo un cistoscopio pequeño en el ventrículo lateral y cauterizó bilateralmente los plexos coroideos a dos infantes (2). Mas adelante, en 1922, Walter Dandy realiza los primeros procedimientos endoscópicos utilizando un sistema primitivo (embudócomo) y realiza la comunicación del tercer ventrículo hacia las cisternas basales mediante la perforación de la lámina terminalis y plexectomía a través de craneotomías subfrontal o subtemporal, con una alta morbilidad (3). La técnica se abandonó por las complicaciones provocadas debido a la mala óptica y la pobre iluminación.

En 1923 W.J. Mixer fue el primero en realizar y describir la tercer ventriculostomía endoscópica como procedimiento neuroquirúrgico en la hidrocefalia (4) y a finales de los años 40 Hopkins ideó un paquete fibra óptica para transmitir imágenes que daría más versatilidad a la técnica. Guiot y otros, en 1963, idean una fuente de luz externa para utilizar luz brillante en la ventriculoscopia.

A finales de los 60, y principios de los 70 con los avances de los sistemas de conducción de imágenes y fuentes de luz la visualización endoscópica de muchas cavidades del cuerpo y sistema nervioso central llega a ser rutinaria.

El pilar fundamental de la neuroendoscopia es la **orientación anatómica** en las cavidades del sistema nervioso central. Una visión no familiar, la distorsión que puede provocar el sistema de transmisión de imágenes, dependiendo de la óptica; la extrema magnificación, una perspectiva angulada, son los principales obstáculos que se presentan durante la intervención. No es lo mismo recibir imagen de un sistema con cámara en bisel de 30° que un sistema con bisel a 0°. Por lo cual la desorientación es el principal daño que puede dejar secuelas permanentes serias y hasta la muerte. Por lo que hay que dominar la neuroanatomía para navegar seguro.

El sistema ventricular humano normal está compuesto por dos ventrículos laterales, dos forámenes interventriculares, el III ventrículo, el acueducto de Silvio y el IV ventrículo (5). Los ventrículos cerebrales contienen, en condiciones normales, un fluido claro, el líquido cefalorraquídeo, cuyo volumen total en infantes es de 40-60 cm³ y en adultos 120-140 cm³, de los cuales 20-30 cm³ corresponden a los ventrículos laterales, 5 cm³ al III y IV ventrículos, 25 al espacio subaracnoideo craneal y 75 cm³ al espinal.

Ventrículos laterales: El cuerno anterior tiene forma triangular, su borde superior está formado por el cuerpo calloso, la pared medial por el septum pellucidum, y la posterolateral por la cabeza del núcleo caudado.

El cuerpo, situado por detrás del foramen de Monro (Fig 1), está conformado por un techo correspondiente al cuerpo calloso, su pared medial por el septum pellucidum y el cuerpo del fórnix, y su piso

por la cara superior del tálamo, la estría terminalis y la cola del núcleo caudado. El plexo coroideo, adherido medialmente al fórnix y lateralmente al tejido que cubre el tálamo (lámina affixa) se extiende en la cavidad del ventrículo.

El cuerno occipital está bordeado lateralmente por una fina parte del cuerpo calloso llamada tapetum y los otros bordes están formados por las radiaciones ópticas.

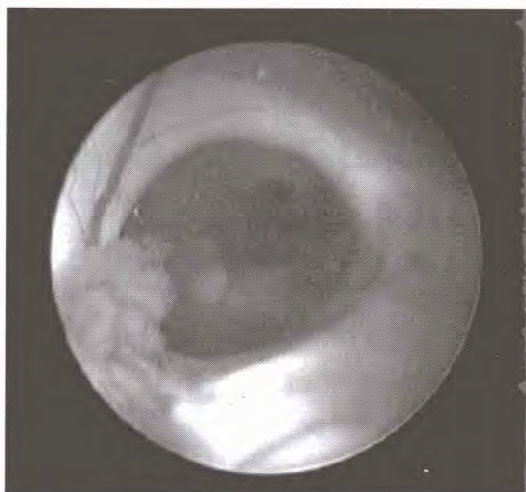


Fig 1. El agujero de Monro

El **cuerno temporal** tiene forma de coma, su borde superior está formado por la cola del núcleo caudado, la estría terminalis, el piso y el borde medial están formados por la fimbria del fórnix, el hipocampo y sustancia blanca.

Tercer ventrículo: Tiene la conformación de una hendidura mediana entre los dos tálamos, comunica por delante con los ventrículos laterales a través de los agujeros de Monro, y por detrás, con el IV ventrículo por el acueducto de Silvio.

El techo está formado por epitelio endimario cubierto por una capa de piamadre ventricular, la tela coroidea, de cuya superficie inferior el plexo coroideo se proyecta a ambos lados de la línea media. El piso desciende ventralmente, está formado mayoritariamente por estructuras dependientes del hipotálamo, de adelante hacia atrás se descri-

ben: quiasma óptico, infundíbulo, recesso infundibular, tuber cinereum, cuerpos mamilares, sustancia perforada posterior y tegmentum de los pedúnculos cerebrales. Todo el piso del III ventrículo se extiende por el borde libre del cerebro en la fosa interpeduncular.

El borde anterior está formado en su parte superior por las columnas del fórnix, que diverge hacia las paredes laterales, y la comisura anterior, el límite inferior es la lámina terminalis, una fina capa de sustancia gris que va desde la superficie superior del quiasma al rostrum del cuerpo calloso. En este punto, inmediatamente por encima del quiasma, existe un pequeño divertículo: el recesso óptico. El borde posterior consiste en el cuerpo pineal, la comisura posterior y la entrada del acueducto de Silvio. Un recesso pineal se proyecta en el pedículo de la pineal. En posición anterosuperior al cuerpo pineal se encuentra el recesso suprapineal, que es un divertículo del techo ventricular. Las paredes laterales consisten en su parte superior de los dos tercios anteriores del tálamo, y en su parte inferior por los hipotálamos, que se continúan con la sustancia gris del piso. Estas dos estructuras de la pared lateral se encuentran separadas por el surco hipotalámico, que va desde el foramen de Monro al acueducto de Silvio, pero al no ser siempre visible, no debe considerárselo un punto de referencia. Ambas paredes laterales se unen por una banda de sustancia gris: la masa intermedia.

Acueducto de Silvio: Es un estrecho canal de aproximadamente 15 mm de longitud y 1 mm de diámetro que conecta el III con el IV ventrículos. Su sección es triangular en su parte superior, oval en la media y en «T» en la inferior, está tapizado por epitelio endimario, que recubre la sustancia gris periacueductal, y mas allá los núcleos mesencefálicos del V, III y IV nervios.

Cuarto ventrículo: Tiene forma de carpa, el techo o pared dorsal se extiende hacia atrás en los recesos laterales dorsales, su porción craneal está formada por los pedúnculos cerebelosos superiores y el velo medular superior, la porción caudal del techo está formada por la tela coroidea del IV ventrículo, En su sector inferior se sitúa el foramen de Magendie,

que comunica libremente el ventrículo con el espacio subaracnoideo. , los forámenes de Luscka se sitúan al final de los recesos laterales. El borde lateral está compuesto por el pedúnculo cerebeloso superior, el fascículo cuneatus y el pedúnculo cerebeloso inferior.

El piso es romboidal, formado por la superficie posterior del puente y el bulbo raquídeo, hacia arriba limita con la desembocadura del acueducto, hacia abajo se continúa con el conducto del epéndimo, en la línea media se encuentra el surco medio, a sus lados las eminencias medias, y luego el sulcus limitans.

Desde el punto de vista de la endoscopia, existen **puntos de referencia** importantes para la orientación del cirujano.

- En los ventrículos laterales: Forámen de Monro, plexo coroideo, venas septales, vena tálamo estriada, cuerpo calloso.
- En la parte anterior del III ventrículo: cuerpos mamilares, tuber cinereum, receso infundibular, quiasma óptico, receso supraóptico, lámina terminalis.
- En el tercio posterior del III ventrículo: acueducto de Silvio, comisura posterior, glándula pineal, receso suprapineal.

El **instrumental** depende mucho de la calidad de imagen que se quiere obtener. El **endoscopio** que puede ser flexible, rígido o semirígido, teniendo como ventaja la cámara, de buena calidad de imagen y resolución en profundidad. El tamaño de la cámara debe ser apropiado para adaptarla a endoscopios muy delgados (5 a 1,5mm). La fuente de luz debe ser sumamente intensa de 300 vatios de luz xenón. Así también, debe incluir el cauterio, coagulación, irrigación, coagulación bipolar, radiofrecuencia y láser.

Los **fibroscopios** son de menor calidad de imagen, sin embargo permiten el acceso a sitios donde resulta dificultoso o riesgoso utilizando endoscopios rígidos. Se encuentra en versiones reutilizables y desechables. Su diámetro varía entre menos de 1 y 4 mm. Algunos modelos descartables y todos los reutilizables cuentan con canales de trabajo por

donde es posible introducir instrumental para maniobras terapéuticas.

Dentro de las particularidades de las lesiones a abordar es necesario tener en cuenta suficiente líquido y espacio para trabajar, escoger casos poco complicados, lesiones septales y sobre todo colocación de catéteres ventriculares y remoción de hematomas. Sin embargo, estos criterios están en permanente evolución (10).

Dentro de las **Indicaciones** de la neuroendoscopia tenemos:

Inspección directa

- Análisis morfológico directo de tumores (epéndimo y subepéndimo), estructuras ventricular y cisternas.
- Evaluación de las anastomosis vasculares en el ángulo pontocerebeloso

Hidrocefalia

- Obstruictiva (no-comunicante)
- Multicompartamental (tabicada)
- Unilateral

Otros procedimientos

- Colocación de catéter ventricular
- Extirpación o biopsia de neoformaciones intraventriculares y quistes.
- Abordaje de quistes aracnoideos.
- Recuperación de cuerpos extraños intraventriculares
- Drenaje de hematomas parenquimales, intraventriculares o subdurales.

Abordajes:

Existen muchas técnicas para punción ventricular, en esta oportunidad se describe las propuestas por J.A. Grotenhuis (6)

- Abordaje al cuerno frontal y foramen de Monro: El orificio de trépano debe realizarse 2,5 cm paramediano, a 1,25 cm por delante de la sutura coronal. (Otros autores lo sitúan mas adelante, entre 2 y 2,5 cm) En el plano sagital, la cánula apuntará al conducto auditivo externo, y en el coronal, al canto medial del ojo opuesto. La distancia desde la corteza al Monro es de 6 cm;



en pacientes con moderada hidrocefalia, el ventrículo lateral se alcanza a una profundidad de 4 a 4,5 cm.

- Abordaje al cuerno occipital: Para realizar el trépano, determine un punto a 12 cm del bregma en dirección occipital, y unos 7 cm hacia adelante del inion, si estos dos puntos no coinciden, tome como válido el punto medio entre ambos, debe perforarse 3 cm paramediano con relación a ese punto. La cánula debe ser apuntada hacia el nasion, el cuerno occipital se encuentra a 5,5 cm en esa dirección en pacientes no hidrocefálicos.
- Abordaje al cuerno temporal: En una línea que une el bregma con el meato auditivo externo, el trépano debe realizarse 4 cm hacia arriba de dicho meato, el ventrículo se encuentra a 2,5 cm en dirección perpendicular al cráneo.
- Abordaje al trígono: Trace una línea entre el canto externo del ojo y el conducto auditivo externo. Trace una paralela a ésta, 3 cm hacia arriba. El orificio de trépano debe estar a 3 cm hacia atrás del meato sobre la segunda línea. El trígono se encuentra a una profundidad aproximada de 3 cm.
- Abordaje al III ventrículo: El mejor abordaje al III ventrículo, sobre todo a su parte anterior, es a través del foramen de Monro, como se ha descrito previamente. Los abordajes a través de la lámina terminalis y el receso pineal son muy poco usados en la práctica diaria, aunque ofrecen excelente visión de las paredes posterior y anterior del III ventrículo. El III ventrículo también puede abordarse a través del IV y el acueducto, evitando por completo el paso por tejido cerebral, pero este procedimiento no tiene justificación práctica dados sus riesgos.
- Abordaje al Acueducto de Silvio: El mejor abordaje es a través del Monro, con un endoscopio flexible, pero si el acueducto el blanco principal, se recomienda realizar el trépano a 2,5 cm de la línea media y 5 cm por delante de bregma, la cánula debe apuntar al inion; por esta vía se puede llegar al acueducto con endoscopios rígidos.
- Abordaje al IV ventrículo: Para la parte superior del IV, es preferible la vía mencionada arriba para el acueducto; la otra posibilidad de alcanzarlo es a través del foramen de Magendie, a través de una punción suboccipital a través de la membrana atlanto occipital.

Procedimientos:

La tercerventriculocisternostomía. Todos los procesos de hidrocefalia que cursen con estenosis u obstrucción del acueducto o el IV ventrículo, resulta fundamental contar con un sistema de reabsorción de LCR competente, por lo cual la indicación de este método en neonatos es discutida.

Técnica: Se reconocen los puntos de referencia del ventrículo lateral, foramen de Monro, plexo coroideo, septum pellucidum y venas septal y tálamo estriada, con movimientos suaves se atraviesa el Monro, evitando lesionar el fórnix y el plexo coroideo; una vez en el III ventrículo, se reconocen los principales reparos como el piso, cuerpos mamilares, receso infundibular, quiasma y masa intertalámica. Debe identificarse la porción transparente del piso ventricular, donde debe realizarse la perforación, como así también la arteria basilar para evitar dañarla. Se presume que la porción transparente del piso no tiene función, pero debe tenerse en cuenta que es parte de la porción tuberal del hipotálamo. Se considera el mejor lugar para realizar la perforación del piso es la parte más anterior y medial de su porción transparente, justo por detrás del receso infundibular.

Remoción de catéteres perdidos, fijos y otros cuerpos extraños:

En todos los casos el abordaje dependerá de la localización del cuerpo extraño a extraer; en el caso de catéteres retenidos, debe prestarse especial atención a sus posibles adherencias a los plexos coroideos, los que deben ser coagulados antes de retirar el tubo, para evitar hemorragias.

Técnica: Como regla general debe decirse que una vez introducido el endoscopio, debe inspeccionarse exhaustivamente el blanco para determinar la posible presencia de adherencias a la pared ventricular y sobre todo a los plexos coroideos, los que deben ser coagulados antes de proceder a retirar el cuerpo extraño, se desaconseja toda maniobra que implique tracción de estructuras relacionadas con el cuerpo extraño, siendo recomendable su sección con microtijeras antes de su extracción con la pinza de biopsia.

Tercerventriculocistostomía. La indicación fundamental es la presencia de un quiste aracnoideo supraselar, con hidrocefalia por obstrucción de los agujeros de Monro, dando en la TAC la típica imagen de «Mickey Mouse», también puede realizarse una técnica similar en otros quistes aracnoideos que lleguen a contactar los ventrículos. El objetivo de este procedimiento es comunicar el quiste con los ventrículos y cisternas, restableciendo además la normal circulación del LCR. El abordaje será el mismo que para el agujero de Monro y la III ventriculostomía, precoronal derecho, paramediano, al ingresar al ventrículo se observa la pared del quiste, que se abre en forma amplia mediante varios orificios de coagulador o mejor aún láser

Hidrocefalia multitabizada. El objetivo principal es la comunicación de todas las cavidades, en la forma más amplia posible, y en los casos más favorables, donde puede reconocerse el piso del III ventrículo, realizar su comunicación con el sistema cisternal, si esto no fuera posible, el objetivo será permitir una comunicación de todas las cavidades ventriculares para realizar una derivación simple.

Evidencias y comentarios: Existe en la actualidad muchos estudios que sostienen el beneficio del uso de la neuroendoscopia, sin embargo, se encuentra en un estudio realizado en 28 pacientes pediátricos del hospital Brithish Columbia's Children's entre 1989-1998, que no hay mayor costo efectividad entre la tercerventriculostomía y la colocación de catéter de derivación (11).

Un estudio retrospectivo en 38 pacientes en donde se analiza la disminución de las dimensiones de las cavidades ventriculares después de la tercerventriculostomía se encuentra un éxito de 16% después de la fenestración primaria y un fracaso de 7%. Sin embargo estos cambios no repercuten en la mejoría clínica (12).

Por otro lado se observa que en los últimos años con el perfeccionamiento de la óptica y la técnica neuroquirúrgica las muertes intra y postoperatorias han disminuido, así como las complicaciones permanentes como lo muestra un análisis de casos realizado en el departamento de neurocirugía del

hospital universitario de Ernst Moritz Arndt, Greifswald, Germany (Fig 2).

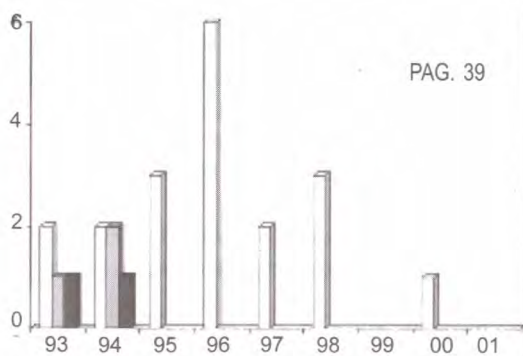


Fig. 2. Mortalidad (barra negra), complicación permanente (barra gris), y complicaciones transitorias sintomáticas (barra blanca).

Un estudio de mayor escala en el uso de la neuroendoscopia es el realizado en The Sydney Children's Hospital y The Prince of Wales Hospital, Sydney, Australia, con 203 pacientes sometidos a tercerventriculostomía, donde Los procedimientos exitosos de inicio fueron en 181 pacientes y 22 insatisfactorios. 79 pacientes (41%) de los 181 pacientes exitosos tuvieron un catéter intraventricular de inicio. Se encuentra entonces resultados alentadores con un éxito total de 89% de los intervenidos; siendo lo más importante, que la eficacia es fuertemente dependiente de la edad del paciente ($P=0.05$). En menores de un mes la eficacia no pudo ser medida más allá de tres años.

Conclusiones:

- La Neuroendoscopia es una herramienta de la Neurocirugía Mínimamente Invasiva que se encuentra en evolución y perfeccionamiento.
- Es posible reducir costos con equipo de alta resolución y personal entrenado.
- Con esta técnica se abren nuevas fronteras y nuevos retos para una especialidad tan compleja como es la neurocirugía y cuyos resultados iniciales constituyen nuevas esperanzas para los pacientes.



Bibliografía:

1. Fredotovitch N. El Museo "Josephinum": una experiencia fascinante. *Revista Argentina de UROLOGIA*. Vol.4.2004.
2. Grant J. Darwin Lespinnasse: a biographical sketch. *Neurosurgery*. 1996 Dec;39(6):1232-3.
3. Tarigo A, Villar A. Tercerventriculocisternostomía por vía endoscópica. *Rev Med Uruguay* 2003; 19: 71-77
4. Jallo G, Kothbauer K and Abbott J. Endoscopic third ventriculostomy. *Neurosurg Focus* 19 (6):E11, 2005
5. Rossi R. Neuroendoscopia, segunda parte: Endoscopia ventricular. *Revista de neurocirugía*. sumario: vol. 2 - Nº 1.
6. Grotenhuis J. Manual of Endoscopic Procedeures in Neurosurgery. Uitgeverij Machaon, Nijmegen, The Netherlands 1995.
7. Perneczky A, Tschabitscher M, Resch K. Endoscopic Anatomy for Neurosurgery. Georg thieme Verlag. Stuttgart. New York. 1993
8. Schmidt R. Use of microvascular Doppler probe to avoid basilar artery injury during endoscopic third ventriculostomy. Technical note. *J. Neurosurg*.90:156-160,1999
9. Teo C. Endoscopy for the tratment of hydrocephalus. *Endoscopy of the Central and Periphoreal Nervous Syetem*. Thieme. New York. Stuttgart. 1998.
10. Krivoy S. Neuroendoscopia: nuevas fronteras en neurocirugía. A propósito de 200 casos. *Gac Méd Caracas* 2002;110(3):372-377
11. Hugh J. et al. A cost-effectiveness analysis of endoscopic third Ventriculostomy. *NEUROSURGERY*. JULY 2002
12. Buxton N,. et al. Changes in third ventricular size with neuroendoscopic third ventriculostomy: a blinded study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:385-387.
13. Tirakotai W. et al. Neuroendoscopic surgery of intracranial cysts in adults . *Child's Nervous System* Volume 20, Numbers 11-12 / November, 2004.

REGENERACIÓN AXONAL EN EL SNC

Dr. Juan Carlos Lazo Velásquez
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

Muchas patologías del Sistema Nervioso Central (SNC)– stroke, esclerosis múltiple, lesión medular aguda – traen como consecuencia lesión axonal en diversos grados de severidad, sin embargo, la capacidad de los axones para recuperarse en el SNC es mínima; por lo cual la mayor estrategia terapéutica en este tipo de casos es la rehabilitación.

Se están estudiando los mecanismos de regeneración axonal en sistema nervioso periférico (SNP), para de este modo tratar de extrapolarlas y emplearlas en SNC.

Se ha visto que durante el desarrollo prenatal, el crecimiento de los axones no es azaroso, sino guiado por muchas señales químicas, tanto atrayentes como repulsivas para los axones, entre estas señales tenemos a proteínas como las semaforinas y las efrinas, las cuales guían el desarrollo axonal a través de gradientes de concentración de las mismas en el microambiente neural, y de gradientes de concentración de receptores para las mismas sobre los axones (Fig. 1). Este crecimiento y desarrollo axonales se da tanto en SNC como en SNP, sin embargo, terminado el periodo de formación de conexiones, alrededor de la vida prenatal, la capacidad de crecimiento de los axones en el sistema nervioso central decae notoriamente. Se ha postulado que los mecanismos del desarrollo axonal son muy similares a aquellos que se dan durante los procesos regenerativos tras una lesión.

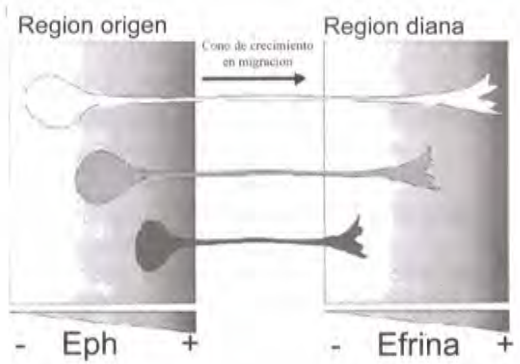


Figura N° 1: Durante el desarrollo, el crecimiento axonal es guiado a través de diversas gradientes químicas (Condic & Lemons, 2002).

Diferencias entre Sistema Nervioso Central y Periférico:

Después de la etapa de desarrollo, la capacidad regenerativa de los axones disminuye notoriamente en el SNC, no sucede lo mismo en el SNP, por lo cual debemos revisar primeramente las diferencias en ésta entre ambos (Tabla N° 1).

Tabla N° 1: Diferencias en la capacidad regenerativa del SNC y SNP.

Sistema Nervioso Central	Sistema Nervioso Periférico
• La lámina basal es escasa en ciertas moléculas, como láminas. • Capacidad escasa para sintetizar neurotrofinas en respuesta a una injuria. • Presenta diversos inhibidores del crecimiento axonal en la mielina. • Glia: oligodendrocito, astrocito, microglia.	• Rico en laminina y otras proteínas de la matriz extracelular. • Gran síntesis de neurotrofinas tras una injuria. • La mielina permite el crecimiento axonal. • Glia: célula de Schwann.

Así, tenemos que en ambos sistemas la respuesta a la lesión axonal (axotomía) va a ser muy distinta, como lo vemos en la figura N° 2.

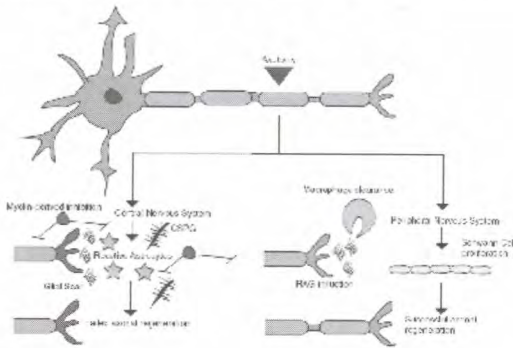


Figura N° 2: Diferencias en la respuesta a la axotomía entre el SNC y SNP (Park & Strittmatter, 2005).

De este modo la regeneración puede resultar de la promoción o antagonismo de cuatro señales interdependientes, inhibitorias o estimuladoras, las cuales provienen tanto de la neurona como del microambiente en el cual ésta se desenvuelve, las cuales pasaremos a revisar brevemente a continuación.

Factores Estimuladores Extrínsecos (Ambientales):

Entre estos tenemos a los factores de crecimiento y a la matriz extracelular.

Factores Neurotróficos: Existe gran número de factores neurotróficos producidos por el sistema nervioso, entre los cuales tenemos, p.e., al factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), al factor de crecimiento nervioso (NGF) y a la neurotrofina 3 (NT-3), cuya expresión en respuesta a la injuria axonal es muy pobre en sistema nervioso central a diferencia de lo visto en el sistema nervioso periférico.

Experimentalmente se ha empleado la inyección local de éstos (NT-3), en la médula espinal de ratas adultas a las cuales se ocasionó lesión de vías largas, observándose posteriormente crecimiento axonal e inclusive regeneración de algunas fibras largas.

Factores Asociados a la Matriz Extracelular: La matriz extracelular (MEC) está constituida por gran número de proteínas, cuya función no sólo es de soporte, sino también juega un importante rol "modulador" de la fisiología celular. Una de las proteínas más importantes de ésta es la denominada laminina, la cual es una proteína constituida por tres cadenas polipeptídicas, cada una codificada por múltiples genes, lo que genera gran variedad de isoformas.

Entre sus funciones destacan la promoción de la fijación, crecimiento y motilidad celulares. Se ha visto que sus distintas isoformas pueden actuar de manera diferente sobre las células de su entorno, sin embargo, en SNP se ha observado que ésta es capaz de estimular la regeneración y crecimiento axonales, lo que no sucede así en el SNC, donde esta proteína es muy escasa.

- Estos conocimientos no quedan como meros constructos teóricos, sino se ha tratado de llevarlos a la clínica, al menos experimentalmente, tratando de "poner" factores neurotróficos o proteínas de la MEC a los sitios donde haya lesión axonal. Para lograr esto primero deben ser optimizados algunos sistemas de liberación, que puedan lograr estas metas. Entre los sistemas de liberación estudiados tenemos el uso de inyectores externos que lleven factores de crecimiento a los sitios donde se requiera, hidrogeles embebidos con estas sustancias y capaces de liberarlas a su medio, el empleo de la terapia génica, tanto ex vivo por medio de constructos virales que puedan servir para inyectar los genes de estas proteínas al sitio de lesión, como in Vitro, modificando células genéticamente para que después sean introducidas al sitio de daño.

Factores Inhibitorios Extrínsecos (Ambientales):

Allí tenemos la aparición de la escara glial, la cual va a producir diversas sustancias capaces de inhibir la regeneración axonal, entre las cuales se encuentran los proteoglicanos sulfatados. Otro punto importante a tocar es la presencia de moléculas inhibitorias de la regeneración en la propia mielina del sistema nervioso central.

Cicatriz Glial: Tras cualquier lesión en el sistema nervioso central, se va a dar un proceso de gliosis reactiva, produciéndose migración y proliferación de astrocitos hacia el sitio de lesión en las semanas siguientes. Cuando ésto se da, hay un bloqueo mecánico para la regeneración producido por la presencia de estas células, y también uno bioquímico, ya que las mismas van a producir gran cantidad de sustancias, algunas de las cuales son capaces de inhibir la regeneración, como veremos en la figura Nº 3 y en el texto a continuación.

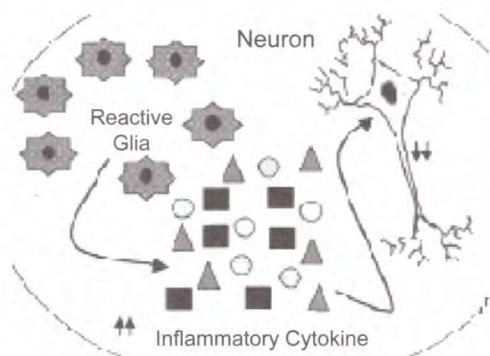


Figura Nº 3: Formación de la cicatriz glial.

Proteoglicanos Condroitín-Sulfatos (CSPG): Los proteoglicanos condroitín-sulfatados son glicoproteínas, ligadas a membrana celular o de matriz extracelular, que cumplen muy diversas funciones en la homeostasis tisular, tales como servir en las interacciones y adhesión celulares, interactuar con el citoesqueleto, presentar diversas sustancias, tales como citoquinas o factores de crecimiento, a otras células; tienen función de barrera conformando la matriz extracelular, donde pueden actuar como una especie de almacén de diversas sustancias, secuestrándolas en la MEC.

Tras la lesión axonal, su expresión aumenta notablemente gracias a los astrocitos provenientes de la cicatriz glial (NG2, neurocan, versican, agregan y brevican). Son capaces de inhibir la regeneración axonal, se desconoce que parte de la proteína es la encargada de realizar esto. En el SNP se produce también pero junto a proteínas promotoras de la regeneración.

Inhibidores Asociados a la Mielina: Durante el desarrollo prenatal las neuronas son sensibles a diversas moléculas guía, pero no a los inhibidores propios de la mielina. Esto cambia con el desarrollo. En 1988 se encontró un anticuerpo que se ligaba a una proteína capaz de inhibir la regeneración axonal, denominada posteriormente Nogo, una de sus isoformas fue halada en los oligodendrocitos. La glicoproteína asociada a la mielina (MAG), después descrita, la cual en el crecimiento estimula el crecimiento axonal, pero en neuronas maduras hace exactamente lo contrario. La glicoproteína de la mielina del oligodendrocito (OMpg) también inhibe el crecimiento axonal.

Ha sido identificado el receptor de Nogo, el cual tiene afinidad también por MAG y OMpg y mediaría sus acciones inhibitorias.

- Esto se ha tratado de llevar a estudios de fase 1, así tenemos:

- Un estudio empleó condroitinasa ABC para digerir los CSPG, logrando recuperación motora.
- Inhibición de Nogo, sea mediante anticuerpos neutralizantes, antagonistas o receptores solubles.
- Como puede haber varias actividades inhibitorias en la mielina, un grupo vacunó con mielina del SNC a ratones, observando después regeneración sin efectos adversos como encefalomielitis alérgica experimental.
- Transplante celular de células gliales de la vaina del nervio olfatorio.

Factores Inhibitorios Intrínsecos (Neuronales):

Las señales extrínsecas previamente expuestas, para lograr producir inhibición del desarrollo axonal requieren de algún mecanismo capaz de transducir esta señal al interior de la célula.

Activación de Rho-A: Hemos visto que los diversos inhibidores del crecimiento axonal que se encuentran en el axón, especialmente Nogo, efectúan sus acciones a través de un receptor de membrana denominado NgR. El efector intracelular de este receptor es la GTPasa Rho-A, un subtipo de las GTPasas Rho, de la conocida y amplia familia de

proteínas G monoméricas, la cual es activada tras la unión del receptor a sus sustratos, y uno de sus roles previamente conocidos es modificar la función del citoesqueleto celular.

Serino/treonino Kinasa Asociada a Rho (ROCK): A su vez, el efector de la GTPasa Rho es la proteína ROCK. Esta es capaz de causar rápidamente colapso del cono de crecimiento así como retracción e inhibición del crecimiento de las neuritas. Al parecer también está involucrado en la señalización producida por proteoglicanos condroitin-sulfatos. Figura N° 4.

- El conocimiento de las vías de señal que median la inhibición de la regeneración axonal nos proporciona posibles blancos contra los cuales dirigir la terapia. Así, experimentalmente se ha empleado una enzima producida por *Clostridium botulinum*, la C3 transferasa, la cual puede inhibir a las GTPasas Rho -A, -B y -C, in embargo los resultados han sido conflictivos, al mostrar regeneración axonal en casi todos los modelos, pero recuperación funcional sólo en algunos de ellos.
- Empero, el empleo de un inhibidor específico de la proteína ROCK ha mostrado resultados congruentes en el laboratorio, viéndose recuperación tanto de los axones com de la función motora.

Factores Estimuladores Intrínsecos (Neuronales):

Dadas las diferencias claras entre SNC y SNP, algunos estudios han buscado genes o proteínas específicas a nivel de la neurona misma, que puedan intervenir en el proceso de la regeneración, encontrándose los genes RAG y descubriendo un nuevo rol para el cAMP.

Genes Asociados a Regeneración (RAG): En 1984 se descubrió que las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal podían regenerar en injertos de nervio periférico con más facilidad si previamente se habían seccionado sus axones periféricos, lo que llevó a pensar que debe existir un programa celular de regeneración, el cual se activa sólo por condicionamiento; habiéndose identificado en los últimos años algunos de los componentes de este sistema, tales como el gen *GAP-43*, gen que expresa una proteína axonal que es rápidamente transportada al sitio de lesión, a los conos de crecimiento, y se ha visto sobreexpresada durante el desarrollo y el crecimiento axonal regenerativo. Otro gen descrito es el denominado *SPRR1A*, miembro de la pequeña familia de proteínas ricas en prolina, se ha visto sobreexpresado tras la axotomía, sin embargo no durante el desarrollo axonal normal, indicando que habría diferencias entre estos dos procesos, que aún requieren ser aclaradas.

Adenosín-monofosfato cíclico (cAMP): Se reparó que los niveles intracelulares de cAMP regulan la respuesta a los inhibidores del crecimiento propios de la mielina, siendo capaz de alterar el citoesqueleto de actina por acoplar proteínas G monoméricas. Además se notó que el incremento en cAMP, a través de la proteína-kinasa A (PKA) y del elemento de respuesta a cAMP (CREB), está implicada en la transcripción de varios genes asociados al crecimiento y regeneración axonales, siendo uno de estos el de *Arginasa-I*. Esta última sirve para la síntesis de poliaminas, y se ha señalado que en incremento de estos frena la respuesta a los inhibidores de la regeneración axonal provenientes de la mielina (Ver fig. N° 5, Cai et al, 2002).

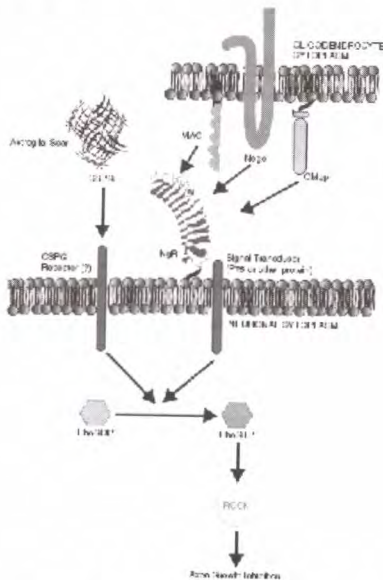


Figura N° 4: Inhibición molecular de la regeneración axonal en SNC.

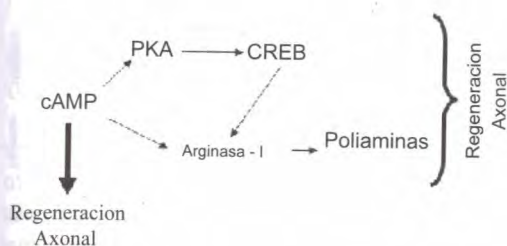


Figura N° 5: Rol del cAMP.

- Al momento poder actuar sobre los genes RAG es muy alejado dado que aún no conocemos bien sus roles fisiológicos ni sus mecanismos de acción.
- Sin embargo, incrementar los niveles intracelulares de cAMP sí es factible y se realiza en algunas patologías no neurológicas, sea con el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa-I, enzima que lo degrada, o con análogos del mismo.

Conclusión:

Se conoce que la regeneración axonal a nivel del sistema nervioso central es mínima, originando que cualquier lesión pueda dejar secuela neurológica de algún grado. Muy distinto sucede en el sistema nervioso periférico, donde sí se ha visto regeneración. El conocimiento de las diferencias entre ambos lleva a plantear posibles terapias o blancos terapéuticos para estos casos, viéndose en algunos modelos experimentales que tales terapias tienen un potencial promisorio. Sin embargo, debemos tener en cuenta que si logramos el crecimiento axonal regenerativo, este podría darse azarosamente y originar algunos problemas tales como dolor neuropático o epilepsia, por la aparición de conexiones neuronales aberrantes. Es por ello que el conocimiento de los mecanismos de regeneración y sus diferencias y similitudes con el desarrollo axonal normal es importante para plantear nuevas terapias en neurología y para dar una luz a la vida de muchos de nuestros pacientes.

Bibliografía:

1. Bradbury EJ, Khemani S, King VR, et al. *NT-3 promotes growth of lesioned adult rat sensory axons ascending in the dorsal columns of the spinal cord.* Eur J Neurosci. 1999; 11: 3873-3883.
2. Bradbury EJ, Moon LDF, Popat RJ, et al. *Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury.* Nature. 2002; 416: 636-640.
3. Cai D, Deng K, Mellado W, et al. *Arginase and polyamines act downstream from cyclic AMP in overcoming inhibition of axonal growth MAG and myelin in vitro.* Neuron. 2002; 35: 711-719.
4. Condit ML, Lemons ML. *Extracellular matrix in spinal cord regeneration: getting beyond attraction and inhibition.* Neuroreport. 2002; 13: A37-48.
5. David S, Aguayo AJ. *Axonal elongation into peripheral nervous system "bridges" after central nervous system injury in adult rats.* Science. 1981; 214: 931-933.
6. Dergham P, Ellizam B, Essagian C, et al. *Rho signalling pathway targeted to promote spinal cord repair.* J Neurosci. 2002; 22: 6570-6577.
7. Fawcett JW, Asher RA. *The glial scar and the central nervous system repair.* Brain Res Bull. 1999; 49: 377-391.
8. Fournier AE, Gould GC, Liu BP, Strittmatter SM. *Truncated soluble Nogo receptor binds Nogo-66 and blocks inhibition of axon growth by myelin.* J Neurosci. 2002; 22: 8876-8883.
9. Fournier AE, Takizawa BT, Strittmatter SM. *Rho kinase inhibition enhances axonal regeneration in the injured CNS.* J Neurosci. 2003; 23: 1416-1426.
10. Huang DW, McKerracher L, Braun PE, David S. *A therapeutic vaccine approach to stimulate axon regeneration in the adult mammalian spinal cord.* Neuron. 2000; 24: 639-647.
11. Lemons ML, Howland DR, Anderson DK. *Chondroitine sulphate proteoglycan immunoreactivity increases following spinal cord injury and transplantation.* Exp Neurol. 1999; 160: 51-65.



12. Li S, Stttrimatter SM. *Delayed systemic Nogo-66 receptor antagonist promotes recovery from spinal cord injury*. J Neurosci. 2003; 23: 4219-4227.
13. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, et al. *Molecular Cell Biology*. 5º Ed. New York: W. H. Freeman and Company. 2003.
14. Merkler D, Metz GAS, Raineteau O, et al. *Locomotor recovery in spinal cord-injured rats treated with an antibody neutralizing the myelin-associated neurite growth inhibitor Nogo-A*. J Neurosci. 2001; 21: 3665-3673.
15. Park JH, Stttrimatter SM. *Promoting the regeneration of axons within the central nervous system*. En Waxman S (ed). *From Neuroscience to Neurology: Neuroscience, Molecular Medicine and the Therapeutic Transformation of Neurology*. Boston: Elsevier Academic Press. 2005: 433-444.
16. Resnick DK, Cechvala CF, Yang Y, et al. *Adult olfactory ensheathing cell transplantation for acute spinal cord injury*. J Neurotrauma. 2003; 20: 279-285.
17. Richardson PM, Issa VM. *Peripheral injury enhances central regeneration of primary sensory neurons*. Nature. 1984; 309: 791-793.
18. Ruitenberg MJ et al. *Ex – vivo adenoviral vector – mediated neurotrophic gene transfer to olfactory ensheathing glia: effects on rubrospinal tract regeneration, lesion size, and functional recovery alter implantation in adult spinal cord*. J Neurosci. 2003; 23: 7045-7058.
19. Sanes JR, Jessell TM. *Formación y regeneración de las sinapsis*. En Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds.). *Principios de Neurociencia*. 4º Ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana. 2001: 1087-1114.
20. Schnell L, Schneider R, Kolbeck R, et al. *Neurotrophin-3 enhances sprouting of corticospinal tract during development and after adult spinal cord lesion*. Nature. 1994; 367: 170-173.

DARDARINA y sus Implicancias en la Enfermedad de Parkinson

Dr. Erik Guevara Silva
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

La enfermedad de Parkinson (EP) es uno de los trastornos neurodegenerativos más frecuentes, con una prevalencia de 1 a 2% en las personas mayores de 65 años. Bastante se ha estudiado sobre la patología de esta enfermedad y se reconocen implicadas la presencia de cuerpos de Lewy y la pérdida masiva de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra. Desde la descripción de esta enfermedad en 1817 por James Parkinson, se la consideró una patología esporádica de etiología desconocida, hasta que fueron encontrándose casos familiares de la enfermedad haciendo pensar en una causa hereditaria, y en 1996 se inicia una serie de logros en la genética molecular de la EP, llevando a la identificación de diversos genes (alfa-sinucleína, Parkin, UCH-L1, PINK1, DJ1 y LRRK2), mostrándose la existencia de factores de susceptibilidad genética (1).

Tabla Nº 1. Genes asociados a cuadros de parkinsonismo familiar. (2)

	Locus	Gene	Inheritance
PARK1	4q21-22	α -synuclein	AD
PARK2	6q25-27	parkin	AD
PARK3	2p13	?	AD
PARK4	4p15	?	AD
PARK5	4p14	UCH-L1	AD
PARK6	1p35-36	PINK1	AD
PARK7	1p36	DJ-1	AD
PARK8	12p11.2-q13.1	LRRK2	AD

En los últimos años se han descubierto varios genes causantes de la forma monogénica de EP. Al inicio

de estos descubrimientos se consideraba que los casos de pacientes con trastornos genéticos pero con historia familiar negativa estarían explicados por o una penetrancia reducida o un tipo de herencia autonómica recesiva (parkina, PINK-1' y DJ-1) para las formas de enfermedad de inicio temprano. Posteriormente se descubrió una forma de enfermedad de inicio tardío debida a mutaciones puntuales y multiplicaciones de otros genes con herencia autosómica dominante, como la alfa-sinucleína (PARK1), UCH-L1 y LRRK2 (PARK8). Éste último, que vamos a revisar en esta ocasión, se corresponde con un fenotipo generalmente de inicio tardío (60 años) y es relativamente común (3).

Descubrimiento del mutante LRRK 2

Las mutaciones del gen LRRK2 son una causa relativamente común de enfermedad de Parkinson, tanto esporádica como familiar. Este gen fue mapeado por primera vez en el año 2002 en el cromosoma 12 (12q12), en la familia japonesa Sagamihara, quienes presentaban un parkinsonismo autosómico dominante de inicio tardío. Subsecuentemente fue identificado en una familia caucásica y en otras poblaciones. El descubrimiento de mutaciones en el gen de la Kinasa tipo 2 Rica en Repeticiones del aminoácido Leucina (LRRK2) es una de las últimas contribuciones a la gran lista de causas monogénicas para la enfermedad de Parkinson. Este gen, que tiene 144 kb con 51 exones y codifica una proteína compuesta por 2527 aminoácidos, se expresa en todo el cerebro y también en otros tejidos, aunque con bajos niveles (4).

El gen LRRK 2 codifica a la Dardarina

La proteína codificada por el gen LRRK2 (PARK 8) recibe el mismo nombre (Irrk2), sin embargo también es llamada Dardarina (término proveniente del vasco "dardara", que significa "temblor") (5). Esta proteína pertenece al grupo de proteínas ROCO, perteneciente a su vez a la superfamilia Ras/GTPasa. Contiene varios dominios: un dominio Roc (complejo proteico Ras), un dominio Cor (C terminal de Roc). Este dominio tiene actividad GTPasa, participa en la reorganización del citoesqueleto de actina en respuesta a un estímulo externo, en la citokinesis, formación de adhesiones focales y estimulación de quinasas activadas por estrés. También existe un dominio de repeticiones ricas en leucina (LRR) que participa en la interacción proteína-proteína. Contiene también un dominio catalítico tirosinkinasa que cataliza la fosforilación de otras proteínas. También posee un dominio DW40 y una región de repeticiones de ankirina (6,7).

Rol de la Dardarina

El gen LRRK2 parece tener un papel importante en no una sino varias enfermedades neurodegenerativas, incluyendo aquellas asociadas con la alfa-sinucleína y la proteína *tau*. Zimprich et al plantean la hipótesis de que las funciones del LRRK2 son cruciales para el inicio y desarrollo de diversos trastornos neurodegenerativos, ya que este gen potencialmente puede ser responsable de la

fosforilación de la alfa-sinucleína y la proteína tau, además su actividad kinasa podría ser un evento clave en la acumulación y agregación de proteínas no plegadas dentro de neuronas degeneradas (6,8). Sin embargo, Hernández et al. hicieron un screening para las formas más comunes de mutación del LRRK2 en series de pacientes con enfermedad de Parkinson, demencia de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica y demencia frontotemporal, así como en controles sanos. Las mutaciones sólo se encontraron en los pacientes con EP o sus familiares y no en los demás pacientes del estudio (24).

Los análisis de secuencia sugieren que esta proteína podría funcionar como quinasa y como GTPasa. Las mutaciones I2020T y G2019S estimulan la actividad quinasa y hasta ahora la actividad del LRRK2 ha sido evaluada por medio de su autofosforilación y fosforilación de la proteína básica de mielina; en ensayos *in vitro* con tejidos de cerebros de ratas se ha encontrado que LRRK2 es capaz de fosforilar a moesina, una proteína que ancla el citoesqueleto de actina a la membrana celular, pero aún falta determinar si esta proteína es un sustrato fisiológico (9,7). Otras investigaciones han encontrado hasta 14 tipos de interacciones con el mutante LRRK2, las cuales podrían ser agrupadas en tres vías celulares funcionales: (i) respuesta mediada por chaperonas (ii) proteínas asociadas con el tráfico molecular y citoesqueleto y (iii) fosforilación y actividad quinasa (10).

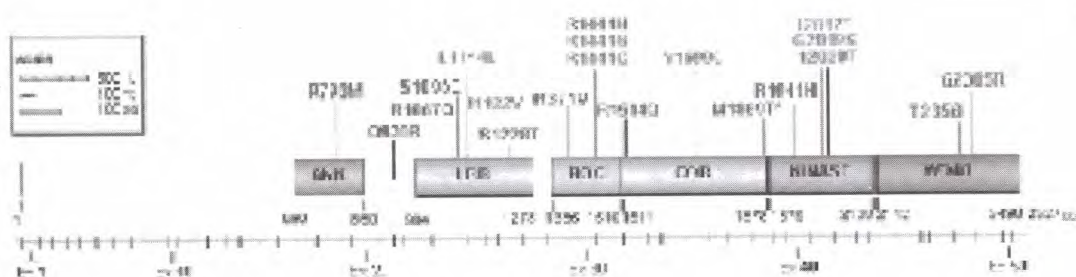


Figura N° 1. Estructura del gen LRRK2. (7)

Las mutaciones en el gen LRRK2, que codifica a la proteína Dardarina, grande de 2527 aa, se producen a lo largo de todo el gen e incluyen el dominio kinasa. Sin embargo, la manera como el LRRK2 induce la enfermedad es más compleja de lo que hasta ahora se pensaba, y no sólo es causada por un aumento de la actividad kinasa. Investigaciones en este tema han demostrado que la toxicidad celular del mutante LRRK2 se debe a un mecanismo de apoptosis dependiente de la mitocondria; cuando están ausentes los dominios LRR y WD40 ocurre un efecto protector sobre la disfunción mitocondrial inducida por el LRRK2 mutante (12). En un estudio, la doctora Gregio observó dos fenotipos celulares asociados con la Dardarina mutante; en el primero las mutaciones incrementan la tendencia de la Dardarina a formar cuerpos de inclusión; en el segundo, las neuronas mueren luego de la expresión de la proteína mutante. Manipulando la actividad del dominio kinasa en forma artificial se consigue bloquear la formación de cuerpos de inclusión y se retarda la muerte celular. Esto nos lleva a pensar que los inhibidores del dominio kinasa serían útiles agentes terapéuticos en pacientes con mutación del LRRK2 y quizá en la forma esporádica de la enfermedad de Parkinson (13).

Epidemiología

La importancia de este gen radica en que es la causa más común de EP con herencia autosómica dominante, siendo responsable del 5 al 10% de EP familiar y hasta la actualidad se han identificado hasta 20 mutaciones que se extienden por todo el mundo, siendo raras en Asia y más frecuente en Europa y el norte de África; al observar que esta mutación es baja en el norte de Europa y se incrementa hacia el sur de Europa y el norte de África se puede inferir una distribución geográfica que sigue una gradiente de norte a sur, pudiendo estar asociadas con las corrientes migratorias humanas. Hasta ahora sólo 6 mutaciones, I1122V, R1441C, R1441G, Y1699C, G2019S e I2020T (familia Sagamihara) son consideradas definitivamente patogénicas. De éstas, la mutación G2019S (sustitución de glicina en el codón 2019 por serina) ubicada en el exón 41 es la más

frecuentemente reportada y está asociada tanto a la forma esporádica como a la familiar de la EP en Norteamérica, Europa y en el norte de África, con una alta prevalencia en árabes norafricanos (39%) y judíos askenazi (18.3%); es hallada entre el 3 al 41% de la EP familiar y entre el 1 al 8% de la EP esporádica, según la población estudiada (estudiados en Europa) (8,14,15). Por otro lado, Goldwurn sostiene que las mutaciones del LRRK2 se presentan en el 4,2% de los pacientes con parkinson familiar y en el 1% de aquellos con enfermedad esporádica. La prevalencia de esta mutación es intermedia en Italia, España y Portugal; y baja en Francia, Alemania, Polonia y Asia (11,16). La mutación G2019S es muy rara en la población china, Tan et al ha demostrado que en sujetos no portadores de la mutación existe un haplotipo fundador G2019S con una frecuencia del 33% en la EP y 30% en los controles, este haplotipo es probablemente más antiguo que la mutación G2019S ya que es encontrada aún en poblaciones con muy baja prevalencia (17). En un trabajo de Ishihara et al, se encontró que la mutación G2019S fue más frecuente en Túnez (42%) que en familias norteamericanas (2,6%) (18). Por otro lado la reciente identificación de la variante LRRK2 G2385S la cual está asociada con un riesgo doble de adquirir la forma esporádica de la EP en dos poblaciones chinas en Singapur y Taiwán indicaría la posible existencia de un factor de riesgo genético común más importante en asiáticos con EP (19). En Latinoamérica no hay información disponible, salvo en algunas familias de Brasil estudiadas en un trabajo colaborativo internacional y un reporte del Dr Miranda a cerca de un paciente chileno con EP debido a la mutación del LRRK2 (G2019S) quien pertenecía a una familia con 5 personas afectadas con EP en 3 generaciones (20).

Transmisibilidad del gen LRRK 2

La penetrancia de esta mutación es dependiente de la edad y puede ser baja (85% a los 70 años en ingleses, judíos y germanos), habiéndose visto personas portadoras que vivieron hasta los 90 años sin desarrollar la enfermedad, esto explicaría algu-

nos casos aparentemente esporádicos. Estudios serios han demostrado una penetrancia del 15% a los 60 años, 21% a los 70 años y 32% a los 80 años (21), lo cual quiere decir que una vez identificada la mutación no implica un riesgo de 100% para desarrollar la enfermedad. Así mismo, no es suficiente el análisis a un solo miembro para excluir la mutación LRRK2 en una familia. Algunas familias con estas mutaciones presentan una gran variabilidad en las características clínicas y patológicas (14, 8). La penetrancia es mayor en portadores homocigotos. En un análisis de 504 pacientes con EP, Clark et al encontraron que el 5,6% (28 casos) presentaban la mutación G2019S, con una penetrancia del 24% hasta los 80 años de vida; esta baja penetrancia nos sugiere que existen otros factores genéticos o ambientales interactuando en la vía causal que conlleva a la enfermedad (15). Por otro lado, Paisandu-Ruiz et al identificaron 4 familias españolas (del País Vasco) con mutaciones del PARK 8, mostrando una penetrancia del 100%, una edad de inicio de la enfermedad de 65 años, con un curso benigno y excelente respuesta a bajas dosis de levodopa, y a pesar de su nombre (dardara) muchas veces el temblor puede estar ausente; pero en general es clínicamente indistinguible de la forma idiopática de la EP; se demostró además que el PARK8 se expresa en todo el cerebro (5). De 98 pacientes estudiados por Giovanni et al en Sardinia (cuya población es muy similar a la población vasca), se encontró una baja prevalencia de la mutación G2019S (1%) y con una penetrancia incompleta (22). En un análisis de 8 familias australianas con Parkinson familiar, Yue Huang et al encontró que el fenómeno de anticipación también se presenta en este tipo de mutación, con una edad de inicio de la EP de 12 años más temprano que en las generaciones de los padres y a una edad más temprana (alrededor de 26 años) en sucesivas generaciones con penetrancia completa, Huang encontró además que la transmisión materna fue responsable de una forma más severa de la enfermedad (23). La evaluación de la penetrancia del LRRK2 es una pieza de información clave en una sesión de consejería genética, especialmente para los individuos de bajo riesgo y que quieren realizarse un test presintomático.

Particularidades histopatológicas

Una de las características de esta forma de mutación es la heterogeneidad neuropatológica. Los individuos afectados generalmente presentan ya sea una enfermedad de Parkinson o una demencia por cuerpos de Lewy, con la característica neuropatológica clásica: pérdida neuronal y gliosis en la sustancia negra y la presencia de cuerpos de Lewy a-sinucleína positivos en tronco cerebral o difusamente distribuidos a nivel cortical. Sin embargo, la degeneración nigrica algunas veces puede ser pura, con ausencia de cuerpos de Lewy, y presentar ovillos neurofibrilares (taupatías) o inclusiones de ubiquitina. Por otro lado, las mutaciones del gen LRRK2 pueden producir degeneración nigrica en ausencia de estos agregados intraneuronales (cuerpos de Lewy y ovillos de neurofibrillas) (2). Los pacientes con la mutación del LRRK2 con una patología caracterizada por ausencia de cuerpos de Lewy (degeneración nigrica pura) han mostrado tener un curso más benigno de la enfermedad, de allí la hipótesis que plantea que la ausencia de cuerpos de Lewy puede ser un marcador patogénico de menor agresividad con una tasa más baja de pérdida neuronal en la sustancia negra. Por otro lado, en los pacientes LRRK2 se ha descrito los cuerpos de Marinesco, que consisten en inclusiones de ubiquitina en neuronas pigmentadas de la sustancia negra y aumentan conforme avanza la edad, su rol patológico aún es incierto pero refleja la disfunción de la vía proteasoma-ubiquitina, desconociéndose si están implicados directamente en la muerte de las células dopaminérgicas o, por el contrario, representan sólo un epifenómeno en respuesta a la muerte neuronal (25).



Figura N° 2: Inmunohistoquímica de ubiquitina mostrando inclusiones nucleares prominentes en las neuronas de la sustancia negra compatible con los cuerpos de Marinesco. (25)

Cuadro clínico

De todos los genes identificados hasta ahora, el LRRK2 es uno de los más probablemente implicados en la etiopatogenia de la típica enfermedad de Parkinson esporádica de inicio tardío; además, el cuadro clínico de los pacientes con EP familiar por mutación del LRRK2 se asemeja a la típica enfermedad de Parkinson. La edad de inicio puede variar de 28 a 86 años pero en la mayoría de las familias el promedio de inicio varía entre 50 y 60 años (26). Particularmente, la mutación G2019S confiere con riesgo de 7.7 y 10 veces para desarrollar EP de inicio temprano y tardío respectivamente en comparación con los controles que no poseen esta mutación, sugiriendo que G2019S es un importante factor de riesgo para EP con un amplio rango de edad de inicio (15). Goldwurm estudió las características clínicogenéticas en 1245 pacientes con diagnóstico de EP idiopático (la mayoría de origen italiano y etnia caucásica y un paciente de Perú, Colombia y Argentina) y encontró que 24 de ellos eran portadores de la mutación G2019S. El temblor unilateral y la bradiquinesia generalmente fueron los síntomas de inicio, la duración de la enfermedad fue similar a los controles pero tuvieron que iniciar el tratamiento con levodopa más tempranamente; estos pacientes presentaron bajos puntajes en el test de Minimental, el 35% presentó anomalías del lóbulo frontal; se encontró una alta incidencia de trastornos del sueño. Entonces, si bien esta mutación está asociada con los signos y síntomas típicos de la EP idiopática, las anomalías conductuales son más frecuentes, sugiriendo un mayor compromiso del sistema límbico; pudiéndose presentar algunas veces demencias, alucinaciones y depresión durante las fases tempranas de la enfermedad (11). En una comparación entre familias de Túnez y USA no se encontraron diferencias fenotípicas entre portadores homocigotos y heterocigotos (no efecto de dosis del gen), aunque los que presentaban la mutación tenían un peor puntaje en la Escala de Sueño de Epworth y manifestaban la enfermedad a una edad más tardía (19).

Conclusiones

La enfermedad de Parkinson es una de las patologías en la que más se ha avanzado en los últimos años respecto al conocimiento de sus bases genéticas. Su carga genética es evidente, de ahí los beneficios que puede obtenerse de la identificación de los principales genes implicados en su desarrollo así como en la selección de dianas terapéuticas.

En una proporción significativa de casos es de origen genético. El fenotipo clínico de la EP con claro componente genético es indistinguible de la EP esporádica. Sin embargo, puede existir variabilidad fenotípica incluso dentro de una misma familia.

El patrón de herencia predominantemente hallado hasta ahora es mendeliano monogénico, pudiendo ser enmascarado por una penetrancia variable y una aparición a edad tardía. Los avances en el conocimiento de esta enfermedad ofrecen perspectivas prometedoras para construir una teoría que integre los factores genéticos primarios, secundarios y los agentes ambientales, siendo la relación de la proteína Dardarina con el Parkinson hereditario un claro ejemplo de la conexión entre la salud y la Genética.

Estos descubrimientos plantean algunas cuestiones éticas, entre las que tenemos la duda de comunicar o no al portador de este gen el riesgo que tiene de desarrollar la enfermedad. Muchas personas podrían solicitar un test genético presintomático, lo cual tiene el inconveniente de causar una gran angustia al paciente y a su familia, pero plantea la ventaja de hacer una mejor planificación de su futuro y acelerar la puesta en marcha de terapias neuroprotectoras".

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Lücking CB, Dürr A, Bonifati V, et al. *Association between early-onset parkinson's disease and mutations in the parkin gene*. N Engl J Med 2000; 342: 1560-7.
- 2- Jie S. *Protein kinases linked to the pathogenesis of Parkinson's disease*. Neuron 2004; 44: 575-80.



- 3- Gasser T. *Genetics of Parkinson's disease*. Curr Opin Neurol 2005; 18:363-9.
- 4- Funayama M, Hasegawa K, Kowa H, et al. *A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-13.1*. Ann Neurol 2002; 51: 296-301.
- 5- Paisán-Ruiz C, Jain S, Evans W, et al. *Cloning of the Gene Containing Mutations that Cause PARK8-Linked Parkinson's Disease*. Neuron 2004; 44: 595-600.
- 6- Zimprich A, Biskup S, Leitner P, et al. *Mutations in LRRK2 Cause Autosomal-Dominant Parkinsonism with Pleomorphic Pathology*. Neuron 2004; 44: 601-7.
- 7- Tan E, Skipper L. *Pathogenic Mutations in Parkinson Disease*. Hum Mutation 2007; 0: 1-13
- 8- Tomiyama H, Li Y, Funayama M, et al. *Clinicopatogenetic study of mutations LRRK2 Exon 41 in Parkinson's disease patients from 18 countries*. Mov Disord 2006; 21: 1102-18.
- 9- Jaleel M, Nichols R, Deak M, et al. *LRRK2 phosphorylates moesin at Thr558; characterisation of how Parkinson's disease mutants affect kinase activity*. Biochem J 2007.
- 10- Dachselt J, Taylor J, Mok S, et al. *Identification of potential protein interactors of Lrrk2*. Parkinsonism Relat Disord 2007.
- 11- Goldwurm S, Zini M, Di Fonzo A. *LRRK2 G2019S mutation in Parkinson's disease: a clinical, neuropsychological and neuropsychiatric study in a large Italian sample*. Parkinsonism Relat Disord 2006; article in press.
- 12- Laccarino C, Crosio C, Vitale C, et al. *Apoptotic mechanisms in mutant LRRK2-mediated cell death*. Hum Mol Genet 2007; 16: 1319-26
- 13- Greggio E, Jain S, Kingsbury A, et al. *Kinase activity is required for the toxic effects of mutant LRRK2/dardarin*. Neurobiol Dis 2006; 23: 329-41.
- 14- Brice A. *Genetics of Parkinson's disease: LRRK2 on the rise*. Brain 2005; 128: 2760-2.
- 15- Clark L, Wang Y, Karlins E, et al. *Frequency of LRRK2 mutations in early- and late-onset Parkinson disease*. Neurology 2006; 67: 1786-91.
- 16- Ferreira J, Guedes L, Rosa M, et al. *High prevalence of LRRK2 mutations in familial and sporadic Parkinson's disease in Portugal*. Mov Disord, 2007.
- 17- Tan E, Skipper L, Tan L. *LRRK2 G2019S Founder Haplotype in the Chinese Population*. Mov Disord. 2007; 22: 105-47.
- 18- Ishihara L, Gibson R, Warren L, et al. *Screening for Lrrk2 G2019S and Clinical Comparison of Tunisian and North American Caucasian Parkinson's Disease Families*. Mov Disord 2007; 22: 55-61.
- 19- Tan E. *Identification of a Common Genetic Risk Variant (LRRK2 Gly2385Arg) in Parkinson's Disease*. Ann Acad Med Singapore 2006; 35: 840-2.
- 20- Miranda M. *Mutación del gen LRRK2 se asocia a presentación autosómica dominante de la enfermedad de Parkinson en una familia chilena*. Rev Méd Chile 2007; 135: 406-7.
- 21- Goldwurm S, Zini M, Mariani L, et al. *Evaluation of LRRK2 G2019S penetrance. Relevance for genetic counseling in Parkinson disease*. Neurology 2007; 68: 1141-3.
- 22- Cossua G, van Doeselaar M, Deriua M, et al. *LRRK2 mutations and Parkinson's disease in Sardinia—A Mediterranean genetic isolate*. Parkinsonism Relat Disord 2007; 13: 17-21.
- 23- Huang Y, Hayes M, Harding A, et al. *Anticipation of onset age in familial Parkinson's disease without SCA gene mutations*. Parkinsonism Relat Disord 2006; Article in press.
- 24- Hernández D, Paisán Ruiza C, Crawley A, et al. *The dardarin G2019S mutation is a common cause of Parkinson's disease but not other neurodegenerative diseases*. Neurosci Lett 2005; 389: 137-9.
- 25- Gaig C, Martí M, Ezquerro M, et al. *G2019S LRRK2 mutation causing Parkinson's disease without Lewy bodies*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2007; 78: 626-8.
- 26- Lasague S, Dürr A. *LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in north African Arabs*. N Engl J Med; 2006: 422-3.

PATOGENESIS de las ENFERMEDADES PRIONICAS

Dra. Yesenia Núñez Coronado
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades priónicas o encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) son enfermedades neurodegenerativas fatales en humanos y animales. Pueden ser de causa infecciosa, heredada o esporádica. Neuropatológicamente están caracterizadas por la pérdida neuronal, la degeneración espongiforme, gliosis, y el depósito de la proteína priónica Scrapie (PrP^{Sc}) en el Sistema Nervioso Central.

La Enfermedad de Creutzfeldt Jacob (ECJ) es la más frecuente de las EET. Esta puede ser: a) Esporádica con una incidencia de 1-2 casos por 10⁶ habitantes, corresponde al 85 – 90% de casos confirmados de ECJ; b) Hereditaria, en un 5 -10%; c) Iatrogénica debida a instrumental o tejido contaminado, constituye menos del 5%; y d) La variante de ECJ (vECJ) la cual fue descrita a partir de 1996.

El conocimiento de la patogénesis de las EET es importante pues contribuye a nuevas terapéuticas que tratan de bloquear o retardar esta enfermedad, el cual puede abrir nuevas esperanzas para los pacientes.

HISTORIA

- 1920. Creutzfeldt describe por vez primera una demencia progresiva en una mujer de 22 años.
- 1921. Jakob refiere hallazgos similares en cuatro casos, a los que denomina como pseudoesclerosis espástica.
- 1954. Sigurdsson introduce el concepto de infecciones lentas.
- 1959. El grupo de Klatzo observa similitudes histopatológicas entre el kuru y ECJ. Hadlow describe este mismo parecido pero con el Scrapie.
- 1965. El grupo de Gajdusek logra transmitir experimentalmente a monos la enfermedad del Kuru.
- 1976. Daniel Gajdusek (junto a Baruch Blumberg) recibe el Premio Nobel por sus aportaciones al conocimiento de las enfermedades infecciosas provocadas por virus de acción lenta.
- 1982. Stanley Prusiner identifica el prión en un hámster.
- 1997. Prusiner recibió el premio Nobel

CARACTERÍSTICAS DE LOS PRIONES

El Prión es una partícula infecciosa proteinéica carente de ácido nucleico, que resiste la acción de las enzimas que destruyen DNA y RNA, falla para producir una respuesta inmune y a la microscopía electrónica no tiene la estructura de un virus. Normalmente la proteína priónica o prión se expresa en nuestros tejidos, esta proteína celular es denominada PrP^C.

La PrP^C es una proteína anclada a la superficie externa de neuronas y, en menor medida, a linfocitos y otras células. La PrP^C, es sintetizada en el Retículo Endoplásmico (RE), modificada en el Aparato de Golgi (AG) y transportada a la superficie celular donde se une a un glicofosfatidil inositol (GPI). La PrP^C puede ser reintroducida a la célula previamente a su degradación por el proteosoma o proteínas lisosomales.

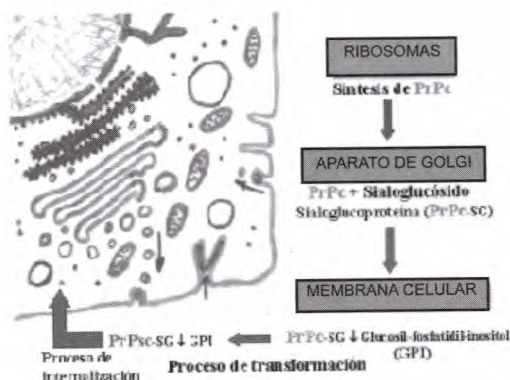


Figura N° 1: Síntesis de la proteína priónica

GEN PRNP

El gen productor del prión se denomina PRNP. Este gen se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 20, en la posición 20 pter-p12 (entre la posición 20p12 y el final del brazo), ocupando 15.000 bp, desde el par 4.615.068 al 4.630.233 del cromosoma. La proteína codificada por este gen se denomina PrP^C (c por «celular», ya que se halla presente en todas las células). Consta de 254 aminoácidos, cuya función aún se desconoce.

Sin embargo, una mutación en un único punto de este gen puede producir una forma patológica de la misma proteína, que ha sido llamada PrP^{Sc} (por *scrapie*, nombre inglés de la tembladera ovina o caprina).

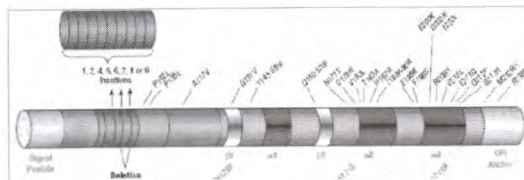


Figura N° 2: Estructura del gen PRNP.

BARRERA ENTRE ESPECIES

El prión, proteína codificada por un gen celular, presenta dos isoformas: normal o celular (PrP^C) y patológica o infecciosa (PrP^{Sc}). La isoforma celular ha sido descubierta en tejidos de diversos mamíferos, entre ellos ovinos, bovinos, hámster, ratón, visón y en humanos, con un 80-90% de homología entre las secuencias de PrP en las diferentes especies. Se acepta que la secuencia de PrP^C determina que haya una barrera interespecies para las EET, que para el caso de la forma bovina puede haber sido superada por el agente causal del Scrapie. En efecto, la secuenciación de los genes de los priones de ovino y bovino deja ver una homología del 98% entre ambas proteínas, lo cual permitiría explicar el pasaje de la barrera entre especies.

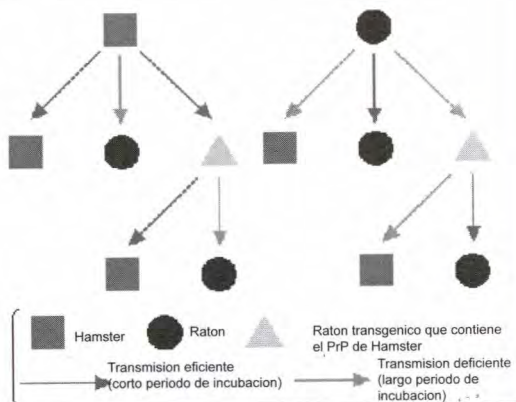


Figura N° 3: Transmisión de los priones entre especies.

PATOGENESIS DE LAS ENFERMEDADES PRIÓNICAS

Dra. Yesenia Núñez Coronado

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades priónicas o encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) son enfermedades neurodegenerativas fatales en humanos y animales. Pueden ser de causa infecciosa, heredada o esporádica. Neuropatológicamente están caracterizadas por la pérdida neuronal, la degeneración espongiforme, gliosis, y el depósito de la proteína priónica Scrapie (PrP^{Sc}) en el Sistema Nervioso Central.

La Enfermedad de Creutzfeldt Jacob (ECJ) es la más frecuente de las EET. Esta puede ser: a) Esporádica con una incidencia de 1-2 casos por 10⁶ habitantes, corresponde al 85 – 90% de casos confirmados de ECJ; b) Hereditaria, en un 5 -10%; c) latrogénica debida a instrumental o tejido contaminado, constituye menos del 5%; y d) La variante de ECJ (vECJ) la cual fue descrita a partir de 1996.

El conocimiento de la patogénesis de las EET es importante pues contribuye a nuevas terapéuticas que tratan de bloquear o retardar esta enfermedad, el cual puede abrir nuevas esperanzas para los pacientes.

HISTORIA

- 1920. Creutzfeldt describe por vez primera una demencia progresiva en una mujer de 22 años.
- 1921. Jakob refiere hallazgos similares en cuatro casos, a los que denomina como pseudoesclerosis espástica.
- 1954. Sigurdsson introduce el concepto de infecciones lentas.
- 1959. El grupo de Klatzo observa similitudes histopatológicas entre el kuru y ECJ. Hadlow describe este mismo parecido pero con el Scrapie.
- 1965. El grupo de Gajdusek logra transmitir experimentalmente a monos la enfermedad del Kuru.
- 1976. Daniel Gajdusek (junto a Baruch Blumberg) recibe el Premio Nobel por sus aportaciones al conocimiento de las enfermedades infecciosas provocadas por virus de acción lenta.
- 1982. Stanley Prusiner identifica el prión en un hámster.
- 1997. Prusiner recibió el premio Nobel

CARACTERÍSTICAS DE LOS PRIONES

El Prión es una partícula infecciosa proteinéica carente de ácido nucleico, que resiste la acción de las enzimas que destruyen DNA y RNA, falla para producir una respuesta inmune y a la microscopía electrónica no tiene la estructura de un virus. Normalmente la proteína priónica o prión se expresa en nuestros tejidos, esta proteína celular es denominada PrP^C.

La PrP^C es una proteína anclada a la superficie externa de neuronas y, en menor medida, a linfocitos y otras células. La PrP^C es sintetizada en el Retículo Endoplásmico (RE), modificada en el Aparato de Golgi (AG) y transportada a la superficie celular donde se une a un glicofosfatidil inositol (GPI). La PrP^C puede ser reintroducida a la célula previamente a su degradación por el proteosoma o proteínas lisosomales.

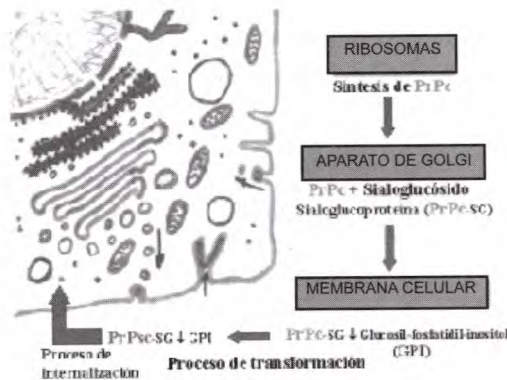


Figura N° 1: Síntesis de la proteína priónica

GEN PRNP

El gen productor del prión se denomina PRNP. Este gen se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 20, en la posición 20 pter-p12 (entre la posición 20p12 y el final del brazo), ocupando 15.000 bp, desde el par 4.615.068 al 4.630.233 del cromosoma. La proteína codificada por este gen se denomina PrP^C (c por «celular», ya que se halla presente en todas las células). Consta de 254 aminoácidos, cuya función aún se desconoce.

Sin embargo, una mutación en un único punto de este gen puede producir una forma patológica de la misma proteína, que ha sido llamada PrP^{Sc} (por *scrapie*, nombre inglés de la tembladera ovina o caprina).

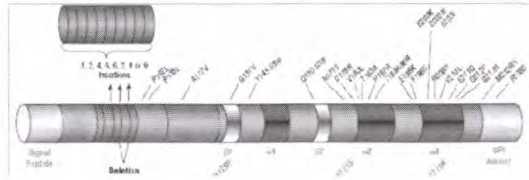


Figura N° 2: Estructura del gen PRNP.

BARRERA ENTRE ESPECIES

El prión, proteína codificada por un gen celular, presenta dos isoformas: normal o celular (PrP^C) y patológica o infecciosa (PrP^{Sc}). La isoforma celular ha sido descubierta en tejidos de diversos mamíferos, entre ellos ovinos, bovinos, hámster, ratón, visón y en humanos, con un 80-90% de homología entre las secuencias de PrP en las diferentes especies. Se acepta que la secuencia de PrP^C determina que haya una barrera interespecies para las EET, que para el caso de la forma bovina puede haber sido superada por el agente causal del Scrapie. En efecto, la secuenciación de los genes de los priones de ovino y bovino deja ver una homología del 98% entre ambas proteínas, lo cual permitiría explicar el pasaje de la barrera entre especies.

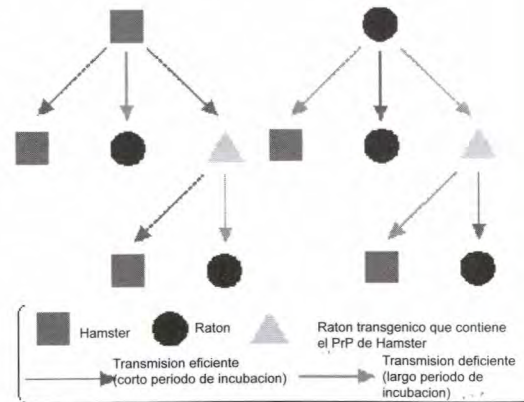


Figura N° 3: Transmisión de los priones entre especies.

Transmisión entre especies: Cuando se transmiten los priones de una especie a otra, la enfermedad sólo se desarrolla después de un periodo de incubación muy largo, pero en el pasaje a nuevas especies el tiempo de la incubación disminuye dramáticamente y luego se estabiliza. Esta barrera interespecies puede superarse introduciendo una PrP transgénica del donador del prión, es decir, el PrP^C hámster pero no del PrP^C ratón que es un sustrato conveniente para la conversión del PrP^{Sc} hámster por el prión hámster y viceversa, para el modelo que tenemos en la figura.

PATOGENESIS

FORMACIÓN DE LA PrP^{Sc}

Se piensa podría ser formada por modificaciones químicas postraslacionales, sin embargo dichas modificaciones no han sido detectadas. En estudios estructurales han demostrado que la PrP^C y PrP^{Sc} difieren sólo en la conformación.

La PrP^C tiene un alto porcentaje de hélices alfa (42%) y prácticamente ninguna lámina beta (3%), mientras que la PrP^{Sc} tenía un 43% de lámina beta y un contenido en hélices alfa del 30%. Ni PrP^C ni PrP^{Sc} forman agregados detectables por microscopio electrónico. La PrP^C contiene dominios que podrían adquirir más de una conformación.

A pesar de que todavía no ha sido posible obtener cristales de PrP^C o de PrP^{Sc} para estudiarlas con técnicas de rayos X, por un método informático ha sido deducida la estructura terciaria de la PrP^C. Se encontraron cuatro supuestas regiones de estructura secundaria que permitieron asignar hélices a en la PrP. Se creó péptidos sintéticos correspondientes a estas regiones y tres de las cuatro correspondieron a láminas β en medio acuoso y polimerizaban a modo de varillas. Esta incongruencia podría indicar que PrP^C contiene dominios que podrían adquirir más de una conformación. Es entonces que se pudo generar un modelo plausible para la estructura terciaria de PrP^C examinando todos los modos posibles por los que las cuatro supuestas α -hélices podían constituir una estructura globular compacta.

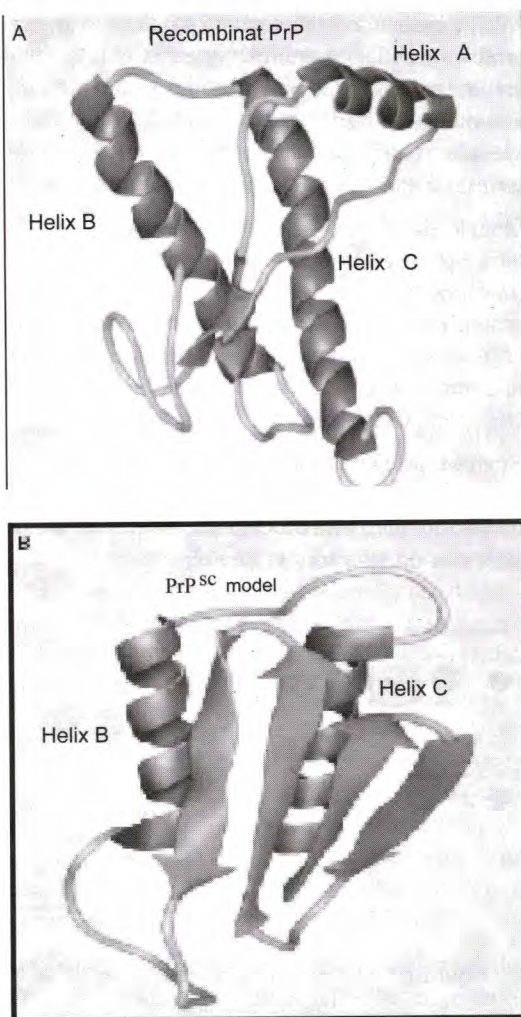


Figura N° 4: Estructura tridimensional deducida para la PrP^C y la PrP^{Sc}.

MODELOS DE CONVERSION DE PrP^C A PrP^{Sc}

Modelo de replegado. Llamado también modelo asistido por una matriz, el evento empieza por una interacción entre la proteína priónica anormal PrP^{Sc} y la proteína normal PrP^C. En este modelo la conversión espontánea de la proteína de la PrP^{Sc} a PrP^C esta detenida por una barrera energética. La unión de las dos proteínas forma un heterodímero que provoca la transformación de la proteína normal en anormal, resultando en un homodímero. La ruptura

del homodímero conduce a la liberación de dos PrP^{Sc} , y cada una de ellas servirá para convertir otra proteína normal en anormal; y así el ciclo se perpetúa. Las moléculas mal plegadas se unen en un homomultímero en forma de bastoncillos parecidos a las placas amiloides. En este modelo la PrP^{Sc} podría ser más estable pero cinéticamente inaccesible.

Modelo de la semilla. Existe un equilibrio termodinámico reversible entre la proteína PrP^{C} y la PrP^{Sc} . Únicamente si varias PrP^{Sc} forman una semilla bien ordenada que sirva como semillero infeccioso, otras PrP^{Sc} pueden reclutarse y agregarse en una estructura amiloide. En este modelo la agregación de las PrP^{Sc} podría ser estable.

Eigen M, propone un modelo similar al de la semilla, en el cual la PrP^{Sc} sirve de molde para la transformación, pero este proceso solo se efectúa en los extremos de las cadenas de PrP^{Sc} .

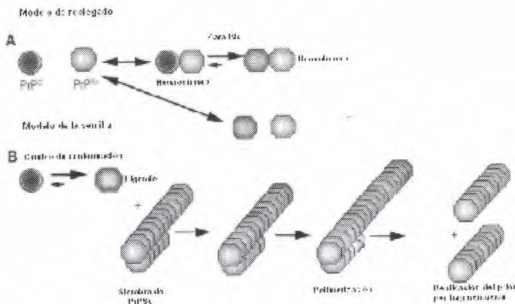


Figura Nº 5: Cinética de la replicación de la proteína priónica.

ECJ HEREDITARIA

Tiene un patrón autosómico dominante: la enfermedad se manifiesta en heterocigotes, por lo que todo individuo afectado tiene uno de los dos padres igualmente afectado, con excepción de los casos debidos a una mutación nueva. La replicación podría verse facilitada por mutaciones. Se han encontrado más de 30 mutaciones asociadas o directamente ligadas a estas enfermedades. La más común es la mutación E200K, descrita ampliamente en judíos de Libia, Eslovaquia y Chile. Estudios recientes muestran no todas las enfermedades priónicas

hereditarias estarían relacionadas con mecanismos comunes basados en la desestabilización termodinámica de las proteínas. En el mutante E200K parece ser que la consecuencia mayor es la redistribución de las cargas en la superficie, resultando en una alteración dramática del potencial electrostático de la proteína mutante. Estos cambios podrían tener un profundo efecto en la habilidad de la PrP^{C} para interactuar con otras moléculas, tales como chaperonas como la proteína X u otras, y así promover la formación de la proteína anormal.

La PrP^{C} tiene 5 repeticiones de un octapéptido altamente conservado. El reemplazo de un aminoácido lisina por prolina en uno de los sectores del gen PRNP hace que este grupo de 8 aminoácidos comience a replicarse, yendo cada nueva copia a cambiar a otras moléculas de PrP^{C} en PrP^{Sc} . De este modo se explica la capacidad del prión para convertir moléculas normales en priones patológicos.

ROL DEL SISTEMA INMUNE

Hay evidencia que el sistema inmune está involucrado en la patogénesis de las EET. En experimentos con ratones se ha visto que en ratones a quienes se les administró corticoides, disminuía la susceptibilidad a desarrollar EET. Asimismo en ratones esplotomizados el período de incubación de la enfermedad fue mayor.

ROL DE LOS LINFOCITOS T

La expresión de la PrP^{C} no se restringe únicamente a los tejidos del sistema nervioso central (SNC), su presencia en tejidos linfoides de ratones y ovejas ha sido demostrada. Los trabajos iniciales enfocados al estudio de la patogénesis del scrapie fueron los primeros en demostrar que los linfocitos T no jugaban un rol determinante en la biogénesis de estas patologías; esto demostrado a través de la timectomización en varios modelos animales donde no se evidenció alteración alguna en lo que respecta al período de incubación posterior a una inoculación periférica del agente.

También se han realizado estudios en ratas transgénicas e inmunodeficientes, corroborándose que las deficiencias puntuales de células T (CD4 -

/-, CD8 *-/-*, B2microglobulina *-/-*, TCR α *-/-* y perforina *-/-* en roedores), no alteran la susceptibilidad o acumulación de los priones en bazo u otros tejidos.

ROL DE LOS LINFOCITOS B

Su rol es más complejo, pues se ha demostrado su participación directa e indirectamente en varios de los mecanismos vinculados al sistema inmunitario. Se ha demostrado que en ratones, con abolición selectiva de la función de células B, e incluso, en modelos de inmunodeficiencia severa combinada (SCID) (Rag-1 *-/-*, Rag-2 *-/-* y Agr *-/-*) el grado de infectividad y la subsecuente invasión neural se encuentran notablemente afectadas.

En ratones deficientes de linfocitos B maduros, ocurre indirectamente una deficiencia a nivel de las células dendríticas foliculares (CDF) las cuales requieren de la estimulación por parte de las células B para mantenerse en su estado diferenciado. Pero hasta el momento no existen evidencias que sugieran que las células B secreten por sí solas factores o sustancias que intervengan en el proceso de neuroinvasión o neurodegeneración.

ROL DEL SISTEMA DE COMPLEMENTO

El complemento es un importante sistema de defensa. La activación del complemento y la unión a receptores celulares de membrana para el mismo son esenciales para la localización de antígenos en las células dendríticas foliculares.

En experimentos donde se ha provocado genéticamente deficiencias del factor C3, así como depleción transitoria de dicho factor, se observó una disminución significativa en la acumulación de PrP^{Sc} en bazo, asimismo se prolongó de una manera importante el período de incubación después de la inoculación periférica del agente Scrapie.

ROL DE LOS MACRÓFAGOS Y LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS FOLICULARES

Tanto los macrófagos como las células dendríticas foliculares juegan un papel esencial en la fase periférica del proceso patogénico de las EET.

Se sospecha que los macrófagos pueden estar vinculados en la fase periférica, debido a su actividad

fagocítica y su movilidad, lo cual le permite circular entre órganos linfoides, torrente sanguíneo y parénquima de distintos órganos. Los resultados experimentales han sugerido que posiblemente los macrófagos juegan un papel como primera línea de defensa y limitan en parte la infección a nivel de tejidos periféricos mediante el secuestro fagocítico del agente y por ende disminuyen la replicación del mismo, al menos a nivel esplénico.

La naturaleza de las células que soportan la replicación priónica en el sistema linforeticular aún permanece incierta. Se ha descrito la acumulación de PrP^{Sc} en CDF en ciertas cepas de roedores.

Las células dendríticas no fagocitan al antígeno sino que lo capturan en sus prolongaciones y lo retienen hasta que lo puedan presentar a los linfocitos T, pudiendo permanecer retenidos por largos períodos de tiempo. Se ha demostrado que las CDF adquieren *in vitro* la PrP^{Sc} y la transportan directamente a tejidos linfoides *in vivo*, por ello se sugiere que pueden servir como puente entre el lumen del intestino y el compartimiento linfoide.

La PrP^{Sc} se acumula en el tejido linfoide amigdalino en grandes cantidades pudiendo ser fácilmente detectadas por medio de anticuerpos en preparados histológicos. Igualmente se han detectado grandes cargas a nivel intestinal, específicamente en placas de Peyer, posterior a la administración oral de priones.

Las células del sistema inmune no pueden ser del todo responsables del transporte de los priones hasta el SNC. Lo cual plantea la posibilidad que: La transmisión se efectúe por vía nerviosa periférica retrógrada como en el caso de la rabia y los herpesvirus.

La hipótesis que se plantea señala que las células pertenecientes al sistema linforeticular transportarían a los priones a los terminales nerviosos periféricos, de donde trans-sinápticamente serían acarreados a lo largo de los tractos nerviosos hacia el SNC.

ROL DE LA MICROGLIA

La microglía activada es indistinguible de los macrófagos en los tejidos periféricos y es capaz de

la síntesis de las moléculas inflamatorias. Su activación ocurre tempranamente en respuesta a las enfermedades por priones, originando liberación de citoquinas.

El rol de las células gliales en la patogénesis de las EET es evidente debido a que la gliosis precede al proceso neurodegenerativo. Existen evidencias experimentales en modelos de roedores infectados que demuestran un incremento de los niveles de ciertas citotoxinas derivadas de la glía a nivel cerebral, incluyendo al TNF α , IL-1 α e IL-1 β . Se ha hallado que las áreas de activación microglial coinciden con las áreas de formación de placas PrP en pacientes con síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, así como se ha demostrado últimamente que para el desarrollo del efecto neurotóxico de la PrP¹⁰⁶⁻¹²⁶ in vitro es necesaria la presencia de la microglía.

En la Encefalopatía Espongiforme Bovina y en el Scrapie atípico, el rol del sistema linforeticular en la neuroinvasión es menos claro y quizás no esencial.

IL 10

Hay una creciente cantidad de evidencia que revela el papel de las citoquinas proinflamatorias en el inicio y mantenimiento de las EET. Thackray sugiere que la IL-10 juega un papel significativo, intentando detener la patología del prión mediada por la respuesta inflamatoria y resalta dos rasgos importantes de la modulación de la enfermedad:

1. El polimorfismo en los genes de las citoquinas tiende a estar ligado a los desórdenes del sistema nervioso central. Es razonable el postulado que factores genéticos que predisponen bajar el nivel de IL-10, o su actividad, puede dar mayor susceptibilidad a la enfermedad priónica.
2. Intenta retardar las EET a través del uso de los compuestos antiinflamatorios que pueden ser aumentados por el uso de compuestos de IL-10, con funciones antiinflamatorias y de supervivencia de las células.

La falta de citoquinas antiinflamatorias apropiadas durante las EET puede acelerar la aparición de la enfermedad.

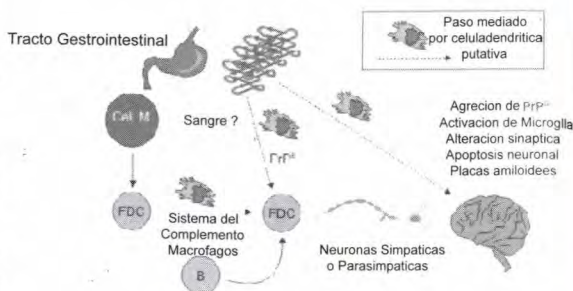


Figura Nº 6: Ingreso de la proteína priónica alterada por TGI.

NEURODEGENERACIÓN

La PrP^{Sc} per se no es tóxica, y no está claro si las placas de PrP^{Sc} encontradas en las EET constituyen un epifenómeno o una causa de daño neuronal. Es posible que ésta sea tóxica cuando se forma y aumenta dentro de la célula pero no fuera.

La carga de PrP^{Sc} y la neurodegeneración no se correlacionan, indicando que deben existir vías alternativas de neurotoxicidad en estos desórdenes. Se ha planteado la forma transmembrana C (^{Ctm} PrP), PrP citosólica.

La PrP es sintetizada en 3 formas tipológicas: GPI ^{Sec}PrP o PrP^C (ligada a la cara externa de la membrana celular), ^{Ctm}PrP, o ^{Ntm}PrP (con un dominio transmembrana) y PrP citosólica que proviene de la no translocación o retrotranslocación de la forma PrP.

La ^{Ctm}PrP escapa la degradación e interfiere en la citocinesis, y el fragmento N-terminal de ^{Ctm}PrP posiblemente interactúe con la cromatina nuclear interfiriendo en la cariocinesis secundaria, mostrando la célula signos obvios de apoptosis el cual puede inducir neurotoxicidad.

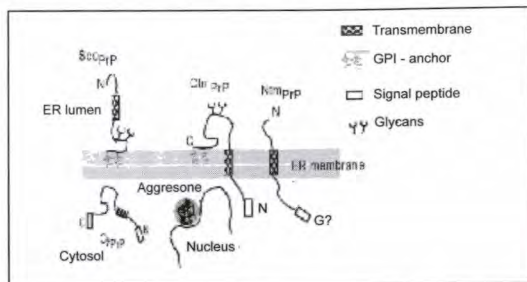


Figura Nº 7: Ubicaciones de la proteína prión normal.

Hooper señala que el sistema ubiquitina-proteosoma estaría en relación a la patogénesis de las EET. Sugiere que una falla en el Sistema proteosoma - ubiquitina llevaría a la acumulación de PrP anormales en el citoplasma, donde se convierten espontáneamente en PrP^{Sc}, las que van a infectar más células y activar vías de muerte celular. Sin embargo, otros estudios, Harris et al, no encontraron ninguna evidencia de ello, por lo que estos datos son controversiales.

CONCLUSIONES

Las enfermedades priónicas son enfermedades neurodegenerativas producidas por el cambio conformacional de la PrP^C a nivel postransduccional, cuya causa es aún desconocida.

La implicancia de los tejidos linfoides en la patogénesis de las EET parece estar en función del tipo de prión o de la especie hospedera. El sistema linforreticular asociado al tracto digestivo es esencial a la hora de favorecer la diseminación de los priones tras la administración oral. La neurodegeneración se puede deber a la presencia de otras tipologías de la PrP como la ^{Crn} PrP).

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguzzi A, Heikenwalder M and Miele G. *Progress and problems in the biology, diagnostics, and therapeutics of prion diseases*. J. Clin. Invest. 2004; 114 (2):153-160.
2. Allen K, Wegrzyn R, Chernova T, Müller S, Newnam G, Winslett P, Wittich K, Wilkinson K and Chernoff Y. *Hsp70 Chaperones as Modulators of Prion Life Cycle: Novel Effects of Ssa and Ssb on the Saccharomyces cerevisiae Prion [PSI⁺]*. Genetics 2005; 169: 1227-1242.
3. Appel T, Wolff M, von Rheinbaben F, Heinzel M and Riesner D. *Heat stability of prion rods and recombinant prion protein in water, lipid and lipid-water mixtures*. Journal of General Virology 2001; 82: 465-473.
4. Aucouturier P and Carnaud C. *The immune system and prion diseases: a relationship of complicity and blindness*. Leukoc. Biol. 72: 1075-1083; 2002.
5. Bartz J, DeJoia C, Tucker T, Kincaid A and Bessen R. *Extraneural Prion Neuroinvasion without Lymphoreticular System Infection*. Journal of Virology, Sept. 2005; 79 (18): 11858-11863.
6. Brandner S, Klein M, Frigg R, Pekarik V, Parizek P, Raeber A, Glatzel M, Schwarz P, Rulicke T, Weissmann C and Aguzzi A. *Neuroinvasion of prions: insights from mouse models*. Exp Physiol 2000; 85: 705-712.
7. Brun A, Castilla J, Parra B, Rodríguez F, Torres J. *Implicación del sistema inmunológico en la patogénesis de las encefalopatías espongiformes transmisibles*. Rev Neurol 2003; 37 (7): 648-653.
8. Chesebro B. *Introduction to the transmissible spongiform encephalopathies or prion diseases*. British Medical Bulletin 2003; 66: 1-20.
9. Glatzel M, Abela E, Maissen M and Aguzzi A. *Extraneural Pathologic Prion Protein in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease*. N Engl J Med 2003; 349:1812-20.
10. Glatzel I, Stoeck K, Seeger R, Lührs T, Aguzzi A. *Human Prion Diseases. Molecular and Clinical Aspects*. Arch Neurol. 2005; 62: 545-552.
11. Gu Y, Fujioka H, Shankar Mishra R, Li R and Neena Singh N. *Prion Peptide 106-126 Modulates the Aggregation of Cellular Prion Protein and Induces the Synthesis of Potentially Neurotoxic Transmembrane PrP*. J Biol Chem 2002; 277(3): 2275-2286.
12. Gu Y, Luo X, Basu S, Fujioka H, and Singh N. *Cell-Specific Metabolism and Pathogenesis of Transmembrane Prion Protein*. Mol Cell Biol 2006; 26 (7): 2697-2715.
13. Hamilton R. *Las otras demencias: neuropatología de las demencias distintas a la enfermedad de Alzheimer*. Rev Neurol 2003; 37: 130-9.
14. Hilton D, Ghani A, Conyers L, Edwards P, McCardle L, Penney M, Ritchie D and Ironside J. *Accumulation of prion protein in tonsil and appendix: review of tissue samples*. BMJ 2002; 325: 633-634.
15. Jason C. Bartz J, DeJoia C, Tucker T, Kincaid A and Bessen R. *Extraneural Prion Neuroinvasion without Lymphoreticular System Infection*. J Virol 2005; 79(18): 11858-11863.



16. Knight R and Will R. *Prion Diseases*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2004; 75: 36-42.
17. Konold T, Hee Lee Y, Stack M, Horrocks C, Green R, Chaplin M, Simmons M, Hawkins S, Lockey R, Spiropoulos J, Wilesmith J and Wells G. *Different prion disease phenotypes result from inoculation of cattle with two temporally separated sources of sheep scrapie from Great Britain*. BMC Veterinary Res 2006; 2:31.
18. McKintosh E, Tabrizi S and Collinge J. *Prion diseases*. J NeuroVirol 2003; 9: 183-193.
19. Mead S. *Prion disease genetics*. Eur J Hum Genet 2006; 14: 273-281.
20. Mead S, Poulter M, Beck J, Webb T, Tracy A et al. *Inherited prion disease with six octapeptide repeat insertional mutation—molecular analysis of phenotypic heterogeneity*. Brain 2006; 129: 2297-2317.
21. Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, and Lugaresi E. *Familial and sporadic fatal insomnia*. Lancet Neurol 2003; 2: 167-76.
22. Novakofski J, Brewer M, Mateus-Pinilla N, Killefer J and McCusker R. *Prion biology relevant to bovine spongiform encephalopathy*. J. Anim. Sci. 2005. 83:1455-1476.
23. Paniz- Mondolfi A. *Aspectos inmunopatológicos de la infección por priones. Consideraciones en dermatología*. Gac Méd Caracas 2005; 113(3):323-337.
24. Polo J. *Historia y clasificación de las enfermedades priónicas humanas*. Rev Neurol 2000; 31 (2): 137-141.
25. Aucouturier P, Carnaud C. *The immune system and prion diseases: a relationship of complicity and blindness*. J. Leukoc. Biol. 2002; 72: 1075-1083.
26. Shmygelska A and Hoos H. *An adaptive bin framework search method for a beta-sheet protein homopolymer Model*. BMC Bioinformatics 2007; 8:136.
27. Skinner P, Abbassi H, Chesebro B, Race R, Reilly C and Ashley T Haase A. *Gene expression alterations in brains of mice infected with three strains of scrapie*. BMC Genomics 2006; 7:114.
28. Rose S, Hunter N, Matthews L, Foster J, Chase-Topping M, Kruuk L, Shaw D, Rhind S, Will R and Woolhouse M. *Comparative evidence for a link between Peyer's patch development and susceptibility to transmissible spongiform encephalopathies*. BMC Infect Dis 2006; 6:5.
29. Ross E, Baxa U and Wickner R. *Scrambled Prion Domains Form Prions and Amyloid*. Mol Cell Biol. 2004; 24 (16): 7206-7213.
30. Talarek N, Maillat L, Cullin C and Aigle M. *The [URE3] Prion Is Not Conserved Among Saccharomyces Species*. Genetics 2005; 171: 23-34.
31. Thackray A, Klein M and Bujdoso R. *Subclinical Prion Disease Induced by Oral Inoculation*. J Virol 2003; 77 (14): 7991-7998.
32. Thackray A, McKenzie A, Klein M, Lauder A and Bujdoso R. *Accelerated Prion Disease in the Absence of Interleukin-10*. J Virol 2004; 78 (24):13697-13707.
33. Trevitt C and Collinge J. *A systematic review of prion therapeutics in experimental models*. Brain 2006; 129: 2241-2265.
34. Whitley R, Mac Donald N, Asher D y El Comité de Enfermedades Infecciosas. *Encefalopatías espongiformes transmisibles: Una revisión para los pediatras*. Pediatrics 2000; 106:1160:1165.
35. Zúñiga-Quirón S, Urista-Vidrio M, Ruiz-Sandoval J. *Enfermedad de Creutzfeldt Jacob. Del Kuru a las Vacas Locas*. Rev Mex Neuroci 2002; 3(1): 13-19.

RELACIONES CELULARES Y MOLECULARES ENTRE SUEÑO Y APRENDIZAJE

Dra. Paola Villalobos Tapia

Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo
EsSALUD - Arequipa

Recientes estudios han reavivado el interés en una posible conexión entre sueño y plasticidad sináptica. La idea que el sueño puede facilitar plasticidad sináptica ha sido propuesta numerosas veces y ha sido apoyada por estudios que muestran que la privación de sueño detiene la consolidación del aprendizaje. Aunque los nuevos hallazgos son estimulantes, poca atención ha sido puesta en cómo los eventos celulares y moleculares asociados con el sueño pueden causar modulación de la sinapsis y la formación y eliminación de estas.

1. La neurobiología del sueño y el despertar

El sueño en mamíferos comprende dos estados diferentes: Sueño REM y Sueño no REM, los cuales se alternan a intervalos regulares a través de cada periodo de sueño. En la mayoría de especies el Sueño REM abarca 4/5 de tiempo total del sueño y los intervalos para episodios de Sueño REM varían en función del tamaño cerebral desde menos de diez minutos en ratones a 90 minutos en humanos.

Sueño REM: La actividad neuronal en el Sueño REM es similar a la vista en la vigilia. Las neuronas piramidales neocorticales están tónicamente despolarizadas produciendo potenciales de acción individuales a intervalos regulares. El EEG consiste de actividad rápida de baja amplitud, indicando desincronización de la actividad neuronal. En el hipocampo las neuronas están tónicamente despolarizadas, como resultado producen actividad rítmica sincronizada en rango theta (4-8Hz). El sueño REM está caracterizado en algunas especies por ondas ponto -

geniculo - occipitales, que se originan en regiones pontinas y se propagan a través del núcleo geniculado lateral a la corteza occipital y otras regiones cerebrales.

Sueño No REM: Las neuronas piramidales neocorticales están menos activas y sensibles que en la vigilia o el sueño REM, generalmente expuesto a potenciales de acción individuales o descargas a intervalos regulares con una gran hiperpolarización seguidas de una despolarización. El EEG consiste de ondas de alta amplitud en rango delta (0.5 - 4 Hz) y sigma (7 - 14 Hz) indicando descargas sincrónicas de actividad neuronal en estas frecuencias en neuronas de la corteza cerebral y otras regiones. La actividad neuronal rítmica de la frecuencia delta parece ser intrínseca a las neuronas de la corteza cerebral y el tálamo. La actividad sigma se desarrolla en el núcleo reticular del tálamo, neuronas córtico talámicas y neuronas tálamo corticales.

La actividad neuronal sincronizada también ocurre en el hipocampo durante el sueño no REM produciendo ondas agudas a intervalos regulares.

Estos cambios en la respuesta neuronal parecen ser dirigidos primariamente por la liberación diferencial de neuromoduladores tales como acetilcolina, norepinefrina, serotonina e histamina. En la vigilia, estos neuromoduladores son liberados en altos niveles activando a segundos mensajeros como inositol trifosfato / diacilglicerol (IP3/DAG) y AMP cíclico por lo tanto



reducen K^+ neuronal, causando que las neuronas estén tónicamente despolarizadas.

En el sueño REM, este mismo resultado es dado por la liberación de acetil – colina ya que la liberación de serotonina y norepinefrina es mínima. En el sueño REM estos neuromoduladores son liberados a bajos niveles de ahí que las neuronas se encuentran hiperpolarizadas en este estado.

La actividad neuronal sincrónica y rítmica: característica del sueño No REM es producida por la apertura coordinada de 2 tipos de canales iónicos: el canal Ca^{2+} tipo T activado por despolarización y canales de cationes activados por hiperpolarización (Ih). Los potenciales de acción ocurren durante la despolarización de membrana cuando los canales Ca^{2+} tipo T son activados. El influjo de calcio activa canales de K^+ causando una hiperpolarización que dura cientos de milisegundos siguiendo a cada descarga. Esta hiperpolarización es crítica para el mantenimiento de la actividad neuronal rítmica, los canales de Ca^{2+} tipo T se inactivan espontáneamente y requieren la hiperpolarización para ser desactivados. Además los canales Ih son activados durante la hiperpolarización y facilitan el retorno al potencial de despolarización.

La acetilcolina liberada en el sueño REM y la vigilia bloquea el evento arriba descrito debido a que la activación de segundos mensajeros activa protein kinasas las cuales fosforilan varios canales de K^+ , incluyendo canales SK dependientes de Ca^{2+} . Como resultado las neuronas son tónicamente despolarizadas, además de prevenir de activación de canales de Ca^{2+} tipo T y por tanto suprimen por entero la actividad neuronal rítmica.

Mientras que todos los estados de sueño No REM están asociados con ondas EEG sincronizadas y actividad neuronal rítmicas, los estadios 3 y 4 difieren del estadio 2 en que la actividad delta predomina sobre actividad sigma en el EEG.

La actividad delta y los estadios 3 y 4 del sueño No REM son estimulados por la pérdida de sueño.

2. Mecanismos celulares y moleculares de la plasticidad sináptica

La plasticidad sináptica consiste en cualquier cambio en las conexiones sinápticas entre neuronas incluyendo fortalecimiento y debilitamiento de la sinapsis, cambios en la distribución de proteínas receptores y mecanismos transducción señal post sináptica y aún cambios en el número y distribución de sinapsis formadas entre pares de neuronas. El sistema nervioso es más plástico durante el desarrollo ontogénico pero la plasticidad continúa a través de la vida y es el sustento físico del aprendizaje y la formación de memoria a largo plazo.

La plasticidad sináptica ocurre como una función de la actividad diferencial en la sinapsis. El modelo conceptual dominante para la plasticidad sináptica dependiente de la actividad es la sinapsis Hebbiana. Hebb en 1949 postuló que las redes neuronales tendrían propiedades relacionadas al aprendizaje solo si aquellos input sinápticos que contribuyen de manera más significativa a la activación de la neurona post sináptica fueran fortalecidos mientras que otros fueran debilitados. En otras palabras la ocurrencia de la liberación de transmisores por la neurona post sináptica debe contribuir al fortalecimiento de la sinapsis, mientras que la ausencia de un potencial de acción post sináptica contribuye al debilitamiento de la sinapsis.

En preparaciones experimentales, las respuestas sinápticas pueden ser potenciadas o deprimidas dependiendo del patrón de actividad neuronal estimulada. La potenciación y depresión son medidas en términos del tamaño del potencial post-sináptico inducido en respuesta a un estímulo pre sináptico. Experimentalmente potenciación y depresión inducida han mostrado durar horas o semanas y son referidos como potenciación de largo termino (LTP) y depresión de largo término (LTD).

• Potenciación de largo término (LTP)

Fue originalmente inducida en el hipocampo por la estimulación de axones de la vía perforante y potenciación de los potenciales

post-sinápticos en neuronas del giro dentado. La potenciación fue input específica, la estimulación de la vía perforante medial no potencia la vía perforante lateral y viceversa.

El mecanismo molecular clave de LTP es la activación de los receptores de glutamato tipo NMDA, un canal $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ que es activado por glutamato sólo cuando la membrana post sináptica es despolarizada desde un potencial de reposo, consecuentemente el influjo de Ca^{++} a través del receptor NMDA ocurre sólo cuando una sinapsis de glutamato es activada simultáneamente con una despolarización significativa de la neurona post sináptica.

El incremento resultante de Ca^{++} genera la respuesta post sináptica que resulta en una potenciación post sináptica debido a la activación de protein kinasas, la más importante es la protein quinasa II dependiente calmodulina - Ca^{2+} (CAMK II), la cual es activada por autofosforilación en presencia de Ca^{2+} y fosforila a otras proteínas. Otras protein kinasas asociadas con LTP incluyen MAP Kinasa, tirosina kinasas, protein quinasa C y PJ3 quinasa. La activación de estas kinasas dispara una respuesta molecular compleja que comprende mecanismo de corto y largo término. La fosforilación incluye la traslación de MRNAS que resultan en la síntesis de proteínas incluyendo CAMK II. La síntesis de nuevas proteínas hace posible cambios de largo término en forma, tamaño y número de sinapsis.

- **Depresión de largo término (LTD)**

La estimulación de input presinápticos neocorticales e hipocámpales en baja frecuencia (1-5 Hz x varios minutos) induce LTD. La capacidad para LTD está presente en el tejido adulto y en una amplia variedad de región cerebrales. La condición necesaria para inducir LTD es la activación de una sinapsis específica sin generación de un potencial de acceso en la neurona post sináptica.

Dos clases de LTD han sido identificadas, una dependiente de la activación de receptores de glutamato tipo NMDA y la otra dependiente de receptores de glutamato metabotrópico. Ambas son calcio dependientes.

Esta hipotetizado actualmente que LTD ocurre cuando el Ca^{++} está en el rango nanomolar, mientras que concentraciones micromolares de Ca^{2+} producen LTP. Niveles bajos de Ca^{2+} causan depresiones sinápticas de fibras y a esta concentración de Ca^{2+} actúan como resultado protein fosfatasas más que protein kinasas: la fosforilación de las proteínas asociadas con la cascada molecular post-sinápticas reduce su actividad produciendo una respuesta molecular que es equivalente en complejidad a LTP pero en dirección opuesta. Además se ha visto que esta estimulación inductora de LTD aplicada inmediatamente después de LTP revierte la potenciación de largo término (LTP), un fenómeno referido como depotenciación.

- **Plasticidad dependiente del Tiempo preciso de espiga (STDP)**

La LTP puede ser inducida por un emparejamiento de potenciales post-sinápticos con la generación de un potencial de acción en la neurona post-sináptica. Para ser efectivo, el emparejamiento debe ocurrir dentro de un margen estrecho de tiempo, el potencial de acción debe ocurrir 20 milisegundos después del potencial de post-sináptico. Si el potencial de acción ocurre menos de 20 milisegundos después del potencial post sináptico, el resultado es LTP. Si el potencial de acción ocurre menos de 20 milisegundos antes que el potencial post sináptico (PSP), LTD es inducido en vez de (LTP): Este fenómeno referido como STPD es correspondiente con la idea de la sinapsis hebbiana que un PSP contribuye a la formación de un potencial de acción cuando ocurre inmediatamente antes que el potencial de acción. La



ocurrencia de un PSP milisegundos después de un potencial de acción indica que la neurona presináptica no está tan efectivamente sincronizada con los circuitos que son efectivos en proporcionar un potencial de acción a la neurona post sináptica.

- **Plasticidad sináptica en señalización retrógrada**

Los mecanismos de LTP, LTD y STDP desarrollan cambios en la neurona post-sináptica en respuesta a la coincidencia y la no coincidencia de potenciales de acción. Hay evidencias de cambios en los terminales pre-sinápticos que ocurren en asociación con la plasticidad sináptica. Si estos cambios pre-sinápticos son hebianos, entonces la neurona post sináptica debe secretar algunas señales moleculares en respuesta a la coincidencia o no coincidencia de PSPS y potenciales de acción los cuales actúan en la Terminal pre-sináptica mecanismo conocido como señalización retrógrada.

3. Evidencia de una conexión entre sueño y plasticidad neuronal

Hay experimentos que sugieren un rol del sueño en la plasticidad neuronal:

- a) Procedimientos de aprendizaje, las cuales presumiblemente promueven plasticidad sináptica, alteran posteriormente el sueño.
- b) El sueño incrementado o pérdida de sueño disminuye procesos tales como el aprendizaje y memoria que implican plasticidad sináptica.
- c) La síntesis de genes y proteínas requerida para la plasticidad sináptica tiene lugar durante el sueño,
- d) Sueño y pérdida de sueño modifica la intensidad y los patrones de conexión sináptica.

- **Aprendizaje. Memoria y sueño**

La idea que el sueño reorganiza o consolida memorias adquiridas durante la vigilia ha sido debatida por años.

A inicios de los 70's un gran número de estudios en animales sugirieron un efecto

positivo del sueño en el aprendizaje y memoria. Los hallazgos fueron: Primero, la cantidad de sueño, en particular del sueño REM, que se incrementa luego de una tarea de aprendizaje o la exposición a medio ambientes enriquecidos.

Segundo, la privación de sueño luego de una tarea de aprendizaje deteriora la adquisición de tareas.

El incremento en sueño REM está asociado a tareas de adquisición o es estimulado por tareas desafiantes.

Hennevin reportó que el incremento del sueño REM fue más profundo en los primeros 90 minutos que seguían a una tarea de aprendizaje.

Estudios en seres humanos han mostrado que la cantidad de sueño y la arquitectura del sueño luego de una tarea de aprendizaje tienden a ser más variables y de menor tamaño que lo reportado en animales. Cambios en el sueño No-REM han sido menos reportados en humanos, se ha el reportado que estadio 2 del sueño No-REM está relacionado con la adquisición de una habilidad motora.

Un enfoque más directo para establecer el rol del sueño en el proceso de memoria es privar a los animales de sueño luego de una tarea de aprendizaje. Si el sueño es necesario para la consolidación de la memoria, el aprendizaje debe estar deteriorado en animales privados de sueño.

Otros hallazgos menos consistentes sugieren que la privación de sueño en humanos puede deteriorar el aprendizaje y memoria. No está clara que clase de memoria sea específicamente recuperada y posiblemente consolidada en sueño REM y No REM, un problema agravado por la dificultad de generalizar tareas de aprendizaje y memoria a través de animales y humanos.

La crítica principal de los estudios animales es que la privación de sueño es

estresante y el stress tiene efecto dramático en el aprendizaje y la memoria. La técnica comúnmente usada para privar animales de sueño REM es colocar al animal en una plataforma elevada sobre el agua, mientras está en el pedestal el animal es capaz de obtener sueño No REM; pero el sueño REM es suprimido, debido a que en el inicio del sueño REM se produce atonía lo que ocasiona que el animal se ponga en contacto con el agua.

Otros estudios usando métodos más inocuos de privación de sueño fallaron en demostrar déficit en aprendizaje y memoria relacionados a la privación del sueño.

- **Cambios neuroquímicos en el sueño**

El sueño contribuye a la plasticidad sináptica por promover la síntesis de biomoléculas para la consolidación de la experiencia de la vigilia. Aunque el sueño está generalmente asociado con una disminución en los neurotransmisores, conocidos por promover plasticidad, es posible que los factores neurohumorales importantes para la reorganización sináptica sean preferencialmente liberados durante el sueño. La elevación transitoria de la concentración de Ca^{++} neuronal típica del sueño No REM puede disparar la transcripción de genes importantes para el remodelamiento sináptico. En otras palabras el sueño está asociado con la liberación de factores de crecimiento que disparan crecimiento y expresión de genes.

Sueño y síntesis de RNA / DNA

Una estimación de la síntesis de DNA y RNA fueron basados en la medida de los elementos radiactivos incorporados dentro nucleótidos nucleares o citoplasmáticos.

Sueño y expresión de genes

Recientes investigaciones han usado técnicas moleculares modernas tales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), o hibridación in situ, para investigar el rol

del sueño en la síntesis de sustancias importantes para la plasticidad sináptica.

Estudios han mostrado que muchos genes conocidos por su influencia en la plasticidad sináptica son activados por privación de sueño y deprimidos por el sueño.

Estos incluyen genes para subunidades de los receptores para glutamato: AMDA y NMDA, calmodulina, y otros.

Bajo ciertas condiciones el sueño puede promover la expresión de genes importante en la plasticidad. Mientras que la mayoría de transcripciones son activadas por el despertar una pequeña fracción son por el sueño. Es posible que mientras la expresión basal de genes relacionada a la plasticidad actividad ocurra durante la vigilia una más restringida de estos genes pueda ocurrir durante el sueño en circuitos de remodelación sináptico.

Sueño y síntesis de proteínas.

Además de influenciar la transcripción de genes, el sueño puede promover la traslación de estos genes dentro de sus proteínas activas. Estudios en roedores y monos demostraron correlación positiva entre síntesis de proteínas cerebrales y el sueño. Varios hallazgos indican que algunas proteínas sintetizadas durante el sueño pueden influenciar en la plasticidad sináptica.

Dendrina y Neurogranina que se encuentran relacionados con la plasticidad sináptica se ven reducidos luego de una privación de sueño de 24 horas.

- **Reactivación de la actividad neuronal en el sueño**

El rol del sueño en promover plasticidad sináptica ha sido fortalecido por reportes que los patrones de actividad neuronal o metabolismos presentes durante el despertar son reactivados durante el sueño en pájaros, primates y humanos.



Esta "reactivación" dependiente del sueño ha sido planteada por contribuir a la consolidación de cambios en el circuito neuronal disparado por experiencia durante la vigilia.

Estudios realizados en humanos muestran que la estimulación mecánica de una mano lleva a un incremento de la actividad de onda lentas en la corteza somato sensorial correspondiente durante el sueño No REM. Un efecto similar se ha visto en la corteza temporal durante sueño No – REM luego de una estimulación acústica durante el despertar.

4- Facilitando la plasticidad sináptica a nivel celular.

- Influjo de Ca^{2+} en el sueño y plasticidad sináptica.

El canal iónico clave responsable de la producción de la actividad rítmica neuronal en el sueño (NO-REM) es el canal de Ca^{2+} tipo T, el cual está abierto en el pico de cada ciclo rítmico. La proteína clave en la plasticidad es el receptor glutamato, el cual genera una sinapsis asociada con influjo de Ca^{2+} en relación con LTP y LTD.

Localmente los altos niveles de Ca^{2+} producen LTP, aquí los potenciales post sinápticos producen los potenciales de acción, mientras que niveles de calcio menores producen LTD, aquí los potenciales preceden a los potenciales post sinápticos.

Un flujo de Ca^{2+} durante actividad rítmica en el sueño NO REM ocurre debido a que las neuronas en ese estado están tónicamente hiperpolarizadas y los canales de Ca^{2+} tipo T son incapaces de inactivarse.

- Eventos celulares de sueño REM y plasticidad sináptica

El sueño REM es electrofisiológicamente similar a la vigilia. En ambos estados, las neuronas son despolarizadas a través de tálamo, corteza cerebral y otras regiones cerebrales y producen potenciales de acción a alta frecuencia. En

ambos estados, niveles altos de acetilcolina liberan el bloqueo de los canales de K^+ , despolarizando potenciales de membrana e incrementando la resistencia de la membrana, por lo tanto las hacen más activas y sensibles. En la vigilia, contribuyen a este efecto norepinefrina y serotonina, mientras que en el sueño REM son actividades mediadas solo por acetilcolina.

Dado lo señalado los mecanismos celulares de plasticidad sináptica en el sueño REM deberían ser equivalentes a aquellos que ocurren en la vigilia. Es difícil imaginar cómo, a nivel celular, el sueño REM puede servir para facilitar la plasticidad sináptica. De otro lado pueden ser significativas las leves diferencias en la actividad neuronal, la actividad metabólica y la liberación de acetilcolina que hay entre la vigilia y el sueño REM. Alternativamente la dramática disminución en la liberación de norepinefrina puede influenciar en los mecanismos de plasticidad sináptica del sueño REM. La LTP puede producir plasticidad sináptica durante el sueño REM, aun cuando los niveles liberados de norepinefrina sean reducidos, no eliminan la posibilidad LTP.

5.- Facilitando la plasticidad sináptica en la red neuronal

La actividad rítmica producida en cada neurona durante sueño no REM por la actividad de los canales de Ca^{2+} tipo T y su interacción con otros iones incrementa la actividad sincrónica de las redes neuronales en el tálamo corteza, cerebral y otras regiones cerebrales. Esta sincronización es la causa de las características ondas de alta amplitud que se observan en el EEG durante el sueño No REM. La sincronización de la actividad neuronal en las redes durante el sueño REM, aparece cuando ocurren oscilaciones en el rango theta en el hipocampo y otras regiones cerebrales. El sueño REM está caracterizado por descargas regulares de actividad sincronizada conocido como onda PGO (ponto genículo occipitales).

Es más razonable suponer que la sincronización incrementada, la cual ocurre en circuitos neurales específicos en sueños NO REM y REM, puede promover la plasticidad sináptica de manera que potencia o antagoniza la plasticidad iniciada en el despertar en respuesta a patrones específicos de estimulación sensorial. Esta idea ha sido la inspiración de algunos modelos complejos de memoria desarrollados por el sueño.

- Actividad neuronal sincronizada en la actividad del sueño NO REM

El sueño NO REM está caracterizado por una variedad de formas de actividad sincronizada, rítmica en neuronas de la corteza cerebral tálamo y otras regiones cerebrales. Las ondas lentas en el rango de frecuencia delta (0.5 - 4 Hz) predomina en los estados más profundos del sueño pero en los estados más tempranos del sueño NO REM están mezclados con ondas sigma (7-14Hz) y oscilaciones muy lentas (< 1 Hz). Las oscilaciones delta y sigma son caracterizadas por despolarizaciones inducidas por el flujo de Ca^{2+} a través de los canales Ca^{2+} tipo T, alternando con hiperpolarización que dura ciento de milisegundos. En cada periodo de la entrada de calcio, las neuronas generan un potencial de acción o una descarga de varios potenciales de acción a alta frecuencia (por encima de 800 Hz).

De acuerdo a algunos modelos, la LTP ocurre en sinapsis entre áreas de neuronas altamente sincronizadas (como resultado del influjo de Ca^{2+} mediado por receptores NMDA) mientras que la LTD ocurre en sinapsis entre neuronas menos sincronizadas (en la cual el influjo de Ca^{2+} en la neurona postsináptica está mediado solo por canales de calcio tipo T). Las sinapsis serán potenciadas o deprimidas cuando la liberación de un transmisor por la neurona presináptica preceda la generación de un potencial de acción en la neurona postsináptica y deprimida cuando la liberación de un neurotransmisor siga al potencial de acción en la neurona post sináptica.

Las ondas deltas del sueño no REM son observadas preferencialmente en capas extragranulares de la corteza cerebral, los cuales parecen ser sitios de alta plasticidad en cerebros en desarrollo y adultos.

- Actividad neuronal sincronizada en el sueño REM

En el hipocampo y algunas otras regiones cerebrales, en el sueño REM domina la actividad sincronizada en rango de frecuencia theta. Esta actividad es observada también durante conductas exploratorias. La plasticidad sináptica puede ser facilitada en el sueño REM de la misma forma que el sueño No REM. Esto es la sincronización de los potenciales de acción en las ondas theta debería incrementar el número de oportunidades para la ocurrencia de STDP y el tiempo preciso de los potenciales de acción en neuronas pre-sinápticas versus post-sinápticos determinará si cada sinapsis es potenciada o deprimida.

Sin embargo, tales mecanismos deben operar al ocurrir la actividad theta observada en el hipocampo (sueño REM) y durante periodos de conducta exploratoria en el despertar.

Otra forma de actividad sincrónica en el sueño REM, son las onda PGO. Se ha propuesto que éstas podrían facilitar la plasticidad sináptica en la región en las que se propagan, basándose en hallazgos de que un entrenamiento previo en tareas de evitación incrementa las ondas PGO en el sueño REM subsecuentemente.

Aún no está claro si este modo de actividad sincronizada observada en el sueño REM difiere lo suficiente de la actividad sincronizada del despertar para justificar un rol especial en la plasticidad sináptica.

Conclusiones:

El rol del sueño en la plasticidad sináptica no ha sido concluyentemente establecido, los hallazgos descritos indican al menos que la idea merece considerarse seriamente. Hay evidencia que a nivel fisiológico, celular y molecular las alteraciones en el sueño



producen alteraciones concomitantes en procesos asociadas con plasticidad sináptica. Los procesos neurofisiológicos que ocurren durante el sueño son en muchos aspectos apropiados para promover la plasticidad sináptica.

Es innecesario decir que lo descrito queda por ser validado pero la revisión demuestra que hay un considerable potencial favorable en relación a los procesos celulares y moleculares asociados con el sueño y aquellos asociados con plasticidad sináptica.

Mucha de la evidencia entre sueño y plasticidad sináptica ha estado en relación al sueño REM, mientras que las conexiones más promisorias entre sueño y plasticidad sináptica a nivel celular y molecular han tomado lugar en el sueño No REM. Esto podría reflejar la ignorancia actual del significado total de la actividad sincronizada del sueño REM en particular en el hipocampo.

Aún las deprivaciones más selectivas del sueño REM también pueden comprometer el sueño No REM. Consecuentemente, los efectos de los procesos asociados con plasticidad sináptica resultante de la privación del sueño REM pueden causar interferencia con el sueño No REM durante el periodo de privación de sueño.

Si el sueño facilita la plasticidad sináptica, esta función podría ser la una función primaria de sueño, o tal vez simplemente una secundaria. La función primaria del sueño puede ser definida como la principal razón de que el sueño sea necesario, que la pérdida de sueño causa consecuencias desastrosas, y que la presencia del sueño ha sido mantenida durante la evolución. Si la facilitación de la plasticidad sináptica es expresión de esa función, entonces los fenómenos fisiológicos del sueño y los mecanismos de la homeostasis del sueño deben estar específicamente adaptados para producir tal facilitación.

La actividad neuronal en el sueño no REM involucra actividad sincronizada y oscilatoria en tres rangos de frecuencia: delta, sigma, y menor a 1 Hz.

Estas formas de actividad oscilatoria resultan de propiedades rítmicas definidas de las neuronas en el tálamo y corteza cerebral, involucrando poblaciones de neuronas e interacción de redes definidas, por medio de las cuales las oscilaciones son propa-

gadas y sincronizadas. Además, la presencia de estos tipos de actividad oscilatoria está organizada en una escala de tiempo de segundos en cada etapa del sueño No REM y en una escala de tiempo de minutos en cada episodio de sueño REM. Es poco probable que estos mecanismos existan por azar, es razonable pensar que las propiedades intrínsecas de las neuronas y de las redes que causan estas oscilaciones, son en gran parte resultado de las adaptaciones relacionados al sueño. No está claro, como estas oscilaciones en general puede facilitar la plasticidad sináptica. Se asume que la variedad de la actividad rítmica neuronal observada en el sueño no REM es en gran parte un epifenómeno.

Esta situación puede ser simplificada si suponemos que la tendencia a las descargas del sueño es primariamente conducida por la ocurrencia de oscilaciones de frecuencia delta. El principal argumento para esta hipótesis es el hecho que la actividad delta y la actividad 3 y 4 del sueño No REM están aumentados posteriores a la privación del sueño. Un incremento en las ondas lentas del EEG posteriores a una privación de sueño sugiere que la ocurrencia de ondas lentas está directamente o indirectamente ligado a los procesos de recuperación del sueño. Se asume que los cambios en la actividad delta del EEG son en alguna forma una medida de la acumulación y descarga de la tendencia al sueño. Hay evidencias de que estos procesos ocurren localmente y que la acumulación de la tendencia al sueño en cualquier área es una función de las demandas metabólicas cognitivas localizadas en cada parte del cerebro. Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis de que el sueño facilita la plasticidad sináptica, como demanda para la reorganización sináptica y que la satisfacción de estas demandas serán acompañadas localmente de nuevas conexiones que son formadas en cada parte de las redes neuronales.

Si la facilitación de la plasticidad sináptica es la función primaria del sueño entonces deben existir mecanismos de control de retroalimentación negativos los cuales reflejan un nivel de demanda para la facilitación de la plasticidad sináptica y en respuesta un incremento o disminución en las tendencias al sueño.

Estudios realizados han mostrado que la administración intraventricular de neurotrofinas NGF y BDNF producen pequeños incrementos en la expresión del sueño, lo cual podría contribuir a la retroalimentación negativa.

En conclusión la demostración de un rol del sueño en la plasticidad sináptica requiere experimentos más elaborados que establezcan los mecanismos celulares y moleculares de este proceso. Tales mecanismos están aún y en gran parte poco claros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peigneux, P., Laureys, S., Delbeuck, X., Maquet, P. Learning brain. The role of sleep for memory systems. *NeuroReport* 2001; 12: A111-A124.
2. Joel H. Benington , Marcos G. Frank. Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity *Progress in Neurobiology* 2003, 69: 71-101.
3. Steriade, M. Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends Neurosci.* 1999, 22: 337-345.
4. Steriade, M. Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J. Neurophysiol.* 2001 , 86: 1-39.
5. Stickgold, R., Sleep-dependent memory consolidation, *Nature*, 2005, 437 : 472-478.
6. Siegel, J., The REM Sleep Memory Consolidation Hypothesis, *Science*, 2001, 294: 1058-1063.
7. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, *Principles of Neural Science*, 2000. McGraw Hill N.Y.
8. Tracey J. Shors Louis D. Matzel . Long-term potentiation: What's learning got to do with it? *Behavioral and Brain Sciences*, 1997, 20: 597-655.

Espacio, Número y la RAZÓN ÁUREA

Dr. José Andrés Pérez Narrea

Hospital PNP Luis N. Saenz

Introducción

La relación entre número y espacio se manifiesta en diversos aspectos de nuestra cultura y de la naturaleza misma. Así, podemos observarlo en los conceptos de medición, la recta numérica, el juego de coordenadas y planos, la geometría y en la naturaleza expresada por la relación dorada. ¿Existirá entonces algún fondo neurobiológico que demuestre también esta relación entre número y espacio?

Un número puede denotar una cantidad (dos goles, cinco dedos), rango u orden (primer lugar, octavo puesto), o una identidad (el jugador de la 68). Los dos primeros denotan el aspecto cardinal y ordinal del concepto de número, siendo el tercero el nominal, el cual tiene una connotación netamente lingüística y verbal. Abordaremos los dos primeros en esta presentación.

De acuerdo al modelo de triple código de procesamiento numérico (2,4,5), los números pueden ser representados en tres tipos:

- Código visual: Permite reconocer signos matemáticos (números arábigos) y se procesa en la corteza ventral temporo-occipital.
- Código verbal auditivo: Permite la representación léxica, fonológica y sintáctica de los números y se procesa en las áreas del lenguaje: corteza temporal y frontal izquierdos.
- Código cuantitativo no verbal: Realiza la representación semántica de las relaciones de tamaño y distancia (hechos cuantitativos). Se procesa en la corteza parietal, donde se realizaría la interacción entre conceptos de número y espacio.

Fenómenos observados

Existen diversos fenómenos que expresan la relación entre número y espacio en los seres humanos. Veamos algunos de ellos:

1. El efecto SNARC

El efecto SNARC es la respuesta en base a códigos de asociación numérica espacial (en inglés: spatial-numerical association of response codes). Se descubrió durante pruebas de identificación o diferenciación numérica, en la cuales se observó que existe una relación de velocidad de respuesta, siendo esta mayor con números pequeños para la mano izquierda, y con números elevados para la mano derecha (1,4).

El experimento clásico consistía en identificar números pares e impares (identificación numérica). Se les pedía a los sujetos de estudio que ante la presencia de un número tipo impar emplearían la mano izquierda (debiendo tocar un botón del teclado de un ordenador), en tanto si era tipo par usarán la mano derecha. Se observó, que el tiempo de respuesta era más corto cuando aparecían números pequeños cuando usaban la mano izquierda, mientras que con números elevados lo mismo sucedía pero con la mano derecha.

Se explica este fenómeno en tanto se cree que las personas predisponen su respuesta (a usar una mano o la otra) en base a un esquema mental de representación de los números como si estuvieran en una recta numérica de orientación izquierda a derecha (Figura 01). Ello de-

terminaría el porque de la selección más rápida de números pequeños en el lado izquierdo, mientras que lo contrario sucedería en el lado derecho (4).



Figura 01: Esquema mental que predefine el resultado del efecto SNARC

2. Síndrome de Gertsmann

El síndrome de Gertsmann se presenta ante lesiones del giro angular izquierdo del encéfalo. Se caracteriza por problemas de cálculo, confusión derecha-izquierda y agnosia digital.

Se plantea que el síndrome responde a alteración del manejo de la información visuoespacial. Para otros autores, se cree que estas funciones que se pierden en el síndrome, son adquiridas durante el proceso de aprendizaje en una área común (5). Así, cuando los niños aprenden a contar, por lo general emplean los dedos de las manos, diferenciándolos unos de otros y reconociendo los lados derecho e izquierdo. Todo ello implica integración de información cuantitativa y de reconocimiento espacial (4).

3. Heminegligencia

Los pacientes que padecen de heminegligencia también presentan alteración de la representación cuantitativa no verbal. Se ha observado que en pacientes con heminegligencia izquierda presentan fallas en pruebas de intervalos o de bisección numérica, tendiendo a escoger valores altos de una secuencia dada. Por ejemplo,

cuando se le pide que determinen que número intermedio está entre tres y doce, responde diez. Se explica este fenómeno por disturbio de la imagen de la línea numérica (negligencia de representación).

4. La experiencia de Galton

Galton (3,4) describió en 1880 en una publicación de la revista Nature un fenómeno descrito por él como "visualización de números" (Visualised numerals). Explica que para algunas personas los números ocupan en el espacio localizaciones precisas, presentándose incluso en formas de dos o tres dimensiones. Así, para algunas personas, a partir del cero y en ascenso, los números estarían formando semicírculos, que en cada décima se vuelven a repetir, o como líneas rectas que se doblan en el transcurso de la secuencia de números. Para algunos investigadores este hecho podría tratarse de una forma de sinestesia (alteración donde existe una mezcla de los sentidos) (13,14). La influencia cultural también tendría lugar en este punto.

5. Casos descritos

En la literatura médica existen muchos casos de pacientes con problemas de cálculo, que conjuntamente con los últimos estudios con neuroimágenes funcionales han aclarado el panorama funcional del encéfalo con respecto a la relación entre espacio y número (5-10). Todos ellos llegan a la conclusión de que existe una activación conjunta de los circuitos nerviosos involucrados con la representación abstracta de cantidad y del espacio a nivel de la corteza de los lóbulos parietales.

- a. Pacientes con acalculia: La primera gran serie de pacientes con problemas de cálculo estudiados fue publicada a principios del siglo pasado, por Salomón Henschen (5), quien concluye en su estudio que la capacidad para esta función estaría en las regiones posteriores del hemisferio izquierdo. Este concepto permaneció por mucho tiempo en el ámbito neurológico.
- b. Pacientes con lesión en el hemisferio izquierdo: Los casos descritos sobre pacientes con

lesión en el hemisferio izquierdo describen personas con capacidad de realizar comparaciones y aproximaciones, pero incapaces de realizar cálculos exactos. Así, un paciente con este tipo de lesión podría decir que un año tendría “unos 350 días”, una hora “unos cincuenta minutos”; pero al pedir que sume dos más dos responde que es igual a tres. Este fenómeno se explica porque el hemisferio derecho (intacto) emplea representaciones numéricas aproximadas, ya que maneja información cuantitativa no verbal, que se basa en el manejo visuoespacial (8).

- c. Pacientes con lesión en el hemisferio derecho: Los pacientes con lesión en el hemisferio derecho son capaces de recitar las tablas aritméticas, pero no entiende su significado; así mismo no pueden realizar comparaciones, no entienden el significado de mayor y menor y fallan en tareas de bisección numérica y no numérica. Un paciente con estas características puede recitar la tabla de multiplicar del nueve, pero no sabe qué número esta entre cuatro y seis o cuál es el mes que cae entre abril y junio. Ello se debe a que el hemisferio izquierdo maneja información numérica exacta codificada por el sistema lingüístico (9). En otras palabras, la información numérica que se aprende en los años de escuela como las tablas de multiplicar, se codifica como información verbal-lingüística pura en el hemisferio izquierdo. Incluso, es posible que esta información carezca de componente semántico, en tanto no halla interacción con el hemisferio derecho.

6. Estudios con neuroimágenes

Los estudios con neuroimágenes han corroborado los conceptos de manejo de información bihemisférica (10,11). Estudios con RMN funcional, demuestran que ante tareas de multiplicación se activan la corteza frontal izquierda (información cuantitativa verbal), mientras que ante tareas de aproximación o estimación de cantidades las áreas que se realzan son las de la corteza parietal bilateral, específicamente el surco intraparietal. Esta última zona también se

activa en tareas visuoespaciales. En el estudio de Pinel (11) se demuestra un fenómeno similar, en donde ante respuesta de comparación de intensidad de luz, tamaño de símbolos, y magnitud numérica, se observó que en los dos últimos estímulos se activaban áreas comunes que correspondían al surco intraparietal horizontal.

Todos estos estudios y casos descritos concuerdan en que la corteza parietal maneja información cuantitativa codificada por elementos verbales y no verbales (Figura 02). Los elementos no verbales resultan justamente de la representación visuoespacial de cantidades, tamaños, longitudes, etc. Por lo tanto, el concepto de número emergería naturalmente como la representación más abstracta de objetos en el espacio. Dado ello, no es raro esperar que muchos matemáticos refieran que para llegar a nuevas ideas suelen emplear imágenes mentales en vez de palabras.

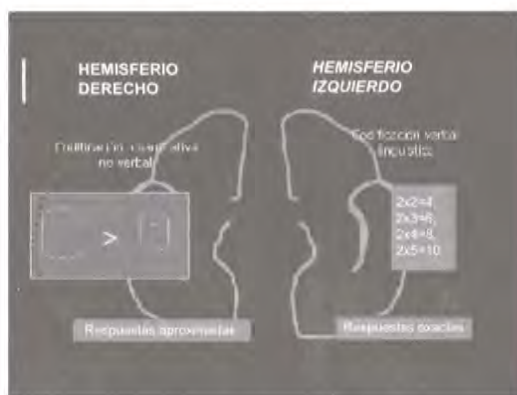


Figura 02: Codificación cuantitativa no verbal y verbal entre los hemisferios derecho e izquierdo

La razón áurea

La razón áurea es un número se presenta constantemente en diversos elementos de la naturaleza. Es una expresión más de cuan abstracto puede ser la representación numérica de la realidad natural. Se le conoce también como número dorado o divina proporción. Fue descrito en la antigua Grecia y ha permanecido hasta nuestros días en nuestra cultura.



Existen diversos métodos para obtener el número áureo. El más sencillo fue el descrito por el matemático Leonardo Fibonacci, quien en el siglo XII, a partir de sus estudios de la naturaleza, observó que una serie de secuencia de números se repetía en plantas y animales. Por ejemplo: si observamos el número de divisiones sucesivas en las que se divide un tallo de una planta o árbol, se puede ver que el número de tallos o ramas que resultan siguen una secuencia parecida a la siguiente: 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21... etc (Figura 03). Ésta secuencia también se repite cuando se observa el número de parejas de liebres que se reproducen, en las que en cada generación sucesiva, van apareciendo tantas parejas como la secuencia numérica descrita anteriormente. A la sucesión de números se le conoce como secuencia de Fibonacci. La razón áurea resulta de la división entre los números de la secuencia, siendo los factores un número y su predecesor. A partir de la división de 21 entre 13 y de ahí en adelante, se obtiene una razón casi constante, que es igual a **1,618033988...**, el cual vendría a ser el número dorado.



Figura 03: La secuencia de Fibonacci: observe la divisiones del tallo y la sucesión de números

La razón áurea originalmente se obtuvo de un artificio de la geometría clásica (Figura 04). Vendría a ser una razón geométrica entre la totalidad de un segmento y la parte mayor de éste, la cual deberá ser igual a la razón entre ésta parte mayor y el otro segmento (menor).

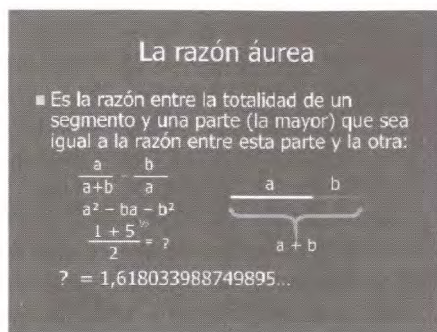


Figura 04: Génesis geométrica de la razón áurea

Por medio de la razón dorada es posible construir figuras geométricas como rectángulos y pentágonos a partir de segmentos que definan una razón áurea. Los rectángulos áureos (como se les llama a estas formas derivadas) han sido empleados en diversas composiciones plásticas clásicas. Así mismo, se puede apreciar que las proporciones usadas para plasmar figuras humanas en pinturas o esculturas siguen el patrón áureo, ya que esta razón se observa también en diversas proporciones de la anatomía. Por ejemplo la relación entre la altura de una persona promedio y la altura del ombligo es igual al número áureo. Este fenómeno también se observa para la relación la longitud del miembro superior y la distancia del codo a los dedos, o entre la altura de la cadera entre la de la rodilla a los pies. Las proporciones faciales también guardan relación con el número áureo y se establece como patrón dentro de los cánones de belleza (Figura 05).

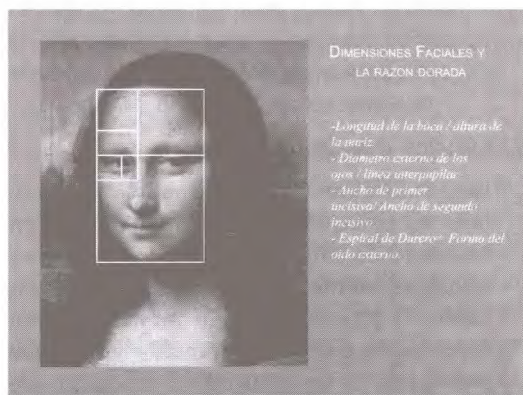


Figura 05: La razón dorada y las dimensiones faciales: Se aprecia que en la obra "La Gioconda", Leonardo empleó cuadrados dorados

La razón dorada también se aprecia en otros elementos culturales y sociales como en avisos publicitarios, tarjetas de crédito, automóviles, música, arquitectura, etc. Finalmente es interesante anotar que la relación de la altura que alcanza un giro completo de la molécula de doble hélice del DNA entre el diámetro del mismo es cercano al valor del número dorado (12).

Conclusiones

El número es un artificio que surge de la abstracción que genera el cerebro sobre la representación espacial de la naturaleza. Este proceso se llevaría a cabo primordialmente en la corteza parietal.

Bibliografía

1. Saal A. et al. Representación mental de secuencias ordenadas. *Anales AFA*, 16, 269-274 (2004)
2. Nieder A. Counting on neurons: the neurobiology of numerical competence. *Nature Rev. Neurosci.* 6, 177-190 (2005)
3. Galton, F. Visualised numerals. *Nature* 21, 252-256 (1880)
4. Hubbard E. M. et al. Interactions between number and space in parietal cortex. *Nature Rev. Neurosci.* 6, 435-448 (2005)
5. D. Alonso, L.J.Fuentes. Mecanismos cerebrales del pensamiento matemático. *Rev Neurol* 2001;33(6):568-576
6. Salguero MP et al. Independencia funcional del conocimiento numérico léxico y la representación de la magnitud: evidencia de un caso. *Rev Neurol*; 39: 1038-42, (2004)
7. Salguero MP et al. Procesamiento numérico y cálculo: evidencia de un caso desde la Neuropsicología cognitiva. *Rev Neurol*; 36: 817-20, (2003)
8. Dehaene S, Cohen L. Amnesia for arithmetic facts: A single case study. *Brain Lang*; 47, 214-32 (1994)
9. Dehaene S, Cohen L. Cerebral pathways for calculation: double dissociation between verbal and quantitative knowledge of arithmetic. *Cortex*; 33, 219-50 (1997)
10. Dehaene et al. Source of mathematical thinking: Behavioral and brain-imaging evidence. *Science*, 284:970-4, (1999)
11. Pinel P. et al. Distributed and overlapping cerebral representations of number, size, and luminance during comparative judgments. *Neuron*, 41, 983-993 (2004)
12. Watson JD. Biología molecular del gen. Fondo educativo interamericano, EUA, (1974)
13. Rich AN, Mattingley JB. Anomalous perception in synaesthesia: a cognitive neuroscience perspective. *Nature Rev. Neurosci.* 3, 43-52 (2002)
14. Pearce JMS. Synaesthesia. *Eur Neurol*, 57, 120-124 (2007)

Rol de la ACUAPORINA 4 EN LA NEUROMIELITIS ÓPTICA

Dr. Aldo Vences Balta

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

Introducción

La Neuromielitis Óptica (NMO), llamada también Enfermedad de Devic, es un trastorno inflamatorio idiopático grave que afecta preferentemente a los nervios ópticos y a la médula espinal. Los datos clínicos, de laboratorio e inmunopatológicos sugieren que la NMO es una enfermedad de carácter humoral diferenciada de la EM. Una lesión de la médula espinal que se extienda contiguamente sobre tres o más segmentos vertebrales es característica de la NMO y, en combinación con una resonancia magnética craneal que no reúna los criterios radiológicos para una Esclerosis Múltiple (EM), es sensible y específico en más del 90% de diagnóstico de NMO. El autoanticuerpo sérico marcador de la neuromielitis óptica, una inmunoglobulina G (NMO-IgG), parece específico para la NMO y sugiere que el espectro de la enfermedad incluye casos recurrentes de mielitis transversa longitudinalmente extensa y de EM opticoespinal descrita en Japón. Su antígeno diana es el canal de agua acuaporina 4, lo que sugiere que la NMO puede representar una novedosa canalopatía autoinmune. A continuación hablaremos con más detalle sobre los últimos avances en esta enfermedad.

Historia:

La NMO fue descrita por Eugene Devic en 1894, a partir de 17 casos documentados de pacientes que presentaban neuritis óptica y mielitis. En el siguiente siglo fue descrita como una enfermedad monofásica, destructiva, que afecta la médula espinal y ambos nervios ópticos, respetando el resto del SNC. Pos-

teriormente diversos estudios mostraron que se trataba de una enfermedad predominantemente de curso remitente-recurrente, y que el compromiso bilateral concomitante de los nervios ópticos era flexible. La última década mostró grandes avances en esta enfermedad, tanto así que hasta hace 3 años aún permanecía el debate sobre su diferenciación con la EM. Misu y colaboradores el año 2002 publican una serie de casos de características clínicas similares a la NMO, pero que fueron catalogados como Esclerosis Múltiple Óptico Espinal. Ante tantas dudas, a fines de 2004 investigadores de la Clínica Mayo lograron desenmascarar a este impostor: El descubrimiento de un anticuerpo contra una proteína de canales de agua de la membrana neuronal llamado Acuaporina 4, siendo bautizado como IgG-NMO, con gran sensibilidad y especificidad para esta enfermedad, que en colaboración conjunta con el equipo japonés de investigación llevó a determinar que los casos de EM Óptico Espinal reportados en Japón se trataban en realidad de casos en NMO. Posteriormente diversas publicaciones han corroborado la especificidad de este marcador. Todos estos avances han redefinido esta enfermedad, dirigiendo esfuerzos hacia una terapéutica más específica y efectiva.

Epidemiología

Es un desorden neurológico poco común, con una incidencia aproximada de 0,4/millón/año (aunque se cree que sea algo mayor debido a su subdiagnóstico), constituye a su vez sólo 1 de cada 200 pacientes con enfermedades desmielinizantes.



La NMO probablemente represente menos del 1% de las enfermedades desmielinizantes en Caucásicos, sin embargo, recientemente fue reportado que poco más del 30% de pacientes japoneses con EM presentan la forma «EM óptico espinal», los cuales comparten similitudes clínicas, laboratoriales, de imágenes y serológicas con la NMO, indicando que se tratarían del mismo desorden.

En todas las poblaciones existe una predominancia por el sexo femenino, de 3:1 comparado con los hombres. La edad promedio del inicio de la enfermedad es de 30-40 años (a diferencia de la 2^{da} década en la EM), aunque han sido reportados casos muy aislados en niños. Asimismo, es mas frecuente en poblaciones del Norte de Europa y aquellos con ancestros caucásicos que otras etnias.

Aunque existen raros reportes de casos familiares, la NMO parecería tratarse de un enfermedad básicamente esporádica (menos del 1% de la EM óptico espinal correspondió a esta categoría)

Etiopatogenia:

La causa de la NMO es desconocida. Con respecto a la patología, la médula espinal ha sido la estructura afectada más estudiada en NMO. Cambios patológicos van desde desmielinización inflamatoria perivascular a destrucción necrótica tanto de la sustancia negra como blanca. Infiltrados inflamatorios severos a veces incluyen una gran proporción de polimorfonucleares y eosinófilos en casos de NMO, patrón no observado en la EM.

Muchos grupos han reportado la presencia de hialinización de arterias de mediano calibre en la médula espinal, usualmente asociadas con necrosis medular y un infiltrado inflamatorio predominantemente macrófago. Si este único cambio vascular refleja un daño primario vascular inmunológico o es secundario a un fenómeno no específico es desconocido.

Técnicas inmunopatológicas avanzadas y evaluaciones estandarizadas de lesiones de la médula espinal en varios estadios de actividad y maduración, adquiridos por biopsias o material de autopsia, proveen evidencia adicional que la NMO esta mediada humoralmente. En adición a los infiltrados peri-

vasculares y meníngeos neutrofilicos y eosinofilicos, especímenes medulares con lesiones con destrucción de mielina activa demostraron depósitos prominentes de IgG y neoantígenos C9. Estos depósitos están también presentes alrededor de las paredes de vasos sanguíneos asociados con proliferación vascular y fibrosis. Hallazgos paralelos de paciente con EM Óptico espinal fueron descrito por investigadores en Japón, vinculando mucho más este desorden con la NMO.

Recientemente se descubrió un autoanticuerpo enfermedad-específico, la IgG-NMO, hallado a nivel sérico en pacientes con NMO caucásicos y en japoneses con EM Óptico espinal. Subsecuentemente, se halló que la IgG-NMO se ligaba selectivamente con el canal de agua llamado **acuaporina 4 (AQP4)**, es cual está densamente expresado en los procesos pedios astrocíticos a nivel de la barrera hematoencefálica. Mas recientemente, se reportó un caso de NMO típica que mostraba una pérdida de inmunotinción AQP4 en lesiones medulares, especialmente en lesiones activas perivasculares. Esta pérdida no ha sido hallada en pacientes con lesiones desmielinizantes de EM.

El estudio de Misu et al en 12 casos mostró lo siguiente:

- 1) Lesiones de NMO se caracterizaban por la pérdida o compromiso de la tinción inmunológica de AQP4 y GFAP en las lesiones inflamatorias agudas.
- 2) Tinciones para la proteína básica de mielina en fibras mielinizadas estuvo relativamente preservada en lesiones de NMO en estado agudo inflamatorio y en fase activa desmielinizante, donde los cambios inmunocitoquímicos para la AQP4 y la GFAP fueron observados.
- 3) En lesiones de EM, la inmunorreactividad a la AQP4 ni GFAP se perdió pero estuvo algo afectada a comparación de controles normales de sustancia blanca.

La acuaporina 4 es abundante a nivel de SNC, particularmente en la sustancia negra de la médula espinal, el área periventricular y el área periaqueductal. También, esta proteína de canal de agua

está densamente localizada en los procesos pedios astrocíticos, y debajo la piamadre a nivel de los microvasos formando la BHE. Interesantemente, la áreas de distribución ricas en AQP4 en el SNC, como el hipotálamo o la sustancia negra de la médula espinal, son compatible con aquellas correspondientes a lesiones de NMO vistas en RM. Mas aún, en el estudio de Misu et al, en las lesiones de NMO hubo depósito de factores humorales predominantemente en áreas perivasculares, que son conocidas áreas ocupadas por procesos pedios astrocíticos y por tanto, ricos en AQP4. Estos hallazgos sugieren fuertemente que la AQP4 está envuelta en la patogénesis de la NMO.

Patología

La NMO es una enfermedad crónica desmielinizante y necrotizante caracterizada clínicamente por el compromiso óptico y medular. Lucchinetti y colaboradores encontraron a inicios del presente siglo evidencia patológica de que la respuesta autoinmune mediada por linfocitos B mediaría los cambios inflamatorios que se encontraron en una alta proporción de pacientes con NMO.

Las lesiones están asociadas a injuria axonal difusa, infiltrado de células inflamatorias conteniendo eosinófilos y granulocitos. Los depósitos de IgG e IgM concomitante con productos de activación del complemento en un patrón vasculocéntrico alrededor de los vasos sanguíneos delgados hialinizados, sugirieron un rol patogénico de la inmunidad humoral teniendo como blanco un antígeno en el espacio perivascular (Lucchinetti 2002). Que vendría a ser la acuaporina-4.

La distribución anatómica y sitios celulares de expresión de la AQP4 en tejidos mamíferos, incluidos el cerebro y la médula espinal, han sido ampliamente investigados. La acuaporina 4 es una proteína de membrana plasmática integral homotetramérica anclada a los procesos pedios astrocíticos de membrana por el complejo distroglicano. Estudios previos demostraron intensa inmunoreactividad de la acuaporina 4 en la membrana plasmática de los pedios astrocíticos que terminan en los capilares y piamadre del cerebro y médula espinal, particularmente en la

zona subpial y subependimaria, así como en la lámina glial del núcleo supraóptico en el hipotálamo.

La localización de la AQP4 en los procesos pedios astrocíticos alrededor de las células endoteliales es consistente con el rol de los astrocitos en el desarrollo, función e integridad de la interface entre el parénquima cerebral y el espacio perivascular, y entre el cerebro y el líquido cefalorraquídeo, y sirve como mediador de flujo de agua.

Modelos de ratones experimentales de isquemia, trauma e hiponatremia implicaron a la AQP4 como causante en el desarrollo de considerable edema cerebral.

El refuerzo de la expresión de la AQP4 ha sido reportada en un amplio espectro de condiciones neuropatológicas humanas, incluyendo isquemia, trauma, tumores cerebrales, meningitis bacteriana, leucoencefalopatía multifocal progresiva, encefalitis por VIH, EM, y ECJ. Un reciente reporte de Aoki et al sugiere que la distribución intensa positiva de AQP4 en los astrocitos difiere con las demás enfermedades. En la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva y HIV, la expresión abundante de AQP4 expresada en los astrocitos se evidencia en el límite entre la sustancia gris y blanca aparentemente no relacionada con un foco inflamatorio. La ausencia de análisis comparativos de la expresión de AQP4 en tejido cerebral normal en estos estudios, sin embargo, puede llevar a una errónea atribución del patrón de expresión de la AQP4 en enfermedades neurológicas. Adicionalmente diferencias de la expresión de ARMm de AQP4 tanto rostral como caudalmente han sido descritas. De esta manera, es importante hacer una comparación de los patrones de expresión de la AQP4 en cerebros normales y patológicos antes de inferir un «cambio patológico». La suprarregulación de la AQP4 fue reportada en astrocitos localizados en la periferie de las placas en EM, pero el centro de la placa y zonas de sustancia blanca aparentemente normales estuvieron desprovistas de AQP4. Sin embargo, el estado de la actividad desmielinizante dentro de las lesiones de EM no fue especificado, alejando la determinación de una asociación entre el estado lesional y la expresión de AQP4.



La distribución de la AQP4 en interfaces glial-fluido en la médula espinal del ratón coincide con los sitios donde la NMO-IgG se une, y es similar al patrón de depósito de Ig y productos de la activación del complemento observada en lesiones activas desmielinizantes de NMO. Estas observaciones originan el detalle circunstancial de que la unión de la IgG-AQP4 serían el efector primario de las lesiones en la NMO.

El presente estudio describe la expresión de AQP4 en una serie extensa de casos de NMO que han sido bien caracterizados clínica y patológicamente. En este estudio de Lennon et al se encontró que los patrones de expresión de AQP4 en las lesiones de NMO fueron diferentes. No hubo inmunorreactividad detectable a la AQP4 en ninguna lesión, indiferentemente de la actividad y estado de la desmielinización. Las lesiones de NMO desmielinizantes activas contenían granulocitos y eosinófilos, y exhibían un depósito importante vasculocéntrico de Ig y productos de activación del complemento en modelo de roseta, en regiones de pérdida de AQP4. La sustancia blanca periplaca demostró una actividad inmunorreactiva a la AQP4 que las zonas normales cerebrales de control. El patrón de pérdida de AQP4 independiente del estadiaje de demielinización fue idéntico para el nervio óptico observado en un caso de NMO, en contraste con los patrones de expresión de AQP4 estadiaje-dependientes observados en la EM.

Una observación no anticipada fue la pérdida de AQP4 en la médula espinal y regiones del tronco cerebral caracterizada por infiltrado de eosinófilos y células plasmáticas y depósito vasculocéntrico de IgM, IgG y productos de la activación del complemento, pero pobre evidencia de desmielinización. Estas regiones aparecieron rarificadas, particularmente alrededor de los vasos sanguíneos y a pesar de la pérdida de AQP4, ellos mantuvieron tinción normal de las proteínas de la mielina y pocos macrófagos conteniendo productos de degradación de la mielina. Los axones estuvieron estructuralmente preservados sin evidencia de patología axonal aguda.

Inmunología en la NMO:

La NMO puede coexistir tanto con clínica evidente de enfermedades autoinmune o seropositividad autoinmune. Esto implica que la NMO es un desorden mediado por células B y la detección de la IgG-NMO fortalece este argumento: este patrón indirecto de tinción por inmunofluorescencia está asociado con capilares en cortezas cerebelosas y de tronco cerebral en ratones. En el año 2005, la acuaporina 4 fue reportada como el blanco del antígeno de la NMO. Las acuaporinas, de las cuales cerca de una docena han sido identificadas, son canales de agua que básicamente permiten el paso selectivo del agua entre membranas. La acuaporina 4 está localizada en los procesos pedios de los astrocitos asociados con las uniones estrechas endoteliales y microvasos cerebrales y son críticos en mantener la homeostasis de fluidos en el SNC.

Mucha evidencia sugiere que la respuesta inmune a nivel del SNC difiere en la NMO de la EM. Las bandas oligoclonales son menos frecuentes en NMO (20 %), que en EM (85-90%). En un estudio, pacientes con NMO y EM tuvieron concentraciones mayores de IgG en LCR que los controles, pero el porcentaje de IgG1 y el índice de IgG1 fueron elevados sólo en los casos de EM. La poca respuesta de IgG1 puede explicar la ausencia de bandas oligoclonales en NMO. Si la IgG-NMO es la causa primaria de la NMO a través de los blancos de acuaporina 4, pequeñas pero importantes cantidades de inmunoglobulinas periféricas pueden acceder al SNC a través de regiones relativamente vulnerables de la BHE.

Existe otra evidencia de que el ambiente inmunológico en el SNC difiere entre la NMO y el EM. Niveles de metaloproteinasas, como la MMP-9, están elevadas en el LCR durante la fase aguda de EM pero están reducidas en la NMO. Además, el inhibidor tisular de Metaloproteinasas está reducido en la forma RR de la EM pero no en aquellos con NMO. Estos hallazgos implican que existen mecanismos de injuria tisular diferentes en estas dos patologías.

Los biomarcadores que correlacionan o predicen resultados pueden ser clínicamente útiles. El grado

de pleocitosis, nivel de proteínas, y presencia o ausencia de bandas oligoclonales en LCR no son predictores independientes del curso de la enfermedad o resultados.

Evidencia a favor del mecanismo humoral inmune en la NMO

- Coexistencia de enfermedades autoinmunes o seropositividad autoinmune
- Depósitos de IgG y activación del complemento en la médula espinal.
- Respuesta excelente a la plasmaféresis
- Descubrimiento de la IgG-NMO
- Analogía con la encefalomiелitis alérgicas experimental asociada a glicoproteína a la mielina-oligodendrocitos

Manifestaciones Clínicas:

La NMO aún es una enfermedad de diagnóstico clínico. Existen escenarios clínicos que el neurólogo debe tener en cuenta para no dejar que puede estar frente a una NMO. Estos son principalmente la neuritis óptica recurrente, miелitis transversa recurrente, y un ataque simultáneo de neuritis óptica y miелitis. Estas "formas restringidas o limitadas" de la NMO han sido catalogadas como "espectros de la NMO" que serán mencionados mas adelante.

En los casos de neuritis óptica, la NMO "debe tenerse en consideración desde el primer ataque de NO", y especialmente si en la resonancia magnética no se revelan las placas típica de la EM. La ocurrencia de NO bilateral simultanea o la aparición rápida y secuencia de NO en ambos ojos deben hacer sospecha de NMO. La clínica de la NO (dolor con los movimientos oculares, pérdida visual, fosfenos, hallazgos típicos por exámenes neurooftalmológicos) no difieren de los ataques de NO en EM.

En el caso de la miелitis transversa, un ataque severo debe poner dentro de los diagnóstico diferenciales a la NMO. Las vías sensitivas y motoras son rápidamente afectadas con regular simetría porque el ataque inflamatorio afecta casi todo el área seccional de la médula. Estos ataques están usualmente asociados con un compromiso longitudinal extenso

de la médula espinal, característicamente 3 o más segmentos vertebrales. En contraste, las lesiones medulares en la EM son pequeñas, afectan de manera unilateral, resultando en síndromes clínicos asimétricos.

El signo de Lhermitte al igual que en la EM, se ha observado en un 35% de ataques agudos de miелitis en la NMO recurrente. Asimismo, los espasmos tónicos paroxismales (signo de desmielinización central) aparecen en un 35% de pacientes con NMO, mientras que el dolor radicular, raro en la EM, aparece en un 33% de pacientes con NMO. Tanto el signo de Lhermitte como el espasmo tónico paroxismal ocurre más frecuentemente en pacientes con NMO de curso recurrente.

Dos eventos adicionales miелitis-relacionados pueden hacer sospechar que se trata de una NMO, estos son la presencia de hipo y de falla respiratoria. La presencia de hipo se asoció con evidencia en resonancia de lesiones que comprometían la región pericanal de la médula, con preferencia por el área postrema y la porción medial y lateral del núcleo del tracto solitario.

Diagnóstico:

A) Líquido Cefalorraquídeo:

Durante los ataques agudos de NMO, especialmente con la presencia de miелitis, el LCR puede mostrar una respuesta celular vigorosa de entre 50 - 1000 x 10⁶ WBC/L. Adicionalmente, el recuento diferencial es usualmente dominado por neutrófilos. Estos hallazgos son útiles (especificidad mayor 95%) pero poco sensibles (menor del 30%). La muestra de LCR debe ser tomada dentro de las primeras 2 semanas del ataque agudo para mostrar esta anormalidad específica (que no se observa en la EM).

Bandas oligoclonales: En la NMO, solo del 20-30% de pacientes lo presentan (a diferencia del 85% de pacientes con EM). La sensibilidad y especificidad de este hallazgo es baja.

B) Serológicos:

Uno o muchos anticuerpos, incluyendo ANA, ADNs, Anticuerpos antitiroideos están común-

mente presentes en el momento del diagnóstico de NMO. La incidencia se encontraría aproximadamente en el 50%.

Estos hallazgos se relacionan con algunos casos reportados en la bibliografía de pacientes con NMO y enfermedades autoinmunes (ej. LES, Sd Sjögren, los recientemente asociados enteropatía por gluten y miastenia gravis, etc). En algunos casos estos pacientes o clínicamente expresan la enfermedad autoinmune o sólo fue un hallazgo laboratorial.

Recientemente (y como ya ha sido mencionado), La Clínica Mayo reportó el descubrimiento de un nuevo marcador sérico del tipo autoanticuerpo, la IgG-NMO, el cual es **73% sensible y 90% específico para NMO**.

Es a partir de este descubrimiento que ha surgido el llamado «*Espectro de la Neuromielitis Óptica*», que se tratarían de formas restringidas o incompletas con alto riesgo de convertirse en NMO. Estas incluyen:

- Formas limitadas de la NMO
 - Evento simple “idiopático” o recurrente de mielitis extensa longitudinal (≥ 3 segmentos vertebrales)
 - Neuritis óptica bilateral simultánea o recurrente
- NO o Mielitis extensa longitudinal asociada con enfermedades autoinmunes sistémicas.
- NO o Mielitis asociada con “lesiones específicas de NMO” (hipotalámicas, periventriculares, tronco cerebral).

Para el caso de mielitis aguda recurrente, la IgG-NMO se detectó en 52% de pacientes con esta entidad, y tan solo en 25% de pacientes con NO recurrente. De manera similar, la IgG-NMO fue positiva en 58% de pacientes japoneses con diagnóstico de EM Óptico Espinal.

Un reciente reporte del mismo grupo de la Clínica Mayo muestra que 38% de pacientes que presentan un primer ataque de mielitis transversa longitudinal y extensa fueron seropositivos para IgG-NMO. De ellos, el 55% presentó recidiva de

la mielitis transversa o se agregó una neuritis óptica el los siguientes 12 meses de seguimiento al cual fueron sometidos estos pacientes. En contraste, ninguno de los pacientes IgG-NMO seronegativos tuvo una recaída o un segundo ataque. Esto hallazgo le da un valor pronóstico y terapéutico a la IgG-NMO en este tipo de pacientes.

Posterior al hallazgo de la IgG-NMO, Takahashi et al a mediados del 2006 publicaron una variante de este autoanticuerpo derivado de células humanas (y no de ratones como el original). Aunque el estudio fue hecho en solo 10 pacientes con NMO y 10 con EM, 6 de ellos fueron + para la IgG-NMO convencional, mientras que con el nuevo marcador utilizado por ellos 8 de ellos fueron positivo para este. los pacientes con EM fueron todos seronegativos.

C) Neuroimágenes:

- a) RMN Médula Espinal: Es el test diagnóstico más útil cuando se considera a la NMO. Si, durante un ataque agudo de mielitis, la RMN medula muestra lesiones en T2 que se extienden de manera continua 3 o mas segmentos vertebrales, la probabilidad es alta de que el paciente pertenezca al espectro de los desordenes NMO (a diferencia de la EM, cuyas lesiones medulares suelen ser menores de 1 segmento vertebral, focales, asimétricas, usualmente dorsales)



b) RMN Cerebral: Inicialmente se creía que las lesiones en la NMO se circunscribían al compromiso de los nervios ópticos y la medula espinal, pero el 2006, Ludivine Chalumeau-Lemoine et al publicaron el caso de un paciente con NMO con lesiones que comprometían tronco cerebral y sustancia blanca. Esto fue corroborado por otras publicaciones de pacientes con NMO que presentaban lesiones en RMN tipo desmielinizante a nivel de SNC. Ahora se reconoce que el compromiso del SNC observado en resonancia son lesiones sin expresión clínica y que no cumplen con los criterios diagnósticos de EM. Más del 60% de pacientes, cuando fueron estudiados a través de seguimientos por RMN cerebral años después del diagnóstico de NMO, desarrollaron lesiones subcorticales no específicas. En cerca del 10% de casos, dichas lesiones cumplían con los criterios de EM de Barkhof, aunque dichas lesiones son «asintomáticas». Así, la presencia de lesiones cerebrales en RMN, aun si cumplieran con criterios diagnósticos de EM, no excluyen el diagnóstico de NMO.

La limitación que existe con la RMN cerebral, es que muchos meses y años después, el acúmulo de lesiones subcorticales en muchos casos toman la apariencia de EM (el 10% antes mencionado), en estos casos, el valor de la RMN cerebral como instrumento diagnóstico se ve reducida.



Integración de los Criterios Diagnósticos:

La utilidad de estas ayudas diagnósticas han permitido que el diagnóstico sea más preciso. Por ejemplo, la presencia de lesión medular longitudinal y extensa, junto con una RMN cerebral normal o con lesiones no específicas en sustancia blanca, es 94% sensible y 96% específico para NMO. Estos cambios recientes permitieron que el 2006 se propongan los criterios diagnósticos para NMO revisados:

Criterios Diagnósticos Revisados para Neuromielitis Óptica (2006)

NMO definitiva:

- Neuritis Óptica
- Mielitis Aguda
- Al menos 2 de 3 criterios de apoyo:
 - 1) Lesiones contiguas en RMN de médula espinal ≥ 3 segmentos vertebrales.
 - 2) RMN cerebral que no cumple criterios diagnósticos para EM.
 - 3) IgG-NMO seropositiva

Estos criterios son **99% sensibles y 90% específicos** para diferenciar la Neuromielitis óptica de la EM que presenta neuritis óptica o un síndrome de mielitis.

Curso Clínico de la NMO:

Se caracteriza por la secuencia aleatorizada de los 2 eventos centinela: La neuritis óptica y la mielitis aguda, sin compromiso de otras partes del SNC.

El inicio de la enfermedad puede mostrar que los eventos centinelas ocurran juntos, casi simultáneamente, o separados por intervalos de 1 - 120 meses. Después de que han ocurrido los 2 eventos centinelas, pueden darse 2 tipos de cursos:

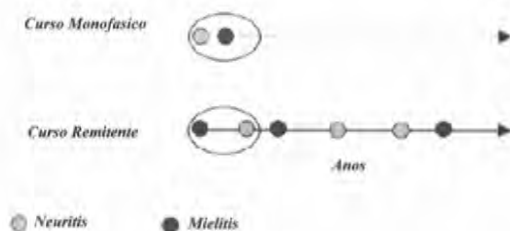
- a) **Monofásico:** El paciente no sufrirá reaparición de alguno de los 2 eventos centinelas.
- b) **Remitente-Recurrente:** El paciente sufrirá otros ataques de NO o mielitis, con variables secuencias e intervalos.

Los reportes históricos de la NMO la describían inicialmente como un síndrome monofásico, lo cual ha cambiado tras los últimos reportes en esta

enfermedad. Gradualmente ha sido aceptado que probablemente más del 90% de pacientes presentan un curso recidivante que monofásico, con ataques recurrentes de neuritis óptica y mielitis. Otra característica ya descartada era que la neuritis óptica tenía que ser bilateral para ser considerada parte del espectro de la NMO.

Pero existen diferencias en la clínica entre el curso monofásico y el curso remitente-recurrente. Los eventos centinelas en la forma monofásica son más severos que en la forma remitente recurrente. Así, casi el 50% de pacientes con ataques de neuritis óptica en la forma monofásica perderán la visión completamente comparado con el 28% en la forma remitente-recurrente. De manera similar, la paraplejía ocurre en cerca del 70% vs 30% de pacientes con la forma monofásica y remitente-recurrente respectivamente.

A su vez, los pacientes que presentan NO y mielitis de manera casi simultánea o en sucesión rápida (en «pocos días») es probable que desarrollen el curso monofásico. Esta información pronóstica puede ser útil cuando se considere inmunoterapias preventivas. Cabe resaltar que en cualquiera de los dos cursos, los eventos siempre son más severos que en la EM.



Tratamiento:

El tratamiento agudo del ataque desmielinizante se basa en el uso de corticoides. La metilprednisolona EV a dosis de 1000 mg/día por 5 días consecutivos es un régimen típico, seguido de prednisona a 1 mg/kg/día, de manera prolongada es bastante útil. En el caso de la mielitis transversa, muchas veces se ha observado el fallo con la corticoterapia, aquí el uso de las plasmaféresis es de mucha ayuda (se recomienda 7 intercambios interdiario, con un

volumen de 55 ml/kg cada uno) Cabe resaltar que estos tratamientos deben ser administrados lo más pronto posible de iniciado el ataque, pues se relaciona con la recuperación del paciente a largo plazo.

Dentro de la terapia de mantenimiento los inmunosupresores juegan un papel importante aunque aún no se ha descrito un régimen estandarizado. El uso de azatioprina (2,5 - 3 mg/kg/día) en combinación con prednisona (1 mg/kg/día) durante un período de 18 meses produjo una no aparición de recidivas en paciente con NMO según Mandler y colaboradores; aunque en la práctica muchos pacientes abandonan este esquema debido a la aparición de efectos adversos medicamentosos. Otros tratamientos con micofenolato mofetil, mitoxantrona y ciclofosfamida, infusiones con Inmunoglobulinas han mostrado efectos similares pero no superiores al esquema con azatioprina. Terapias con acetato de glatiramer e IFN- β se han utilizado en algunos pacientes con NMO con resultados pobres.

Uno de los tratamientos mas prometedores es el rituximab, un anticuerpo quimérico monoclonal cuyo blanco son las células CD20, que conllevarían a una depleción de los linfocitos B. Esta aproximación es lógica dada la importancia de estas células en la producción de la IgG-NMO.

Bibliografía

- 1) Anu Jacob, Mike Boggild. **Neuromyelitis Optica.** *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatric* 2006; 6;180-184
- 2) O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. **Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica.** *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 1996; Vol 60:382-387.
- 3) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. **The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome).** *Neurology.* 1999; 53:1107-1114.
- 4) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. **A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica:**

- distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364(9451):2106-12.
- 5) Claudia F Lucchinetti, M.D.; Raul Mandler, M.D.; Dorian McGavern, Ph.D et al. **A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica.** *Brain* 2002; Vol 125:7, 1450-1461
 - 6) Shelley Ann Cross, MD. **Rethinking Neuromyelitis Optica (Devic Disease).** *Journal of Neuro-Ophthalmology* 2007;27:57-60
 - 7) Dean M. Wingerchuk, MD. **Diagnosis and Treatment of Neuromyelitis Optica.** *The Neurologist* 2007;13: 2-11
 - 8) D.M. Wingerchuk. **Neuromyelitis Optica.** *The International MS Journal* 2006; 13: 42-50
 - 9) D.M. Wingerchuk, MD. **Revised diagnostic criteria for Neuromyelitis optica.** *Neurology* 2006;66:1485-1489
 - 10) S. Jarius, MD; D. Franciotta, MD; R. Bergamaschi, MD et al. **NMO-IgG in the diagnosis of Neuromyelitis Optica.** *Neurology* 2007;68. Clinical/Scientific Notes
 - 11) Gavin Giovannoni. **Neuromyelitis optica and anti-aquaporin-4 antibodies: widening the clinical phenotype.** *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2006. Published on 18 May 2006.
 - 12) Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. **Brain abnormalities in neuromyelitis optica.** *Arch Neurol* 2006;63(3):390-6.
 - 13) Weinshenker BG. **Neuromyelitis optica: What it is and what it might be.** *Lancet* 2003; 361: 889-890.
 - 14) Shanu F. Roemer,¹ Joseph E. Parisi,² Vanda A. Lennon et al. **Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis.** *Brain* 2007. 130, 1194-1205.
 - 15) T. Misu, K. Fujihara, A. Kakita et al. **Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis.** *Brain* 2007. 130, 1224-1234.
 - 16) Toshiyuki Takahashi, Kazuo Fujihara, Ichiro Nakashima et al. **Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre.** *Brain* 2007. 130: 1235-1243.
 - 17) Jerome de Seze. **Neuromyelitis Optica.** *Archives of Neurology* 2003. Vol 60, September 2003.
 - 18) Sean J. Pittock et al. **Neuromyelitis Optica Brain Lesions Localized at Sites of High Aquaporin 4 Expression.** *Archives of Neurology*. Vol 63. July 2006.
 - 19) Tatsuro Misu et al. **Pure optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan.** *Brain* 2002. 125, 2460-2468.
 - 20) Bianca Weinstock-Guttman, et al. **Study of Mitoxantrone for the Treatment of Recurrent Neuromyelitis Optica (Devic Disease).** *Archives of Neurology* 2006. Vol 63, July 2006.
 - 21) Thomas F. Scout. **Neuromyelitis Optica IgG Status in Acute Partial Transverse Myelitis.** *Archives of Neurology* 2006. Vol 63, October 2006.
 - 22) Brian G. Weinshenker et al. **Neuromyelitis Optica IgG Predicts Relapse after Longitudinally Extensive Transverse Myelitis.** *Annals of Neurology* 2006;59:566-569
 - 23) M. Rubiera, MD; J. Río, MD, PhD; M. Tintore, MD, PhD et al. **Neuromyelitis optica diagnosis in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis.** *Neurology* 2006;66:1568-1570.
 - 24) Toshiyuki Takahashi, Kazuo Fujihara, Ichiro Nakashima et al. **Establishment of a new sensitive assay for Anti-Human Aquaporin-4 Antibody in Neuromyelitis Optica.** *Tohoku J. Exp. Med.* 2006. 210: 307-313
 - 25) Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, Misu T, et al. **Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis for NMO-IgG.** *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2006; 77: 1073-5.
 - 26) Shelley Ann Cross, MD. **Rethinking Neuromyelitis Optica (Devic Disease).** *Journal of Neuro-Ophthalmology* 2007;27:57-60



- 27) D.M. Wingerchuk, MD, FRCP(C); S.J. Pittock, MD; C.F. Lucchinetti, MD; V.A. Lennon, MD, PhD; and B.G. Weinshenker, MD, FRCP(C). **A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica.** *Neurology* 2007;68:603–605.
- 28) I. Miyazawa, MD; I. Nakashima, MD, PhD; A. Petzold, MD et al. **High CSF neurofilament heavy Caín levels in neuromyelitis optica.** *Neurology* 2007;68:865–867.
- 29) Friedemann Paul, Sven Jarius, Orhan Aktas. **Antibody to Aquaporin 4 in the Diagnosis of Neuromyelitis Optica.** *Plos Medicine* 2007. Vol 4 Issue 4 e 133
- 30) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. **The clinical course of Neuromyelitis Optica (Devic's syndrome).** *Neurology* 1999;53:1107–1114.
- 31) Wingerchuk DM, Weinshenker BG. **Neuromyelitis Optica.** *Current Treatment Options in Neurology* 2005;7(3):173-182.

PROTEOMICA y NEUROLOGÍA

Dr. Luis Cuadros Ramirez.

Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

La proteómica es el estudio del conjunto de proteínas expresadas por el genoma, a través de un grupo de técnicas que permiten la separación e identificación de estas proteínas expresadas por una célula, tejido u organismo. La técnica central de esta disciplina es la electroforesis bidimensional, que permite llevar a cabo comparaciones cualitativas y cuantitativas de los patrones proteicos entre muestras dadas. El análisis diferencial de los patrones de expresión en distintas patologías neurológicas (ictus, Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, Huntington, epilepsia) permite la identificación de biomarcadores de diagnóstico y/o pronóstico. La posterior validación de estos marcadores llevaría a la identificación de nuevas dianas diagnósticas y terapéuticas.

HISTORIA

El Proyecto del Genoma Humano (PGH) ha constituido ser uno de los retos científico-tecnológicos más grande que ha enfrentado la humanidad. Si bien este proyecto inició oficialmente en 1990, resulta fundamental reconocerlo en el contexto de la evolución del conocimiento en torno a la herencia humana.

El estudio de la genética humana se reconoce desde los trabajos pioneros de Gregor Mendel, quien en 1866 describió las bases de la herencia monogénica que hoy continúan vigentes, ahora con pleno conocimiento de sus bases moleculares. No fue hasta casi 80 años después que se reconoció al ácido desoxirribonucleico (ADN) como el material de la herencia.

Muchos años mas tarde, en 1953, Francis Crick y James Watson, apoyados en trabajos previos desarrollados por Rosalind Franklin y Maurice Wilkins, describieron la estructura de doble hélice del ADN. Como es sabido el ADN está formado de 3,200 millones de nucleótidos, de los que existen cuatro tipos: Adenina (A), Timina (T), Citocina (C) y Guanina (G). En 1963 se esclareció el código genético, base de la traducción genética para la síntesis de proteínas.

Ya en los años 70 comenzó el auge de la manipulación del ADN dando lugar a las tecnologías recombinantes y, posteriormente, a las tecnologías para la secuenciación del ADN. Mas adelante, en 1985 se hizo la primera propuesta formal de una iniciativa para secuenciar los 3,200 millones de nucleótidos del genoma humano. En 1990, esta iniciativa se consolidó, dando inicio así, al proyecto científico tecnológico más importante de finales del siglo XX: el Proyecto del Genoma Humano.

El PGH, patrocinado en su mayoría por el gobierno de los Estados Unidos, a través de su Departamento de Energía y de los Institutos Nacionales de Salud, estuvo inicialmente bajo la dirección de James Watson, transfiriéndose esta responsabilidad posteriormente a Francis S. Collins, Director del Instituto de Investigaciones sobre el Genoma Humano de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos. Además este proyecto contó con la participación del Reino Unido, Francia, Alemania, China y Japón. Así, el producto del PGH consistió fundamentalmente en la secuencia completa del genoma humano y en la elaboración de un mapa que ubica cada gen dentro de los 23 pares de cromosomas en que se organiza el genoma humano.



En 1995, la compañía Celera Genomics, bajo la dirección de J. Craig Venter, anunció que llevaría a cabo la secuenciación del genoma humano en forma paralela al Proyecto del gobierno de los Estados Unidos, empleando una tecnología novedosa conocida como shot gun. Este proyecto culminó al mismo tiempo que el PGH financiado por el gobierno de los Estados Unidos, y fueron anunciados en forma conjunta mediante sendas publicaciones en las revistas *Nature* y *Science*.

La culminación del Proyecto en términos técnicos significa que se obtuvo la totalidad de la secuencia de la molécula del ADN con una gran exactitud, es decir, con menos de un error por cada 10,000 letras. Únicamente 0.01% de la cadena no pudo secuenciarse con la tecnología disponible, lo que dará lugar a proyectos específicos para secuenciar estas regiones del genoma humano. Al día de hoy contamos con más del 99% de la secuencia en su formato final, reduciéndose constantemente el número de espacios sin secuenciar.

INTRODUCCION

Para llegar al entendimiento de los procesos moleculares que ocurren en diferentes estados de salud es necesario conocer las vías de transducción de señales y las interacciones entre proteínas y otras moléculas que influyen en la función celular, especialmente en un sistema tan complejo como es el cerebro. También es necesario el conocimiento de las modificaciones postraduccionales de los productos génicos. Esta información no es inherente al conocimiento del genoma, por lo que es necesario recurrir al estudio del ARNm o de las proteínas. Teniendo en cuenta que la correlación entre los niveles de ARNm y las proteínas no llega al 50%, es obvio pensar que el estudio del proteoma puede aportar información adicional.

La conclusión del proyecto genoma humano y de otros organismos, así como el rápido desarrollo de bases de datos y algoritmos informáticos han tenido un gran impacto en la investigación biológica y farmacológica. De hecho, la disponibilidad de estas poderosas herramientas permitió la apertura de nuevas posibilidades para abordar determinadas cuestiones biológicas. El estudio tradicional de un

gen o una proteína se reemplazó por el estudio a gran escala de genes y proteínas en la nueva era de la genómica y la proteómica.

El proteoma de una célula o de un organela proporciona información sobre el conjunto de proteínas expresadas en esa célula u organela bajo condiciones fisiológicas y en un momento en el tiempo. La investigación del proteoma en distintos estados patológicos y su comparación con estados saludables permite la identificación de cambios moleculares que pueden ser responsables del proceso patológico. El análisis proteómico de distintos estados patológicos del cerebro podría conducir a mejorar el entendimiento de la interacción y de las funciones de las distintas isoformas proteicas en el tejido cerebral. La combinación de la información generada en la genómica y la proteómica podrá permitir el avance en la industria neurofarmacológica proporcionando dianas terapéuticas más específicas que minimicen los efectos secundarios.

LA PROTEÓMICA

El término de «proteoma» fue introducido en 1995 por Wasinger et al, para referirse al conjunto de proteínas codificadas por un genoma. A raíz de este término surge también el de «proteómica» para referirse a la disciplina que se encarga del estudio del proteoma.

La proteómica puede ser clasificada en tres tipos: la proteómica de expresión, la proteómica estructural y la proteómica funcional. La proteómica de expresión permite la separación e identificación de las proteínas expresadas por una célula, tejido u organismo. Por ejemplo, se puede comparar el patrón de expresión proteico de una muestra de un tejido sano y el patrón de una muestra de tejido enfermo.

La proteómica estructural se ocupa de describir la estructura de proteínas o complejos proteicos presentes en una localización celular u organela. De esta forma se pueden identificar todas las proteínas de un compartimento dado, como, por ejemplo la mitocondria, el cloroplasto o el núcleo. La proteómica funcional pretende caracterizar las funciones de las proteínas integrando todos los datos disponibles.

ELECTROFORESIS BIDIMENSIONAL

La electroforesis tridimensional (2-DE) puede considerarse como una técnica central para los estudios de proteómica, desarrollada por primera vez en 1971 por Patrick O'Farrell. Mediante esta técnica las proteínas se someten a dos procesos de separación independientes: en una primera dimensión las proteínas se separan por su punto isoelectrico y en una segunda dimensión se separan por su tamaño.

En un principio, en la primera dimensión, la gradiente de pH para el isoelectroenfoco era generado por anfólitos transportadores libres (carrier ampholites). Los anfólitos crean un gradiente de pH inestable. Esta característica y la necesidad de utilizar siempre el mismo lote de anfólitos, los mismos reactivos y los mismos tampones para la primera dimensión, limita la reproducibilidad de los geles entre laboratorios. En 1982 se desarrolla una variante en la primera dimensión, las IPG (*immobilized pH gradients*), aunque el principal protocolo para el uso de esta técnica se debe al equipo de Gorg. Las IPG son tiras que se utilizan para la primera dimensión, en las que el gradiente de pH está generado por inmovilinas unidas covalentemente a la matriz de acrilamida. De esta forma se consiguió mejorar considerablemente la reproducibilidad de la 2-DE, además de incrementar la capacidad de carga. A partir de entonces y con esta mejora se extendió el uso de la técnica y hoy día es una técnica casi imprescindible en cualquier estudio de proteómica.

La 2-DE permite separar una media de 2.000 proteínas en un solo gel y con geles de mayores dimensiones hasta 10.000. A pesar de todo esto, la 2-DE presenta muchas limitaciones. Es una técnica muy laboriosa que requiere bastante tiempo. Otra limitación importante de la 2-DE es la detección de proteínas poco abundantes, algunas de las cuales son muy importantes, como las proteínas reguladoras, proteínas implicadas en la transducción de señales o receptores.

Una vez separadas, las proteínas deben ser visualizadas; para ello se recurre a las técnicas tradicionales de tinción de proteínas, siempre teniendo en cuenta que posteriormente las proteínas deben ser analizadas por espectrometría de masas y por tanto la técnica de tinción utilizada debe ser compatible con cualquier análisis posterior.

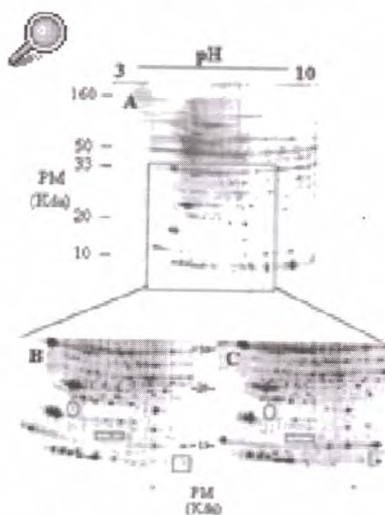


Figura 2: Electroforesis Bidimensional según peso molecular y P.H.

Las técnicas de tinción más comúnmente usadas son la tinción de plata, la tinción con azul de Coomassie o el uso de marcaje radiactivo. Hay que tener en cuenta que la tinción de plata es un buen método cualitativo, pero nunca cuantitativo y que, además, es incompatible con la espectrometría de masas. La tinción de Coomassie es un método cualitativo y al mismo tiempo cuantitativo, pero con este método las glicoproteínas no se tiñen adecua-

Figura 1: Electroforesis en Gel 2- DE. Identifica hasta 10000 tipos de Proteínas.

damente. Hoy día se prefiere el uso de colorantes fluorescentes, como, por ejemplo, el SYPRO Ruby, que posee un rango dinámico tres veces mayor que la plata.

El análisis cualitativo de los geles teñido se puede hacer mediante un examen visual de los mismos. Por su parte el análisis cuantitativo requiere la digitalización de las imágenes y su estudio con un software específico (PDQuest, Melanie, ImageMaster).

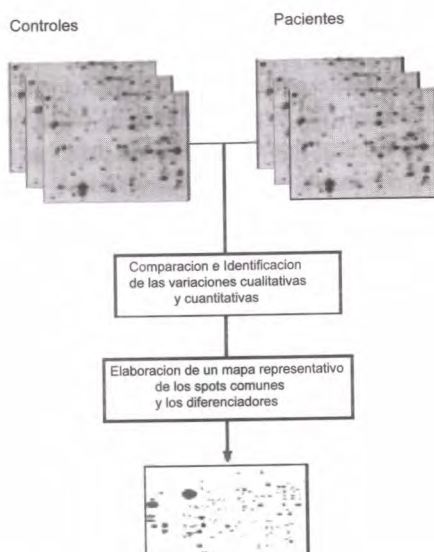


Figura 3: Identificación de patrones normales (controles) vs. Casos de pacientes patológicos.

La 2-DE, técnica central en proteómica de expresión, permite comparar cualitativa y cuantitativamente los patrones proteicos de dos muestras dadas. La aparición o desaparición de spot proteicos indica las diferencias en la expresión entre las dos muestras, mientras que la intensidad de los spot refleja las diferencias en los niveles de expresión. El uso de la electroforesis bidimensional es muy útil en el descubrimiento de biomarcadores, ya que la comparación puede hacerse entre dos muestras; así podrían identificarse marcadores de cualquier enfermedad al comparar entre muestras de tejidos sanos y enfermos.

ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Una vez separadas las proteínas, su identificación es esencial. Las proteínas pueden identificarse por diversos métodos, entre los que se incluyen la secuenciación de la proteína, la detección con anticuerpos específicos o el análisis de la composición de aminoácidos. Todos estos métodos son muy lentos y por tanto no resultan apropiados para su utilización a gran escala.

Debido a su rapidez hoy día se recurre a la espectrometría de masas. Esto ha sido posible gracias al desarrollo de técnicas de ionización suave de las proteínas, que permite la ionización de las mismas con una sola carga, sin llegar a su destrucción. Para analizar las proteínas mediante espectrometría de masas, éstas deben convertirse en péptidos mediante proteólisis, generalmente con tripsina, que corta las proteínas en determinados residuos.

El análisis por espectrometría de masas se lleva a cabo siguiendo los siguientes pasos:

- La ionización suave de los péptidos.
- Separación de los iones según su relación de masa/ carga en un analizador de masas.
- Medida de las masas en un detector, obteniendo el espectro de masas para proceder a la identificación de la proteína en bases de datos.
- En el caso de que no se haya podido identificar la proteína se recurre a la fragmentación de alguno de los péptidos.

En el MALDI-TOF la proteína se digiere con una enzima, normalmente tripsina, que rompe específicamente por lisinas y argininas, si no están unidas a prolina. A continuación se hace incidir un rayo láser sobre la muestra, provocando la ionización suave de los péptidos. Los iones peptídicos son acelerados en un campo eléctrico y posteriormente pasan a una zona de vuelo libre hasta llegar a un detector. El detector analiza el tiempo de vuelo de los iones, que es proporcional a su relación de masa/carga. De esta forma pueden llegar a identificarse las masas de los distintos péptidos. Se obtiene así una relación numérica creciente, indicativa de las masas de los péptidos procedentes de la digestión de la proteína que se denomina «huella

peptídica». Estas masas del procedimiento experimental se comparan con las masas de la digestión teórica de las proteínas presentes en una base de datos. Fruto de esta comparación puede llegar a identificarse la proteína.

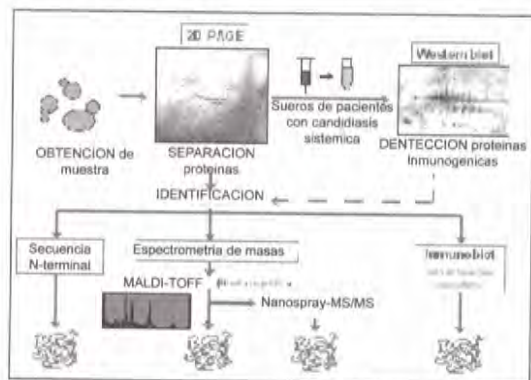


Figura 4: Proceso de la Espectrometría de masas

En algún caso no se consigue la identificación de la proteína y se recurre a una segunda estrategia, en la que se llevan a cabo dos análisis de masas. En un primer análisis se identifica la huella peptídica de la proteína y en un segundo análisis se puede llegar a conocer la secuencia de aminoácidos de uno de los péptidos generados en el primer análisis. Para ello se usa un espectrómetro de masas en tándem, como, por ejemplo, un MALDI-TOF-TOF. En este caso se hace un primer análisis de masas y se selecciona un ion por la masa. Utilizando la huella peptídica y la secuencia de aminoácidos de uno de los péptidos puede llegar a identificarse la proteína en una base de datos de forma inequívoca. Puede haber la posibilidad de que, aun así, la proteína no llegue a identificarse; en ese caso la única alternativa será la secuenciación completa de la proteína.

PROTEÓMICA EN ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Existen algunos trastornos metabólicos simples, donde una simple mutación en un gen conduce a una alteración estructural o funcional en una proteína. Sin embargo, muchas enfermedades neurológicas son más complejas y generalmente multigénicas, de forma que implican a muchas

proteínas. Además, la base neurobiológica de estas enfermedades no está bien descifrada y hay una gran heterogeneidad clínica en el fenotipo de estas enfermedades.

Dentro de las enfermedades neurológicas se incluyen las enfermedades neurodegenerativas, un grupo de trastornos del sistema nervioso central caracterizados por la pérdida neuronal y la acumulación intraneuronal de materiales fibrosos. Las interacciones anormales entre proteínas podrían conducir a su precipitación, formando agregados intra y extracelulares. Estas interacciones anormales podrían tener un papel importante en la disfunción y en la muerte neuronal que caracteriza varias enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o el Parkinson.

La investigación proteómica puede permitir la identificación de marcadores de enfermedades mediante el análisis comparativo de la expresión proteica de distintos tejido en condiciones normales y patológicas. De este modo se pueden identificar las proteínas sintetizadas de forma aberrante que pueden representar nuevos marcadores. El análisis puede hacerse extensivo a las proteínas secretadas por líneas celulares, a células de cultivos primarios o incluso a los patrones de expresión de los fluidos corporales como el líquido cefalorraquídeo, el suero o el plasma.

Los cultivos celulares se utilizan como modelos en el estudio de procesos bioquímicos determinados. La principal ventaja de los cultivos celulares es la posibilidad de llevar a cabo una gran cantidad de experimentos en un espacio muy definido y en un corto período de tiempo. Sin embargo, el ambiente de las células en cultivo es diferente del ambiente natural y de esta forma las células se comportan de forma diferente. Los análisis proteómicos de cultivos celulares podrían servir para el estudio de las vías de señalización celular en determinadas condiciones.

El líquido cefalorraquídeo refleja los procesos metabólicos cerebrales y puede ser utilizado en procesos diagnósticos. Sin embargo, la forma de recolección no es adecuada para la proteómica, ya que es necesario reducir la degradación proteica y

además el contenido-proteico total (250 mg/l) está dominado por la albúmina, las inmunoglobulinas y la prostaglandina D2 sintetasa que representan aproximadamente el 80% del contenido proteico total, por lo que se debería recurrir a estrategias de depleción de dichas proteínas, lo que no siempre es una tarea fácil.

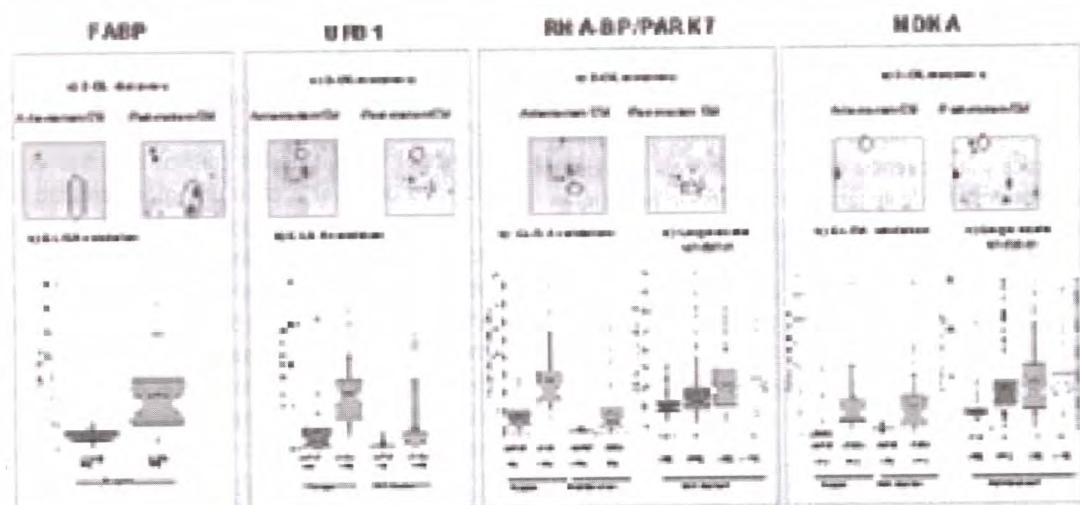
El plasma es un fluido corporal complejo que contiene más de 10.000 proteínas, de las cuales la mayoría están presentes a muy bajas concentraciones. La presencia de proteínas muy abundantes como la albúmina o las inmunoglobulinas interfiere con la identificación y cuantificación de las proteínas de baja abundancia, por lo que una vez más se debe recurrir a estrategias de depleción o fraccionamiento proteico.

El estudio sistemático del proteoma puede lograr la identificación de proteínas que permitan la diferenciación de los distintos tipos de enfermedad y la monitorización del curso de la patología mediante el examen de los patrones de expresión proteicos de varias muestras seriadas. Además, el estudio proteómico podría llegar a la identificación de dianas terapéuticas, abriendo nuevas posibilidades para el desarrollo de fármacos más eficaces.

LA PROTEÓMICA EN EL ICTUS.

Debido a la imposibilidad de la obtención de muestras de tejido cerebral humano, la utilización de modelos animales de dicha enfermedad es imprescindible. Además, los modelos animales presentan una serie de ventajas dentro de las cuales destacan dos. La primera de ellas es que el modelo animal permite la monitorización completa del proceso patológico, es decir, permite el estudio de los acontecimientos previos a la aparición de la enfermedad y su progresión en el tiempo. La segunda de las ventajas es que el modelo animal permite estudiar por separado la gran variedad de procesos interrelacionados en el desencadenamiento de la citada patología.

Los estudios proteómicos han servido para identificación de proteínas de fase aguda. Se han estudiado los patrones de excreción de proteínas en la orina de ratas SHRSP, quedando patente la aparición de marcadores de fase aguda como la tiostatina y la alfa1 antitripsina, observando su variación en una escala temporal pre y postaparición de la lesión cerebral. Además, en estos mismos estudios se ha reafirmado la importancia, ya conocida, de los procesos inflamatorios en la fisiopatología del ictus.



El estudio de las vías de señalización celular en las ratas ha permitido observar la alteración de múltiples cinasas de la vía de las MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), además del receptor TrkB (*tyrosine kinase B*). La importancia de este hallazgo radica en el papel neuroprotector de las moléculas implicadas en estas vías, como el BDNF (*brain derived neurotrophic factor*).

LA PROTEÓMICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

En los últimos años se han llevado a cabo múltiples estudios de la enfermedad de Alzheimer desde una perspectiva proteómica y se han descubierto una gran cantidad de proteínas cuya expresión se ve alterada en el transcurso de la enfermedad. Estos análisis permitieron la clasificación de todas las proteínas en cinco tipos: proteínas estructurales, proteínas relacionadas con el metabolismo energético mitocondrial, proteínas relacionadas con la proteólisis, proteínas relacionadas con ácidos grasos y chaperonas. Mediante estas estrategias se ha podido relacionar la enfermedad de Alzheimer con el metabolismo del colesterol, la disfunción mitocondrial y la degradación de proteínas.

El análisis de las proteínas oxidadas permitió la identificación de las proteínas más afectadas, es decir, aquellas cuya función está más deteriorada.

Las proteínas específicamente modificadas en el cerebro con enfermedad de Alzheimer sufren un proceso de deterioro funcional como consecuencia de los altos niveles de oxidación. Éstas se pueden clasificar en los siguientes grupos:

- Proteínas relacionadas con el metabolismo energético como la creatinasa, la alfa-enolasa o la triosafosfato isomerasa.
- Proteínas relacionadas con el proteosoma como la ubiquitinacboxi terminal hidrolasa 1-1.
- Proteínas relacionadas con la apoptosis y la estructura de la membrana como el neuropolipeptido h3.
- Proteínas relacionadas con la comunicación neuronal como la proteína 2 relacionada con la dehidropirimidinas.

Estos hallazgos se han intentado correlacionar con la oxidación proteica en el suero, identificándose un incremento en la oxidación en dos proteínas séricas como son la cadena gamma del fibrinógeno y el precursor de la alfa-1 antitripsina.

El desarrollo de biomarcadores válidos es importante, ya que la enfermedad de Alzheimer es un trastorno con una alta prevalencia y su diagnóstico y tratamiento están muy poco desarrollados.

LA PROTEÓMICA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que se asocia con una pérdida selectiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra que podría estar relacionada con la presencia de inclusiones citoplasmáticas intraneuronales que son los cuerpos de Lewy. Además, en múltiples estudios se ha relacionado la enfermedad de Parkinson con procesos de disfunción mitocondrial, daño oxidativo, excitotoxicidad e inflamación que podrían contribuir al desarrollo de la neurodegeneración. El primer paso en la búsqueda de marcadores de la enfermedad de Parkinson ha sido la generación de un modelo de la enfermedad en la rata. Mediante un análisis proteómico de la sustancia negra de dichos modelos en comparación con tejido control se ha podido identificar dos proteínas que se sobreexpresan en el modelo de Parkinson. Estas dos proteínas son la alfa-enolasa y la beta-actina. Estas proteínas podrían estar implicadas en la muerte de las neuronas dopaminérgicas, aunque su función exacta en el desarrollo de la enfermedad no se conoce.

La vía de la disfunción mitocondrial fue estudiada recientemente en modelos animales de enfermedad de Parkinson. El aislamiento de las mitocondrias de la sustancia negra de dichos modelos permitió llevar a cabo un estudio en profundidad de las variaciones en el proteoma mitocondrial de las ratas con Parkinson. De esta forma se encontró una proteína que es la DJ-1, cuyos niveles están significativamente incrementados en los modelos de enfermedad de Parkinson. Esta proteína está implicada en la reducción de radicales libres, ya que estimula la producción de glutatión y actúa como chaperona inhibiendo

la formación de agregados de alfa-sinucleína. Además esta proteína tiene un papel importante en la regulación de la fisiología mitocondrial.

En estudios realizados a partir de tejido cerebral de autopsias humanas se identificaron variaciones en la expresión de otras proteínas, como la superóxido dismutasa mitocondrial o la peroxirredoxina, que apoyan la hipótesis de que la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo están relacionados con la enfermedad de Parkinson. Son necesarios más estudios que, por un lado, permitan la identificación de marcadores precoces de la enfermedad en suero o plasma, y por el otro, que traten de relacionar las variaciones en la expresión proteica con el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad.

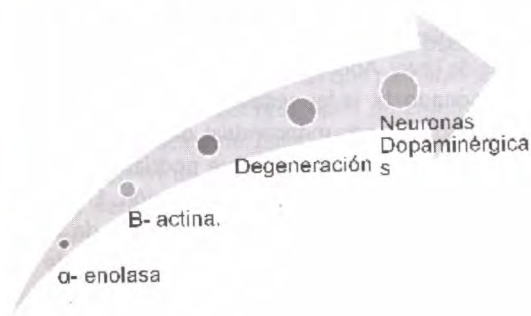


Figura 6: Secuencia de eventos patológicos en enfermedad de Parkinson según: Olanov CW, et. al. Etiology and Pathogenesis of Parkinson's disease. Annu Rev Neurosci. 1999; 22.

de 50 proteínas, cuya expresión está alterada, implicadas en el transporte de membrana, apoptosis, la cadena respiratoria y chaperonas. Entre las que cabe destacar el canal aniónico dependiente de voltaje 2 (VDAC2) y su relevancia en la regulación de la permeabilidad de membrana mitocondrial y en la activación de las vías apoptóticas.

En la búsqueda de biomarcadores para esta enfermedad realizados a partir de líquido cefalorraquídeo de pacientes diagnosticados de esclerosis lateral amiotrófica fueron detectadas diversas proteínas con diferencias significativas como la cistatina C, la transtiretina y el factor de crecimiento vascular (VGF), mostrando un nuevo horizonte sobre, la etiopatogenia de esta enfermedad.



Figura 6: Tomado de Fukada K. et. al. Mitochondrial Proteomic Analysis of a cell line model of familial amyotrophic lateral sclerosis. Mol Cell Proteomics. 2004;3

LA PROTEÓMICA EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

El diagnóstico de la esclerosis lateral amiotrófica está basado en características clínicas. Por ello es necesaria la identificación de biomarcadores que podrían ser importantes, tanto para el propio diagnóstico de la enfermedad como para ahondar más en su patogénesis.

Los hallazgos proteómicos realizados en cultivos celulares como modelo de una forma de esclerosis lateral amiotrófica familiar han demostrado la clara participación de las mitocondrias, identificando cerca

LA PROTEÓMICA Y LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

La enfermedad de Huntington es un trastorno neurodegenerativo hereditario, caracterizado por sus síntomas cognitivos, psiquiátricos y motores. El defecto genético responsable de toda la sintomatología es la expansión del trinucleótido CAG en el gen de la huntingtina. Esta mutación ha sido identificada sin ningún tipo de ambigüedad; sin embargo, se desconocen los mecanismos por los que esta mutación causa la enfermedad y el conjunto de síntomas que se manifiestan. Los defectos

en el metabolismo energético de las células afectadas podría ocasionar un daño oxidativo que podría ser el causante del daño neuronal subsiguiente. La investigación proteómica en este caso puede centrarse en el estudio de la oxidación proteica o bien en la búsqueda de proteínas cuya expresión se ve inducida o reprimida en el transcurso de la enfermedad. En estudios hechos en modelos de la enfermedad en ratón se ha visto que con el avance de la enfermedad se reduce la expresión de determinadas proteínas implicadas en la producción energética como, por ejemplo, la piruvato deshidrogenasa. Además, el análisis proteómico de las proteínas oxidadas también reveló la presencia de un aumento en la oxidación de determinadas proteínas como la alfa-enolasa o la chaperona Hsp 90. Una vez más, la aproximación proteómica permitió relacionar el daño oxidativo con el avance de la enfermedad neurodegenerativa.

LA PROTEÓMICA EN LA EPILEPSIA

La epilepsia es una enfermedad neuronal caracterizada por la hiperexcitabilidad de las neuronas de la corteza cerebral (epilepsias generalizadas) o en áreas cerebrales localizadas (epilepsias parciales). La epilepsia es un desorden neurológico heterogéneo cuyos mecanismos moleculares y bioquímicos todavía no están completamente descifrados. Los principales estudios proteómicos de la epilepsia han sido realizados a partir de muestras cerebrales de pacientes sometidos a resecciones. Estos estudios permitieron establecer una relación entre la epilepsia y el estrés oxidativo, identificándose una disminución de la expresión de la Mn-superóxido dismutasa (Mn-SOD). Además de ésta se han identificado otras alteraciones relacionadas con la producción energética (glicerol fosfato deshidrogenasa), la degradación proteica (subunidad 2 del complejo activador del proteosoma) o la apoptosis (BAX).

El desarrollo de marcadores moleculares y genómicos ha facilitado el aislamiento de genes responsables de varias epilepsias monogénicas en humanos y en ratones. Muchos de los genes identificados codifican canales como canales de Na, K y Ca. Sin embargo, no se han hecho estudios posteriores que permitan la validación de estas proteínas como marcadores

de diagnóstico o pronóstico, ni tampoco se ha estudiado el papel concreto de estas proteínas en el proceso patológico.

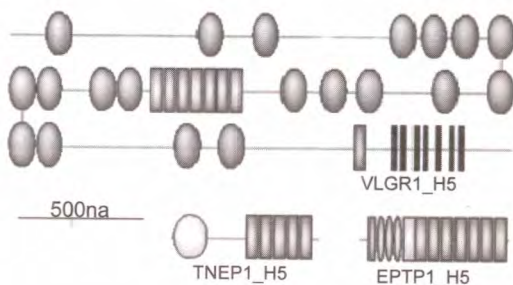


Figura 8: Epilepsia familiar del lóbulo temporal ligada al gen LGI1/Epitempina.

CONCLUSIONES

La metodología proteómica clásica ofrece una oportunidad única para la identificación de marcadores específicos de enfermedades mediante el análisis de las variaciones en los patrones de expresión proteicos obtenidos a través de la electroforesis tridimensional. El análisis diferencial de los patrones bidimensionales obtenidos en las distintas patologías neurológicas podría permitir la identificación de marcadores de diagnóstico y de pronóstico. Los marcadores encontrados deberían ser examinados en distintos modelos animales para su evaluación como posibles dianas terapéuticas. De esta forma la proteómica podría contribuir al desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de las distintas patologías neurológicas.

BIBLIOGRAFIA

1. O'Farrel P. High resolution two-dimensional electrophoresis of proteins. *J Biol Chem* 1975;250:4007-21.
2. Bjellqvist B, Ek K, Righetti PG, Gianazza E, Gora A, Westermeier R, et al. Isoelectric focusing in immobilized pH gradients: principle, methodology and some applications. *J Biochem Biophys Methods* 1982;6:317-19.
3. Görg A, Postel W, Gunther S. The current state of two-dimensional electrophoresis with



- immobilized pH gradients. Electrophoresis 1988;9:531-46.
4. Wasinger VC, Cordwell SJ, Cerpa-Poljak A, Yan JX, Gooley AA, Wilkins MR, et al. Progress with gene-product mapping of the Mollicutes: Mycoplasma genitalium. Electrophoresis 1995;16:1090-4.
 5. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. Science 2001;291:1304-51.
 6. Paulson L, Martin P, Persson A, Nilsson CL, Ljung E, Westman-Brinkmalm A, et al. Comparative genome and proteome analysis of cerebral cortex from MK-807-treated rats. J Neurosci Res 2003;71:526-33.
 7. Lau AT, He QY, Chiu JF. Proteomic Technology its biomedical applications. Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Xue Bao (Shanghai) 2003;35:965-75. D. Brea, et al. Aplicacion de la Proteomica a las enfermedades Neurológicas. 2007;20:170-17.

Agradecimiento

Agradecemos su apoyo a :

- Laboratorio Bágo del Perú S.A.*
- Laboratorio Albis S.A.*
- Centro de Diagnóstico DIPSAC*
- Centro de Resonancia Magnética RESOMASA.*

