Tópicos Selectos en Neurociencias 2004

IECN

Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas

Tópicos Selectos en Neurociencias 2004

Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas

IECN

Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas

TÓPICOS SELECTOS EN NEUROCIENCIAS 2004

X Semana del Médico Residente

Lima - Perú

Tópicos Selectos en Neurociencias 2004

X Semana del Médico Residente

Editores:

Cruz-Vílchez, J. Enrique

Lira-Mamani, J. Elías

Rozas-Latorre, Marizabel

Vargas-Bellina, Víctor

Edición, 2004

Título original
TÓPICOS SELECTOS EN NEUROCIENCIAS 2004

Edición, 2004

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 MAD Corp S.A.

Edición e impresión:
MAD Corp S.A.
Emilio Althaus 355. Lima 14, Perú
265-6271 / 9-965-8531
madcorp@terra,com,pe
Director Médico
Jorge Candiotti Vera

Esta edición se terminó de imprimir
en el mes de agosto del 2004

PRESENTACIÓN

La "Semana del Médico Residente" en el Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas se ha convertido en un evento científico clásico que concita interés no sólo por la puesta al día en los conocimientos neurocientíficos, sino porque brinda la oportunidad de ver la evolución de nuestros jóvenes especialistas en formación. Ellos han realizado una detallada investigación bibliográfica sobre las características de algunos misterios de la práctica neurológica, buscando contribuir a la solución de los problemas que desencadenan. Se dan la mano así revisiones que cubren aspectos como biología molecular, citología, neurobiología, neurogenética, neurofisiología y neuroquímica, todos propios de ciencias básicas, con otros sobre clínica y avances en técnicas diagnósticas y enfoques terapeúticos. Durante los días 22, 23 y 24 de junio del 2004, los médicos residentes de Neurología y Neurocirugía han explicado temas como apoptosis neuronal, moléculas de adhesión en la tuberculosis, citogenética de los meningiomas, canalopatías musculares, autismo, adicciones, neurodepresión, esclerosis múltiple, neuroinmunología, crononeurobiología, epilepsia refractaria, migraña, enfermedades mitocondriales, neuroendoscopía, neuronavegación y avances en terapia del trauma.

Es evidente que en la pasada Década del Cerebro, y los años subsiguientes, se han logrado grandes avances en el conocimiento del sistema nervioso, pero esto no es ni la punta del iceberg que aún nos queda por descubrir; por este motivo el aporte de este selecto grupo de residentes no sólo debe interesarnos y llamar la atención en el momento de su exposición, sino que requiere la revisión y reflexión que únicamente se puede lograr ante un texto en blanco y negro. Es por ello grato ver que el meritorio trabajo de investigación, se ve compensado con la edición de este libro. Nada más satisfactorio para quién se esfuerza en algo, que ver los frutos plasmados en un texto que servirá para dar luces a quién se aventure por los aún laberínticos senderos de las neurociencias.

Quiénes terminan su residentado pueden sentirse plenamente realizados ante la culminación de una etapa rica en experiencias, que indudablemente marca un hito en su vida personal; para ellos todo los deseos de una vida profesional luminosa y fructífera. Para quiénes se inician, si bien los estándares establecidos por sus predecesores son altos, con toda seguridad lograrán alcanzar el nivel de excelencia siguen la senda la trazada.

Al término de la décima Semana del Médico Residente, sus organizadores pueden decir misión cumplida, y al entregar la posta plantean nuevos retos a la siguiente generación que sabrá, en su momento, responder como corresponde.

Dra. María Meza Vega

PRÓLOGO

Desde hace varios años y por su benevolencia, los Residentes del Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas tienen la amabilidad de solicitarme les haga el prólogo del libro que publican conteniendo los trabajos que presentan en la "Semana del Residente", que se realiza todos los años desde 1994. La actividad del residentado está regida académicamente por las Universidades Nacionales Mayor de San Marcos y Federico Villarreal de Lima. Además recibimos residentes en algunas subespecialidades de las universidades San Antonio Abad del Cuzco, San Agustín de Arequipa y Universidad Nacional de Trujillo.

Los trabajos de investigación que se presentan generalmente tratan de la fisiopatología de algunas enfermedades y durante los dos últimos años también de estadística y tratamiento de ellas. Se alterna con conferencias de algunos profesores que han influido en ellos. Durante los diversos cursos que dan las universidades y también por conferencias de residentes de otras sedes de Lima y provincias. De esta manera se da oportunidad para el conocimiento de diferentes escuelas y esta confraternización redunda en el mayor conocimiento de la población peruana y sus diversos problemas.

Este año, como en otros, el programa de presentaciones es diverso y los tópicos son de la mayor actualidad respaldadas por una gran bibliografía. Estamos contentos con esta diversidad de tópicos y de presentaciones de diferentes sedes y universidades y creemos que cada vez más la neurología toma la importancia que se debe conocer.

Este año se presentarán además los avances de los proyectos de investigación que se llevan a cabo en el Instituto y se continua con la ceremonia central de recepción de nuevos residentes y de despedida de los que se van, a quienes les deseamos prosperidad y la alegría que han tenido en estos 3 años de vida Santo Toribiana.

Dra. Adriana Ciudad de Andrade

Autores

- Luis Antonio Toledo
  Médico Residente de Neurocirugía

  Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
  Lima – Perú

- Juan Castillo Castillo
  Médico Residente de Neurología

  Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC)
  Lima – Perú

- José Carlos Delgado Ríos
  Médico Residente de Neurología

  Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
  Lima – Perú

- Dionisio Durán Roque
  Médico Residente de Neurocirugía

  Hospital Nacional Dos de Mayo
  Lima – Perú

- José Enrique Cruz Vílchez
  Médico Residente de Neurología

  Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
  Lima – Perú

- Fernando Gómez Matos
  Médico Residente de Neurocirugía

  Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM)
  Lima – Perú

- Isidro Gonzales Quispe
  Médico Residente de Neurología

  Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
  Lima – Perú

- Genaro Ipanaque Chiroque
  Médico Residente de Neurología

  Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
  Lima – Perú

- Juan Elías Lira Mamani
  Médico Residente de Neurocirugía

  Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
  Lima – Perú

- Wilder Gonzales Chumbipuma
  Médico Residente de Neurología
  Hospital Nacional "Guillermo Almenara Irigoyen". EsSalud
  Lima – Perú
- Cristiam Gutiérrez Espinola
  Médico Residente de Neurología
  Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
  Lima – Perú
- María Novoa Mosquera
  Médico Residente de Neurología
  Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
  Lima – Perú
- Víctor Oré Montalvo
  Médico Residente de Neurología
  Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren
  Callao – Perú
- Betty Pardei de Maldonado
  Médico Residente de Neurología
  Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH)
  Lima – Perú
- María Del Pilar Pozo García
  Médico Residente de Neurología
  Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH)
  Lima – Perú
- Martín Ramos Mendoza
  Médico Residente de Neurología
  Hospital Central de la Policía Nacional del Perú (HCPNP)
  Lima – Perú
- Arturo Reyes Suárez
  Médico Residente de Neurología
  Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
  Lima – Perú
- Marizabel Rozas Latorre
  Médico Residente de Neurología
  Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
  Lima – Perú
- Alex Sifuentes Kano
  Médico Residente de Neurocirugía
  Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI)
  Lima – Perú
- Víctor Vargas Bellina
  Médico Residente de Neurología
  Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
  Lima – Perú

CONTENIDO

NEUROBIOLOGÍA

1. Respuesta inmunológica en el cerebro con la barrera hematoencefálica intacta
Dra. Betty Pardey de Maldonado 15

2. Canalopatías musculares
Dr. Cristiam Gutiérrez Espínola 19

3. Crononeurobiología
Dr. Arturo Reyes Suarez 25

4. Rol de los neuropéptidos en la fisiología del sistema nervioso autónomo
Dr. Genaro Ipanaque Chiroque 30

5. Bases moleculares de las enfermedades mitocondriales
Dr. Martín Ramos Mendoza 37

6. Deficiencia de la biotinidasa en el síndrome de Leigh
Dr. Wilder Gonzales Chumbipuma 45

7. Neurobiología de los receptores A_{2A}
Dr. José Enrique Cruz Vilchez 49

NEUROPSICOLOGÍA

8. Bases neurobiológicas del autismo
Dr. Juan L. Castillo Castillo 56

9. Neurobiología de las adicciones: rol de la serotonina
Dra. Marizabel Rozas Latorre 60

10. Neurobiología de la depresión.
Dr. Víctor Edwin Oré Montalvo 64

NEUROINFECCIOSAS

11. Moléculas de adhesión y tuberculosis
Dr. Isidro Gonzales Quispe 76

12. Inmunidad celular y neurobrucelosis
Dr. Victor Vargas Bellina 79

Neurocirugía

13. Trauma en el sistema nervioso central: avances en su reparación
Dr. Luis Alberto Antonio Toledo 84

14. Apoptosis neuronal en el traumatismo medular
Dr. Juan Elias Lira Mamani 89

15. Avances en Neurocirugía: neuronavegación
Dr. Fernando Gómez Matos 97

16. Retos de la neuroendoscopia
Dr. Alex Sifuentes Kano 99

17. Citogenética de los meningiomas
Dr. Dionisio Durán Roque 101

Miscelánea

18. Nuevas perspectivas en el enfoque del paciente con epilepsia
Dr. José Carlos Delgado Ríos 104

19. Cefaleas primarias: mecanismos fisiopatológicos
Dra. María Elena Novoa Mosquera 120

20. Puesta al día en la esclerosis múltiple:
Nuevos cuestionamientos acerca de la patogénesis y tratamiento
Dra. María del Pilar Pozo García 125

Trabajos de Investigación 131

AGRADECIMIENTO

A Dios por darnos la vida, a nuestras familias por su constante apoyo en nuestro desarrollo personal y profesional, al Dr. Jorge Medina Rubio y Dra. Rosa Velasco por su constante apoyo en la realización de las actividades de la Semana del Médico Residente; a la Dra. María Meza y Dra. Adriana Ciudad de Andrade quienes han realizado la presentación y el prólogo de esta edición. A las Casas Farmacéuticas y Centros de Diagnóstico por Neuroimágenes por haber creído en nosotros y brindar su apoyo sin el cual no hubiese sido posible esta edición.

RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN EL CEREBRO CON LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA INTACTA

*DRA. BETTY PARDEY DE MALDONADO**

El sistema nervioso central (SNC) se ha considerado tradicionalmente como un sistema "inmunológicamente privilegiado". Es decir, poco susceptible a la acción del sistema inmune. Ello se ha atribuido en parte a la ausencia de una red linfática cerebral y a la protección de la barrera hematoencefálica, las que bloquearían el brazo aferente y eferente de la respuesta inmune, respectivamente. La ausencia de una red linfática evitaría la presentación intracerebral de los potenciales antígenos a la densa aglomeración de células inmunes de los órganos linfáticos secundarios (brazo aferente de la repuesta inmunológica) y la barrera hematoencefálica impediría la entrada al cerebro de las células inmunes activadas que ejecutarían la respuesta inmunológica (brazo eferente de la respuesta). Sin embargo, los hallazgos de principios del siglo pasado sobre la supervivencia de tejidos y tumores alogénicos implantados en el cerebro ya señalaban diferencias regionales puesto que la supervivencia de ellos era mayor si el tumor se implantaba en la corteza cerebral y menor si se localizaba en los ventrículos cerebrales.

Al momento existe un considerable cuerpo de evidencias acerca de la interacción en condiciones normales entre el SNC y el sistema inmunológico, que se hace muy evidente en condiciones patológicas del primero tales como infecciones, enfermedades autoinmunes, injurias traumáticas y enfermedades neurodegenerativas y se acepta que el mantenimiento de ese estado inmunoprivilegiado que muestra el SNC en condiciones normales es la consecuencia de una constricción (*down-regulation*) de las respuestas inmunes mediadas celularmente (tipo Th-1) en beneficio de la expresión de la inmunidad humoral (tipo Th-2). Esta regulación se realiza en buena medida por intermedio de las citoquinas –proteínas hidrosolubles de bajo peso molecular– liberadas por las células del sistema inmune y la expresión de sus receptores en las células del tejido nervioso[1].

CITOQUINAS Th-1 Y Th-2

Los linfocitos T son las células del sistema inmunológico destinadas a coordinar la respuesta inmune y a su vez constituyen la mayor fuente de citoquinas. Se han identificado dos subtipos de linfocitos T-*helper* que expresan el antígeno CD4 en su superficie (CD4+): los linfocitos T-*helper* 1 (Th-1) y los T-*helper* 2 (Th-2). Ellos se distinguen por diferentes patrones de secreción de citoquinas y funciones efectoras: Los linfocitos Th-1 secretan las citoquinas IL-2, IFNγ, TNFβ y TNFα, y son los principales efectores de la inmunidad mediada celularmente contra los microbios, las reacciones de hipersensibilidad retardada (DTH), la acción lítica de los linfocitos T citotóxicos (Tc-CD8+) y la secreción de anticuerpos que fijan complemento. Estas respuestas están asociadas a inflamación y a daño tisular. Por otro lado, las células Th-2 producen las citoquinas IL-4, IL-6, IL-10 e IL-13. Las dos primeras estimulan secreción de inmunoglobulina E (IgE) y la producción de anticuerpos tipo IgG1 que no fijan complemento e incrementan la producción de IL-5, de un factor activador de eosinófilos y de la IL-10 que junto con la IL-4 inhiben las funciones de los macrófagos. La secreción de citoquinas Th-1 aumenta en respuesta a agentes infecciosos intracelulares mientras que las citoquinas Th-2 aumentan en las enfermedades alérgicas y las infecciones helmínticas. Las citoquinas Th-2 estimulan los mastocitos, los eosinófilos y los anticuerpos IgE mientras que las

* HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA. LIMA, PERÚ

citoquinas Th-1 aumentan la habilidad de los macrófagos para matar los agentes patógenos intra y extracelulares y mediar las respuestas DTH. Cada subtipo de linfocitos Th induce y regula las funciones efectoras destinadas a los diferentes antígenos y agentes patógenos y la respuesta inmune está regulada por el balance entre las citoquinas Th-1 y Th-2. Existe un gran cúmulo de evidencias que señalan que las respuestas DTH y la humoral están inversamente relacionadas y son de naturaleza excluyente a nivel de efector, es decir, la activación de una vía suprime la otra. Esto se debe a una contrarregulación o regulación cruzada entre los dos subtipos de linfocitos Th-1 y Th-2., que se hace muy evidente en los procesos patológicos en los que la activación de una vía conduce a la progresión de la enfermedad mientras que la activación de la otra resulta en mejoría de la misma.

Además de los linfocitos muchas células del organismo producen citoquinas aunque en menor cantidad y por lo general lo hacen en condiciones de activación inmunológica. Se ha demostrado que las citoquinas en el SNC juegan un rol importante en los procesos de diferenciación celular y en los inmunológicos. En la tabla 1 se realiza una comparación del origen y la actividad de las citoquinas en el sistema inmunológico y en el SNC.

LOS LINFÁTICOS DEL CUELLO DRENAN EL LÍQUIDO EXTRACELULAR DEL CEREBRO

Si bien desde hace tiempo se ha reconocido que el líquido del espacio subaracnoideo cerebral fluye hacia los linfáticos cervicales, fue Bradbury[2] en 1981 quien demostró la importancia cuantitativa de este drenaje. En efecto, este investigador inyectó proteína marcada isotópicamente en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o en el líquido intersticial del núcleo caudado de conejos y demostró que el 40 % del LCR y el 50 % del líquido intersticial que fluyen fuera del cráneo lo hacen por la vía linfática cervical. Además, Bradbury encontró que la concentración de proteína en los linfáticos cervicales era 100 a 200 veces mayor que la encontrada en la sangre venosa 4 horas después de la infusión. Hoy se sabe que la ruta de drenaje hacia los linfáticos cervicales ocurre a través de la lámina cribosa del etmoides y ha sido bien trazada desde el espacio subaracnoideo subyacente al lóbulo olfatorio frontal hasta los linfáticos nasales y los ganglios cervicales (Figura 1).

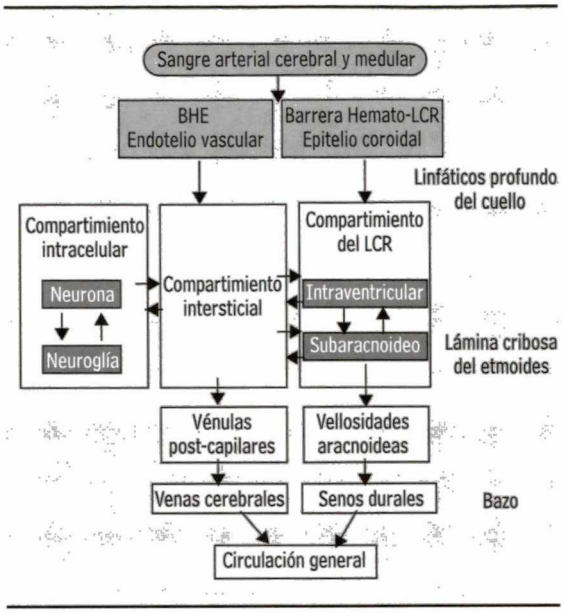


Figura 1. *Interrelación entre los compartimientos líquidos intracraneales y la barrera hematoencefálica. Formación y drenaje del compartimiento extracelular. Las flechas indican el flujo del líquido en condiciones normales.* Modificado de Kandel y col. (2000)[6].

En la década pasada se perfiló la importancia de los ganglios linfáticos profundos del cuello en la respuesta inmunológica a los antígenos inyectados en el cerebro en presencia de una barrera hematoencefálica intacta. En ellos los líquidos extracelulares provenientes del cerebro tienen la posibilidad de entrar en contacto con la densa población de células inmunológicas y presentar antígenos a los linfocitos vírgenes residentes en los ganglios cervicales y dar así inicio a la fase primaria de la respuesta inmune. Los linfocitos maduros recirculantes pueden ingresar al cerebro y entrar en contacto con los antígenos en diferentes sitios, en particular en los espacios perivasculares de Virchow-Robin donde se ha demostrado la presencia de células inmunocompetentes: linfocitos T y macrófagos, cerrándose el brazo eferente de la respuesta inmune.

INDUCCIÓN DE LA INMUNIDAD HUMORAL EN LOS GANGLIOS LINFÁTICOS DEL CUELLO

En presencia de una barrera hematoencefálica intacta, un antígeno introducido en el cerebro induce una respuesta inmunológica humoral específica que conduce a la aparición de anticuerpos específicos al antígeno

en la sangre periférica. Este resultado implica la presentación del antígeno a linfocitos vírgenes -*T-helper* 0-, la subsiguiente activación de linfocitos de tipo Th-2 y B y la diferenciación y proliferación de células plasmáticas responsables de la secreción de los anticuerpos.

Harling-Berg y sus colaboradores[13] han demostrado que la inyección de un antígeno hidrosoluble en el LCR de la rata provoca a la semana la aparición de anticuerpos específicos en sangre coincidiendo con un ostensible aumento de tamaño de los ganglios linfáticos profundos, que doblan su volumen. Las células extraídas de estos ganglios secretan anticuerpos en preparaciones *in vitro*, más no así las extraídas del bazo. A las dos semanas, tanto las células provenientes de los ganglios cervicales como las del bazo secretan anticuerpos específicos en igual proporción. Si se extirpan los ganglios linfáticos profundos o si se bloquea el drenaje de los líquidos extracelulares del cerebro hacia ellos la magnitud de la respuesta humoral disminuye de manera significativa. En cambio, la extirpación del bazo previa a la infusión del antígeno en el LCR no afecta los niveles de los anticuerpos séricos producidos. Estos y otros hallazgos demuestran la importancia que juegan los ganglios linfáticos cervicales en la inducción de la respuesta humoral primaria a los antígenos introducidos en el cerebro y el papel secundario del bazo y otros órganos linfáticos a los que ellos podrían tener acceso por vía hematógena (drenaje del líquido subaracnoideo a través de las vellosidades aracnoideas de los senos durales cerebrales), posiblemente por la dilución de los antígenos en el volumen sanguíneo.

Tabla 1. *Comparación de la actividad biológica de las citoquinas en el sistema inmune y SNC. Modificado del Sredni Kenigsbuch Dvora 2002*

Citoquinas	Origen celular		Actividad biológica	
	Sistema inmune	SNC	Sistema inmune	SNC
• Interleuquina-2 (IL-2)	Células Th-1	Microglia Glía	Induce la proliferación de células Th y Tc activadas Aumenta la actividad de células NK y Tc	Induce la proliferación de los oligodendrocitos
• Gama-interferón (γ-IFN)	Th-1, Tc y NK	Microglia Astrocitos	Inhibe la replicación viral Aumenta la actividad de los macrófagos Inhibe la proliferación de las células Th-2	Induce expresión del Ag CMH I en astrocitos, oligodendroglia, microglia
• Factor de necrosis tumoral-beta (TNFβ)	Th-1 y Tc Th-1 y Tc	Microglia, glía Astrocitos Neuronas	Efecto citotóxico sobre células tumorales Aumenta la actividad fagocítica de los macrófagos y neutrófilos	Induce apoptosis de oligodendrocitos
• Interleuquina-4	Células Th-2	-	Estimula la proliferación y diferenciación de células B activadas Induce la proliferación de timocitos y células T	Efecto inmunorregulador en la glía
• Interleuquina-6	Th-2, Estroma de médula ósea Monocitos Macrófagos	Microglia Glía Astrocitos Neuronas	Promueve la diferenciación de células B a células plasmáticas Estimula la secreción de anticuerpos Promueve la diferenciación de células B	Ejerce efectos inflamatorios y antiinflamatorios
• Interleuquina-10	Th-2	Glía	Suprime la secreción de citoquinas por los macrófagos **Reduce indirectamente la secreción de citoquinas por las células Th-1**	Ejerce efecto antiinflamatorio y neuroprotector
• Factor de necrosis tumoral-alfa (TNFα)	**Macrófagos**	**Microglia Glía Astrocitos Neuronas**	**Ejerce efectos citotóxicos en las células tumorales Induce la secreción de citoquinas por las células inflamatorias**	**Induce proliferación de astrocitos y expresión del Ag CMH I**

AUSENCIA DE RESPUESTA INFLAMATORIA TIPO Th-1 EN CONDICIONES FISIOLÓGICAS

La infusión de antígenos en el LCR de la rata no induce respuestas de hipersensibilidad retardada ni la aparición de una cantidad significativas de linfocitos tipo Th-1 aún en las ratas de la cepa Lewis (ratas genéticamente programadas para favorecer respuestas inmunológicas tipo Th-1 y que son susceptibles a desarrollar una enfermedad inflamatoria del SNC, la encefalomielitis autoinmune experimental, modelo experimental de la esclerosis múltiple). Los resultados experimentales permiten concluir que la inducción primaria de la respuesta tipo Th-2 que conduce a la aparición de anticuerpos en la sangre periférica se lleva acabo en los ganglios cervicales y no en los órganos linfáticos periféricos.

Sin embargo, hay evidencias indirectas y directas de la síntesis de anticuerpos dentro del cerebro en presencia de una barrera hematoencefálica intacta. La síntesis de anticuerpos dentro del cerebro requiere de la presencia del antígeno en el cerebro y de linfocitos inmunológicamente activados en la periferia (Th y B) que penetren al cerebro y sean retenidos por el antígeno. Se postula que la actividad de moléculas inmunorreguladoras dentro del cerebro suprime (*down-regulate*) la expresión de los linfocitos Th-1 específicos o reduce la vida media de los mismos promoviendo una protección "específica" contra la inflamación dentro del SNC, preservando la arquitectura y la función del tejido nervioso. Este efecto regulador se ha asociado al *transforming growth factor* β (TGF-β) -una citoquina endógena secretada en el SNC-, y a las IL-3, IL-4, IL-6 y IL-10 localmente secretadas por los linfocitos Th-2 retenidos dentro del cerebro y las células gliales. La persistencia, proliferación y diferenciación de los linfocitos B y, por ende, la producción de anticuerpos estaría garantizada por estas sustancias y otras como los neuropéptidos VIP y SP. Es interesante hacer notar aquí que los glucocorticoides también favorecen el desarrollo de las células de la vía Th-2.

Diversas investigaciones han demostrado que los ganglios cervicales cerebrales poseen características intrínsecas que constriñen el desarrollo de la respuesta de hipersensibilidad retardada y la respuesta citotóxica. A ello podría contribuir el microambiente creado por los líquidos extracelulares que drenan hacia dichos ganglios y aportan moléculas reguladoras que favorezcan el desarrollo de las células Th-2 y B.

Este modelo de regulación inmune del SNC reinterpreta el hallazgo sobre la supervivencia de los tejidos y tumores implantados dentro del SNC en el sentido que las respuesta de anticuerpos tipo Th-2 generada por dichos antígenos no es suficiente para el rechazo del tejido, especialmente si el tipo de anticuerpos producidos no fija complemento y la actividad del complemento es limitada dentro del SNC.

Estas condiciones de inmunoprotección se modifican en los procesos de ruptura de la barrera hematoencefálica: La infiltración tisular de células linfoides y mononucleares y la secreción de γ-IFN y IL-2 por las células infiltrantes activadas dan origen a una compleja interacción que puede conducir a las células gliales –astrocitos y microglía– a expresar antígenos de histocompatibilidad MHC I y MHC II y subsiguientemente inducirlas a producir citoquinas Th-1. La activación de los astrocitos y la microglía puede contribuir a perpetuar y propagar la respuesta inmune inflamatoria. Esta cascada inflamatoria puede suprimirse por la presencia de citoquinas Th-2 como la IL-10 y TGF-β o perpetuarse conduciendo a la progresión del estado patológico. Los factores que favorecen una u otra vía son objeto de investigaciones activas. Entre ellos, la existencia de circuitos neuronales cerebrales noradrenérgicos cuya activación ejercería efectos antiinflamatorios es sumamente atrayente por el potencial terapéutico que ofrece [4].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sredni-Kenigsbuch D. Th1/Th2 cytokines in the central nervous system. Intern J Neuroscience 2002; 112:665-703.
2. Bradbury MWB, Cserr HF, Westrop RJ. Drainage of cerebral interstitial fluid into deep cervical lymph of the rabbit. Am J Physiol 1981; 140: F329-326.
3. Harling-Berg CJ, Park JT, Knopf, PM. Role of the cervical lymphatics in the Th2-type hierarchy of CNS immune regulation. J Neuroimmunol 1999; 101:111-27.
4. Galea E, Heneka MT, Dello Russo C, Feinstein DL. Intrinsic regulation of brain inflammatory responses. Cell Mol Neurobiol 2003; 23:625-35.
5. Kohm AP, Sanders VM. Norepinephrine and β2-adrenergic receptor stimulation regulate CD4+ T and B lymphocyte function in vitro and in vivo. Pharmacol Rev 2001; 53:487-525.
6. Principles of Neural Science, (2000) Kandel ER, Schwartz JH, Jeseell TM, 4th Ed., McGraw Hill N.Y.

CANALOPATÍAS MUSCULARES

*DR. CRISTIAM GUTIÉRREZ ESPÍNOLA**

INTRODUCCIÓN

En 1989 se identificó la fibrosis quística como consecuencia de una anomalía de los canales iónicos, en este caso de cloro, luego las primeras entidades neurológicas reconocidas como canalopatías fueron las voltaje dependientes, causantes de enfermedades musculares hereditarias: las miotonías no distróficas y las parálisis periódicas.[2]

La disfunción de estos canales no está limitada al sistema nervioso, sino que aparecen en diferentes enfermedades no neurológicas: como ciertos tipos de arritmias cardíacas y trastornos inmunológicos, acción de venenos de serpientes o de arañas y toxinas.[1]

La excitabilidad de la membrana es regulada por canales iónicos voltaje dependiente. De tal modo no es sorprendente, que los canales iónicos estén implicados en la patogénesis de la enfermedad muscular. Uno de los primeros trabajos en el tejido muscular de pacientes con debilidad episódica hereditaria demostró un marcado defecto de flujo persistente de sodio, despolarizando la membrana y causando inexcitabilidad y debilidad. Mediante clonación y análisis de genes que codifican canales iónicos sodio voltaje dependiente revelaron la primera mutación asociada con alteración de la función del canal iónico y confirmaron que la parálisis periódica hipocaliémica era por trastorno de canal de sodio[3].

Se analizará las enfermedades musculares más representativas: las parálisis periódicas, miotonías no distróficas, paramiotonías, hipertermia maligna y enfermedad de core central relacionadas con canalopatías genéticamente determinadas, y se jerarquizará los aspectos clínicos, fisiopatológicos, hereditarios, moleculares. Se utiliza el término muscular para nombrar al músculo esquelético.

* INSTITUTO ESPECIALIZADO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS. LIMA, PERÚ

FISIOLOGÍA MUSCULAR

La actividad de la motoneurona es transferida al músculo esquelético en la unión neuromuscular, generando un potencial de acción en el músculo que se propaga a lo largo de la superficie membrana incluyendo el sistema transversal tubular. El inicio del potencial de acción está mediado por la apertura de los canales de sodio voltaje dependiente (codificados por el gen SCN4A y accesoriamente la subunidad b codificada en el gen SCN1B) que dirige la entrada de sodio, con una rápida activación cinética.

La inactivación rápida de la membrana por los canales de sodio es adicionalmente ejecutada por la apertura de los canales de potasio (codificadas en el gen KCNC4 y accesoriamente su subunidad codificada en KCNE3) que media la salida de potasio.

Los tampones (buffer) son ejecutados por el canal de cloro homodímero codificado por el gen CLCN1. Debido a la alta conductancia del cloro cerca del potencial de reposo resultante.

En las uniones especializadas del sistema tubular transversal, la señal es trasmitida desde fuera de la membrana hacia dentro de la célula muscular, produciendo la liberación del calcio iónico del retículo sarcoplásmico, el cual activa el aparato contráctil, un proceso denominado excitación-contracción. Dos principales complejos de canales de calcio están involucrados en este proceso, un receptor pentamérico dihidropiridina voltaje dependiente localizado en el sistema tubular transversal (codificado por el gen CACN1S y la subunidad accesoria codificada por el CACNA2D1, CACNG1 y CACNB1) y el receptor homotetrámero Ryanodine receptor del retículo sarcoplásmico (codi-

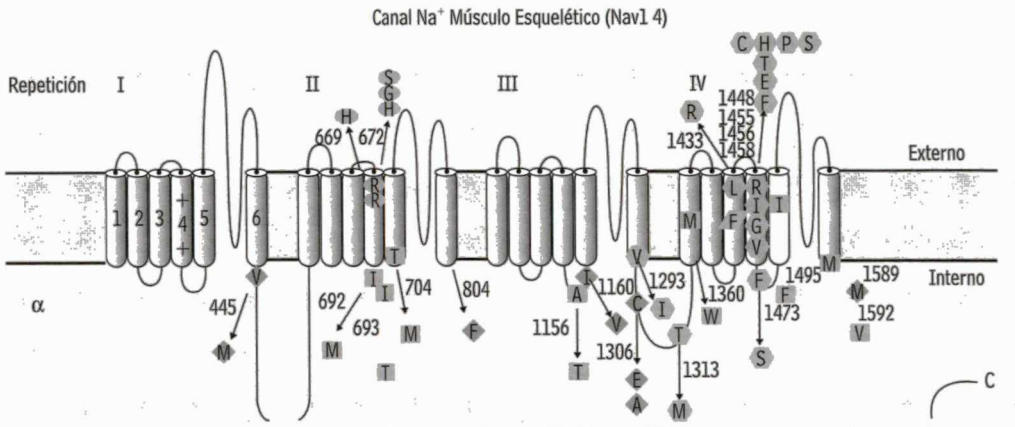


Figura 1. *La subunidad a del canal de sodio voltaje dependiente del músculo esquelético.*

ficado por el gen RyR1). El canal de calcio voltaje dependiente es activado por la despolarización de la membrana y activación del receptor Ryanodine por la interacción proteína-proteína, el cual libera el calcio en el citosol[3,4].

ESTRUCTURA DEL CANAL

La mayoría de los canales iónicos descritos en las células nerviosas y musculares pertenecen a unas pocas familias de genes. Los miembros de cada familia de genes tienen secuencias de aminoácidos y topologías transmembranas similares. Se piensa que cada familia ha evolucionado de un gen ancestral común por duplicación y divergencia genéticas. Las tres familias de canales iónicos son: canal regulado por ligando, canal de la unión intercelular comunicante, canal regulado por voltaje.

Los genes que codifican los canales iónicos regulados por voltaje son activados por la despolarización y son selectivos para Ca^{2+}, Na^{+}, K^{+}. Todos los canales regulados por voltaje tienen una estructura similar, como cuatro repeticiones de un motivo básico compuestos de 6 segmentos transmembranosos (S1-S6). Los segmentos S5 y S6 están conectados a través de la cara extracelular de la membrana por un bucle o asa, la región P que forma el filtro de la selectividad del canal. Una única subunidad de canales de Na^{+}, y Ca^{2+} regulados por voltaje contienen cuatro de estas repeticiones. Los canales de K+ están compuestos de cuatro subunidades separadas, cada una de las cuales contienen una repetición.

El veloz desarrollo de la investigación en la biología molecular esta llevando rápidamente a la identificación de familias de genes de canales iónicos. Entre ellas figuran los canales de cloro (Cl^{-}). Importantes para determinar el potencial de reposo de ciertas neuronas y células musculares y una clase de canales reguladas por ligando activados por ATP que funciona como neurotransmisor en algunas sinapsis.[5]

El motivo básico de la principal subunidad del canal catiónico es la subunidad α es una asociación de una serie de seis segmentos α helicoidales transmembrana, numerados S1-S6, conectados por asas o bucles, tanto intracelular como extracelular (Figura 1). La subunidad α contiene el poro de conducción iónica, determinando las principales características al canal catiónico: selectividad iónica, sensibilidad al voltaje, características farmacológicas y selectividad para los ligandos exógenos como endógenos.

La subunidad α consiste en cuatro dominios altamente homólogos (repeticiones I-IV). Cada dominio contiene seis segmentos transmembrana (S1-S6). El segmento transmembrana S6 y el asa S6-S5 forma un poro iónico selectivo, y el segmentos S4 contiene cargas positivas que le confiere voltaje dependencia a la proteína. Las repeticiones son conectadas por asas intracelulares; uno de ellos, el conector III-IV, contiene una partícula supuesta de inactivación del canal. Cuando están insertadas en la membrana, las cuatro repeticiones proteicas se plegan para generar un poro cen-

tral según se indica en la parte inferior del esquema. Las mutaciones asociadas a las enfermedades son indicadas por las abreviaturas convencionales, de la una letra para los aminoácidos substituidos. La subunidad auxiliar ß1 no se demuestra. De esta manera la subunidad α de los canales Na^+ y Ca^{2+} es monómero, y el del canal de K+ es homomultímero o heterodímero porque cada subunidad α consiste solo en un dominio con 6 hélices transmembrana. Accesoriamente las subunidades β, γ, δ no conforman una estructura en común.

A pesar de que los recientes datos radiológicos tienen aclarada la estructura del canal de cloro [6], no es muy conocida la relación de la estructura y función de los canales de Cl. Este complejo canal homodímero del músculo esquelético es codificado por el CLCN1 y conducido sobre todo el rango de voltaje fisiológico.

Los receptores ryanodine son un complejo proteico compuesto de homotetrámeros cada uno de 5 000 aminoácidos con una masa molecular de 565 kDa. Estudios morfológicos han revelado una estructura cuatrilaminar con una parte hidrofóbica de cuatro subunidades formando una membrana que se extiende en la base y el segmento hidrofílico formando un dominio citoplasmático, el pie, el cual forma uniones entre el sistema tubular transversal y la membrana del sarcoplasma reticular.

La subunidad 1 se asemeja al del canal de sodio; sin embargo, la función de varias partes (ejemplo, el asa de III-IV) puede no ser igual α2/δ, β1-β4, y la subunidad auxiliar. Las mutaciones en la subunidad α–1 1S del canal de calcio tipo-L del músculo esquelético (igual que el receptor dihidropiridina, DHPR), 1S e ha descrito en humanos (parálisis periódica hipopotasémica, MHS5) y en ratones (mdg).

CANALOPATÍAS

Con los nuevos intentos de clasificación de las enfermedades musculares se han descrito recientemente una serie de entidades genéticamente determinadas que anteriormente eran consideradas miopatías metabólicas y que gracias a los avances de la genética molecular, se ha determinado que son causa de mutaciones de los genes que codifican las proteínas constituyentes de los canales iónicos de la membrana celular de la fibra muscular conocidos con el nombre de enfermedades de los canales iónicos o más comúnmente canalopatías [7].

Clínicamente las canalopatías músculo esqueléticas aparecen como episodios recurrentes de rigidez o debilidad muscular desencadenados por circunstancias típicas tales como el ejercicio, frío, sobrecarga de potasio o fármacos.

La carencia de los potenciales de acción o inexcitabilidad resulta en debilidad muscular. Dos tipos episódicos dominantes de debilidad con o sin miotonía son distinguidos por el nivel de potasio sérico durante los ataques de cuadriplejía: parálisis periódica hipocaliémica y parálisis periódica hipercaliémica.

Finalmente, una predisposición dominante fármaco genética para reaccionar desfavorablemente sobre la administración de relajantes musculares y durante la anestesia de fármacos volátiles, susceptibilidad de hipertermia maligna (HM), es también una canalopatía voltaje dependiente. La hipertermia maligna se basa en una liberación incontrolada de calcio intracelular vía el receptor ryanodine [3].

La parálisis periódica hipercaliémica y la miotonía congénita fueron las primeras dos canalopatías neurológicas caracterizadas genéticamente [8]. Se generó un interés cuando se demostró que las variantes distintas de la miotonía congénita, enfermedad de Thomsen (autosómica dominante) y miotonía generalizada de Becker (autosómica recesiva) fueron causadas por mutaciones en el gen similar de canal de calcio (heterogenicidad fenotípica).

En el análisis genético de grandes familias con parálisis periódica hipocaliémica confirmó una mutación subsecuente en el gen, CACNA1S, del canal de calcio voltaje dependiente, en el locus del cromosoma 1q. Otras familias identificadas claramente tienen parálisis periódica hipocaliémica pero no ligadas a esta región, sugieren que la mutación en un gen diferente deben también causar parálisis periódica hipocaliémica (heterogenicidad genética).

Con el avance del diagnóstico basado en el ADN, en las canalopatías músculo esqueléticas, se ha evidenciado que ciertos trastornos son causados por mutación en un gen en particular (ejemplo parálisis periódica y CACNA1S). Las mutaciones en otros genes pueden causar un trastorno que puede ser clínicamente indistinguible (por ejemplo parálisis periódica hipocaliémica debidos a mutaciones en el gen KCNE3) [9].

MIOTONÍA Y PARAMIOTONÍA

La rigidez muscular, llamada miotonía la cual es mejorada por el ejercicio, puede asociarse con debilidad transitoria durante los movimientos rápidos solo por algunos segundos. Al contrario la miotonía paradójica o la paramiotonía empeoran con el ejercicio y frío seguidos de debilidad el cual dura más tiempo de horas a días. Según el modo de transmisión y sensibilidad del potasio cuatro formas de miotonía y paramiotonía pueden ser diferenciadas: paramiotonía agravada por el potasio (PAM) fluctuante[10,11] y la permanente[12], miotonía congénita dominante insensible al potasio[13], miotonía congénita generalizada recesiva[14], paramiotonía congénita (PC)[15]. La miotonía es el fenotipo clínico causado por la activación repetitiva incontrolada de potencial de acción que conducen a las contracciones involuntarias del músculo.

Patogénesis molecular

Tanto la miotonía y la paramiotonía son causadas por la activación incontrolada y repetitiva de los potenciales de acción del sarcolema seguidos de una actividad voluntaria inicial, el cual se puede observar en el electromiograma como una explosión miotónica. La actividad eléctrica involuntaria impide la relajación después de la contracción por lo que los pacientes lo experimentan como rigidez muscular. La patología básica de la reacción miotónica en la miotonía de Thomsen y de Becker es una conductancia reducida del cloruro que falla como neutralizador suficiente (buffer) luego de un potencial o de un gatillo de nuevos potenciales de acción prematuros[16,10,15]. En la paramiotonía y en la miotonía agravada por el potasio, la excitabilidad aumentada del sarcolema es debida a los defectos de la inactivación de los canales de sodio que median el inicio del potencial de acción[17,18]. Esto da lugar a la apertura del canal y acumulación de sodio intracelular que despolariza la célula muscular y así da origen a potenciales de acción adicionales.

MIOTONÍA DE THOMSEN Y BECKER: CANAL DE CLORO

El canal de cloro es un homodímero codificado por el gen CLCN1 en el cromosoma 7q[19]. Las mutaciones de sentido erróneo (cambio de un aminoácido simple residual) y la mutación sin sentido (proteína aplicada o prematuramente truncada) han sido identificados[20-23]. Las mutaciones de aplicación siempre se deben a un fenotipo recesivo, y varias mutaciones de corte (truncadas) y de sentido erróneo se hallan en la miotonía de Thomsen y Becker.

MIOTONÍA Y PARAMIOTONÍA: CANAL DE SODIO

En la miotonía agravada por el potasio y paramiotonía existe un defecto que bloquea los canales de sodio desestabilizando el estado de inactivación, es decir la inactivación del canal puede ser retardada o incompleta[24,18,12,25]. Esto da lugar a una tendencia aumentada de las fibras del músculo a despolarizarse el cual genera potenciales de acción y miotonía[18,26]. La activación del canal no se afecta necesariamente, porque la estructura de oclusión del poro, la puerta de activación e inactivación están situadas en diversas regiones de la proteína. Un punto crítico para las mutaciones de la paramiotonía es la región especial transmembrana[26-28] que se relaciona con la activación e inactivación del canal[29]. Otro punto crítico es el asa de proteína intracelular que contiene la partícula de inactivación[30]. Las mutaciones de la miotonía agravada por el potasio se encuentran en las regiones intracelulares de la proteína que potencialmente interfiere con el proceso de la inactivación del canal (Figura 1).

Ambos, la miotonía congénita y la paramiotonía agravada por el potasio son alelos con parálisis periódica hipercaliémica. Las tres son causadas por mutaciones en el gen del canal de sodio voltaje dependiente, SCN4A.[9]

PARÁLISIS PERIÓDICA DISCALIÉMICA

La inexcitabilidad debido a la carencia de los potenciales de acción da lugar a debilidad. Dos tipos episódicos dominantes de debilidad con o sin miotonía se pueden distinguir por el nivel de potasio sérico durante los ataques de cuadriplejía: 1) parálisis periódica hipercaliémica y 2) parálisis periódica hipocaliémica (hiperPP, hipoPP). En general la variante hipercaliémica tiene un inicio temprano y los ataques más frecuentes, pero esas son más breves y más leves que las hipocaliémicas[31]. En contraste, la variante hipocaliémica ocasiona debilidad que inhabilita y miopatía degenerativa y nunca se asocia a miotonía como la variedad hipercaliémica[32,33]. El influjo de potasio y glucosa tiene efectos opuestos en estos dos trastornos: mientras que el potasio desencadena un ataque hipercaliémico, la glucosa produce los ataques hipocaliémicos que son mejorados por la administración de potasio.

Patogenia molecular

La base de la miotonía, variante hipercaliémica se produce por la activación repetitiva e incontrolada de potencial, de acción y el defecto subyacente es la no activación del de sodio[34] a través del canal de sodio

tetrodotoína-sensible codificado por el SCN4A [35]. Mientras el influjo de sodio genera potenciales de acción y miotonía, las despolarizaciones más fuertes conducen a la inactivación general de ambos canales de sodio, mutante y de la población nativa (en un trastorno dominante, ambos alelos tanto del mutante y de la población nativa están presentes) y de esta manera produce debilidad. Las mutaciones se sitúan en varias posiciones intracelulares[36-38] potencialmente implicadas en la generación de las partes del aparato o del obstáculo estérico de su función apropiada.

Históricamente la parálisis periódica ha sido clasificada en base al potasio sérico durante un ataque y esta clasificación hasta ahora permanece. Mientras se identificaron a otras familias ha llegado ha estar claro que las características de diagnóstico de la parálisis periódica hipocaliémica y parálisis periódica hipercaliémica se combinan en varios casos. Además los estudios genéticos moleculares han demostrado que los fenotipos similares pueden ser el resultado de mutaciones de una diversidad de genes (Figura 5).

HIPERTERMIA MALIGNA Y ENFERMEDAD DEL CORE CENTRAL

HIPERTERMIA MALIGNA (HM)

La susceptibilidad a la hipertermia maligna es autosómica dominante, individuos que responden con hipermetabolismo incontrolado a la exposición de anestésicos volátiles o relajantes musculares[39]. Las sustancias desencadenan incremento de la concentración de calcio mioplásmico, liberado del retículo sarcoplásmico vía canal receptor ryanodine[40]. Durante una reacción de hipertermia maligna, se induce una liberación masiva de calcio mioplásmico que conduce a una contractura muscular especialmente de los músculos maseterinos, rigidez generalizada y producción de calor. El hipermetabolismo asociado y el aumento del calcio sarcoplásmico conduce a una elevación de la producción de lactato, acidosis metabólica, e hiperactividad del ciclo oxidativo depleción del ATP, elevado consumo de oxígeno, producción de dióxido de carbono en hipoxemia. La taquicardia puede ser observada como signo temprano. La hipertermia puede ser un signo tardío en algunos casos. Si se sobrevive ante un episodio, la normalización del edema muscular y los niveles de creatinfosfoquinasa ocurren entre el día 10 y 15.

PATOGENIA MOLECULAR

En la mayoría de familias, se relaciona al gen que codifica el receptor Ryanodine muscular esquelético, RyR1, con un canal dihidropiridina dependiente de calcio tipo-L que es voltaje dependiente. Hasta la fecha se han identificado más de 20 puntos de mutaciones en el RyR1 causantes de enfermedad. La mayoría situados en la parte citoplasmática, pie de las proteína (Figura 4). La base de la proteína homotetramérica está localizada en la membrana del retículo sarcoplásmico y forma el poro que conduce al ion. Funcionalmente la hipersensibilidad del RyR1 a los agentes g anestésicos ha demostrado ser la causa patogénica en la prueba funcional muscular[41].

La hipertermia maligna puede ser altamente heterogénea con 5 loci en el cromosoma mapeado hasta ahora. Sin embargo, para uno (HM susceptibilidad al tipo 5) de estos loci el gen causante se ha identificado, CACNA1S, de tal modo que este tipo muy raro es alélico para el tipo I de la parálisis periódica hipocaliémica. En contraste con las mutaciones del sensor de voltaje especifico para parálisis periódica hipocaliémica tipo I y tipo II, las dos mutaciones descritas hasta ahora están situadas en el asa mioplásmica que conecta las repeticiones III y IV, del cual la función es desconocida (Figura 2).

LA ENFERMEDAD DEL CORE CENTRAL (ECC)

La ECC es una miopatía congénita frecuentemente asociada con anomalías esqueléticas[42], se asocia con susceptibilidad a hipertermia maligna[43]. La miopatía se caracteriza por hipotonía muscular congénita, debilidad proximal pronunciada, desarrollo motor retrasa-

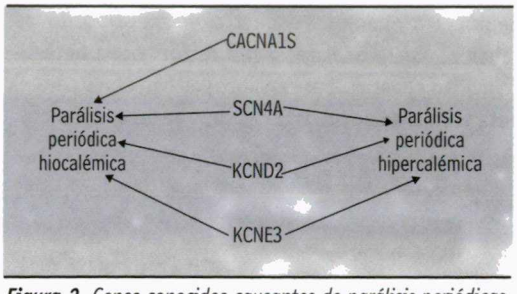


Figura 2. *Genes conocidos causantes de parálisis periódicas.*

do y elevación de la creatininfosfoquinasa. Además de las anomalías esqueléticas tales como dislocación y escoliosis congénitas de cadera son frecuentes [24]. La herencia es autosómica dominante, aunque se han publicado casos esporádicos, pero todavía no se ha reportado un rasgo recesivo claro. La expresión clínica de la enfermedad es altamente variable. No todos los portadores de la mutación de una misma familia pueden desarrollar esta miopatía sino que por el contrario pueden tener solamente el rasgo de la HM [28].

A excepción de una mutación, todas se sitúan en el C-terminal de la proteína de RyR1 que forma la región del canal del poro (Figura 4) La expresión de esta mutación en células no musculares conducen a encontrar un defecto en la liberación de calcio compatible con una sobrecarga de calcio mioplasmático, responsable del daño mitocondrial y celular [45,72]. Recientemente una interpretación selectiva del proceso de acoplamiento ortógrado de la excitación-contracción se ha encontrado un sistema de la expresión del músculo esquelético que sugiere un efecto negativo dominante de las mutaciones del ECC en la liberación de calcio controlado por voltaje [3]. Esta interrupción funcional puede contribuir a la debilidad del músculo y atrofia experimentado por los pacientes.

CONCLUSIONES

Las canalopatías musculares, representan una pequeña parte del amplio grupo de las canalopatías neurológicas. La clasificación clínica de las canalopatías se ha empleado para la identificación de familias por análisis genético y actualmente está en uso.

Sin embargo, ha surgido una nueva clasificación basada en la alteración genética molecular. Esta clasificación genética complementa la clasificación clínica. Es evidente que hay una considerable diversidad genotípica asociado a la disfunción que se da en un canal iónico. Se demuestra el amplio espectro de fenotipo de las canalopatías musculares y la extraordinaria heterogenicidad genética. Las canalopatías han útiles para el entendimiento de otros trastornos de canales iónicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grippo J, Grippo T. Channelopathies in neurology. Rev Neurol 2001;33(7):643-7.
2. Ruggieri VL, Abras CL. Neuromuscular hereditary channelopathies: non-dystrophic myotonias, paramyotonias and periodic paralysis. Rev Neurol 2002; 34(2):150-6.
3. Jurkat K, Lehmann F. Human muscle voltage-gated ion channels and hereditary disease. Curr Op Pharmacol 2001; 1:280-287.
4. Davies NP, Hanna MG. The skeletal muscle ion channelopathies: basic science, clinical genetics and treatment. Curr Opinion Neurol 2001; 14:539-551.
5. Kandell ER, Schartz JH, Jessell TM. Principles of neural science, ed 6. Elsevier. New York 2000.
6. Duzler R, et al. X-ray structure of a CIC chloride channel at 3.0 A reveals the molecular basic of anion selectivity. Nature 415:287-294.
7. Adams RD, Victor M, Rooper AH. The hereditary myotonias and periodic paralyses en: Principles of Neurology, ap 54. 6ta ed. EU, McGraw-Hill Interamericana 1999; 1275-85.
8. Davies NP, Hanna MG. The neurological channelopathies. In: Scolding NJ, editor. Contemporary treatments in neurology. Edinburgh: Butterworth-Heinemann; 2001. pp. 400-440.
9. Davies. Curr Opin Neurol 2003;16(5): 559-568.
10. Ricker K, Lehmann-Horn F, Moxley RT III. Myotonia fluctuans. Arch Neuro 1990; 47: 268-272.
11. Ricker R, Moxley RT, Heine R, et al. Myotonia fluctuans, a third type of muscle sodium channel disease. Arch Neuro 2004;51: 1095-1102.
12. Lerche H, Heine R, Pika U, George AL, Mitrovic N, Browatzki M, Weiss T, Bastide-Rivet M, et al. Human sodium channel myotonia: Showed channel inactivation due to substitutions for a glycine within the III/IV linker. J Physio (London) 470: 13-22.
13. Thomsen J. Tonische Krämpfe in wilkürlich beweglichen Muske in Folge von ererbter psychischer Disposition. Arch Psychiatr Nervenkrankh 1876; 6:702-18.
14. Becker PE (1977) Myotonia Congenita and Syndromes Associated with Myotonia. Thieme, Stuttgart.
15. Eulenburg A. Uber eine familiäre durch 6 Generationen verfolgbare. Form kongenitaler Paramyotonie. Neurol Zentralbl 1886; 5:265-72.
16. Adrian RH, Bryant SH. On the repetitive discharge in myotonic muscle fibres. J Physiol (London) 1974; 240:505-15.
17. Lehmann-Horn F, Küther G, Ricker K, Grafe P, Ballanyi K, Rüdel R (1987a) Adynamia episodic hereditary with myotonia: a non-inactivating sodium current and the effect of extracellular pH. Muscle Nerve 10: 363-74.
18. Lehmann-Horn F, et al. Membrane defects in paramyotonia congenita (Eulenburg). Muscle Nerve 1987; 10: 633-41.
19. Koch MC, Steinmeyer K, Lorenz C, Ricker K, et al. The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. Science 1992; 257:797-800.

CRONONEUROBIOLOGÍA

DR. ARTURO MÁXIMO REYES-SUÁREZ*

INTRODUCCIÓN

Las cuatro características principales adscritas de los sistemas vivientes han sido el movimiento, el crecimiento, la reproducción y la irritabilidad, pero una de sus propiedades fundamentales adicionales es que presentan ritmicidad[1-3], la que actualmente se denomina ritmos biológicos, que son generados por marcapasos endógenos llamados relojes biólogicos[5,7,8].

Los investigadores estudian los ritmos biológicos desde el siglo 17. Como representante de esta línea de investigación está el científico francés Mairan[9,10], con su trabajo monográfico que describe el movimiento diario de las hojas de una planta, en donde las hojas se elevan y bajan continuamente sea en un cuarto oscuro o expuestas a la luz solar, lo que sugiere que estos movimientos no era una simple respuesta al sol y que más bien estaban controlados por una especie de reloj interno, Sin embargo, recién hace 50 años se estudia sistemáticamente los ritmos biológicos, comenzando con la mosca de fruta[11,12].

Todas las formas de vida, incluyendo bacterias, protozoarios, hongos, plantas, insectos, peces, ratones y seres humanos, exhiben ritmos circadianos. Debido a la amplitud de este campo de estudio e investigación se enmarcará la revisión en cuatro puntos.

1. Visión altamente selectiva de la crononeurobiología
2. Propiedades características de los ritmos circadianos
3. Definir los componentes neurales estructurales y mecanismos genéticos-moleculares de los ritmos biológicos
4. Aspectos salud-enfermedad de los ritmos biológicos

* INSTITUTO ESPECIALIZADO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS (IECN). LIMA, PERÚ.

RITMOS CIRCADIANOS

Son ciclos de actividad-inactividad generados en aproximadamente un período de 24 horas. Su nombre proviene del latín: *circa* (aproximadamente) y *dies* (día). Como ejemplos están la temperatura corporal, presión sanguínea, tasa metabólica, producción hormonal (sexocorticoides), composición urinaria, actividad-comportamiento, ciclos vigilia-sueño, etc.[1-4]

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS RITMOS CIRCADIANOS

Los ritmos circadianos son generados por estructuras endógenas, catalogadas como relojes internos o marcapasos, sincronizadas temporalmente. Debido a esta característica principal, los ritmos circadianos persisten en su actividad a pesar de la ausencia de señales ambientales que indiquen tiempo o duración del día -a esto se le denomina *free running rhythms*-, manteniendo su autonomía.[6,7]

El reloj interno que regula los ritmos circadianos está sincronizado; es decir, oscila frente a determinadas señales ambientales denominadas *zeitgebers*. Por lo tanto, no cualquier señal modifica el reloj interno. Algunos ejemplos que modifican estos relojes son el ciclo luz-oscuridad, ciclos de actividad-inactividad, temperatura ambiental, periodos de alimentación, eventos sociales, etc.[3,4]

Los *zeitgebers*, según el tiempo de exposición o del momento de la fase en que son expuestos, cambian de fase -los aceleran o los retardan- a los ritmos circadianos.[8,9]

SISTEMA NEUROLÓGICO DE CONTROL DE RITMOS CIRCADIANOS

Cuando los nervios ópticos fueron removidos, los ritmos circadianos continuaron su actividad de manera autónoma, y cuando el tracto óptico fue lesionado caudalmente a la decusación, los animales continuaron modificándose con los ciclos de luz-oscuridad. Estos resultados condujeron a la conclusión que un área del hipotálamo alrededor del quiasma óptico es importante para ser reiniciado por los ciclos de luz-oscuridad.

Usando técnicas sensibles autorradiográficas se determinó proyecciones retinohipotalámicas que determinaban un pool neuronal en el hipotálamo anterior denominado núcleo supraquiasmático. Es a este nivel que, cuando los animales fueron lesionados bilateralmente, los ritmos circadianos fueron alterados o eliminados conduciendo a un sin número de descubrimientos que demostraron que el marcapaso circadiano o reloj biológico de los mamíferos está localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ).

El NSQ consiste en dos estructuras que contienen aproximadamente 8000 neuronas que están localizadas inmediatamente arriba del quiasma óptico y a ambos lados del tercer ventrículo. Figura 1.

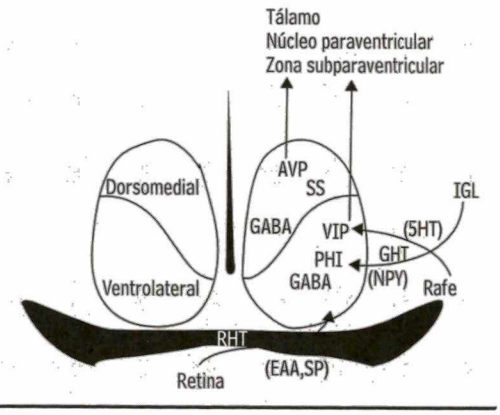


Figura 1. *Aferencias, eferencias y distribución de neuropéptidos y neurotransmisores dentro de las divisiones dorsomedial y ventromedial del núcleo supraquiasmático*

Proyecciones aferentes del NSQ

1. Tracto retinohipotalámico. A través de él, la información fótica de los ciclos luz-oscuridad reinicia el marcapaso circadiano; utiliza como neurotransmisor al glutamato y como neuropéptido modulador a la sustancia P.
2. Tracto geniculohipotalámico. Parte del núcleo geniculado lateral; utiliza como neurotransmisor el neuropéptido Y.
3. Tracto a partir del núcleo del rafe. Nace del núcleo del rafe mesencefálico; con impulso serotoninérgico masivo.

Proyecciones eferentes del NSQ

1. Dorsalmente, a la zona subparaventricular y núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo y tálamo.
2. Dorsocaudalmente, al núcleo hipotalámico dorsomedial.

DESARROLLO DE LOS RITMOS CIRCADIANOS

El sistema circadiano no está presente en el momento del nacimiento sino que se desarrolla durante el período postnatal. En el momento del nacimiento, la mayoría de animales presenta ritmos ultradianos en la mayor parte de sus variables. La maduración de los ritmos comporta un cambio de ritmicidad ultradiana a circadiana. Posteriormente, el ritmo circadiano aumenta su amplitud hasta llegar a la que es propia de la edad madura. Aunque la maduración también puede comportar modificaciones en la tau, la forma, el patrón del ritmo circadiano, así como en la sincronización con ciclos externos.

En el hombre, los recién nacidos presentan un ritmo de sueño-vigilia con patrón irregular las primeras 4 semanas de vida; entre las semanas 5 y 9 aparece un patrón similar al ritmo circadiano en curso libre; y a partir de la semana 16 ya presentan un ritmo similar al del adulto. En la maduración de los ritmos existe una serie de influencias de la madre, que ya empiezan en la etapa fetal, y del ambiente, como la luz y el acceso a la comida. Las características de los ritmos circadianos se mantienen a lo largo de la vida adulta. No obstante, en la vejez, se producen una serie de cambios como el acortamiento de la tau, la disminución de la amplitud del ritmo circadiano, la aparición de un ritmo ultradiano y una desincronización interna.[3,7]

ANÁLISIS DE LOS RITMOS CIRCADIANOS

La caracterización y cuantificación de los ritmos biológicos son aspectos fundamentales en la cronobiología. De todos los métodos gráficos que se utilizan en cronobiología, el más utilizado es la doble gráfica, o su equivalente anglosajón *double-plot*, en el que se colocan, una al lado de la otra, las copias de registros de actividad de 24 horas, de tal forma que las filas representan los diferentes días y el ancho de las columnas corresponde a las 24 horas. Con este tipo de gráfico se puede apreciar muy bien de forma visual diferentes características rítmicas de la variable a estudio, como el período, el patrón y la estabilidad[5-8].

El método de cosinor consiste en ajustar los datos experimentales a una función sinusoidal (coseno) y, posteriormente, realizar una representación gráfica. Esto es debido a que cuando se analiza un ritmo circadiano del que no se conoce su naturaleza, el modelo matemático más adecuado es el correspondiente a una función sinusoidal. En el análisis matemático de los ritmos se utiliza una serie de parámetros que es necesaria conocer.

El mesor, o media ajustada al ritmo, representa el valor intermedio entre el valor más alto y el más bajo del ritmo ajustado a una función matemática, generalmente sinusoidal. Se utiliza debido a que la media aritmética simple no representa la media del ritmo porque puede estar sesgada por la diferente densidad de muestreo. En el modelo sinusoidal, el mesor será igual a la media aritmética de los datos sólo si estos se han recogido a intervalos regulares a lo largo de todo el ciclo del ritmo[6,8] (Figura 2).

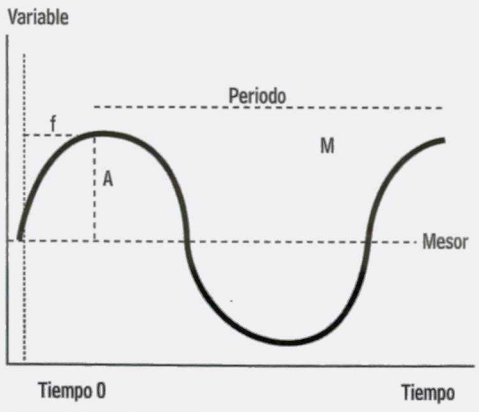


Figura 2. *Definición de los parámetros de una función rítmica sinusoidal ajustada a los datos. A =amplitud, f =acrofase.*

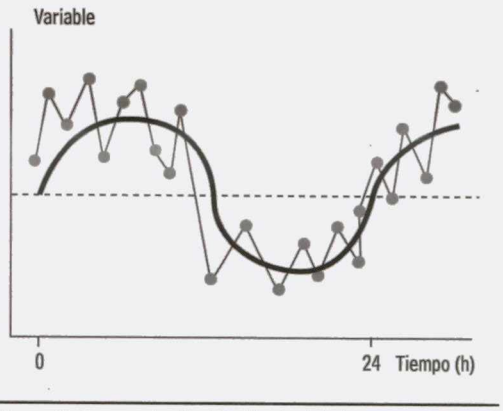


Figura 3. *Representación idealizada del ajuste por el método de cosinor. Los puntos representan los datos experimentales y la curva representa el modelo ajustado. Se representa un ritmo ultradiano (picos episódicos) superimpuesto a un ritmo circadiano.*

El análisis de Fourier se basa en el principio de que toda función periódica se puede descomponer en la suma de infinitas funciones sinusoidales de frecuencias armónicas a la frecuencia fundamental. Una función sinusoidal de frecuencia armónica tiene como frecuencia la frecuencia fundamental multiplicada por un entero. Se considera, pues, que el primer armónico (o la primera función sinusoidal armónica) tendrá la frecuencia fundamental; el segundo armónico, la frecuencia fundamental multiplicada por dos; el tercero, multiplicada por tres, etc.[9-11] (Figura 3).

DETERMINANTES GENÉTICOS QUE CONTROLAN LOS RITMOS CIRCADIANOS

Los estudios fisiológicos han sido fundamentales para conocer la manifestación fenotípica de la mayoría de ritmos circadianos. No obstante, en los últimos años los recientes avances de la genética molecular han sido los que han permitido conocer algunos determinantes genéticos de los ritmos endógenos. Un sistema que oscila sería aquél que de una forma regular tiene tendencia a

apartarse del equilibrio para volver a él periódicamente. Para ello se requiere un proceso que genere productos (proteínas) encaminados a regularlo (elemento negativo) y, a su vez, a producir un cierto retraso en la ejecución de la retroalimentación. Por otro lado, requerirá de elementos positivos encaminados a que el oscilador no decaiga. Todos los osciladores circadianos conocidos utilizan circuitos que se cierran dentro de la propia célula, es decir, que no requieren de interacciones célula-célula. Mediante estudios de mutagénesis de fenotipos circadianos alterados se ha llegado al descubrimiento de los genes *period* (per) y *timeless* (tim) de la Drosophila, el gen *frequency* (frq) de la Neurospora y el gen Clock del ratón. Los osciladores utilizan sistemas con elementos positivos y negativos en los que la transcripción de genes reloj da lugar a proteínas (elementos negativos) que actúan para bloquear la acción de elementos positivos cuya función es activar los genes reloj. Así, por ejemplo en el caso de la Drosophila, se han creado modelos moleculares de ritmicidad en mutantes con acortamiento (perS), alargamiento (perL) o anulación (per01) de ritmos de conducta. La expresión de los genes per y tim oscila, tanto a nivel de ARNm como de proteína.[9,10]

Los componentes moleculares del NSQ tienen su pico de expresión durante el día. Así, la luz induce de forma aguda la transcripción de per. Por otro lado, la luz degrada tim, lo que proporciona un mecanismo de encarrilamiento lumínico de los ciclos moleculares per y tim. Los productos de estos genes (las proteínas per y tim) regulan su transcripción. De esto se deduce el siguiente modelo: los genes per y tim se transcriben durante el día subjetivo (pico a la hora circadiana) y los productos per y tim se acumulan hasta llegar a un nivel de acumulación de tim que hace que se estabilice per. Los dímeros per-tim entran en el núcleo celular a la hora circadiana 21 e inhiben la transcripción de sus propios genes. Cuando las proteínas se degradan, finaliza esta acción inhibitoria de manera que vuelve a iniciarse la transcripción con lo que se inicia un nuevo ciclo. Esto indica que en este sistema, el reloj se regula por un *feedback* negativo que usa factores de transcripción que actúan como elementos positivos y que al interactuar tienen acción inhibitoria[12].

En el caso del ratón, el gen Clock codifica un putativo factor de transcripción, lo que apoya la posibilidad de que Clock actúe como elemento positivo dentro de un complejo de *feedback* negativo de transcripción-traducción, y que podría ser inhibido por el equivalente (mamífero) de per. El papel de estos genes en la regulación de los ritmos circadianos en mamíferos viene apoyada por la demostración de que los equivalentes mamíferos de per se expresan en el NSQ. La complejidad de este sistema se refleja en que hasta la fecha se han identificado al menos 3 isoformas de per en el ratón. Un pulso de luz suministrado durante la noche subjetiva produce un aumento rápido y transitorio de expresión de per1 y una inducción retardada de per2, mientras que per3 no se modifica. Se ha demostrado que Clock interacciona con BMAL1 y así es capaz de inducir de forma directa la transcripción de per1. Esto constituye la primera demostración de la existencia de elementos positivos en el control de reloj endógeno en los mamíferos. Así se cierra el asa de control del ritmo circadiano: los elementos positivos Clock y dBMAL activan la transcripción de los elementos negativos per y tim; los productos per y tim penetran en el núcleo y acaban inhibiendo la propia transcripción a través de la inactivación de la capacidad de Clock y dBMAL como inductores de su transcripción. Las proteínas per y tim acaban siendo fosforiladas y se inactivan, con lo que el dímero Clock-BMAL1 puede iniciar el ciclo de nuevo. Los estudios de expresión de per en mamíferos demuestran que está avanzada entre 3 y 9 horas en el NSQ con respecto al resto del cuerpo, lo que apoya el papel regulador de este núcleo. Así, se desprende que el NSQ conduce ritmos en células pasivas -no rítmicas- o coordina osciladores autónomos en células periféricas[14]. La regulación del asa circadiana tiene lugar tanto por mecanismos postranscripcionales como postraduccionales, por procesos de fosforilación y desestabilización de per. Además, parecen ser importantes en la regulación de los ritmos circadianos otros genes, como el gen frq de la Neurospora, que se utiliza en función de la temperatura ambiente. Es interesante que la fase del ritmo en el NSQ se encuentra avanzada en 4 horas con respecto a la de los tejidos periféricos.[9,11,13]

A pesar que el reloj circadiano reside en el sistema nervioso central en los animales superiores, en los últimos años se han detectado relojes biológicos en tejidos periféricos[13]. Así, los túbulos de Malpighio de la Drosophila decapitada presentaban ritmos circadianos idénticos a los de per. Incluso, cualquier tejido cultivado podía ser encarrilado por la luz, indicando que las células no neurales de Drosophila son fotorreceptoras. En el caso

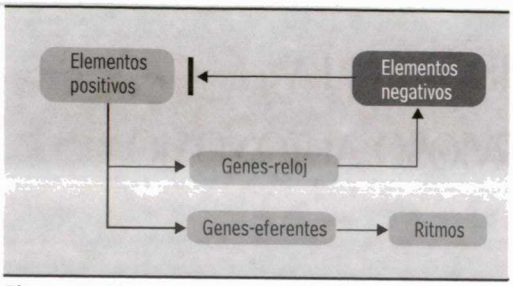


Figura 4. *Elementos comunes del funcionamiento de osciladores circadianos. Los genes Clock y bmal1 en mamíferos son ejemplos de elementos positivos en circuitos circadianos. Los genes period y timeless en la drosophila y los genes per1, per2 y per3 en los mamíferos son ejemplos de elementos negativos en circuitos circadianos.*

de los mamíferos, la expresión rítmica de per se puede observar en diferentes tejidos no neurales. Así, los fibroblastos y las células de hepatoma en cultivo muestran expresión rítmica de per2 que pueden ser encarrilados mediante la aplicación de suero. Las fases relativas de la expresión de per1 y per2 en cultivo son superponibles a las que tienen lugar en hígado *in vivo*. Estos datos apoyan la noción de que existen marcapasos en múltiples tejidos que son controlados y sincronizados de una forma jerárquica por el marcapasos del NSQ.

Así, en los últimos años se están dilucidando las bases moleculares de los ritmos circadianos. Los relojes biológicos se presentan a la vez como mecanismos ubicuos reguladores del metabolismo en muchos tipos celulares y como reguladores moleculares con efectos claros sobre el comportamiento general de los organismos.[9,13] (Figura 4)

PARÁMETROS COMPORTAMENTALES-FISIOLÓGICOS QUE EXHIBEN RITMICIDAD CIRCADIANA

- Sistema hormonal: prolactina, hormona de crecimiento, insulina, cortisol, melatonina y hormona tiroestimulante.
- Sistema cardiovascular: presión sanguínea, frecuencia cardiaca, volumen sanguíneo, flujo sanguíneo, actividad muscular cardiaca.
- Sistema respiratorio: reactividad muscular lisa bronquial, con síntoma de asma incrementada en la noche y en las primeras de la mañana.
- Sistema renal: función renal, formación de orina, volumen y electrólitos urinarios.
- Sistema inmunitario y función de células sanguíneas.
- Temperatura corporal.

CONCLUSIONES

- El marcapaso circadiano de los seres humanos es el núcleo supraquiasmático.
- El marcapaso es reiniciado por determinadas señales ambientales denominadas *zeithgers*.
- Los ritmos circadianos son estructurados temporalmente por el sistema de marcapaso endógeno que tiene como componente principal al NSQ.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Newman GC, Hospod FE, Patlak CS, Moore RY. Analysis of in vitro glucose utilization in circadian pacemaker model. J Neurosci 1992;12:2015.
2. Brzezinski A. Melatonin in Humans, article review. N Engl J Med 1997;336:186-195.
3. King DP, Takahashi JS. Molecular genetics of circadian rhythms in mammals. Ann Rev Neurosc 2000; 23:713-742.
4. Lowrey PL, Takahashi JS. Genetics of the mammalian circadian system: Photic entrainment, circadian pacemaker mechanisms, and post-translational control. Ann Rev Genet 2000;34:533-562.
5. Naylor E, Bergmann BM, Krauski K, et al. The circadian clock mutation alters sleep homeostasis in the mouse. J Neurosc 2000; 20(21):8138-43.
6. Dement WC. History of sleep physiology and medicine. In: Kryer MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 3d ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000
7. Yamazaki S, Numano R, et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in trans-genic rats. Science 2000; 288:682-85.
8. Lu YH, Zhang TC, Chou SE, Gaus JK, et al. Contrasting effects of ibotenate lesions of the paraventricular nucleus and subparaventricular zone on sleep-wake cycle and temperature regulation. J Neurosc 2001; 21(13):4864-74.
9. Dijk DJ, Duffy JF, Riel E, Shanahan TL, Czeisler CA. Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during forced desynchrony of rest, melatonin and temperature. J Physiol 1999; 516.2, pp. 611-627.
10. Dijk DJ, Lockley SW. Functional genomics of sleep and circadian rhythm. J Appl Physiol 2002; 92: 852-862.
11. Aguilar-Roblero RR, Drucker-Colin, et al. Behavioral and morphological studies of fetal neural transplants into SCN-lesioned rats. Chronobiol Internat 1992; 9(4): 278-96.
12. Weaver DR, Reppert SM. The Mel1a melatonin receptor gene is expressed in human suprachiasmatic nuclei. Neuroreport 1996; 8(1): 109-12.
13. Moore RY. Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications. Annu Rev Med 1997;48:253-66.
14. van Esseveldt KE, Lehman MN, Boer GJ. The suprachiasmatic nucleus and the circadian time-keeping system revisited. Brain Res Brain Res Rev 2000;33(1):34-77.

El Rol de los neuropéptidos en la fisiología del sistema nervioso autónomo

Dr. Genaro Ipanaque Chiroque*

INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

El estudio del sistema nervioso autónomo (SNA) es una disciplina reciente que ha experimentado su mayor desarrollo en las últimas décadas, si bien las primeras descripciones ya se encuentran en la fisiología humana clásica.

Galeno, en la Grecia del siglo II, describió los nervios como estructuras conductoras de los "hálitos" o "espíritus", que se distribuían por "simpatía" desde el cerebro por todo el cuerpo y aportaban "sensibilidad" y movimiento a las vísceras. Ehrenber en 1833, identificó los cuerpos neuronales de los ganglios simpáticos y, años más tarde, Meissner y Auerbach describieron los plexos entéricos submucosos que llevan sus nombres. En 1851, Claude Bernard describió la regulación del tono vascular por el sistema nervioso simpático, mediante la sección del 'nervio simpático' en experimentos con conejos; dos años más tarde, al ensayar todavía con animales, observó lo que Horner observaría con humanos, dando lugar al síndrome que lleva el nombre de ambos, caracterizado por hiposudación, miosis, ptosis palpebral y enoftalmos.

A la denominación de sistema nervioso simpático de Winslow (1732) sucedieron las de sistema nervioso vegetativo (Reil, 1857), por analogía con el reino vegetal, que carece de movimientos voluntarios, y la denominación de sistema nervioso involuntario (Gaskell, 1866).

El término SNA lo acuñó Langley para describir la parte del sistema nervioso que, involuntariamente y mediante axones cuyos somas neuronales se encuentran fuera del sistema nervioso central (SNC), regulan las funciones viscerales. Según su teoría, la mayoría de los órganos internos tienen doble inervación, una excitatoria (simpática) y otra inhibitoria (parasimpática), que se antagonizan recíprocamente.

Durante el primer tercio del siglo XX, autores como Elliot, Loewi, Cannon, Dale, von Euler y otros demostraron el origen humoral de la transmisión nerviosa autonómica a los órganos periféricos. Loewi propuso que un mensajero químico producía los efectos fisiológicos de forma similar a como lo hacía la estimulación vagal: se trataba de la acetilcolina. Un paso más fue el descubrimiento de los receptores nicotínicos y muscarínicos y la neurotransmisión parasimpática por Dale. Ahlquist, en 1948, hizo lo propio con los receptores a y b. En la actualidad, ya se han llegado a identificar nueve subtipos de receptores a y b.

ANTECEDENTES

En las últimas décadas, diversos avances tecnológicos han contribuido a mejorar el conocimiento de la estructura y función del SNA y, desde los años 60, se utilizan para su estudio métodos no invasivos que permiten la categorización de patologías de difícil diagnóstico. Además, se ha avanzado en la fisiología del SNA aceptándose que no solo es un sistema eferente como se afirmaba hasta hace poco y que existen otros neurotransmisores adicionales a los ya conocidos clásicamente. Durante el curso de la evolución, el sistema nervioso ha aumentado la diversidad de su capacidad de respuesta. Parte de esta diversidad es el resultado de un aumento no sólo de los tipos de células sino también del número de sus interconexiones, muchas de las cuales dependen de la disponibilidad de neurotransmisores.

* Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN). Lima, Perú

Estudios electrofisiológicos realizados en las décadas pasadas mostraron la existencia de nuevos compuestos, además de los neurotransmisores clásicos, que afectaban a la actividad eléctrica del cerebro, entre los que se incluyeron los neuropéptidos (NP).

DESARROLLO

ESTRUCTURA FUNCIONAL DEL SNA

El SNA es un componente importante del sistema nervioso constituido por un complejo conjunto de neuronas y vías nerviosas que controlan la función de los diferentes sistemas viscerales del organismo. Su función global consiste en mantener la situación de homeostasis del organismo y efectuar las respuestas de adaptación ante cambios del medio ambiente externo e interno. El SNA, a través de los tres componentes eferentes que lo integran -simpático, parasimpático y entérico-, inerva el músculo cardíaco, el músculo liso de todos los órganos y las glándulas exocrinas y endocrinas. Así, regula la respiración, la circulación, la digestión, el metabolismo, la secreción glandular, la temperatura corporal, la reproducción y, además, coordina todas estas funciones vitales para mantener la homeostasis. Este sistema, como su propio nombre indica (autónomo o vegetativo) no se encuentra sujeto al control voluntario o consciente. Las disfunciones del SNA comportan manifestaciones clínicas múltiples y variables, que, a menudo, son infravaloradas en la práctica clínica. Sin embargo, los síntomas o alteraciones autonómicos deben tenerse siempre en cuenta por su implicación diagnóstica, por la repercusión sobre la calidad de vida del paciente y por la influencia pronostica sobre la expectativa de vida.

Superando el concepto clásico de un sistema puramente eferente, en la actualidad se acepta que el SNA está integrado por vías aferentes viscerales, centros de integración, especialmente en el hipotálamo y el córtex cerebral, y vías eferentes viscerales simpáticas y parasimpáticas, de forma que el SNA se extiende tanto en el sistema nervioso central como en el periférico (Figura 1).

Las vías efectoras de los sistemas simpático y parasimpático constan, típicamente, de una cadena de dos neuronas. Una neurona preganglionar, cuyo soma se localiza en el sistema nervioso central (SNC) y envía su axón para hacer sinapsis con una neurona

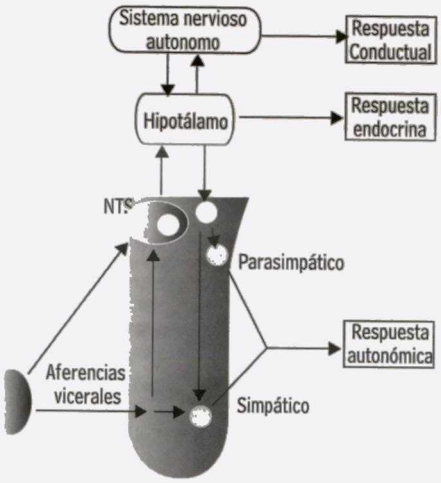


Figura 1. *Representación esquemática de la disposición de las vías aferentes y eferentes del sistema nervioso autónomo y las respuestas que originan. NTS: núcleo del tracto solitario.*

posganglionar, cuyo soma está en un ganglio autonómico y que a su vez inerva los órganos diana (Figura 2). Los ganglios simpáticos se sitúan cerca de la médula espinal, para o prevertebrales, con lo que las fibras posganglionares tienen un trayecto relativamente largo. Por el contrario, los ganglios parasimpáticos yacen cerca o dentro de las estructuras viscerales, lo que resulta en fibras posganglionares cortas. Las fibras preganglionares son mielínicas delgadas de tipo B o amielínicas C, mientras que las posganglionares son mayoritariamente amielínicas.

LOS NEUROPÉPTIDOS

Se definen como moléculas compuestas de cadenas cortas de aminoácidos que se encuentran en el tejido cerebral y constituyen el mayor grupo de sustancias para la comunicación célula-célula bien como mensajeros hormonales, bien como neurotransmisores y neuromoduladores. Tienen un tamaño variable (3-40 aminoácidos) y pueden afectar a tejidos y órganos neuronales y no neuronales. Se han localizado tanto en los cuerpos celulares como en las proyecciones de neuronas, y se ha comprobado que su localización es discreta y característica de cada uno de ellos, tanto SNC como en la periferia.

Los neuropéptidos como neurotransmisores, neuromoduladores y neurohormonas

Para que una sustancia sea considerada un neurotransmisor en sentido estricto, debe cumplir cuatro requisitos:

- Ser sintetizado en la neurona.
- Estar presente en las terminales nerviosas y liberarse en cantidades necesarias para ejercer su acción sobre la neurona postsináptica o el órgano efector.
- Su administración exógena, en concentraciones apropiadas, debe provocar el mismo efecto que cuando la sustancia se libera de forma endógena.
- Existir un mecanismo específico para eliminar la sustancia del espacio sináptico.

Son muchos los péptidos que cumplen estos cuatro requisitos y, por lo tanto, deben considerarse neurotransmisores. Sin embargo, para algunos autores no lo son, ya que también poseen características especiales que los diferencian de los neurotransmisores clásicos. Como punto desfavorable para considerar a los NP como neurotransmisores se ha citado el hecho de que su disponibilidad dependa de la síntesis y procesamiento de su precursor[6]. Sin embargo, los péptidos son más potentes que los neurotransmisores clásicos por varias razones. Así, las concentraciones necesarias para activar a sus receptores son menores que las requeridas para los neurotransmisores clásicos, de forma que cantidades muy pequeñas de NP pueden ser eficaces. Por otro lado, los neuropéptidos podrían considerarse, además de neurotransmisores, neuromoduladores. Existen numerosas evidencias que ponen de manifiesto el carácter neuromodulador de los NP, que además se ve favorecido por algunas de sus características, como su lenta degradación y su amplia difusión, lo que permite controlar grupos neuronales localizados incluso en puntos lejanos a los de su liberación. Finalmente, los NP también pueden actuar como neurohormonas. En general, un neuropéptido concreto puede actuar como neurotransmisor en una sinapsis y poseer acciones moduladoras u hormonales (acciones paracrinas) en otros lugares próximos o distantes, que posean receptores para esta sustancia. Muchos NP que se presentan en el cerebro existen también en el sistema gastrointestinal, donde actúan como hormonas o neurotransmisores periféricos; de hecho, algunos NP se descubrieron inicialmente en tejidos viscerales y sólo más tarde se identificaron en las neuronas. La hormona gastrointestinal glucagón es un buen ejemplo.

Biosíntesis de los neuropéptidos

Los trabajos pioneros de la insulina y lipotropina publicados en 1967 formularon la hipótesis de que los péptidos biológicamente activos derivaban de un largo precursor que se escindía enzimáticamente. Se demostró que los NP se sintetizan originariamente en forma de largos precursores polipeptídicos. La determinación de las secuencias de aminoácidos de los precursores culminó con el descubrimiento de las denominadas poliproteínas, llamadas así porque servían de precursor de más de un péptido biológicamente activo. Estos precursores, también denominados prohormonas, son fraccionados después por enzimas específicas en fragmentos más pequeños, algunos de los cuales constituyen los NP que se liberarán posteriormente.

Sinapsis peptidérgicas liberación, receptores y degradación

Las sinapsis peptidérgicas generalmente responden al mismo esquema que las sinapsis del resto de neurotransmisores. En primer lugar se tiene que producir una despolarización de la terminal presináptica seguida de una abertura de canales de Ca^{2+} voltaje dependientes que permite la entrada de este ion al interior de la neurona. Estos iones Ca^{2+} promueven la movilización de las vesículas que contienen al NP para finalmente fusionarse con la membrana plasmática. A continuación se debe producir la liberación del NP. La demostración de esta liberación era crucial para demostrar el papel neurotransmisor de los neuropéptidos.

La cantidad de NP liberado es mucho menor que la de un neurotransmisor clásico: 0,5% a 1% de la concentración existente en el tejido comparado con el 5% a 10%, respectivamente.

Los péptidos y los transmisores clásicos de pequeño tamaño molecular pueden coexistir y liberarse conjuntamente. En las neuronas adultas la combinación habitual es de un transmisor de pequeño tamaño molecular y uno o más péptidos derivados de una clase de poliproteína. Un ejemplo es la coliberación y cotransmisión de glutamato y dinorfina en el hipocampo, donde el glutamato actúa como neurotransmisor excitatorio y el péptido opioide inhibitorio sobre las células postsinápticas cercanas que poseen receptores para ambos mensajeros químicos. En ocasiones, la liberación conjunta de un neurotransmisor clásico y un neuropéptido supone una acción neuromoduladora de éste sobre el neurotransmisor.

Los mecanismos de eliminación de los transmisores de la hendidura sináptica son críticos para la transmisión sináptica. La persistencia del transmisor en el espacio sináptico tras su liberación puede impedir nuevas comunicaciones e incluso puede provocar que la sinapsis acabe siendo refractaria, principalmente debido a la desensibilización del receptor por la exposición continuada al transmisor. Se han descrito tres mecanismos por los cuales el tejido nervioso es capaz de eliminar a los neurotransmisores: la difusión, la degradación enzimática y la recaptación, tanto por el terminal presináptico como por las células gliales. Los NP, en general, se eliminan más lentamente que los transmisores de pequeño tamaño molecular. Los mecanismos de eliminación peptídica se reducen únicamente a la difusión y la proteólisis por peptidasas extracelulares. Esta inactivación lenta de los péptidos contribuye a prolongar la duración de sus efectos y provoca que su metabolismo sea más parecido al de las hormonas que al de los neurotransmisores clásicos.

Tipos de neuropéptidos

Se han realizado diversas clasificaciones de los NP que atienden a diferentes criterios, como la localización tisular, la estructura y la secuencia de aminoácidos, lo que ha permitido dividir a los NP en familias en ocasiones con funciones similares o incluso solapadas. En la Tabla I se muestran los principales neuropéptidos de mamíferos y se incluyen algunos de los recientemente descubiertos.

LOS NEUROPÉPTIDOS EN EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Los neurotransmisores clásicos del SNA periférico son la acetilcolina y la noradrenalina (Figura 2).

Las neuronas preganglionares, tanto simpáticas como parasimpáticas, utilizan acetilcolina como transmisor. Las posganglionares difieren, las parasimpáticas emplean también acetilcolina, mientras que las simpáticas liberan noradrenalina, excepto en las glándulas sudoríparas y algunos vasos sanguíneos musculares donde producen acetilcolina.

Este panorama clásico de la transmisión autonómica es, sin embargo, una simplificación, ya que actualmente se sabe que muchas de estas neuronas usan, además, otros tipos de moléculas como neurotransmisores o como neuromoduladores. Inicialmente éstas se

Tabla 1. *Principales neuropéptidos de mamíferos*

- Hipotalámicos
  - Hormona liberadora de la tirotropina (TRH)
  - Somatostatina (SST)
  - Hormona liberadora de la corticotropina (CRH)
  - Hormona liberadora de las gonadotropinas (GnRH)
  - Hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH)
  - Crexinas A y B (hipocretinas 1 y 2)
- Hipofisiarios
  - Vasopresina*
  - Oxitocina*
  - Hormona adrenocorticotropa (ACTH)
  - Hormona estimuladora de melanocitos
  - Hormona luteinizante (LH)
  - Hormona estimulante del tiroides
  - Secretoneurina
- Péptidos gastrointestinales y pancreáticos
  - Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)
  - Colecistoquinina (CCK)
  - Insulina
  - Glucagón
  - Motilina
  - Arnilina
  - Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)
  - Galanina
  - Secretina
  - Neuropéptido Y
  - Polipéptido pancreático
  - Péptido tirosina-tirosina
- Péptidos opioides
  - Metencefalina (Met-Enk)
  - Leu-encefalina (Leu-Enk)
  - Dinorfina
  - β-endorfina
- Taininas
  - Sustancia P
  - Neuroquinina A
  - Neuroquinina B
  - Neuropéptido K
- Otros
  - Angiotensina II
  - Bombesina
  - Bradiquinina
  - Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)
  - Neuropéptido FF
  - Péptido natriurético cerebral
- Nuevos
  - Péptido regulador de la cocaína y anfetaminas
  - Endomorfina 1 y 2
  - Nociceptina/orfanina
  - Nocistatina
  - Péptido liberador de prolactina
  - Urocortina
  - Cortistatina
  - Apelina

* Neuropéptido producido en el hipotálamo pero almacenado en la neurohipófisis.

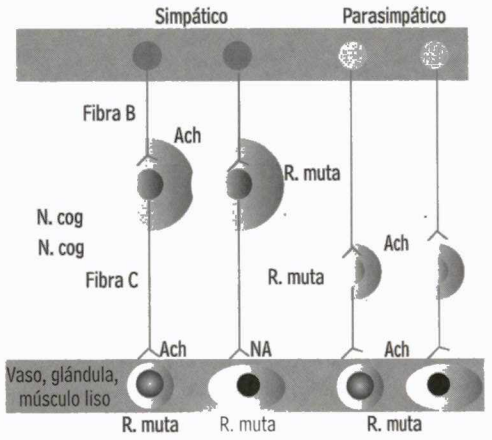


Figura 2. *Representación esquemática de las fibras eferentes autonómicas y de los neurotransmisores clásicos que utilizan. ACh: acetilcolina; NA: noradrenalina.*

englobaron bajo la denominación de transmisión no adrenérgica-no colinérgica (NANC), que incluye principalmente transmisores purinérgicos y neuropéptidos. Los nucleótidos purinérgicos, como ATP, ADP y AMP, son importantes transmisores en fibras nerviosas que inervan el músculo liso intestinal, de la vejiga urinaria y el conducto deferente, donde ejercen acciones directamente como neurotransmisores o modulando los efectos de noradrenalina o acetilcolina. Diversos neuropéptidos se han identificado, distribuidos ampliamente, en ganglios autonómicos, sistema entérico y fibras periféricas. Entre los más conocidos cabe citar: encefalina/endorfina, polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), neuropéptido Y (NPY), somatostatina, bombesina, galanina, neurotensina, angiotensina y colecistoquinina/gastrina (CCK/G). Se ha demostrado la coexistencia de neuropéptidos con transmisores clásicos en distintas neuronas autonómicas; por ejemplo, las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas que contienen acetilcolina y VIP, o neuronas adrenérgicas que contienen noradrenalina y NPY. El neurotransmisor clásico y el neuropéptido pueden coliberarse o liberarse separadamente bajo condiciones de excitación diferentes. Se postula que los neuropéptidos pueden actuar como transmisores por sí mismos o bien como neuromoduladores, alterando la acción de transmisores clásicos. Así, la estimulación de fibras colinérgicas de las glándulas salivares o sudoríparas causa liberación de acetilcolina, que tiene un efecto secretor, y de VIP, que produce vasodilatación. Diversas evidencias experimentales han demostrado que el control autonómico simpático y parasimpático está organizado en diferentes unidades funcionales o grupos de neuronas que inervan órganos diana específicos. Así, en los ganglios simpáticos se distinguen subtipos de neuronas vasomotoras, sudomotoras, pilomotoras y visceromotoras. Las neuronas ganglionares de cada subtipo presentan un código químico peculiar según los neurotransmisores que sintetizan y utilizan, existiendo neuropéptidos casi en todos los tipos de fibras nerviosas (Tabla 2).

Tabla 2. *Código neuroquímico de distintos tipos de fibras nerviosas autonómicas.*

Fibras nerviosas	Neurotransmisores
• Vasoconstrictoras	NA, NPY
• Vasodilatadoras	ACh, VIP
• Sudomotoras	ACh, VIRCGRP
• Piloerectoras	NA, dinorfina
• Sialomotoras	CGRP, NPY
• Ganglios intestinales	NA, somatostatina

NA: noradrenalina; NPY: neuropéptido Y; ACh: acetilcolina; VIP: polipéptido intestinal vasoactivo; CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina

PRINCIPALES FUNCIONES DE LOS NEUROPÉPTIDOS

El elevado número de NP existentes hace suponer que las funciones en las que intervienen son muy diversas. Por ello, a continuación se citan brevemente sólo algunas de las funciones ejercidas por algunos NP.

Ingesta de alimentos

La regulación del peso corporal se mantiene a través de una serie de complejas interacciones que ocurren entre el encéfalo (particularmente el hipotálamo) y la periferia. En condiciones normales, existe un equilibrio dinámico entre NP anabólicos (péptidos orexigénicos) que favorecen la ingesta de alimento, el descenso del gasto energético y facilitan, por tanto, el almacenamiento de grasa, y los catabólicos (péptidos norexigénicos), que disminuyen la ingesta de alimentos y aumentan el gasto energético para facilitar así la pérdida de la grasa almacenada. El neuropéptido Y ha sido extensamente estudiado en relación con el consumo de energía. El factor liberador de corticotropina también intervie-

ne, al actuar como enlace entre la ingesta de alimento y los factores medioambientales. Los nuevos NP hipocretina/orexinas recientemente localizados en las células del hipotálamo lateral también están relacionados con el control de la ingesta de alimentos, así como los opioides, el péptido relacionado con la bombesina, la CCK o la galanina. Incluso se ha considerado la implicación de los NP en el tránsito intestinal y en la secreción de jugos gástricos

REGULACIÓN DE LA REPRODUCCIÓN Y DEL COMPORTAMIENTO SEXUAL

La hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH) es el NP clave que controla la función reproductora en todas las especies de vertebrados. Concretamente los esteroides ováricos secretados por la maduración de folículos ováricos inducen un patrón pulsátil de liberación de GnRH en la eminencia media que estimula el pico de LH preovulatorio. La oxitocina es otro neuropéptido ampliamente estudiado debido a su implicación en el control de la eyección de leche después del parto. También se ha comprobado que su síntesis es estimulada debido a la dilatación del cérvix durante el parto, e incluso es utilizada clínicamente para la inducción del parto.

Por otro lado, muchos otros NP se han implicado en el control central de la conducta sexual. Entre ellos se han destacado el factor liberador de corticotropina, el neuropéptido Y y la CCK, que inhiben el comportamiento sexual, mientras que la sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo facilitarían dicha función. El papel de los opioides en la función sexual también ha sido puesto de manifiesto.

TERMORREGULACIÓN

Algunos de los NP implicados en el control de la temperatura son el neuropéptido Y, la orexina A, la vasopresina, la bombesina, la neurotensina, la somatostatina, la naloxona, la CCK y los péptidos opioides.

OTRAS FUNCIONES

Los NP participan en otras muchas funciones no menos importantes, como el control cardiovascular, la respuesta al estrés, el aprendizaje y la memoria, la conducta, el control del sueño o la regulación de la glucosa, regulación del sistema inmune, nocicepción y analgesia, regulación agua/sodio, entre otras.

Esta lista de funciones, ya extensa, posiblemente aumentará en los próximos años debido al creciente número de NP que se descubren y se estudian en la actualidad.

IMPLICANCIAS CLÍNICAS

Además de la comprensión de la fisiología y del papel funcional de los NP las investigaciones recientes se están dirigiendo hacia la producción de fármacos que podrían tratar una amplia variedad de trastornos incluidos los del sistema nervioso autónomo.

Por ejemplo, la sustancia P está implicada en la regulación del dolor, asma, psoriasis, acné, migraña, depresión y ansiedad, se estudia posible eficacia de análogos de la CCK en tratamiento de la obesidad. Resultan útiles los conocimientos de los análogos y antagonistas de los NP en tratamiento de enfermedades que afectan a pacientes de la tercera edad como la de Parkinson.

CONCLUSIONES

El sistema nervioso autónomo (SNA) está constituido por un complejo conjunto de neuronas y vías aferentes viscerales, centros de integración a la altura del tronco del encéfalo, hipotálamo y córtex cerebral, así como vías eferentes simpáticas y parasimpáticos, que controlan la función de los diferentes sistemas viscerales del organismo. Su función global consiste en mantener la situación de homeostasis del organismo y efectuar las respuestas de adaptación ante cambios del medio ambiente externo e interno. Los neuropéptidos son sustancias distribuidas de forma ubicua tanto en el sistema nervioso como en la periferia. Se sintetizan en la neurona a partir de propéptidos de gran tamaño que se escinden y se modifican hasta formar el neuropéptido maduro. Los neuropéptidos pueden ejercer funciones como neurotransmisores, pero también se ha descrito como neuromoduladores o neurohormonas.

Se ha demostrado la coexistencia de neuropéptidos con transmisores clásicos en distintas neuronas autonómicas; por ejemplo, las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas que contienen acetilcolina y VIP, o neuronas adrenérgicas que contienen noradrenalina y NPY. El neurotransmisor clásico y el neuropéptido pueden coliberarse o liberarse separadamente bajo condiciones de excitación diferentes. Se postula que los neuropéptidos pueden actuar como transmisores por sí mismos o bien como neuromoduladores, alterando la acción de transmisores clásicos.

En los últimos años, el número de neuropéptidos se ha incrementado considerablemente y además son cada vez mejor conocidas las funciones en las que se

ven implicados. En base a estos datos, las investigaciones recientes se están dirigiendo cabía la búsqueda de tratamientos para patologías asociadas con alteraciones de los neuropéptidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bannister R. Preface. In Mathias CJ, Bannister R, eds. Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system. 3 ed. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 7-8.
2. Bannister R, Mathias CJ. Introduction and classification of autonomic disorders. In Mathias CJ, Bannister R, eds. Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system. 3 ed. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 1-12.
3. Appenzeller O. Anatomy and histology. In Appenzeller O, ed. The autonomic nervous system. An introduction to basic and clinical concepts. 4 ed. The Netherlands: Elsevier Biomedical Press BV; 1990. p. 1-33.
4. Navarro X. El sistema nervioso autónomo en neurología. In Navarro X, ed. Evaluación del sistema nervioso autónomo. Barcelona: JR Prous; 1993. p. 1-8.
5. Goldstein DS. Overview of the autonomic nervous system. In Goldstein DS, ed. The autonomic nervous system in health and disease. New York: Marcel Dekker; 2001. p. 23-135.
6. Johnson RH, Spalding JMK. Relevant Aspects of pharmacology. In Johnson RH, Spalding JMK, eds. Disorders of the autonomic nervous system. Philadelphia: FA Davis Company; 1974. p. 23-32.
7. Garland EM, Biaggioni I. Genetic polymorphisms of adrenergic receptors. Clin Auton Res 2001; 11: 67-78.
8. Sharpey-Schafer EP. Effects of Valsalva's manoeuvre on the normal and failing circulation. Brit Med J 1955; 1: 693-5.
9. Low PA, Zimmerman IR. Development of an autonomic laboratory. In Low PA, ed. Clinical autonomic disorders. Boston: Little, Brown and Co; 1993. p. 345-54.
10. Appenzeller O, Oribe E. The autonomic nervous system. An introduction to basic and clinical concepts. 5 ed. New York: Elsevier Science; 1997.
11. .Goldstein DS. The autonomic nervous system in health and disease. New York: Marcel Dekker; 2001.
12. .Freire-Maia L, Azevedo AD. The autonomic nervous system is not a purely efferent system. Med Hypoth 1990; 32: 91-9.
13. Gabella G. Structure of the autonomic nervous system. London: Chapman & Hall; 1976.
14. McLeod JG. Autonomic nervous system. In Sumner AJ, ed. The physiology of peripheral nerve disease. Philadelphia: Saunders; 1980. p. 432-83.
15. Joels M. Modulatory actions of steroid hormones and neuropeptides on electrical activity in brain. Eur J Pharmacol 2000; 29: 207-16.
16 Hökfelt T, Mutt V. Neuropeptides. In Adelman G, ed. The encyclopedia of Neuroscience. Boston: Bir Khäuser; 1987. p. 1-8.
17. Ceballos M. Péptidos neurotransmisores. In Andreu D, Rivas L, eds. Péptidos en Biología y Biomedicina. Madrid: CSIC; 1997. p. 463-78.
18. Acher R, Chauvet J, Chauvet MT. Man and the chimaera. In Ivell R, Russell JA, eds. Oxytocin: cellular and molecular approaches in medicine and research. N.Y. Ed. Plenum Press; 1995. p. 615-27.
19. Fuxe K, Li XM, Bjelke B, Hedlund PB, Biagini G, Agnati LF. Possible mechanisms for the powerful actions of neuropeptides. Ann N Y Acad Sci 1994; 739: 42-59.
20. Björkland A, Hökfelt T, Kuhar MJ. Neuropeptides in the CNS. Handbook of Chemical Neuroanatomy. Vol. 9. New York: Elsevier; 1990.

BASES MOLECULARES DE LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

DR. MARTÍN RAMOS MENDOZA*

INTRODUCCIÓN

Las mitocondrias son orgánulos pequeños, del tamaño de una bacteria, que se encuentran presentes en el citoplasma de la mayoría de las células eucariotas y cuya función principal es la producción de la mayor parte de la energía celular en forma de ATP. Las etapas finales de esta generación de energía se producen mediante el sistema de fosforilación oxidativa (sistema OXPHOS), formado por cinco complejos multienzimáticos localizados en la membrana interna mitocondrial y cuyas subunidades proteicas están codificadas en los dos sistemas genéticos celulares, el nuclear y el mitocondrial. Sus alteraciones pueden dar lugar a una serie de trastornos que se conocen genéricamente como enfermedades mitocondriales.

Las enfermedades mitocondriales son entidades heterogéneas, tanto desde el punto de vista clínico bioquímico y genético, y por tanto difíciles de diagnosticar. Las razones son varias:

- En primer lugar la variabilidad de presentación clínica ya que, la mayor parte de veces, cursan como asociaciones de síntomas no explicables, bien neurológicos o extraneuromusculares, que afectan a órganos no relacionados entre sí[1];
- El doble control genético, nuclear y mitocondrial, de los complejos de la cadena de transporte eléctrico[2] favorece la complejidad de estas enfermedades; y aunque se trate de enfermedades hereditarias, en ocasiones, aparecen como casos esporádicos, no disponiéndose, por tanto, de antecedentes familiares;
- Aunque son enfermedades genéticas, no siempre debutan en el neonato ni en la primera infancia;
- Las pruebas de laboratorio necesarias para confirmar estas enfermedades están, tan solo, al alcance de centros especializados ya que la tecnología necesaria es sofisticada y compleja[3,4].

Dichas pruebas deben efectuarse en una biopsia tisular hecho que, especialmente, en una población infantil resulta cruento. Todo esto favorece que, en ocasiones, se condicione a un segundo término la sospecha de una enfermedad mitocondrial y tan solo se intuya su posible existencia en el caso de haber descartado cualquier tipo de enfermedad clásica.

Establecer un correcto diagnóstico de dichas alteraciones es esencial para intentar una terapia, ayudar a un consejo genético o efectuar un diagnóstico prenatal.

EL SISTEMA GENÉTICO MITOCONDRIAL HUMANO

El ADNmt humano es una molécula circular de 16 569 pares de bases[2]. El número de moléculas de ADNmt varía entre unos pocos cientos en los espermatozoides a unas 200 000 copias en el oocito, pero en la mayor parte de los tejidos el rango está comprendido entre unas 1 000 y 10 000 copias por célula, con 2 a 10 moléculas de ADN por mitocondria. Este genoma contiene información para 37 genes: 2 ARN ribosómicos (ARNr), 22 ARN de transferencia (ARNt) y 13 polipéptidos componentes de los complejos multienzimáticos del sistema OXPHOS (siete subunidades del complejo I, una subunidad del complejo III; tres subunidades del complejo IV; y dos subunidades de la ATP sintetasa: complejo V)[12]. El resto de las subunidades polipep-

*HOSPITAL CENTRAL DE LA POLICÍA NACIONAL (HCPNP)
LIMA, PERÚ

tídicas componentes de estos complejos así como el complejo II completo están codificados por el genoma nuclear.

La característica estructural más sorprendente del ADNmt es que los genes se encuentran situados uno a continuación del otro sin apenas nucleótidos intermedios ni intrones. Veintiocho de los genes mitocondriales (2 ARNr, 14 ARNt y 12 polipéptidos) se encuentran codificados en una de las cadenas (cadena H), mientras que los 14 restantes (uno polipéptido y 8 ARNt) lo están en la cadena complementaria (cadena L). La única zona del ADN que no codifica ningún gen es la región del bucle de desplazamiento (bucle-D), localizada alrededor del origen de replicación de la cadena H, en la que se encuentran los promotores de la transcripción y los elementos reguladores de la expresión del ADN.

GENÉTICA MITOCONDRIAL

La genética del ADNmt presenta una serie de caracteres que la diferencian profundamente de la del ADN nuclear.

Herencia materna

El ADNmt se hereda exclusivamente por vía materna. La madre trasmite el genoma mitocondrial a todos sus hijos, y solamente las hijas lo trasmitirán de nuevo a todos los miembros de la siguiente generación. La pequeña cantidad de genoma mitocondrial contenido en el espermatozoide raramente entra en el óvulo fecundado y cuando lo hace es eliminado activamente.

Poliplasmia

En cada célula hay cientos o miles de moléculas de ADNmt.

Segregación mitótica

Durante la división celular las mitocondrias se distribuyen al azar entre las células hijas. Todas las células de un individuo normal tienen el mismo ADNmt; es decir, es una situación de homoplasmia. Si en una célula aparecen dos poblaciones de ADNmt, normal y mutada, se dice que es una situación de heteroplasmia. De esta forma, con la división celular, el fenotipo de una línea celular determinada puede variar originando tres posibles genotipos diferentes: homoplásmico para el ADNmt normal, heteroplásmico y homoplásmico para el ADN mutado.

Efecto umbral

El fenotipo de una célula con heteroplasmia dependerá del porcentaje de ADN dañado que exista en la célula, es decir del grado de heteroplasmia. Cuando el número de moléculas de ADNmt mutadas es pequeño se producirá una complementación de la función con las moléculas de ADN normal y no se manifestará el defecto genético. Sin embargo, cuando el número de copias de ADN mutado sobrepasa un umbral determinado se hará patente un fenotipo patológico. Es decir, si la producción de ATP llega a estar por debajo de los mínimos necesarios para el funcionamiento de los tejidos se produce la aparición de la patogenicidad. Los tejidos dependen en diverso grado de la energía producida por la mitocondria (ATP) y el número de orgánulos y de moléculas de ADN es diferente en cada tejido. Los tejidos que preferentemente se afectan son los más dependientes de la producción de energía mitocondrial.

Alta velocidad de mutación

La tasa de mutación espontánea del ADNmt es unas 10 veces superior a la del ADN nuclear[30]. Como consecuencia, hay una gran variación de secuencias entre especies e incluso entre individuos de una misma especie. En el hombre se ha calculado que dos individuos escogidos al azar tienen como media unos 50 a 70 nt de diferencia en su secuencia. Además de estas diferencias, en un individuo determinado se está produciendo continuamente, a lo largo de la vida, una heterogeneidad en el ADNmt como consecuencia de las mutaciones que se originan en sus células somáticas. Se ha propuesto que una acumulación de este daño mitocondrial pudiera ser la causa de la disminución en la capacidad respiratoria de los tejidos que tiene lugar en el envejecimiento[31,32]. La variación existente en la secuencia del ADNmt de diferentes individuos es muy útil para estudios antropológicos, etnológicos, y forenses y es la base de la hipótesis de que todos nosotros descendemos de una mujer que vivió en Africa hace unos 200 000 años ("Eva mitocondrial")[33].

METABOLISMO MITOCONDRIAL Y BASES MOLECULARES

Las mitocondrias son las verdaderas centrales térmicas de nuestro organismo, ya que en ellas tiene lugar la fosforilación oxidativa; es decir, la respiración celular acoplada a la producción de energía en forma de ATP. El combustible para la producción de energía en la mitocondria es suministrado predominantemente por los

hidratos de carbono (vía piruvato, mediante la glucólisis aeróbica), los ácidos grasos al sufrir la beta oxidación y la oxidación de la acetil coenzima A en el ciclo de Krebs.

La fosforilación oxidativa tiene lugar a nivel de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM): cinco grandes complejos multienzimáticos (complejos I-V), situados en la membrana mitocondrial interna, que ponen en juego, por una parte, reacciones de oxido-reducción que conllevan a un consumo de oxígeno y por otra la fosforilación del ADP para producir ATP. Los complejos de la cadena respiratoria funcionan como transportadores de electrones ordenados de tal manera que el potencial redox de cada uno de ellos va en aumento hasta llegar al citocromo a3 el cual es capaz de oxidarse a la vez que reduce al oxígeno a H_2O. Así, el complejo I (NADH-CoQ reductasa) oxida el NADH procedente del ciclo de Krebs y transfiere los electrones al complejo III a través de la ubiquinona. El complejo II (succinil-CoQ reductasa) toma los electrones del succinato, transferidos al $FADH_2$ mediante la succinato deshidrogenasa, y se los transmite al complejo III. El complejo III (ubiquinona-citocromo C reductasa) recupera los electrones de los complejos I y II y se los cede al citocromo C, situado en la cara externa de la membrana mitocondrial interna. El complejo IV (citocromo C oxidasa) oxida el citocromo reducido y asegura el consumo de oxígeno molecular. Finalmente, el complejo V (ATP sintetasa) sintetiza ATP a partir del ADP y del fosfato inorgánico[5]. La mayoría de las proteínas mitocondriales están codificadas por ADN nuclear[6], siendo su herencia transmitida de forma mendeliana (autosómica recesiva, preferentemente). Sin embargo, 13 de las subunidades de los complejos de la cadena respiratoria están codificadas por un genoma mitocondrial. En efecto la mitocondria, a diferencia de los otros orgánulos celulares, posee su propio ADN. Por ello las enfermedades mitocondriales pueden transmitirse de forma autosómica o materna en función de que la alteración tenga lugar en el ADN nuclear o mitocondrial que, según comentábamos en la introducción, dificulta el diagnóstico de las enfermedades mitocondriales.

Rutas metabólicas implicadas en la producción de la energía celular en forma de ATP

En la CRM tiene lugar la oxidación del NADH o FADH2 resultante del catabolismo de la acetil CoA en el ciclo de Krebs, el cual procede del metabolismo de los hidratos de carbono, al actuar el complejo piruvato deshidrogenasa sobre el piruvato, así como del resultado de la oxidación de los ácidos grasos, después de ser vehiculizados por la carnitina. Figura 1.

Cadena respiratoria mitocondrial

La CRM asegura el proceso de transferencia de electrones desde equivalentes reducibles (NADH, succinato) al oxígeno molecular ocasionando una gran producción de energía libre utilizada para la fosforilación del ADP en ATP durante el proceso de la fosforilación oxidativa. La transferencia de electrones se acompaña de una translocación de protones (H^+) a nivel de los complejos I, III y IV. Este cúmulo de protones constituye el auténtico motor de la producción de ATP. Figura 2.

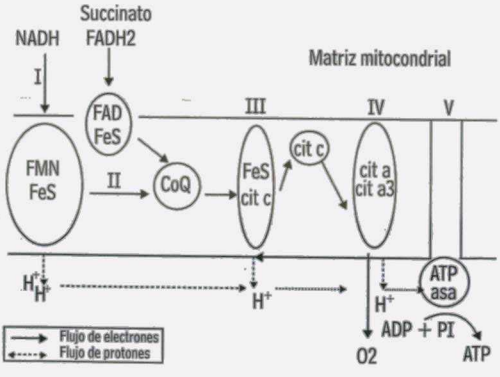


Figura 1. Rutas metabólicas en la producción de ATP

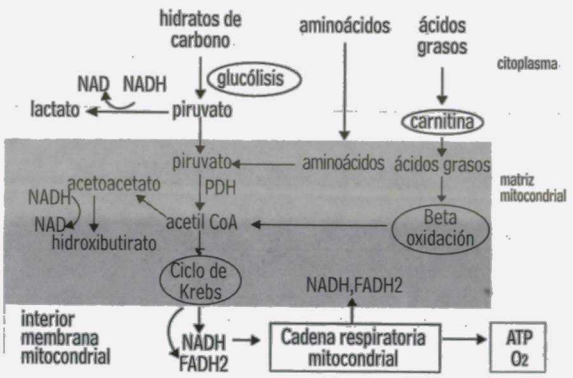


Figura 2. Cadena respiratoria mitocondrial

ALTERACIONES DEL METABOLISMO MITOCONDRIAL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y MOLECULARES

La patología del sistema mitocondrial afecta, mayoritariamente, a los órganos que consumen más energía para llevar a cabo su metabolismo normal: músculo esquelético, cerebro miocardio, hígado y riñón. Sin embargo, dado que la fosforilación oxidativa tiene lugar en todos los órganos del cuerpo, la expresión de una alteración mitocondrial puede alcanzar a cualquier órgano o tejido. Por ello el nombre genérico de "citopatías mitocondriales".

Las enfermedades mitocondriales se originan por algún defecto de las diferentes rutas metabólicas implicadas en la producción de ATP mencionadas en la Figura 3:

a. defectos en la utilización del piruvato (deficiencia de piruvato deshidrogenasa o piruvato carboxilasa) debidas a acidosis lácticas congénitas o a deficiencias de la glucólisis o glucogenosis muscular o hepática;
b. defectos de la utilización de los ácidos grasos por deficiencia de carnitina o por defectos de la beta oxidación;
c. alteraciones del ciclo de Krebs;
d. deficiencias hereditarias de la cadena respiratoria.

Sin embargo, las enfermedades más comunes son las deficiencias de la cadena respiratoria mitocondrial, las deficiencias del complejo piruvato deshidrogenasa y las alteraciones de la beta oxidación de ácidos grasos.

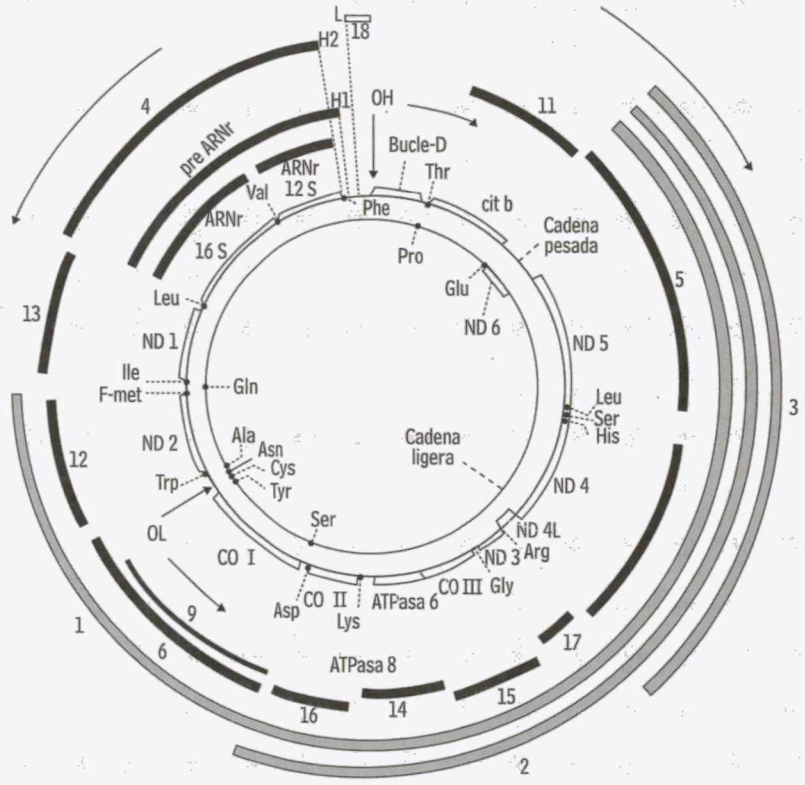


Figura 3. *El mapa genético y de transcripción del ADN mitocondrial humano.*
En la parte interior se muestran las dos cadenas del ADN mitocondrial con los genes que codifican: ARNr (ARNr 12S y 16S), ARNt, y secuencias codificadoras de proteínas (ND: subunidades de la NADH deshidrogenasa; cit b: apocitocromo b; CO: subunidades de la citocromo C oxidasa). Los círculos exteriores indican la posición de los ARN (transcritos de la cadena pesada y ligera: barras negras y barras abiertas, respectivamente). H1, H2 y L indican los sitios de iniciación de la transcripción de la cadena pesada y ligera, respectivamente. OH y OL simbolizan el origen de replicación de la cadena pesada y ligera.

Alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial

Los defectos de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial tienen una presentación clínica muy variada, que puede presentarse tanto en el neonato como en la edad adulta. El inicio de la sintomatología puede incluso producirse en la embriogénesis ocasionando malformaciones congénitas. La afectación de estas enfermedades generalmente es multiorgánica siendo esta una de sus principales características clínicas. Sin embargo, existen una serie de trastornos que deben hacer sospechar una enfermedad mitocondrial y ello ha llevado a ciertos autores[9] a identificar tres principales grupos fenotípicos. Uno de los más comunes es la oftalmoplejía externa progresiva (OEP) donde los pacientes pueden presentar además trastornos cardíacos, retinitis pigmentaria, sordera, afectación del sistema nervioso central, diabetes, pseudobstrucción intestinal y polineuropatía. Otros pacientes tienen síntomas que afectan predominantemente al músculo esquelético. Se trata de niños con marcada hipotonía en el periodo neonatal, adolescentes con fatigabilidad muscular, episodios de mioglobinuria o con miopatía. El tercer grupo de pacientes presentan síntomas que afectan fundamentalmente el sistema nervioso central. Se trata de enfermos que sufren un deterioro progresivo de sus funciones superiores con accidentes vasculares cerebrales y acidosis láctica (MELAS) o con epilepsia mioclónica (MERRF). También se han identificado como enfermedades mitocondriales a pacientes con atrofia óptica hereditaria de Leber (LHON), enfermos con polineuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa (NARP), enfermedad de Leigh, síndrome de Pearson, diabetes mellitus con herencia materna y sordera, familias con sordera inducida por aminoglicósidos, leucoencefalopatía con polineuropatía y pseudobstrucción intestinal (MINGIE) o síndrome de diabetes mellitus, diabetes insípida, atrofia óptica y sordera (DIDMOAD).

Un signo diagnóstico común para muchos de estos síndromes es la presencia de fibras rojo-rotas-rasgadas en la biopsia muscular (*ragged red*). Son fibras musculares que teñidas con la tinción tricrómico de Gomori presentan un color rojo en la periferia de la fibra muscular provocado por el cúmulo de mitocondrias y lípidos en dicha zona. Bioquímicamente presentan en común la existencia de una acidosis metabólica, en forma crónica o en crisis, una hiperlactacidemia, en reposo o bien bajo pruebas de estimulación y una relación láctico/pirúvico aumentada. Las enfermedades mitocondriales son ocasionadas por alteraciones del ADN nuclear o mitocondrial. Para muchos de estos síndromes se ha encontrado la causa molecular[10,11] responsable de la enfermedad: alteraciones (mutaciones puntuales o múltiples, deleciones, duplicaciones o depleciones) del ADN mitocondrial que codifica a los complejos I, III, IV y V de la cadena respiratoria[12-30].

Deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa (PDH)

La piruvato deshidrogenasa es un complejo multienzimático de la matriz mitocondrial que cataliza la decarboxilación oxidativa de piruvato a acetil CoA, una reacción clave de la oxidación aeróbica de la glucosa[31]. Los defectos genéticos de PDH son la causa más común de acidosis láctica neonatal que puede ser de curso rápidamente fatal. La causa más frecuente de deficiencia en PDH es la debida al gen E1 alfa localizado en Xp22.1. Su transmisión va ligada al cromosoma X. El cerebro es el órgano más sensible a los defectos de PDH, por lo que pueden cursar en forma de encefalopatía progresiva parecida al síndrome de Leigh o bien en forma de una ataxia intermitente sin retraso mental. La gravedad del proceso está en función de la actividad de la enzima; con actividades inferiores al 15%, respecto al control, los pacientes suelen fallecer en la primera década de la vida, mientras que sí las actividades son superiores la aparición de los síntomas se hace más tardía. Defectos medios entre el 35% y 50% de la actividad normal se han asociado a degeneraciones espinocerebelosas[32,33].

Defectos de la betaoxidación

Los ácidos grasos pueden suplir la energía suministrada por los hidratos de carbono, en casos de ayuno prolongado o gran demanda energética. Su oxidación tiene lugar preferentemente en hígado, músculo esquelético y músculo cardíaco. La interrupción de dicha oxidación origina descompensación metabólica con hipoglucemia hipocetósica y trastornos de la función cerebral. La hipotonía, debilidad muscular, cardiomiopatía y alteraciones hepáticas, son los síntomas más habituales al ser dichos órganos donde más eficazmente tiene lugar la beta oxidación. Los cuadros que cursan con alteración hepática pueden ocasionar, en fase agu-

da, hipertransaminasemia e hiperamoniemia, lo que dificulta el diagnóstico al poder ser confundido con un síndrome de Reye. Se han descrito 15 trastornos en esta vía metabólica que incluyen, entre otros, la deficiencia de carnitina, las deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa I y II, las deficiencias de acil-CoA dehidrogenasas y la aciduria glutárica tipo II.Todas son de carácter autosómico recesivo, siendo la deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media la más frecuente en la población general (entre 1/6000 y 1/20000) [34]. La presentación de los primeros síntomas no suele ser en el neonato. Es más frecuente que aparezcan durante el primer año de vida, a excepción de la deficiencia en carnitina palmitoiltransferasa II que en general se manifiesta entre la primera y la segunda década de la misma. El diagnóstico presuntivo de las deficiencias de las acil CoA deshidrogenasas y de las acidurias orgánicas se efectúa con ayuda del patrón de ácidos grasos excretados por la orina. El diagnóstico de confirmación se lleva a cabo mediante estudio bioquímico de la enzima específica en el tejido afectado o bien en fibroblastos. Para estudiar las deficiencias de carnitina se valora la carnitina total, libre y las acilcarnitinas en suero, orina y tejido afectado [35].

APROXIMACION DIAGNÓSTICA A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

APROXIMACIÓN CLÍNICA

Debe sospecharse un desorden mitocondrial cuando nos encontramos ante asociaciones de síntomas no explicables que afecten a órganos aparentemente no relacionados entre sí [36] y a cualquier edad, de comienzo temprano y curso rápidamente fatal.

EXPLORACIÓN METABÓLICA

Alteraciones del estado de oxidorreducción plasmática ayudan a reafirmar el diagnóstico clínico [37-40]. Sí los niveles de lactato no están elevados debe estudiarse el estado de oxidorreducción citoplasmático mediante la relación lactato/piruvato (L/P), así como la relación hidroxibutirato/acetoacetato (HB/AA) que refleja el estado de oxidorreducción mitocondrial. La elevación de uno o ambos de estos índices ayuda a intuir que eslabón del metabolismo mitocondrial está afectado.

Otro índice a valorar es la concentración plasmática de carnitina libre y su forma esterificada. Se producirá un incremento de la forma esterificada de la carnitina con un descenso relativo de la forma libre de esta.

La valoración cromatográfica de ácidos orgánicos urinarios ayuda a diagnosticar las deficiencias de la oxidación de ácidos grasos poniendo en evidencia la excreción de ácidos dicarboxílicos y sus derivados (de forma indirecta nos informará de los bloqueos en las rutas metabólicas mitocondriales).

DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN

El estudio para buscar las deficiencias enzimáticas causantes de la enfermedad, implica, la mayor parte de veces, la práctica de una biopsia.

¿Qué tejido debe biopsiarse? El tejido muscular ha sido, de forma convencional, el de elección, aunque se recomienda en lo posible explorar el tejido o el órgano que expresa la enfermedad [2,41]. En los casos en que esta se exprese en órganos no accesibles como cerebro, retina o sistema endocrino, entre otros, debe elegirse músculo esquelético, fibroblastos de piel cultivados o linfocitos circulantes [38]. Debe, sin embargo, tenerse en cuenta que en citopatías mitocondriales de carácter heteroplásmico pueden encontrarse alteraciones bioquímicas en músculo y el análisis en fibroblastos cultivados ser normal. Por el contrario, en los casos de homoplasmia el fenotipo bioquímico es igual en todas las células siendo, por tanto, posible establecer el diagnóstico mediante el análisis bioquímico en cualquier tejido que sea de fácil acceso.

Estudio histológico

Deben buscarse fibras rojo-rotas en la tinción de Gomori, fibras que no se tiñen para la actividad citocromo C oxidasa (ccox negativas) y cúmulo de lípidos. Por microscopía electrónica se detectan cúmulos de mitocondrias, generalmente, de disposición subsarcolemal y, a menudo, con alteraciones en su arquitectura o presencia de inclusiones densas o de cristales en su interior.

Estudio bioquímico

Para estudiar las alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial se requieren estudios bioquímicos de espectrometría para valorar las actividades enzimáticas de los distintos complejos de la cadena respiratoria y métodos polarográficos capaces de medir el consumo de oxígeno mitocondrial.

Biopsia

La cantidad de tejido a biopsiar es muy pequeña. Siguiendo las técnicas propuestas por Rustin y col.[6], con 100 mg de tejido podemos obtener incluso mitocondrias aisladas, en las que valoramos las actividades enzimáticas de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial.

El estudio del metabolismo energético *in vivo* del músculo y cerebro, por resonancia magnética, es otra prueba que puede ser utilizada para diagnosticar las alteraciones de la cadena respiratoria. La mayor parte de los pacientes muestra un aumento de la relación del fosfato inorgánico/fosfocreatina. El diagnóstico de confirmación de las deficiencias de las acil CoA deshidrogenasas y de las acidurias orgánicas se lleva a cabo mediante estudio bioquímico de la enzima específica en el tejido afectado o bien en fibroblastos y el de las deficiencias de PDH, por valoración de la actividad de la enzima en músculo, plaquetas o en fibroblastos[42].

Estudio genético

Dado el origen plurigenómico de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial será necesario estudiar las mutaciones del ADN mitocondrial o nuclear para conocer el tipo de herencia y poder efectuar un consejo genético o un diagnóstico prenatal, con objeto de intentar prevenir estas enfermedades.

CLASIFICACIÓN BIOQUÍMICA DE LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

DEFECTOS EN EL TRANSPORTE Y UTILIZACIÓN DE SUSTRATOS

Piruvato*

- Defectos del complejo piruvato deshidrogenasa
- Deficiencia de la piruvato carboxilasa

Ácidos grasos*

- Deficiencia en carnitina
- Deficiencia en carnitin palmitoil transferasa (CPT)
- Defectos en la utilización de las enzimas de la beta oxidación

Alteraciones del ciclo de Krebs*

- Deficiencia de fumarasa

Alteraciones de la cadena respiratoria**

- Deficiencia del complejo I**
- Deficiencia del complejo II
- Deficiencia del complejo III**
- Deficiencia del complejo IV**
- Deficiencias del complejo V**

* Defectos debidos a mutaciones del ADN nuclear

** Defectos debidos a mutaciones del ADN nuclear y a mutaciones del ADN mitocondrial.

***Tabla 1.** Desórdenes mitocondriales*

Síndrome clínico	Tipo de alteración	Referencias
• Forma de herencia materna		
- LHON	ND1, ND4	12,13
- NARP	ATPasa	14
- MERRF	$tRNA^{lys}$	15
- MELAS	$tRNA^{leu\ (UUR)}$	16,17
- MIMyCa	$tRNA^{leu(UUR)}$	18
- Encefalopatía	$tRNA^{leu(UUR)}$	19
- Miopatía	TRNApro	20
- Cardiomiopatía	$tRNA^{leu(UUR)}$	21
• Herencia esporádica		
- OEP	Deleción única	22,23
- Kearns-Sayre	Deleción única	24,25,26
- Enfermedad de Pearson	Deleción única	27
• Herencia mendeliana		
- OEP autosómica dominante	Deleciones múltiples	28,29
- Fallo de órganos		
- Autosómico recesivo	Depleción tejido específico.	30
- Mutación nuclear de transmisión recesiva	Mutación de la flavoproteína de la SDH	
- Mutación ligada al cromosoma X	Mutaciones del gen responsable	

DESÓRDENES MITOCONDRIALES

Los síndromes clínicos y los tipos de alteración en los desórdenes mitocondriales son enumerados en la Tabla 1.

CONCLUSIONES

La diversidad de la expresión fenotípica de estas enfermedades dificulta su diagnóstico; por ello, en caso de una sospecha clínica es obligado efectuar un diagnóstico metabólico que reafirme éstos datos clínicos y llegar seguidamente a un diagnóstico bioquímico y genético, si fuera posible.

En el momento actual las claves genéticas de las mutaciones del ADN nuclear para estas patologías no están muy desarrolladas; sin embargo, en los últimos años se han logrado grandes avances en el conocimiento de las mutaciones del ADN mitocondrial. Ello ayuda a conocer el tipo de trasmisión de la enfermedad y en algunos casos se puede llegar a establecer un consejo genético. En aquellas ocasiones en que no se encuentre ninguna alteración del ADN mitocondrial, el estudio bioquímico es la única clave de un diagnóstico prenatal.

Continuar investigando las claves genéticas de estas enfermedades es de gran importancia, especialmente, para aquellas en las que el tratamiento actual no es eficaz, ya que la terapia génica es la gran esperanza terapéutica para estas alteraciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wallace CD. Diseases of the mitochondrial DNA. Annu Rev Biochem 1992;61:1175-1212.
2. Rötig A, Lehnert A, Rustin P, Chrétien D, et al. Cytopathies mitochondriales avec atteinte rénale. Flammarion Médecine-Sciences-Actualités Nefrologiques 1994;361-375.
3. Krähenbühl S, Schäfer T, Wiesmann U. Determination of the activities of the enzyme complexes of the electron transport chain in human fibroblasts. Clin Chim Acta 1996;253:79-90.
4. Trijbels JMF, Scholte HR, Ruitenbeek W, Sengers RCA, Janssen AJM, Busch HFM. Problems with the biochemical diagnosis in mitochondrial (encephalo-)myopathies. Eur J Pediatr 1993;152:178:184.
5. Hatefi Y. The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system. Ann Rev Biochem 1985;54:1015-1069.
6. Rustin P, Chretien D, Bourgeron T, Gérard B, Rötig A, Saudubray JM, Munnich A. Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies. Clin Chim Acta 1994;228:35-51.
7. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, De Bruijn MHL, Coulson AR, Drouin J, et al. Sequence and organization of human mitochondrial genome. Nature 1981;290:457-465.
8. Sancho S, Moraes CT, Tanji K, Miranda AF. Structural and functional mitochondrial abnormalities associated with high levels of partially deleted mitochondrial DNA in somatic cell hybrids. Somat Cell Mol Genet 1992;18:431-442.
9. Petty RKH, Harding AE, Morgan-Hughes JA. The clinical features of mitochondrial myopathy. Brain 1986;109:915-938.
10. Wallace DC. Mitochondrial DNA mutations and neuromuscular disease. Trends Genet 1989;5:9-13.
11. Wallace DC. Mitochondrial DNA sequence variation in human evolution and disease. Proc Natl Acad Sci 1994;91:8739-8746.
12. Wallace DC, Singh G, Lott MT et al. Mitochondrial mutation associated with Leber's optic atrophy. Science 1988; 242:1427-1430.
13. Howell N, Bindoff L, et al. Leber hereditary optic neuropathy: identification of the same mitochondrial NDI mutation in six pedigrees. American Journal of Human genetics 1991;49:939-950.
14. Holt IJ, Harding AE, Petty RKH, Morgan-Hughes JA. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. Am J Hum Genet 1990; 46:428-433
15. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AMS, et al. Myoclonic epilepsy and ragged red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA lys mutation. Cell 1990;61:931-937.
16. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in tRNA leu (UUR) gene associated with MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. Nature 1990; 348:651-653.
17. Goto Y, Nonaka I, Horai S. A new mtDNA mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). Biochim Biophys Acta 1991;1097:238-240.
18. Zeviani M, Gellera C, Antozzi C, et al. Maternally inherited myopathy and cardiomyopathy: associated with a mutation in mitochondrial DNA tRNA leu(UUR). Lancet 1991; 338:143:147.
19. Morten KJ, Cooper JM, Brown GK, et al. A new point mutation associated with mitochondrial encephalomyopathy. Human Molecular Genetics 1993;2:2081-2087.
20. Goto Y, Tojo M, Tohyama J, et al. A novel point mutation in the mitochondrial tRNA leu(UUR) gene in a family with mitochondrial myopathy. Annals of Neurology 1992; 31:672:675.

REFERENCIAS II

1. DiMauro S, Bonilla E. Mitochondrial Encephalomyopathies. En: Eds: Rosenberg R N, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL. pp. 201-235 Boston Butterworth-Heinemann 1998.
2. Wallace DC. Mitochondrial DNA mutations and bioenergetic defects in aging and degenerative diseases. En: Eds: Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL. pp. 237-269. Boston Butterworth-Heinemann 1998.
3. Enríquez JA, Fernández-Silva P, et al. Direct regulation of mitochondrial RNA synthesis by thyroid hormone. Mol Cel Biol 1998.
4. Niquel J. An update of the oxygen stress-mitochondrial mutation theory of aging: Genetic and evolutionary implications. Exp Gerontrol 1998;113-126.
5. Tengan CH, Moraes CT. Duplication and triplication with staggered breakpoints in human mitochondrial DNA. Bba Mol Basis Dis 1998;1406:73-80.

Deficiencia de la biotinidasa en el síndrome de Leigh

Dr. Wilder Gonzáles-Chumbipuma*

INTRODUCCIÓN

A mediados del siglo pasado un neuropatólogo inglés, el Dr. Denis Leigh, describió que un infante presentó regresión del desarrollo a los 6 meses y medio y progreso rápidamente hasta la muerte en menos de dos meses. "Otra enfermedad de las que no son tan comunes", pensó. Cuando se le realizó la autopsia y se observó múltiples focos simétricos de degeneración esponjosa y proliferación vascular microscópica en el tegmento del tronco encefálico, ganglios basales, tálamo, cerebelo, nervio óptico y también en la médula espinal. Algunos años más tarde se descubre que se trata de una patología autosómica recesiva. En 1970 se halla un inhibidor de la síntesis de tiamina trifosfato en el tejido cerebral de estos escasos pacientes donde se sugiere la presencia de "posibles cofactores".

El Síndrome de Leigh tiene una fenotipia clínica amplia independiente de la etiología. Nos encontramos con muchas dudas al explorar la etiopatogenia de esta enfermedad, así se observa la deficiencia de la descarboxilasa, y existen otras causas, como la deficiencia de biotinidasa que no deja de ser menos importante.

Desde 1951 hasta la fecha, han sido reportados más de 200 casos, siendo una entidad relativamente frecuente entre los desórdenes neurodegenerativos metabólicos de la niñez, donde su diagnóstico diferencial, su terapia sintomática y su consejo genético es imprescindible conocimiento para el médico neurólogo en la actualidad.

* Hospital Nacional "Guillermo Almenara Irigoyen", Lima, Perú.

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Cuando se hace un estudio de pacientes que padecen el síndrome de Leigh, se evidencia la existencia de una variedad de edades en el comienzo de esta enfermedad así como una variedad en el curso clínico.

Entonces algunos autores encuentran una forma "clásica" de Enfermedad de Leigh infantil caracterizada por regresión con perdida de habilidades hasta el momento bien desarrolladas, pérdida del control cefálico, hipotonía, problemas de alimentación, anormalidades respiratorias, progresiva alteración visual con atrofia óptica, y parálisis oculomotora. Para tener una idea de la variabilidad clínica se pueden hallar físicamente microcefalia, pobre crecimiento, y declinación psicomotora que marca el curso subsecuente.

En la mayoría de pacientes el inicio es antes de los seis años y afecta a un infante previamente normal. De ellos la mayoría dentro de este grupo mueren dentro de los dos años.

En niños mayores se presenta con ataxia, distonía, disartria, deterioro intelectual, falla para crecer, así como vómitos, diarrea, y disminución en el perímetro cefálico.

El 80% comienza antes de los 2 años; el 18%, entre los 3 y 15 años; el 1 2% se ha descrito en mayores de 15 años. Hay un discreto predominio masculino de esta enfermedad.

El curso clínico es variable. Algunos progresan lentamente, otros permanecen en forma estacionaria por largo tiempo, y raramente progresan en forma rápida a la muerte. Así el curso recurrente, con periodos de discreta mejoría es frecuente. Por ejemplo después de una crisis convulsiva con recuperación incompleta, pro-

longada o asociada a coma inexplicable. Se puede observar anormalidades de la respiración, como hiperventilación periódica, apnea, *gasping*, respiración irregular, finalmente la falla respiratoria es una de las causas de muerte. También se puede encontrar parálisis oculomotoras, como expresión de compromiso de tronco encefálico, parálisis supranuclear, (de la mirada vertical y lateral) nistagmus (vestibular, rotatorio, horizontal). Otros síntomas como disfagia y sordera se han descrito.

Signos menos frecuentemente reportados son ataxia, tremor cerebeloso, incoordinación, desórdenes del movimiento, (distonía, coreoatetosis), atrofia óptica con pérdida visual, degeneración retinal pigmentaria, neuropatía. Hiporreflexia y convulsiones en una minoría indica el comienzo precoz de la enfermedad. Asimismo, se ha descrito el compromiso multisistémico con cardiomiopatía hipertrófica, infiltración grasa hepática y degeneración microvesicular de las células epiteliales del túbulo renal.

ETIOLOGÍA

El síndrome de Leigh resulta de diferentes defectos metabólicos que afectan el metabolismo lactato/piruvato que involucra las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial. Finalmente resulta en falla de producción de ATP para la energía básica celular. De hecho la enfermedad de Leigh es mejor entendida como una enfermedad mitocondrial.

Los principales defectos que se encuentran son el defecto en el complejo piruvato deshidrogenasa (subunidad E1a) y la deficiencia del citocromo C oxidasa (complejo IV). Además se ha encontrado deficiencia de biotinidasa, defectos en la NADH co reductasa (complejo I), en el complejo II y en la piruvato carboxilasa.

Han sido demostradas mutaciones tanto en el genoma nuclear como el genoma mitocondrial, explicando los diferentes patrones de herencia visto en este síndrome. El "efecto dosis" explica la variación fenotípica. Varios estudios han confirmado el nivel de mutación ADNmt necesario para producir el compromiso neurológico en más del 90%, y generalmente son de herencia materna. Mutaciones puntuales en posición 8993 del ADNmt ocurre en el 15 a 25% de pacientes.

Ha sido difícil la demostración de defectos genéticos nucleares (mutaciones surfeit-1), que resulta en una deficiencia de COX sin defecto en el gen COX. El producto del gen surfeit-1 juega un rol significativo en el ensamblaje del complejo COX produciendo una deficiencia en el COX y la mutación en la NADH: ubiquinona oxidorreductasa causa deficiencia de complejo I.

Una forma sensible a tiamina de la deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa que es transmitida por herencia ligada a cromosoma X ha sido asociada con el fenotipo de la enfermedad de Leigh. Muchos casos no tienen defectos metabólicos demostrados, por lo que se asume que la patología está restringida al cerebro, o que el paciente tenga alguna anormalidad metabólica indetectada. Hay también casos de deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa con un similar fenotipo clínico sin anormalidades características en resonancia o examen anatomopatológico.

PATOGÉNESIS Y FISIOPATOLOGÍA

Refleja un déficit energético intracelular primario debido al metabolismo oxidativo interrumpido. El problema básico surge de la inhabilidad celular para crear suficiente ATP para cubrir las necesidades del metabolismo.

En estudios anatomopatológicos se encuentra compromiso de ciertas áreas del cerebro que varían con la edad del niño. Esta vulnerabilidad dependiente de la edad, resalta la demanda metabólica cambiante en el desarrollo del sistema nervioso central. Los factores que determinan la vulnerabilidad selectiva de regiones especificas del cerebro no son bien entendidas, pero la enfermedad de Leigh comparte características en común con la encefalopatía de Wernicke (debido a la deficiencia de tiamina) y otras encefalopatías mitocondriales.

Tabla 1. *Manifestaciones clínicas más frecuentes del síndrome de Leigh*

- Anormalidad respiratorias
- Nistagmo
- Ataxia
- Distonía
- Hipotonía
- Retardo del desarrollo
- Regresión

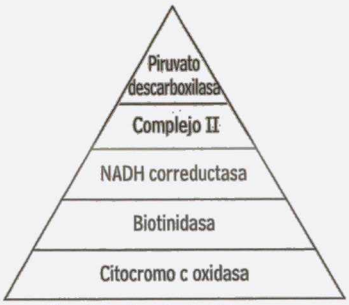


Figura 2. *Defectos del metabolismo lactato/piruvato de la cadena respiratoria mitocondrial*

La genética refleja heterogeneidad del desorden, comúnmente el patrón de herencia es autosómica recesiva pero un patrón de herencia materno y ligado a cromosoma X puede ocurrir. El patrón de transmisión materna resulta de los defectos que involucran al ADN mitocondrial.

Los estudios de neuroimágenes como en la resonancia ayudan al diagnóstico en el paciente en vida. Hay un compromiso simétrico en putamen, globus pallidum, caudado, tálamo, sustancia negra, núcleo olivar inferior, sustancia gris periacueductal, pedúnculos cerebelosos superiores, tegmento del tronco encefálico, y menos común en la sustancia blanca periacueductal y cuerpo calloso. La tomografía cerebral es menos útil que la resonancia pero se puede evidenciar compromiso de ganglios basales característicos. La espectroscopia ha demostrado disminución del N-acetil aspartato y aumento de niveles de lactato en áreas lesionadas.

Tabla 2. *Estructuras del SNC afectadas en el síndrome de Leigh (RMN Y neuropatología)*

- Putamen
- Globus pallidus
- Caudado
- Tálamo
- Sustancia negra
- Núcleo olivar Inferior
- Sustancia gris periacueductal
- Pedúnculos cerebelosos superiores

Macroscópicamente se encuentran focos simétricos de reblandecimiento con una coloración marrón-rojiza, pero que carece de petequias, o coloración grisácea, tejido cicatricial gliótico firme, algunas veces con cavitación indistinguible del infarto pero no respeta la distribución vascular.

Microscópicamente hay una "degeneración esponjosa", con vacuolización de los neurópilos, desmielinización con relativa preservación de neuronas y axones, gliosis y proliferación microvascular.

Hay lesiones simétricas y compromete ganglios basales, tálamo (respeta los cuerpos mamilares), tegmento mesencefálico, sustancia periacueductal y sustancia negra), protuberancia y bulbo (tegmento y núcleo de nervios craneales en el piso del cuarto ventrículo y oliva inferior), cerebelo (núcleo dentado y conexiones cerebelosas), y médula espinal (columna posterior y tractos piramidales).

El no compromiso de los cuerpos mamilares es una característica diferencial importante de la encefalopatía de Wernicke, donde si se altera. El nervio óptico típicamente muestra pérdida de mielina central. En la médula espinal la sustancia gris ventromedial e intermedio muestra necrosis y vascularidad parcial, mientras que la columna posterior tiene desmielinización. Los hemisferios cerebrales son más afectados en el centro semioval. El cerebelo se lesiona en la sustancia blanca incluyendo los pedúnculos y con pérdida parcelar de las células de Purkinje. Los nervios periféricos pueden demostrar desmielinización. La biopsia muscular generalmente muestra cambios miopáticos no específicos con poca o ninguna apariencia de anormalidad de las mitocondrias en comparación de otros desórdenes mitocondriales.

CONCLUSIONES

1. El síndrome de Leigh es una condición neurodegenerativa de la infancia y de la niñez.
2. Existen lesiones necróticas simétricas distribuidas a lo largo del tronco encefálico, diencéfalo, y ganglios basales.
3. La presentación y curso clínico varía sustancialmente; síntomas comunes incluyen anormalidades respiratorias, nistagmo, ataxia, distonía, hipotonía, retardo en el desarrollo y/o regresión en el desarrollo.

4. Se piensa que resulta de una severa falla del metabolismo oxidativo dentro de la mitocondria del cerebro en desarrollo.
5. Se han descrito diversos defectos bioquímicos y moleculares la herencia puede ser ligada al cromosoma X, recesiva autosómica o materna.
6. La mutación en el gen ATPasa 6 (T8993G/C) es la más común. Heteroplasmia por encima de 95% causa síndrome de Leigh en los niños afectados.
7. Las principales alteraciones que se encuentran son el defecto en el complejo piruvato deeshidrogenasa (subunidad E1a) y la deficiencia del citocromo C oxidasa (complejo IV). La deficiencia de biotinidasa puede explicar algunos casos de esta rara entidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agapitos E, Pavlopoulos PM, et al. Subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh's disease): a clinicopathologic study of ten cases. Gen Diagn Pathol 1997; 142: 335-41.
2. Baumgartner ER, Suormala TM, Wick H, et al. Biotinidase deficiency: a cause of subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome). Report of a case with lethal outcome. Pediatr Res 1989;26:260-6.
3. Cavanagh JB, Harding BN. Pathogenic factors underlying the lesions in Leigh's disease: tissue responses to cellular energy deprivation and their clinico-pathological consequences. Brain 1994;117:1357-76.
4. Ciafaloni E, Santorelli FM, Shanske S, et al. Maternally inherited Leigh syndrome. J Pediatr 1993;122:419-22.
5. Dahl HH. Getting to the nucleus of mitochondrial disorders: identification of respiratory chain-enzyme genes causing Leigh syndrome. Am J Hum Genet 1998;63:1594-7.
6. Feigin I, Wolf A. A disease in infants resembling chronic Wernicke's encephalopathy. J Pediatr 1954;45:243-63.
7. Fujii T, Ito M, Okuno T, Mutoh K, Nishikomori R, Mikawa H. Complex I (reduced nicotinamide-adenine dinucleotide-coenzyme Q reductase) deficiency in two patients with probable Leigh syndrome. J Pediatr 1990;116:84-7.
8. Goebel HH, Bardosi A, Friede RL, Kohlschutter A, Albani M, Siemes H. Sural nerve biopsy studies in Leigh's subacute necrotizing encephalomyelopathy. Muscle Nerve 1986;9:165-73.
9. Howard RO, Albert DM. Ocular manifestations of subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh disease). Am J Ophthalmol 1972;74:386-93.
10. Jellinger K, Seitelberger F. Subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh) [review]. Ergeb Inn Med Kinderheilkd 1970; 29:155-219.
11. Kamoshita S, Mizutani K, Fukuyama Y. Leigh's subacute necrotizing encephalomyelopathy in a child with infantile spasms and hypsarrhythmia. Dev Med Child Neurol 1970;12:430-5.
12. Leigh D. Subacute necrotizing encephalomyelopathy in an infant. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1951;14:216-21.
13. Lombes A, Nakase H, Tritschler HJ, et al. Biochemical and molecular analysis of cytochrome c oxidase deficiency in Leigh's syndrome. Neurology 1991;41:491-8.
14. Lyons G, Adams RD, Kolodny EH. Early infantile progressive metabolic encephalopathies: clinical problems and diagnostic considerations. In: Neurology of hereditary metabolic diseases of children. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1996:92-100, 139, 251.
15. Macaya A, Munell F, Burke RE, DeVivo DC. Disorders of movement in Leigh syndrome. Neuropediatrics 1993;24:60-7.
16. Medina L, Chi TL, et al MR Findings in patients with subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome): correlation with biochemical defect. AJNR 1990;11:379-84.
17. Naito E, Ito M, Yokota I, et al. Biochemical and molecular analysis of an X-linked case of Leigh syndrome associated with thiamin-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency. J Inherit Met Dis 1997;20:539-48.
18. Rahman S, Blok RB, Dahl HH, et al. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. Ann Neurol 1996;39:343-51.
19. Rutledge JC, Haas JE, Monnat R, Milstein JM. Hypertrophic cardiomyopathy is a component of subacute necrotizing encephalomyelopathy. J Pediatr 1982;101:706.
20. Tiranti V, Jaksch M, Hofmann S, et al. Loss-of-function mutations of SURF-1 are specifically associated with Leigh syndrome with cytochrome c oxidase deficiency. Ann Neurol 1999;46:161-6.

NEUROBIOLOGÍA DE LOS RECEPTORES A2A

DR. JOSÉ ENRIQUE CRUZ-VÍLCHEZ *

INTRODUCCIÓN

Las purinas tales como el ATP y la adenosina juegan un rol importante en el metabolismo energético de todas las formas de vida. La adenosina no es un neurotransmisor clásico; sin embargo, actúa sobre los receptores A2A (Rs A2A), estos últimos han adquirido mayor importancia, por su relación con la conducta motora, creando expectativa en nueva alternativa de tratamiento en la mejoría de la enfermedad de Parkinson (EP) y además con el posible uso en la detección del deterioro de esta enfermedad por los efectos neuroprotectores que posiblemente se consiga con el bloqueo de este receptor a través de la vía indirecta dopaminérgica en los ganglios básales. Es posible que de lograr nuevos tratamientos en las enfermedades neurológicas, redundará en la mejoría de todos los pacientes y haga que con mucho afán busquemos a un futuro cercano la solución de parte de los muchos problemas a que se enfrentan los pacientes con EP.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Drury y Szent (1929) fue el primero en notar los efectos de las adenilpurinas en la contractilidad miocárdica y vascular. Luego, Berne (1963) identificó el rol fisiológico de la adenosina como mediador de vasodilatación coronaria en respuesta a la hipoxia miocárdica. En 1970, Satín, Rall, Shimizu y Coworkers reportaron que la adenosina estimula la formación de AMP cíclico (AMPc) en el cerebro y propuso que estos efectos son mediados por receptores de la superficie celular, posteriormente Burnstock propuso que las purinas pueden actuar como neurotransmisores.[1]

* INSTITUTO ESPECIALIZADO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS (IECN). LIMA, PERÚ

ASPECTOS GENERALES DE LA ADENOSINA Y LOS RECEPTORES PURINÉRGICOS

PURINAS

Las purinas tales como el ATP y la adenosina son importantes en el metabolismo energético de los seres vivos. El ATP es clásicamente un neurotransmisor que es empaquetado dentro de gránulos secretorios y liberados en cuantos en respuesta a potenciales de acción. La adenosina a diferencia, no es un neurotransmisor clásico porque no es almacenado en los gránulos sinápticos o liberados en cuantos. Los receptores para ambos, ATP y Adenosina son muy ampliamente distribuidos en el SNC así como en otros tejidos.[1]

RECEPTORES PURINÉRGICOS (RP)

Basado en la respuesta fisiológica de los tejidos a las purinas, se dedujo que hay distintos tipos de receptores que ligan la adenosina o ATP, y que tienen un tiempo de vida muy corto. Los RP están localizados en la superficie de la célula en el espacio extracelular ligando las purinas desde aquí. Hay otro lugar para ligar la adenosina intracelularmente actuando sobre la enzima adenilciclasa, es el "sitio P" de la adenilciclasa y liga la adenosina y otras purinas. Hay un número de lugares que ligan intracelularmente adenosina, ATP o ambos, son sustratos y moduladores alostéricos de numerosas enzimas, pero no son considerados receptores purinérgicos.

Tabla 1. *Clases de receptores purinérgicos*

Receptores de adenosina	Receptores purinérgicos
A1, A2A, A2B, A3.	P2X, P2G, P2Z, P2T, P2U.

Tabla 2. *Mecanismo de acción de los receptores purinérgicos*

• A_1	Inhibe la adenilciclasa Aumenta la conductancia de los canales de K^+ Disminuye la conductancia de los canales de Ca^{++} Aumenta o disminuye la fosfolipasa A
• A_{2A}	Activa la adenilciclasa
• A_{2B}	Activa la adenilciclasa y la fosfolipasa C
• A_3	Inhibe la adenilciclasa
• P_{2U}	Activa la fosfolipasa C
• P_{2X}	Aumenta la conductancia de los canales de Ca^{++}
• P_{2Y}	Activa las fosfolipasas C y D
• P_{2T}	Inhibe la adenilciclasa
• P_{2Z}	Aumenta la conductancia iónica

Uno de los criterios inicialmente usados para distinguir los receptores de adenosina y receptores ATP fue el bloqueo selectivo por las xantinas, tales como la cafeína (1,2,7 trimetilxantina) y teofilina (1,3 dimetilxantina) considerando que las xantinas bloquean los receptores de adenosina y no bloquea, los receptores ATP.

Los receptores de adenosina también contienen múltiples residuos de treonina y serina en el tercio intracelular o cerca al carboxi terminal. Esta parte puede ser fosforilado, permitiendo las desensibilización del receptor durante exposición prolongada a adenosina.[1]

METABOLISMO DE ATP Y ADENOSINA

La adenosina y la homocisteína se forman por la hidrolasa de la S-adenosilhomocisteína (SAH). La adenosina deriva de la vía 5'-nucleotidasa durante las condiciones de hipoxia, isquemia y estrés metabólico y puede ser transportada a través de las membranas celulares por una proteína de nucleósido facilitadora asociada a membrana. Un segundo transportador es el nucleósido dependiente de sodio, que se encuentra en algunos tejidos, incluyendo el epitelio renal y el plexo coroideo.[1]

La mayor degradación de adenosina es intracelular, como se evidencia por los factores que inhiben el transporte de adenosina tales como el dipiridamol que incrementa los niveles intersticiales de adenosina y puede elevar la adenosina en arterias coronarias produciendo vasodilatación coronaria. En dosis altas, el dipiridamol puede acentuar la acción de los receptores de adenosina en el SNC, resultando en sedación, efectos anticonvulsivantes, disminución de la actividad locomotora y disminución de la actividad neuronal.[1]

RECEPTORES DE ADENOSINA A_2

Los receptores A_2 fueron originalmente tipificados sobre la base de su habilidad para estimular la acumulación del AMPc en el tejido neuronal. Basándose sobre las diferencias en ligar con afinidad la adenosina, estos fueron divididos en A_{2A} y A_{2B} una subdivisión que subsecuentemente ha sido confirmada por resultados de clonación molecular. Los receptores de adenosina A_{2A} incrementa la formación de AMPc.[1]

RECEPTORES DE ADENOSINA A_{2A} ($Rs\ A_{2A}$)

Los RsA_{2A} han venido a tomar interés para un número de enfermedades incluyendo la EP, por su anatomía y su discreta relación con los receptores D_2.

La habilidad de la adenosina para alterar la función de los ganglios básales probablemente depende de la localización de los RsA_{2A} en múltiples lugares que modulan la actividad excitatoria e inhibitoria de las neuronas de proyección estriadopalidales gabaérgicas.[2]

DISTRIBUCIÓN DE LOS RsA_{2A} EN EL SNC

Los RsA_{2A}, se encuentran mayormente en el estriado, además, en el núcleo accumbens, tubérculo olfatorio y globus pallidus (GP). El ARNm de los RsA_{2A} del estriado, se ubica exclusivamente en las neuronas espinales medias (NEM) que también expresan proencefalina (pro-Enk) y el ARNm de los receptores de dopamina D_2. No se encuentran en las neuronas estriadas que expresan la sustancia P y el ARNm de los receptores de dopamina D_1. El ARNm de los RsA_{2A} no ha sido detectado en el GP ni en las interneuronas gabaérgicas, pero la expresión de las interneuronas colinérgicas y similarmente la capacidad de los RsA_{2A} de regular la liberación de la acetilcolina (Ach), ha sido controversial. La localización de los RsA_{2A} en el cerebro, dentro del contexto del circuito estriado se ilustra en la Figura 1. Este modelo hipotético propone los lugares potenciales de la regulación de la función estriada por los RsA_{2A}.

La mayoría de células en el estriado son neuronas espinosas de tamaño medio (95%), Las cuales pueden ser subdivididas en dos sub poblaciones la estriadopalidal y la estriadonígrica basado en sus tipos de proyecciones y fenotipo neuroquímico. Los RsA_{2A} se expresan en las neuronas estriadopaliadales y son en el 70% postsinápticos en el estriado, 23% en los receptores presinápticos y 3% en los receptores gliales.[2]

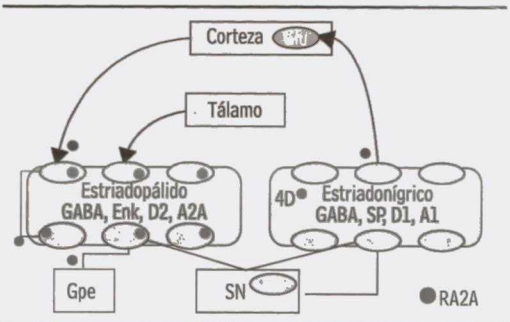


Figura 1. *Localización de los RsA2A*

Localización con otros receptores

Los RsA2A y receptores GABA se encuentran colocalizados en las dendritas (77%), soma (11%) y axones (11%). Existen dos principales categorías de sinapsis simétricas y asimétricas. Las cuales sirven para modular el input cortical excitatorio glutamatérgico del estriado, sinapsis asimétrica, y el contacto inhibitorio o sinapsis simétrica. La activación de los RsA2A causan el incremento de la actividad neuronal en la vía estriadopalidal y la disminución de la actividad del GP en los ganglios básales y es probablemente la suma total de los efectos de los sitios pre y postsinápticos.[3]

Los RsA2A y receptores del glutamato: Recientes estudios demostraron una interacción sinérgica funcional entre los RsA2A y receptores NMDA y los receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR5). Estos estudios dan soporte a la hipótesis, que el contacto de las neuronas excitatorias estriadopalidales contienen un dominio subcelular A2A que actúa para facilitar la transmisión glutamatérgica. La observación que la estimulación de los RsA2A liberan glutamato, supone la presencia de RsA2A presinápticos en terminales glutamatérgicas.[3]

Receptores heteroméricos

Experimentos no publicados (Canals y col.) indican que los receptores heteroméricos A2A/D2 se encuentran en el estriado ventral principalmente. Ambos receptores están juntos en las espinas dendríticas de las neuronas GABA estriadopalidales.

Es probable que los agonistas de los receptores A2A induzcan reducción de la afinidad hacia los receptores D2, esto principalmente causado por la activación del RA2A del complejo heteromérico, dando como resultado reducción de la señal de los receptores D2, no pudiendo contrarrestar la reducción de la actividad de la adenilciclasa y los cambios del nivel intracelular del calcio.[3]

Recientemente ha sido posible presentar la existencia de complejo heteromérico entre los receptores A2A y el grupo I mGluR, sub tipo mGluR5 localizado en las espinas dendríticas de las neuronas gabaérgicas estriadopalidales. El interés en la interacción de los receptores A2A/mGluR5 se inicia con la demostración que los agonistas pueden en forma sinérgica reducir la afinidad de los receptores D2 en las neuronas estriadas.[3]

Receptores multiméricos

Es posible la existencia de receptores complejos multiméricos A2A/D2/mGluR5. El receptor del complejo heteromérico A2A/mGluR5. parece estar preferentemente localizado en las espinas dendríticas de las neuronas gabaérgicas estriadopalidales, así como los receptores heteroméricos A2A/D2. Basado en estas observaciones, se plantea una hipótesis: Existen receptores complejos multiméricos en las espinas dendríticas de las neuronas GABA estriadopalidales.[3]

Tabla 3. *Tipos de receptores de adenosina*

Receptores	A_1	A_{2A}	A_{2B}	A_3
• Distribución	Hipocampo Cerebelo Corteza Estriado Tálamo	Estriado Núcleo accumbens Bulbo olfatorio	Pars tuberalis	Corteza Estriado Bulbo olfatorio
• Efectos	Inhibe la adenilciclasa Disminuye los canales de Ca^{++} y de K^+	Estimula la adenilciclasa	Estimula la adenilciclasa	Disminuye la adenilciclasa

Efectos de los RsA2A

Se ha comprobado que los Rs A2A realizan una modulación dual en el sistema estriadopalidal. Los estudios demuestran la acción de la inyección intraestriada y la infusión intrapalidal de los agonistas Rs A2A. El CGS 21680 indujo un significativo incremento en los niveles del GABA palidales en las ratas normales. Estos resultados sugieren que la liberación GABA es regulada por la vía en que participan los Rs A2A localizados en el estriado y el GP. Este resultado representa que la modulación de los Rs A2A indica objetivo neuronal en la proyección estriada del GP, mientras que los Rs A2A palidales modulan la actuación directamente en las terminales nerviosas del GP.

Funciones de los RsA2A en el estriado

Las neuronas espinosas de tamaño medio (NEM) del estriado dan origen a las vías del sistema de ganglios básales. Dos distintas poblaciones de estas neuronas eferentes gabaérgicas han sido reconocidas. Las neuronas de proyección del GP que expresan encefalina y forman la vía estriadopalidal y las neuronas de proyección que se dirigen a la sustancia nigra (SN) pars reticulata y al núcleo endopeduncular que expresan la sustancia P y la dinorfina, formando la vía estriadonígrica. Aunque es poco controversial, los receptores de dopamina son largamente segregados en estas dos subpoblaciones con la expresión del receptor D1 en el estriadonígrico y los receptores D2 mayormente expresados en las neuronas estriadopalidales. La vía estriadonígrica y estriadopalidal han sido reconocidas como excitatorias e inhibitorias respectivamente, a la actividad talamocortical. En el estriado, la expresión de los RA2A esta restringida a encefalina y receptores D2.[4]

Para la regulación de la corriente y trasmisión sináptica, han sido reconocidos tres tipos de acciones de los RsA2A:

1. Regulación de la trasmisión sináptica inhibitoria en el estriado y globus pallidus.
2. Regulación de la corriente del NMDA.
3. Modulación de la trasmisión sináptica excitatoria y la plasticidad en las sinapsis corticoestriada a largo plazo.

Los RsA2A actúan sobre la trasmisión sináptica inhibitoria al demostrar que los agonistas de los RsA2A pueden reducir las corrientes postsinápticas inhibitoria (IPSCs) mediadas por GABAA en las neuronas espinales de tamaño medio por una estimulación intraestriada. Este efecto fue contrarrestado por los antagonistas de los RsA2A y mimetizado por los análogos del AMPc, sin embargo, el por qué el CGS21680 disminuye la frecuencia de la miniatura del IPSCs sin modificación de la amplitud se conoce poco. Sin embargo, estos datos están en oposición a la demostración previa que la estimulación de los RsA2A estimulan la liberación del GABA en el estriado.[4]

Esta dificulta se asume que dos terminales al igual que las neuronas son reguladas en direcciones opuestas por un agonista actuando en el mismo receptor, el efecto inhibitorio en el estriado probablemente ocurre en las terminales gabaérgicas que en las colaterales recurrentes de las neuronas espinosas. Sin embargo, esta hipótesis más tarde podría no ser definitivamente una regla si nosotros asumimos que esta vía disináptica incluye colaterales recurrentes y también podría involucrar interneuronas. Aunque en trabajos más lejanos se necesita recopilar todos los datos, ello converge al concepto, que la activación de los RsA2A en el estriado incrementa la acción inhibitoria de las neuronas estriadopalidales.

Los datos dan un fuerte soporte a la hipótesis que los antagonistas RA2A reducen la actividad de las neuronas estriadopalidales en el modelo de EP. Sin embargo el análisis de los ratones con ausencia de receptores A2A ($A_{2A}^{-/-}$) sugieren efectos adicionales de los RA2A en el control fisiológico del estriado. Inexplicablemente estos animales exhiben una reducción en la actividad exploratoria y una reducción en el 50% de la sustancia P. Esto fue asociado a un 45% de disminución de la Dopamina extracelular sugiriendo que la ausencia crónica de los RsA2A resultan en un estado hipodopaminérgico funcional en el estriado. Los RA2A controlan las sinapsis inhibitorias negativamente en el estriado positivamente en el pálido.[4]

RsA2A y corriente de glutamato NMDA-AMPA

La activación de los RsA2A reducen la amplitud del NMDA. Este efecto postsináptico es independiente de la proteinquinasa del AMPc pero parece estar involucrada la estimulación inducida por fosfolipasa C a la vía Ca^{2+}/calmodulinaquinasas II. Para nuestro conocimiento, la estimulación de esta cascada por los RsA2A no ha sido reportado. La corriente NMDA esta incrementadas en la activación de la vía de la AMPc-proteinquinasa A. En el mismo paradigma, un agonista RsA2A no modifica el AMPA inducido por la corriente interna[4].

RsA2A y la trasmisión sináptica inhibitoria

La adenosina actúa en el RsA2A que esta implicado en eventos directamente o indirectamente relacionados a inducción de la potenciación a largo plazo (LTP) en el accumbens, mientras que es apenas involucrado en la regulación del receptor AMPA basal regulado por la trasmisión sináptica excitatoria. Por que a la larga la plasticidad sináptica y particularmente el equilibrio entre la reducción a largo plazo (LTD) y LTP en el nucleus accumbens son sustentados por un juego importante de roles en el aprendizaje motor y procesos de recompensa; la regulación del LTP por el receptor de adenosina podría tener importantes y consecuencias de conducta específicas.[4]

Varias observaciones en la literatura respalda esta hipótesis. La adenosina actúa en los RsA2A e inhibe procesos de recompensa centrales, particularmente durante la adaptación asociada con la activación neuronal inducida por cocaína crónica. Se ha visto además que los RA2A no modulan el ácido propiónico a-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole (AMPA) mediador excitatorio en la transmisión excitatoria cortiocoaccumbal en condiciones fisiológicas. Sin embargo la inactivación genética o farmacológica de los RA2A reducen la potenciación a largo tiempo (PLT) en esta sinapsis. Por lo tanto, este receptor esta implicado en la inducción de la PLT corticoaccumbal, un efecto que podría ser relacionado con la conducta a largo tiempo. Un efecto que podría ser relacionado con la sensibilización de la conducta por tratamiento dopaminérgico repetido. [4]

Los RsA2A están también involucrados en la inducción de la plasticidad sináptica a largo del tiempo en el accumbens. Por lo tanto, las consecuencias de las conducta especifica del bloqueo de los RsA2A son esperados porque la plasticidad sináptica en el nucleus accumbens esta involucrada en el aprendizaje motor y procesos de recompensa. Aunque estas consecuencias perecen ser identificadas y relacionadas con el mecanismo de persistencia de sensibilización de la conducta de repetir la terapia o con los efectos colaterales a largo plazo de la terapia con L-dopa tales como disquinesias.[4]

ROL EN LA TERAPÉUTICA

El manejo futuro de la EP requiere de fármacos que no pierdan la eficacia con la progresión de la enfermedad o inducir disquinesias y que este libre de otros efectos colaterales. Los antagonistas de los RsA2A pueden promover una oportunidad para introducir el manejo no dopaminérgico de la EP. Los RsA2A son selectivamente localizados en los ganglios básales y de la vía de salida indirecta donde ellos controlan la liberación de acetilcolina y GABA. Los antagonistas de los RsA2A son efectivos en los modelos de ratones de EP, revierten el déficit motor en los tratados con haloperidol, tratados con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) o ratones reserpinizados, potenciando la rotación a inducción de L-dopa en ratas lesionadas con 6-hidroxidopamina, sin inducir disquinesias. El antagonista selectivo de los RsA2A, es el KW6002 que revierte la incapacidad motora e incrementa la actividad motora en primates tratados con MPTP sin provocar disquinesia. En adición el KW6002 presenta una actividad antiparkinsoniana aditiva con L-dopa y el agonista DS2 quinpirole en primates tratados con MPTP sin incrementar las disquinesias. Los datos en promedio sugieren que los antagonistas, tales como KW6002, puede ser efectivo, como monoterapia para el manejo de EP y ello también produciría beneficio cuando se administra en combinación con L-dopa o terapia agonista.[5,6]

El manejo de la EP esta basada en la terapia dopaminérgica ayudada en la reversión de los efectos de la depleción inducida por la destrucción de la vía nigroestriada. La introducción de drogas dopaminérgicas esta asociada con efectos colaterales, tales como náuseas, vómitos e hipotensión y las complicaciones se incrementan con el tiempo, al inicio con disquinesias y psicosis. Esto incluye pérdida de la eficacia de la droga. Hay aspectos de la EP, tales como la inestabilidad, que no responden a la terapia de reemplazo de dopamina. Adicionalmente todas las corrientes de terapias son sintomáticas y no modifican en forma significativa la progresión de la enfermedad. Nuevos estudios producirían agentes que son antiparkinsonianos en el curso de la enfermedad sin la pérdida de la eficacia y que no prime la aparición de disquinesias por los ganglios básales. Ello no provocaría la expresión de movimientos involuntarios en estos pacientes ya expuestos a L-dopa o inducir psicosis. Adicionalmente la ventaja sería un efecto lento en la detección de la progresión de la enfermedad por producir una acción neuroprotectora y neuroesteroactiva. El descubrimiento de los receptores de adenosina en los ganglios básales modifican potencialmente la conducta motora a través de mecanismos no dopaminérgicos que pueden tener importantes consecuencias terapéuticas en el futuro manejo de EP.[7]

ROL EN LA NEUROPROTECCIÓN DE LAS NEURONAS DOPAMINÉRGICAS

Los antagonistas de los RsA2A. pueden comportarse como drogas terapéuticas en la EP a través de más de un mecanismo. Schwarzschild y col. Destacó que un importante tópico es la posibilidad que los antagonistas de los RsA2A. además de ser útiles en el cuidado de los pacientes con EP pueden también ser beneficiosos en el control en la progresión de la degeneración neuronal. Aunque la etiología del EP es desconocida, nuevos avances en la neurociencias permiten dar la idea que la degeneración neuronal puede ser detenida y que las estrategias neuroprotectoras son posibles. Una de estas estrategias puede ser la reducción en la neurotoxicidad en la sustancia nigra (SN) o igual en el estriado. Popoli y col. Reportó que los antagonistas selectivos de los RsA2A. Como el SCH58261, sistemáticamente se administro antes de la administración de la excitotoxina ácido quinolínico (QA), previno los efectos del QA en la actividad motora, cambios EEG, tamaño de la lesión, gliosis estriada y flujo externo del glutamato. Por lo tanto, el efecto protector puede ser relacionado con la capacidad de antagonizar el incremento en el estriado del glutamato inducido por QA, ello es importante para identificar la dosis relacionada a los efectos del antagonismo de los RsA2A. en el flujo del glutamato. Su reducción probablemente protege los efectos de neurodegeneración inducidos por isquemia: El SCH 58261 administrado inmediatamente después de la isquemia redujo la salida de glutamato y el daño necrótico. Una reducción de la salida del glutamato después de la administración del antagonista A2A. probablemente es atribuible al antagonismo de los RsA2A. La interrogante aparece si la regulación de la salida del glutamato contribuye como potencial terapéutico del inicio de los antagonistas de los RsA2A en el inicio de la degeneración neuronal que ha progresado en el PD. Probablemente una reducción en la salida del glutamato en la SN puede contar para la protección en la degeneración dopaminérgica progresiva. Sin embargo, se ha considerado que la reducción del flujo del glutamato no está necesariamente implicado en la neuroprotección. Un incremento en el flujo de salida del glutamato fue observado en el modelo 6-hidroxidopamina (6-OHDA) de EP pero la administración intraestriatal de SCH58261, puede ser considerado favorable en el control de las incapacidades motoras en el PD en relación con el disturbio de la trasmisión excitatoria estriada. La posibilidad que los distintos mecanismos cuenten para la neuroprotección y propiedades estimulantes motoras fue acentuado por Schwarzschild y col.

Ascheiro y col. reportaron en estudios epidemiológicos que se redujo el riesgo de EP entre los consumidores de cafeína. Este resultado limitado a la población masculina. Interesantemente, recientes datos reportaron que el consumo de cafeína esta asociado a la reducción de EP en mujeres quienes nunca usaron reemplazo hormonal pero con riesgo entre las personas que usaron hormonas y consumieron café. Se discutió la posibilidad que la reducción del riesgo de EP entre los consumidores de café es el resultado de un efecto neuroprotector de la cafeína. Los hallazgos demuestran que la administración de cafeína, en dosis comparables con las dosis típicas usadas, atenúa la pérdida de la dopamina [5] estriada inducida experimentalmente por el 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridina (MPTP) en el modelo de PD. Mientras el efecto neruroprotector de la cafeína parece relacionado al bloqueo de los RA2A. El CSC, antagonista selectivo de los RsA2A particularmente inhibe la actividad monoaminoxidasa (MAO)B *in vitro*, bloqueando la conversión del MPTP al metabolito tóxico 1-metil-1-4-fenilpiridinium (MPP).[8,9]

CONCLUSIONES

1. Los RsA2A demuestran jugar un rol importante en el control del movimiento a través de la vía estriadopalidal.
2. Los antagonistas de los RsA2A pueden convertirse en una arma terapéutica solos o asociados a través de la vía no dopaminérgica.
3. Los antagonistas de los RsA2A pueden estar involucrados en la neuroprotección del SNC y en la enfermedad de Parkinson.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel GJ, Agranoff BW. Basic Neurochemistry. Raven Press Fifth Edition 1994 pp: 401-415.
2. Rosín DI, Hettinger BD, Lee A, Linden J. Anatomy of adenosine A2A receptors in brain morphological substrates for integration of striatal function. Neurology 2003; S12-S18.
3. Fuxe K, Agnati LF, Jacobsen K, et al. Receptor heteromerization in adenosine A2A receptor signaling relevance for striatal function and Parkinson's disease. Neurology 2003; 61:S19-S23.

4. Schiffmann, Dassasse, D'Alcantar, Ledent. A2A receptor and striatal cellular functions. Regulations of gene expression, currents, and synaptic transmission. Neurology 2003; S24-S29.
5. Kase H. Industry forum: progress in pursuit of therapeutic A2A antagonists the adenosine A2A receptor selective antagonist KW6002: research and development toward a novel nondopaminergic therapy for Parkinson's disease. Neurology 2003; 61: S97-S100.
6. Schwarzschild MA, Xu K, Oztas E, Petzer JP, et al. Neuroprotection by caffeine and more specific A2A receptor antagonists in animal models of Parkinson's Disease. Neurology 2003;61: S55-S61.
7. Jenner P. A2A antagonists as novel non-dopaminergic therapy for motor dysfunction in pd. Neurology 2003;61:S32-S38.
8. Pedata F, et al. Introduction: A2A receptors in neuroprotection of dopaminergic neurons. Neurology 2003;61, S49-S50.
9. Mori A, Shindou T. Modulation of gabaergic transmission in the striatopallidal system by adenosine A2A receptors a potential mechanism for the antiparkinsonian effects of A2A antagonists. Neurology 2003;61:S44-S48.

BASES NEUROBIOLÓGICAS DEL AUTISMO

DR. JUAN L. CASTILLO-CASTILLO

INTRODUCCIÓN

El autismo es un desorden complejo del neurodesarrollo que es definido conductualmente y está asociado a múltiples etiologías[1-3]. Otros términos también fueron utilizados a lo que ahora llamamos "autismo", entre ellos: esquizofrenia infantil, autismo infantil, síndrome de Asperger y síndrome de Kanner.

La prevalencia en la población general es de 4 a 10 por 10 000 niños y es más frecuente en los varones en una relación 3:1[1,2,4-7]. Se encuentra en todo tipo de razas, etnias y clases sociales en todo el mundo. El autismo fue descrito casi simultáneamente por Kanner en Baltimore (1943) y por Asperger en Viena (1944). Kanner atribuyó el trastorno a factores psicosociales, como padres fríos o apartados, y lo consideró una psicopatía autista. Asperger lo atribuyó a una enfermedad metabólica "especial" relacionada posiblemente con hiperamonemía.[5].

DEFINICIÓN

A lo largo de los años, la definición y el diagnóstico del autismo han dado lugar a controversias, por lo cual resulta necesario delimitar el o los conceptos que manejamos actualmente. En ausencia de un marcador biológico los lineamientos y diagnóstico se basan en decisiones clínicas[1]. Según el CIE-10 el autismo infantil es "un trastorno generalizado, definido por la presencia de un desarrollo alterado o anormal, que se manifiesta antes de los tres años y por un tipo característico de comportamiento anormal que afecta a la interacción social, a la comunicación y a la presencia de actividades repetitivas y restrictivas". La DSM-IV considera[1,2,4]:

A. Para darse un diagnóstico de autismo deben cumplirse seis o más manifestaciones del conjunto de trastornos de la relación, de la comunicación y de la flexibilidad. Cumpliéndose como mínimo dos elementos de 1, uno de 2 y uno de 3.

1. Trastorno cualitativo de la relación:
   a. Trastorno importante en muchas conductas de relación no verbal, como la mirada a los ojos, la expresión facial, las posturas corporales y los gestos para regular la interacción social.
   b. Incapacidad para desarrollar relaciones adecuadas con grupos del mismo nivel evolutivo.
   c. Ausencia de conductas espontáneas encaminadas a compartir placeres, intereses o logros con otras personas (por ejemplo, conductas de señalar o mostrar objetos de interés).
   d. Falta de reciprocidad social o emocional.
2. Trastornos cualitativos de la comunicación:
   a. Retraso o ausencia completa del desarrollo del lenguaje oral (que no se intenta compensar con medios alternativos de comunicación, como los gestos o mímica).
   b. En personas con habla adecuada, trastorno importante en la capacidad de iniciar o mantener conversaciones.
   c. Empleo estereotipado o repetitivo del lenguaje, o uso de un lenguaje idiosincrático.
   d. Falta de juego de ficción espontáneo y variado, o de juego de imitación social adecuado al nivel evolutivo.

HOSPITAL NACIONAL "DANIEL ALCIDES CARRIÓN" (HNDAC). LIMA, PERÚ.

3. Patrones de conducta, interés o actividad restrictivos, repetidos y estereotipados:
   a. Preocupación excesiva por un foco de interés (o varios) restringido y estereotipado, anormal por su intensidad o contenido.
   b. Adhesión aparentemente inflexible a rutinas o rituales específicos y no funcionales.
   c. Estereotipias motoras repetitivas (por ejemplo, sacudidas de manos, retorcer los dedos, movimientos complejos de todo el cuerpo, etc.).
   d. Preocupación persistente por partes de objetos.

B. Antes de los tres años, deben producirse retrasos o alteraciones en una de estas tres áreas: 1) interacción social; 2) empleo comunicativo del lenguaje; 3) juego simbólico.

NEUROBIOLOGÍA

A pesar de los avances en la investigación, el conocimiento actual de la neuropatología en el autismo es limitada[1,3], debido al comportamiento fenotípico complejo y a la etiología multigénica[2]. Es razonable postular que las regiones para el conocimiento social y la comunicación están distribuidas ampliamente en el cerebro y pueden ser afectadas en diferentes grados[1]. El cerebelo participaría en la habilidad para realizar rápidos cambios en la atención; así mismo en la coordinación con otros sistemas, tales como: memoria, sistema límbico, lóbulo frontal y parietal, hipotálamo y los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y noradrenérgico[1,5,8]. También participan áreas corticales específicas; entre ellas: la región lateral frontal inferior y temporal posterior superior relacionada con el lenguaje, la región temporal inferior relacionada con el procesamiento visual de caras y la amígdala relacionada con el reconocimiento facial y darle un valor afectivo al rostro[1].

Para una mejor sistematización de las bases neurobiológicas se pueden considerar los siguientes aspectos:

HALLAZGOS NEUROANATÓMICOS

Los estudios en el cerebro de personas autistas han revelado cambios en el sistema límbico y el circuito cerebeloso[1,3-6,8-10].

Las células neuronales del sistema límbico (hipocampo, amígdala, cuerpo mamilar, gyrus del cíngulo anterior y el núcleo del septum) son pequeñas en tamaño y están incrementadas en número por unidad de volumen.

Las células de Purkinje en el área posterolateral del neocerebelo y adyacente al córtex arquicerebelar (porción posterior e inferior del cerebelo) están disminuidas. El análisis de un material de autopsia demostró que las células de Purkinje estuvieron reducidas en un 50 a 60% en el vermis posterior, las células del lóbulo anterior (lóbulos I-V) en un 20% y en un 42 a 56% en las porciones posteriores de los hemisferios cerebelosos. Los estudios histopatológicos sugieren que la reducción del volumen de la amígdala y del hipocampo están relacionados con las escasas arborizaciones dendríticas y bajo crecimiento de los neurópilos y que esto se reflejaría en el escaso desarrollo de las conexiones entre las estructuras límbicas y el córtex cerebral.

En un metaanálisis de los datos de pacientes autistas se encontró a un subgrupo con hipoplasia de los lóbulos VI y VII (87 a 88%) y otro subgrupo con hiperplasia (12 a 13%) con diferencias estadísticamente significativas, concluyéndose que existe evidencia estadística de hipoplasia de los lóbulos vermianos VI y VII[1,8]. Así mismo, los estudios con IRM han demostrado anormalidades en estructuras de la fosa posterior, incluyendo hipoplasia de los lóbulos vermianos VI y VII, de los lóbulos I-V y disminución del tamaño del tronco cerebral[1,8].

Los estudios con resonancia magnética funcional (IRMf) en los pacientes autistas encontraron activación de la región frontotemporal pero no de la amígdala al someterlos a estímulos visuales; mientras que en el grupo control se encontró activación del gyrus temporal superior y la amígdala[1]. Los estudios de Bauman y Kemper[3] no detectaron patología en al tálamo; sin embargo, estudios llevados a cabo con las más modernas técnicas de imágenes han demostrado alteraciones en la maduración del tálamo.

METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL

La tomografía por emisión de positrones (TEP) demostró un ligero aumento en el consumo de glucosa a nivel cerebral principalmente en los ganglios basales y lóbulos frontotemporal y parietal; sin embargo, no encontraron diferencias significativas entre sujetos autistas y controles[1,5]. Algunos estudios revelan disminución del flujo sanguíneo a nivel cortical frontal[5].

HALLAZGOS NEUROQUÍMICOS

Los sistemas mesolímbico dopaminérgico, los opioides, oxitocina endógena y la serotonina están en constante investigación[2,4]. Los hallazgos más consistentes han demostrado elevadas concentraciones de serotonina en el plasma y plaquetas en un 25 a 50% de los niños autistas, pero la especificidad y correlación con los niveles cerebrales aún permanece incierta[1,2,7,10]. Cook ha sugerido que el rol de la hiperserotoninemia puede ser heterogéneo; así, en un subgrupo de sujetos se encontró incremento de 5HT y en el otro grupo se encontró disminución de 5HT2[1]. Además, los estudios TEP han demostrado alteración serotoninérgica en la vía dentotalamocortical en varones autistas[1].

Los investigadores también han encontrado evidencia de actividad dopaminérgica anormal en las vías mesolímbica y nigroestriada; así mismo disregulación e hiposensibilidad de los receptores dopaminérgicos hipotalámicos[2,5].

La norepinefrina (NE) y la epinefrina (E) participan en la regulación de la atención, nivel de actividad, ansiedad, respuesta al estrés, memoria y aprendizaje[5]. Los niveles plasmáticos de norepinefrina se han encontrado incrementados en niños autistas, pero los hallazgos son inconsistentes[1,5]. Los péptidos también jugarían un rol importante en el autismo. Se plantea la hipótesis que los niveles elevados de endorfina contribuyen en el desarrollo de los síntomas autistas, particularmente en la falta de cariño e interacción social[5]. El neuromodulador oxitocina (OT) juega un rol en el compromiso de los niveles afectivos y la sociabilidad[2,5]; éste es producido principalmente en el hipotálamo y es conocido como modulador afectivo en los animales[5]. Los análisis preliminares encontraron niveles significativamente disminuidos de OT plasmática en niños autistas en comparación con sujetos control[2,5].

Las investigaciones recientes están estudiando el rol de los aminoácidos, encontrándose niveles bajos de glutamina, ácido glutámico y GABA[5]. Los individuos autistas pueden tener anormalidades específicas en los receptores glutamato AMPA1 y en los transportadores a nivel del cerebelo[9]. Las anormalidades en la melatonina podrían explicar los frecuentes desordenes en el sueño; pero aún los resultados son inconsistentes[3].

ASPECTOS GENÉTICOS

La evidencia genética es importante, pero no exclusiva, encontrándose un aumento de riesgo de recurrencia entre 2 y 8% en familias con un niño autista[1-5,7]. La proporción de gemelos monocigotos tienen una concordancia entre del 60% a 90% y de 5 a 10% para los dicigotos[2-5,10-12]. A pesar de la evidencia encontrada en gemelos y estudios familiares, la identificación y número de genes involucrados aún es desconocida. Los datos de tamizaje de genomas en múltiples familias indican la interacción de por lo menos 10 genes y este desorden poligénico estaría sometido a modificadores inmunológicos o ambientales[2].

La investigación para los genes autistas es complicada y se han encontrado algunos cromosomas implicados; sin embargo menos del 10% de los casos están asociados con anormalidades cromosómicas, entre ellas: traslocaciones, duplicaciones y deleciones[7,10]. Los estudios han encontrado alteración más frecuentemente en los cromosomas 7, 13 y 15[1,6,7]. Se reporta duplicación del cromosoma 15 en las regiones q11-q13 en el 1 a 4% de los pacientes y se ha dado especial interés en el receptor GABA subunidad beta-3 (GABAB3)(2,5); sin embargo, no se ha demostrado asociación estadísticamente significativa[6,7]. El cromosoma 7 sufre traslocaciones principalmente en las regiones 7q32–q35[2].

Los hallazgos de los roles del gen HOXA1 (codificado en una región del cromosoma 7) y del gen Reelin (cromosoma 7q22) que intervendría potencialmente en la secreción de una glicoproteína para la migración neural durante el desarrollo; aún son inconsistentes[1,2,6].

CONDICIONES ASOCIADAS

La evidencia epidemiológica indica que los factores ambientales, tales como injuria prenatal, perinatal, y neonatal podrían causar daño neurológico y constituirse en un factor asociado para el autismo[3,5]. Estos podrían ser: rubéola, parto traumático, bajo peso al nacer, Apgar bajo, bilirrubinas elevadas, SDR, cesárea de emergencia, hemorragia intracerebral, hidrocefalia, etc[5]. Otros factores no primariamente genéticos (pero que están bajo control genético); tales como la sustancia P, el péptido vasoactivo intestinal, la activación de la adenilatociclasa pituitaria y el factor de crecimiento de la neurotrofina se encontraron elevados en la sangre del cordón umbilical de niños que posteriormente presentaron autismo o retardo mental[2].

CONCLUSIONES

a. Recientemente se ha planteado un paradigma "que enfatiza la importancia del rol de los circuitos y procesamiento de información dentro del cerebro antes a la simple patología celular".

b. Existen cambios en el sistema límbico y en el circuito cerebeloso en pacientes autistas.

c. Existe evidencia estadística que demuestra hipoplasia de los lóbulos vermianos VI y VII.

d. Existe evidencia de anormalidades en la función de la serotonina y dopamina.

e. Los resultados acerca del rol de la epinefrina, endorfina, oxitocina, glutamato y GABA aún son inconsistentes.

f. A pesar de las discrepancias entre los diversos estudios en familiares, todos los investigadores apoyan la hipótesis de una contribución genética.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tuchman R. Autism. Neurol Clin N Am 2003; 21(4): 915-932.
2. Muhle R, y col. The genetics of autism. Pediatrics 2004;13: 472-86.
3. Rapin I, Katzman R. Neurobiology of autism. Ann Neurol 1998; 43(1): 7-14.
4. Rapin I. Autism. N Eng J Med 1997; 337(2): 97-104.
5. Fein D, et al. Autism and pervasive developmental disorders. En: Fogel BS, et al. Neuropsychiatry. Williams and Wilkins. 1996; 571-598.
6. Batshaw ML, Towbin KE. The originis of autism. Pediatric Res 2001; 50: 1-2.
7. Lamb JA, et al. Autism: recent molecular genetic advances. Human Mol Genet 2000; 9(6): 861-868.
8. Courchesne E, et al. The brain in infantile autism. Neurology 1994;44(2): 214-222.
9. Purcell AE, et al. Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. Neurology 2001;57:1618-1628.
10. Adams RD, y col. Enfermedades del desarrollo del sistema nervioso. En: Principios de Neurología. Adams RD y col. McGraw-Hill Interamericana, México 1999; 901-903.
11. Deuel RK. Autism: a cognitive developmental riddle. Pediatr Neurol 2002; 26(5): 349-357.
12. Cavinness VS. Research strategies in autism: a story with two sides. Curr Op Neurol 2001; 14: 141-143.

NEUROBIOLOGÍA DE LAS ADICCIONES: ACCIÓN DE LA SEROTONINA

*DRA. MARIZABEL ROZAS LATORRE**

INTRODUCCIÓN

Las drogas son todas aquellas sustancias naturales o sintéticas que generan adicción; es decir, la necesidad imperiosa o compulsiva de volver a consumirlas para experimentar la recompensa que producen, que es sensación de placer, euforia, alivio de la tensión, etc. Por consiguiente, las drogas inducen adicción y refuerzan la conducta asociada a su uso. El cese del consumo de la droga adictiva induce a abstinencia (molestias físicas y emocionales).

Las bases neurobiológicas que subyacen a la drogodependencia son motivo de estudio en busca de la comprensión de cómo se induce la recompensa a la droga o que cambios crónicos generan la adicción. Las alteraciones neurobiológicas del proceso de adicción tienen a la dopamina como principal neurotransmisor; sin embargo la serotonina (5-hidroxitriptamina) también estaría involucrada en este proceso, la revisión se enfoca en estudios experimentales que involucran algunos receptores de serotonina implicados en la adicción.

FACTORES IMPORTANTES EN ADICCIÓN

Un factor cardinal en la adicción es su cronicidad. Los individuos pueden experimentar intensa necesidad por droga y permanecen en alto riesgo de recaída incluso luego de varios años de abstinencia, entonces la adicción debe involucrar cambios muy estables en el cerebro. Pero es difícil de identificar estos cambios a nivel molecular, celular y de redes neuronales. Las adaptaciones moleculares y celulares relacionadas a la tolerancia, sensibilización y dependencia no persisten lo suficiente para significar mayores cambios estables de comportamiento asociados con adicción.

Estos factores son análogos a aquellos relacionados con el aprendizaje y memoria, así se observan procesos de aprendizaje en la adicción. Muchos modelos moleculares y celulares de aprendizaje se han descubierto y algunos han sido relacionados a simples formas de comportamiento de aprendizaje. Pero se dispone de poca información sobre las bases moleculares y celulares de las memorias a largo plazo en adicción. Se proponen cambios en la estructura sináptica o en la organización de cromatina que aún constituyen factores de especulación.

Otro factor importante es identificar las variaciones en genes específicos que hacen a algunos individuos vulnerables a la adicción y a otros relativamente resistentes. Los estudios epidemiológicos indican que 40 a 60% del riesgo de un individuo para una adicción, ya sea alcohol, opiáceos o cocaína es genético. Esto se relaciona con la sensibilidad ampliamente distinta para el abuso de drogas incluyendo las preferencias para autoadministración.

GENÉTICA DE LAS ADICCIONES

En las últimas décadas se ha dado mayor importancia a la identificación de algunos genes que estarían relacionados al abuso de drogas (marihuana, heroína, cocaína y otras). Parece ser que la adicción a drogas sería producto de la herencia y del ambiente. Los factores genéticos desempeñan un papel significativo en la adicción. Los estudios epidemiológicos han establecido así que el alcoholismo, por ejemplo, es familiar, con estimaciones del 40% a 60% del riesgo genético para este desorden. Otros estudios han sugerido índices similares de herencia en otras adicciones a drogas, por ejemplo a los narcóticos y cocaína (Kendler y col., 2000;

* INSTITUTO ESPECIALIZADO EN CIENCIAS NEUROLÓGICAS (IECN). LIMA, PERÚ

Kendler y Prescott, 1998; Tsuang y col., 2001). Estos defectos aumentan dramáticamente los efectos secundarios del alcohol, de tal modo que reducen la vulnerabilidad del individuo al alcoholismo.

Un gen podría contribuir a la vulnerabilidad de varias maneras. Una proteína del mutante (o los niveles alterados de una proteína normal) podría cambiar la estructura o el funcionamiento del cerebro específico cuando circula durante el desarrollo o en edad adulta. Estos circuitos alterados del cerebro podrían cambiar la sensibilidad del individuo a la exposición inicial de la droga o a las adaptaciones que ocurren en el cerebro después de la exposición repetida de la droga. Asimismo, los estímulos ambientales podrían afectar su vulnerabilidad influenciando estos mismos circuitos.

La longevidad de algunas anormalidades en el comportamiento que caracterizan a la adicción ha sugerido que la regulación de la expresión de genes neurales estaría involucrada en el proceso por el cual las drogas de abuso causan el estado de adicción. Se cree que el factor de transcripción delta-fosB representa un mecanismo por el cual las drogas de abuso producen relativamente cambios estables en el cerebro que contribuyen al fenotipo de adicción. Delta-fosB, un miembro de la familia de factores de transcripción Fos, se acumula en un grupo de neuronas del núcleo accumbens y estriado dorsal después de administración repetida de varias clases de drogas de abuso. Similar cúmulo de delta-fosB ocurre luego de correr compulsivamente, lo cual sugiere que delta-fosB puede acumularse en respuesta a muchos tipos de comportamiento compulsivo; además persiste en neuronas por relativamente largos periodos de tiempo debido a su extraordinaria estabilidad. Por lo tanto delta-fosB representa un mecanismo molecular que puede iniciar y luego sostener cambios en la expresión de genes que persisten prolongadamente luego de la exposición a drogas. Los estudios en ratones transgénicos que sobreexpresan ya sea delta-fosB o un inhibidor negativo dominante de la proteína provee evidencia directa que delta-fosB causa sensibilidad incrementada a los efectos en el comportamiento del abuso de drogas y, posiblemente, incremento en la conducta de búsqueda. Delta-fosB funcionaría como un *switch* molecular que gradualmente convierte las respuestas agudas a la droga en adaptaciones relativamente estables que contribuyen a la plasticidad neural y de comportamiento a largo plazo que subyace a la adicción.

La secuencia del genoma humano

Se conoce que los objetivos iniciales para la mayoría de drogas adictivas, tan bien como algunas de las adaptaciones moleculares y celulares que ocurren en el circuito límbico cerebral en respuesta a exposición repetida. La secuencia del genoma humano indica diversidad de los componentes moleculares que se han implicado en la adicción. Por ejemplo la cocaína actúa en el reingreso de transportadores para dopamina, disponibilidad de serotonina y otros neurotransmisores monoamínicos; muchos subtipos de estos transportadores serían expresados en humanos.

Otro ejemplo es provisto por genes cuyos productos regulan la desensibilización de receptores acoplados a la proteína G. Estos receptores son los objetivos iniciales para varias drogas de adicción: los opiáceos son agonistas de receptores opioides, los cannabinoides son agonistas en los receptores cannabinoides, y los alucinógenos son agonistas parciales de los receptores de serotonina 5HT2A. Los receptores de dopamina que están indirectamente activados por cocaína y otros estimulantes a través de potenciación de la transmisión dopaminérgica están también acoplados a la proteína G. La sensibilidad de señalización del receptor asociado a proteína G es controlada por un proceso regulador complejo. Dada la importancia de cambios en la sensibilidad del receptor en la adicción, no es sorprendente que los mecanismos que gobiernan la sensibilidad del receptor se han implicado en las respuestas de regulación a drogas adictivas en modelos de adicción.

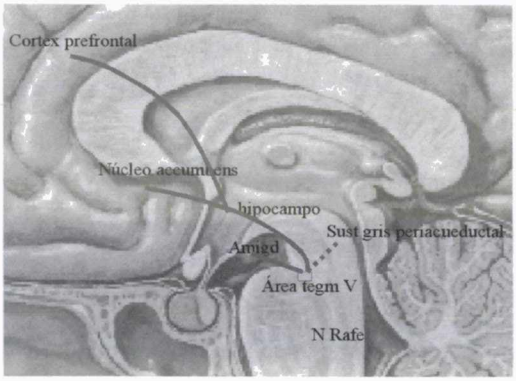


Figura 1. *Vía mesolimbocortical dopaminérgica (proceso adictivo)*

La adicción es básicamente un trastorno cerebral mediado neurobiológicamente y que se localiza en el sistema mesocórtico-límbico-dopaminérgico, donde se genera la recompensa. Y esto se produce con la vía dopaminérgica que se expresa en el núcleo accumbens. En el cerebro tiene lugar el proceso de adicción, originándose las vías en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (ATV) y de allí la vía asciende al núcleo accumbens y a las áreas prefrontales de la corteza del cerebro. Se estimula el aumento de dopamina en el núcleo accumbens, lo cual es el sistema de recompensa y gratificación, que establece la necesidad por la droga y la dependencia.

La abstinencia sigue la vía noradrenérgica, mediada por la norepinefrina que se concentra en las neuronas del locus coeruleus. Por ejemplo, cuando un fumador trata de no fumar los niveles de nicotina caen y la frecuencia de los disparos de las neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus llega a ser anormalmente alta y causa de los síntomas de la abstinencia a la nicotina.

En el cerebro las drogas estimulan la liberación de dopamina y se observa un exceso de dopamina en el núcleo accumbens (NAC). El sustrato cerebral de los trastornos adictivos, se localiza en una zona del cerebro donde se encuentra el circuito de recompensa cerebral, el cual funciona con base en dos estructuras: una neuroanatómica representada por ciertas áreas cerebrales y otra neuroquímica representada por cuatro sistemas primarios de neurotransmisores. La estructura neuroanatómica está integrada por el área tegmental ventral, el cerebro anterior basal (núcleo accumbens, tubérculo olfatorio, corteza frontal y amígdala) y la estructura neuroquímica está representada por la dopamina, la serotonina, los péptidos opioides y el GABA.

La conexión dopaminérgica entre el área tegmental ventral y el cerebro anterior basal es el llamado sistema dopaminérgico mesolímbico. Sin embargo, se acepta que, además, pueden participar otros sistemas como los péptidos opiáceos, sistemas gabaérgicos, serotoninérgicos, los cuales también interactúan en el área tegmental ventral y en el cerebro anterior.

Los otros neurotransmisores están involucrados en otros sitios del circuito: la serotonina en el hipotálamo, NAC, núcleos del rafe, hipocampo, la encefalina (péptido opioide) en el área ventral tegmental y el núcleo accumbens y el GABA en hipotálamo, NAC y ATV. Otro neurotransmisor, la norepinefrina está involucrada en una ruta de recompensa alternativa ya que se libera en el hipocampo procedente del locus coeruleus.

El núcleo accumbens forma parte del circuito de recompensa que al ser estimulado provoca una sensación de placer. Su acción es fundamental, y cuando este circuito es estimulado por drogas, se convierte en la base de la adicción. Las vías neurológicas para el reforzamiento positivo (placer) se hallan en las vías dopaminérgicas que van del área tegmental ventral en el tallo cerebral hacia el núcleo accumbens.

VÍAS DE RECOMPENSA Y ADICCIÓN

Los hombres como otros organismos tienen comportamientos en busca de recompensa, los sentimientos placenteros proveen reforzamiento positivo así que el comportamiento es repetido. Existen recompensas naturales y artificiales, como las drogas. Las recompensas naturales como comida, agua, sexo permiten al organismo sentir placer cuando esta comiendo, tomando o procreándose. Estos sentimientos placenteros refuerzan el comportamiento de manera que este será repetido.

ESTADO DE CONSUMO AGUDO

En esta etapa las drogas adictivas actúan sobre mecanismos neurofisiológicos comunes. El consumo agudo se refiere a los primeros contactos con la droga a través de los cuales se establece el conocimiento de sus efectos placenteros y el aprendizaje tendente a su consumo. En humanos mediante estudios con tomografía por emisión de positrones (PET) el consumo agudo de psicoestimulantes como cocaína o anfetamina induce la activación de diversos centros nerviosos entre los que destacan las vías mesolímbica y mesocortical, los núcleos del rafe y la amígdala, en animales de experimentación además se observa el mismo patrón con opiáceos, nicotina o cannabinoides, se caracteriza por aumento de la expresión de C-Fos (factor de transcripción) y de neuroaminas (principalmente dopamina o serotonina) en dichas áreas; otras zonas, como el área gris periacueductal o el hipotálamo lateral, podrían involucrarse, pero ello no se ha demostrado aún.

Las drogas presentan una gran diversidad molecular y actúan sobre diversos receptores y estructuras, existe un factor común a las mismas, que es la activación de la vía mesolímbica dopaminérgica, crítica en el proceso de dependencia y adicción. Esta vía nace en el área tegmental ventral (ATV) y su activación durante el consumo agudo induce el incremento en la tasa de liberación de dopamina y una regulación al alza en los niveles de AMPc en el núcleo accumbens (NAC) y la amígdala extendida, áreas que se relacionan con la recompensa y con el aprendizaje para el consumo. Así los psicoestimulantes (anfetaminas, cocaína) incrementan directamente la liberación de dopamina en dicha vía, por medio de la inhibición del transportador de dopamina o ambas o con el aumento de la exocitosis (anfetaminas).

Los opiáceos actúan sobre receptores opioides tipo mu e inhiben las interneuronas gabaérgicas y estimulan las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral. El alcohol y la nicotina activan los circuitos locales opioides de encefalinas del área tegmental ventral y estimulan las neuronas de esta área. La nicotina también actúa directamente sobre receptores nicotínicos localizados en las neuronas del área tegmental ventral (ATV) y del núcleo accumbens, y estimulan la actividad dopaminérgica mesolímbica.

Los cannabinoides actúan sobre receptores tipo CB1 localizados en las neuronas dopaminérgicas del ATV y NAC; la fenciclidina y el éxtasis aumentan la liberación de glutamato en el ATV, que a su vez, estimula las neuronas dopaminérgicas. Los ansiolíticos benzodiacepínicos y el alcohol actúan sobre receptores tipo GABAA en el NAC y la corteza prefrontal, que, a su vez, modulan la actividad dopaminérgica (procedente del ATV) en dichas áreas.

Se cree que la vía mesolímbica dopaminérgica participa fisiológicamente en la creación de hábitos de conducta tras estímulos reforzadores naturales. La adicción sería por tanto una perturbación crónica de esta vía inducida por la droga y se crearía un hábito patológico cuyo fin es el consumo de la droga (estímulo reforzador aberrante). El sistema mesolímbico dopaminérgico que es considerado como el centro cerebral del placer y de la gratificación, y su estimulación sería responsable de la farmacodependencia, en la cual el sujeto intenta encontrar el efecto euforizante.

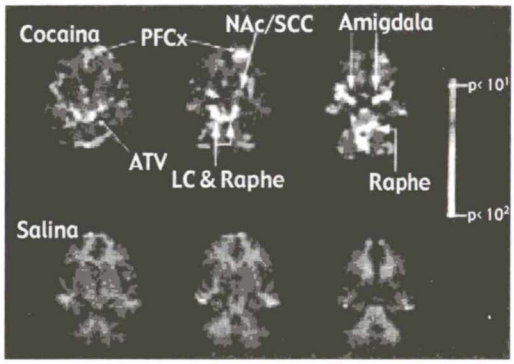
La activación de la vía dopaminérgica mesocortical, que también nace en el ATV, ocasiona hiperactividad dopaminérgica en la corteza prefrontal, cuyo significado no está claro, pero podría mediar en el proceso de aprendizaje y desarrollo del hábito asociado al consumo. Es evidente que el ATV desempeña un papel de primer orden en el desarrollo de la adicción.

Los núcleos del rafe son la fuente principal de serotonina en el encéfalo, y su activación subyace al aumento en la liberación de serotonina en la fase aguda de consumo, y al parecer participa en fenómenos de recompensa en el NAC y la corteza frontal, en paralelo a la hiperactividad dopaminérgica, principalmente tras el consumo de psicoestimulantes y éxtasis.

ESTADO DE CONSUMO CRÓNICO

Durante este estado existe neuroadaptación, hay cambios celulares permanentes. Se presentan fenómenos de adaptación que podrían representar una reacción del organismo tendente a retomar homeostasis o equilibrio orgánico fundamental para la vida sin embargo hay cambios críticos intracelularmente y se desarrolla una sensibilización en la liberación de dopamina mesolímbica, lo que resulta de importancia en el establecimiento de la dependencia crónica y de la abstinencia tras el cese del consumo.

El consumo crónico se suele acompañar de una disminución del número de receptores celulares que responden a la droga (tras su internalización) en las neuronas de la vía mesolímbica y no hay aumento del AMPc en centros neurales como el NAC o la amígdala, al contrario de lo que sucede en la fase de consumo agudo. Estos efectos representan fenómenos neuroadaptativos. Sin embargo, los componentes intracelulares de la vía de señalización de la adenilciclasa se regulan al alza; se detecta un aumento en los niveles de proteinquinasa A (PKA) y de factores de transcripción CREB (*cAMP-response-element-binding-protein*), Fra-1, Fra-2 y delta-Fosb. Se cree que la mayor concentración de PKA podría deberse a un déficit en su degradación, pues el AMPc no se encuentra regulado al alza. La mayoría de los factores se regulan al alza de modo transitorio, por lo que su papel en los cambios crónicos asociados a la adicción se ha cuestionado excepto el factor delta-Fosb que se acumula progresivamente en el cerebro con el consumo repetido de la droga.



Los mediadores participan en la activación de genes nucleares, cuyos efectos no se conocen con precisión pero se sabe que intervienen en la remodelación sináptica. Así se expresan factores neurotróficos estimuladores y proteínas de agregación NCAM, que inducen la formación de nuevos contactos sinápticos y *gap junctions*. Por ejemplo, en el ATV existen factores neurotróficos estimuladores e inhibidores que mantienen el equilibrio trófico en situación normal, pero durante el desarrollo de la dependencia se detecta, en ratas, un desajuste del equilibrio a favor de factores estimuladores. Se ha descrito la aparición de nuevas sinapsis en el ATV y *gap junctions* en el NAC tras el consumo crónico de heroína en ratas. No se sabe hasta que grado esto subyace al desarrollo de la adicción, pero debe desempeñar un papel relevante, pues el establecimiento de *gap junctions* es prácticamente irreversible. En el caso de drogas opiáceas, no existe internalización de receptores opiáceos mu, lo que podría relacionarse con la fuerte dependencia que ocasionan estas drogas y con la gran hiperactivación crónica de las vías de señalización intracelulares, como el excesivo recambio (*turnover*) de proteínas G. Este defecto en la internalización no aparece tras la estimulación con opiáceos endógenos, lo que indica una diferencia crítica entre opiáceos endógenos no adictivos y opiáceos adictivos de origen exógeno.

La adicción puede ser vista como una forma de plasticidad neuronal inducida por drogas. Uno de los mecanismos moleculares establecidos para la adicción es la sobrerregulación de la vía de segundo mensajero mediada por AMPc que ocurre en muchos tipos de células neuronales en respuesta a administración crónica de opiáceos o en abuso de otras drogas. Esta regulación y la activación resultante del factor transcriptor CREB parecen mediar aspectos de tolerancia y dependencia. En contraste la inducción de otro factor transcriptor, delta-FosB, provoca el efecto opuesto y puede contribuir a sensibilizar respuestas a la exposición de drogas. El conocimiento de este mecanismo puede conducir a tratamientos más efectivos para desordenes adictivos.

EL ÁREA TEGMENTAL VENTRAL Y LA ADICCIÓN MEDIADA POR SENSIBILIZACIÓN

La administración o exposición repetida a opiáceos y psicoestimulantes daría lugar a incremento progresivo de sus efectos conductuales y de recompensa, fenómeno llamado "sensibilización conductual", lo que puede observarse incluso tras años del cese del consumo de la droga. Numerosos estudios indican que este fenómeno de sensibilización parece mediarse por el sistema mesolímbico dopaminérgico, que nace en el ATV y se dirige a áreas de control motor y límbico como el NAC y la amígdala, regiones cerebrales que median procesos emocionales y de aprendizaje motor. La administración aguda de diversas drogas incrementa la liberación de dopamina en dichas áreas, y esta liberación se refuerza con el consumo crónico de la droga, lo que se denomina "sensibilización dopaminérgica", fenómeno paralelo a la sensibilización conductual. Esto representa un hecho crucial de las drogas adictivas y diferencial respecto a reforzadores naturales, donde no hay sensibilización dopaminérgica. Por tanto, parece que la sensibilización subyace al desarrollo de la adicción a drogas y, seguramente a la abstinencia y recaída tras el cese del consumo.

Hay dos fenómenos morfoneuroquímicos básicos en el proceso de sensibilización:

1. El proceso se inicia por cambios permanentes sinápticos en el ATV y
2. Estos cambios se median por incremento de la actividad de glutamato en dicha área, que a su vez, sensibiliza los receptores D_1 de dopamina y origina una respuesta aumentada en las neuronas dopaminérgicas de esta neuroplasticidad que ocasionan la sensibilización.

Por tanto, el glutamato da lugar a fenómenos de neuroplasticidad que ocasionan la sensibilización. El

aumento de la actividad dopaminérgica en ATV también se manifiesta con aumento de marcadores glutamatérgicos como los receptores NMDR-1 sitos en neuronas de dopamina y de la expresión de tirosina-hidroxilasa. Además, en el NAC, diana del ATV, se detecta un incremento de la expresión de AMPc, PKA y delta-Fosb. Actualmente no se conocen los mediadores moleculares de dichos fenómenos, pero existen evidencias de que factores neurotróficos liberados en la ATV en respuesta al glutamato podrían participar en los cambios sinápticos permanentes, tales como el factor básico de crecimiento fibroblástico (bFGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la neurotrofina 3 (NT-3) o el factor neurotrófico de origen glial (GDNF). La acción de factores neurotróficos mediaría cambios permanentes en el circuito neuronal del ATV, como modificaciones en el tamaño neuronal, desarrollo de filamentos gliales, atrofia de neurofilamentos, etc. De hecho, en circuitos relacionados con la memoria/aprendizaje, estos cambios plásticos debidos a factores neurotróficos acompañan a tareas de aprendizaje a largo plazo. Esto supone un interesante paralelismo entre la adición y los procesos de memoria/aprendizaje, donde subyacen cambios plásticos de circuitos neuronales.

La acción de los factores neurotróficos es dual; algunos parecen inducir la sensibilización, y otros, la antagonizan. Así, la administración de BDNF o GDNF en el ATV ocasiona el bloqueo de la sensibilización a la morfina o cocaína en ratas. Sin embargo la infusión de bFGF o NT-3 ocasiona un aumento de la sensibilización a morfina o cocaína.

SEROTONINA

Aunque se especuló que la 5HT (serotonina) estaría involucrada en numerosas funciones fisiológicas centrales y periféricas, fue difícil comprender como un neurotransmisor puede estar involucrado en funciones tan diversas como enfermedad mental, actividad alucinógena, hasta contracción muscular, regulación de la temperatura corporal. Observando más la actividad alucinógena, hubo controversia sobre si los alucinógenos tenían acción agonista o antagonista serotoninérgica.

Muchos neurotransmisores clásicos se han implicado en la agresión, pero los datos de 5HT son los más convincentes. El sistema de 5HT generalmente disminuye la agresión en animales y el comportamiento violento en hombres. Impulsividad y elevada agresividad se correlaciona con concentraciones bajas del metabolito de 5HT en LCR, 5HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético), en humanos y primates, y niveles reducidos de 5HT o recambio en cerebro de animales de laboratorio. Las estrategias farmacológicas para elevar los niveles de 5HT, tales como el uso de precursores, inhibidores de la recaptación y agonistas de receptores de 5HT son capaces de reducir el comportamiento en roedores.

BASES MOLECULARES DE LA AGRESIÓN

Estudios genéticos y farmacológicos recientes han aumentado la lista de neurotransmisores, hormonas, citoquinas, enzimas, factores de crecimiento y moléculas señal que influencian la agresión. La serotonina (5HT) permanece como el determinante molecular primario de la agresión en hombres, mientras otras moléculas parecen actuar indirectamente a través de la 5HT. Pequeñas modulaciones en los niveles de 5HT, en su recambio, metabolismo o en la activación del subtipo de receptor, densidad y afinidad de transporte afectan la agresión. La activación de receptores específicos de 5HT evoca distintos pero altamente interactuantes sistemas de segundos mensajeros y múltiples efectores. La comprensión de las interacciones entre subtipos receptores 5HT llevaría a observaciones nuevas en el mecanismo molecular de la agresión.

REGIONES CEREBRALES ASOCIADAS CON AGRESIÓN

Un circuito neural compuesto por varias regiones del córtex prefrontal, amígdala, hipocampo, área preóptica medial, hipotálamo, córtex cingular anterior, córtex insular, estriado ventral y otras estructuras interconectadas se han implicado en la regulación de emoción.

Anormalidades estructurales o funcionales en una o más de estas regiones pueden incrementar la susceptibilidad para impulsar agresión y violencia.

La evidencia genética de un rol de 5HT en la agresión viene de ratones con ausencia de genes específicos que directa o indirectamente afectan la concentración de 5HT o su metabolismo. El receptor 5HT 1B es expresado en varios sitios en cerebro, incluyendo ganglios basales, área gris periacueductal, hipocampo, septum lateral y núcleos del rafe, ya sea inhibiendo presinápticamente la liberación de 5HT o como un heterorreceptor modulando la liberación de otros neurotransmi-

sores. Ratones machos que pierden la expresión funcional del gen del receptor de 5HT1B son más agresivos que los controles salvajes. Ratones hembras lactantes 5HT1B también atacan más rápidamente, ratones machos atacan más rápida y violentamente. Notablemente la administración del agonista 5HT1B no selectivo (eltoprazina-"serénico") reduce significativamente el comportamiento agresivo en el ratón con ausencia de 5HT1B y en el ratón salvaje presumiblemente afectando a los receptores 5HT1A

Aunque el receptor 5HT1B contribuye a la agresión, estos resultados sugieren que este subtipo no es el único que modula este comportamiento. La activación de receptores 5HT1A que también es inducido por eltoprazina, puede influenciar el comportamiento agresivo. Interesantemente ratones con ausencia de receptores 5HT1A son menos reactivos, y posiblemente menos agresivos y muestran comportamiento relacionado más con la ansiedad comparado con el tipo salvaje, un hallazgo consistente con la observación de el incremento postsináptico de la disponibilidad del receptor 5HT1A en regiones límbicas y corticales en ratones altamente agresivos.

Estos datos no aclaran, el conocimiento del efecto antiagresivo de agonistas 5HT1A en roedores. Aunque ambos receptores 5HT1a y 5HT1B controlan el tono 5HT, estos dos receptores probablemente tienen diferente contribución sobretodo en áreas cerebrales que modulan los efectos serotoninérgicos postsinápticos en agresión. Alteraciones metabólicas en ambos receptores en ratones no provee una clara correlación con sus respectivos fenotipos.

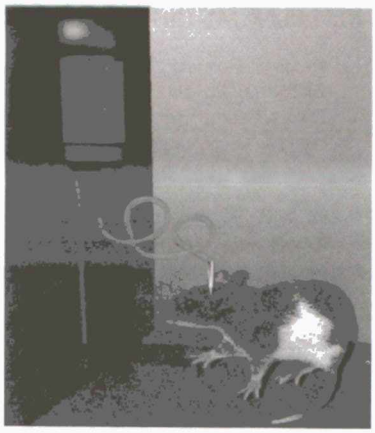
La contribución documentada de otros subtipos de receptores de 5HT en la agresión ha sido impedida por ausencia de ligandos selectivos, pero las drogas que actúan en los sitios 5HT1c 5HT2 o $5HT_3$ generalmente no influencïan la agresión.

Entonces aunque muchas moléculas pueden afectar el comportamiento agresivo, la mayoría parece influenciar la agresión afectando las propiedades de señalización de 5HT. Los andrógenos o sus productos metabólicos, interactúan con receptores de 5HT para facilitar la agresión. Exposición temprana a andrógenos influencia la expresión y afinidad de subtipos de receptores 5HT específicos; andrógenos postpuberales también modulan 5HT y sus receptores. Leves cambios en los niveles de 5HT, recambio, metabolismo o activación de subtipos de receptor, densidad y afinidad de transporte cada uno afecta la agresión en diferentes formas. Importantemente la manipulación de las proteínas de señal pueden también afectar dramáticamente la agresión. La activación de receptores específicos de 5HT evoca cascadas de moléculas de transducción de señales distintas vía diferentes pero altamente interactuantes, sistemas de segundo mensajero y vía múltiples efectores. La integridad de esta vía compleja parece necesaria para la normal expresión y terminación del comportamiento agresivo. La comprensión de interacciones de los subtipos de receptores de 5HT podría llevar al avances en los mecanismos moleculares que subyacen a la agresión.

Los receptores de serotonina son muy heterogéneos y se han agrupado en 7 familias (5HT1-5HT7). Con la excepción de 5HT3 que es un canal iónico acoplado, los demás están acoplados a proteína G, con cada familia compartiendo características estructurales, farmacológicas y transduccionales. Los receptores de 5HT se han implicado en la regulación de varios desórdenes neurológicos y psiquiátricos relacionados a la neurotransmisión serotoninérgica, y subtipos de receptores específicos recientemente se han asociados con patogénesis o tratamiento de enfermedades como la adicción a drogas.

La serotonina estaría involucrada en emociones, humor y probablemente sueño y agresión. Se ha demostrado en ratones con ausencia de genes para receptores de serotonina, mayor motivación para tomar cocaína que los ratones normales, también son más sensibles a los efectos de las drogas. El ratón mutante además mostró incremento de atracción por alcohol y más impulsividad, se cree además que los efectos de la cocaína no son solo controlados por el sistema de la dopamina y que la serotonina o algún otro mecanismo iniciaría y mantendría la atracción a cocaína.

El receptor de serotonina 5HT1A es el mejor conocido por que ligandos selectivos han estado disponibles por más de 15 años. Los derivados radioactivos de estos ligandos hacen posible demostrar la presencia de sitios transportadores de 5HT1A principalmente en áreas límbicas y en los núcleos del rafe, donde ellos corresponden a receptores postsinápticos y autorreceptores presinápticos respectivamente. La estimulación de los autorreceptores de 5HT1A, regula la liberación de serotonina en las regiones distales de la neurona por una actividad inhibidora provocada. En este sentido, ayudan a mantener la serotonina en las regiones terminales a niveles fisiológicos, lo cual favorece el correcto funcionamiento cerebral.



En ratones mutantes sin el gen para el subtipo de receptor de serotonina 5HT1B, que aparentan ser hiperactivos, no esta claro como la ausencia de este receptor promueve agresión. Se administró cocaína a estos ratones y se observó que corrían más frenéticamente que antes, luego se les indujo a administrarse la cocaína cada vez que presionen un botón, (recibían una dosis de cocaína); se observó que estos ratones presionaban el botón frenéticamente.

Estos ratones nacen sin el subtipo de receptor 1B de serotonina y es posible que sus cerebros se desarrollen en forma distinta, haciendo virar algunos genes para compensar. Estos ratones tienen altos niveles de la proteína celular llamada Fos B, lo cual representa que el gene que hace esta proteína esta altamente activa. La proteína es llamada factor de transcripción que hace virar otros genes que afectan el tráfico de dopamina. En ratones normales, la proteína es solo encontrada en elevadas cantidades después de que el animal ha recibido dosis crónicas de cocaína. Es una adaptación molecular que estaría en cercana asociación con el proceso de la adicción a cocaína. El ratón Knock out nace como si hubiera sido expuesto a cocaína, "nacen adictos". Si se da el chance el ratón también se administra grandes cantidades de alcohol, lo cual sugiere que ellos son biológicamente vulnerables a muchas adicciones a drogas.

El humano podría llevar la misma suerte de vulnerabilidad genética, lo que no hace suponer que existiría un "gen para la adicción a cocaína". Existen probablemente genes que cuando mutan resultarán en vulnerabilidad a abuso de drogas, además el ambiente juega el mayor rol en todo lo que pasa en el organismo.

LA RECOMPENSA POR COCAÍNA NO REQUIERE TRANSPORTADORES DE DOPAMINA O SEROTONINA

La acción de la cocaína en el cerebro requiere varios sitios de acción además de su actuación en la vía dopaminérgica. En el National Institute on Drug Abuse (NIDA) el grupo liderado por Dr. George Uhl y Dr. Ichiro Sora encontraron que la cocaína podría aún provocar comportamientos de búsqueda de droga en ratones con pérdida de genes para transportador de dopamina (ratón DAI *knockout*) o transportadores de serotonina (ratón 5HTT *knockout*). Estos transportadores se ha creído que son los sitios críticos cerebrales involucrados en las experiencias de euforia, búsqueda y adicción. Ya que estos grupos de ratones, con ausencia de genes para transportadores de "recompensa" permanecen sensibles a los efectos de recompensa de la cocaína. Por lo tanto otros mecanismos cerebrales deben estar involucrados también en la respuesta cerebral a las drogas o ser capaz de compensar cuando el mecanismo primario no esta operando completamente.

Estos hallazgos sugieren que debe incrementarse la búsqueda por nuevos lugares de acción en el cerebro para desarrollar terapias más exitosas para la adicción a cocaína. Muchos estudios han señalado a los receptores de dopamina, y posiblemente serotonina como la clave de los sitios de recompensa asociados con abuso de drogas y adicción.

Algunos estudios tratan de buscar si la eliminación de transportadores de dopamina o serotonina pueden afectar la recompensa por cocaína. La recompensa en los dos grupos de ratones fue evaluada por la prueba de "lugar de preferencia condicionado". Los ratones de ambos grupos y ratones normales de control se sometieron el día 1 a moverse libremente en una caja de plexiglass con dos compartimientos distintos, uno tenía un piso incomodo punzante y otro tenía un material confortable en el piso. En el día 2 el ratón recibe 4 sesiones condicionantes durante las cuales reciben alternadamente inyecciones de salino mientras se restringe el compartimiento confortable o inyecciones de cocaína o metilfenidato (drogas estimulantes) mientras se restringe el compartimiento de piso punzante. 24 horas luego de la última sesión de condicionamiento y luego de los efectos agudos del cese de uso de droga, el ratón fue puesto para entrar a cualquier compartimiento, los

investigadores encontraron que ambos grupos de ratones con ausencia de receptores (DAT y 5HTT) mostraron un incremento significativo en la preferencia por el compartimiento de piso punzante, el cual estaba asociado con la droga. Este hallazgo indica que la cocaína y el metilfenidato son aún drogas de recompensa en estos ratones, a pesar de que carecen de las proteínas asociadas con los efectos de recompensa y reforzamiento de las drogas (transportadores de dopamina y serotonina)

CONCLUSIONES

- La comprensión de interacciones de los subtipos de receptores de 5HT podría llevar al avances en los mecanismos moleculares que subyacen a la agresión relacionada con la adicción.
- La expresión del receptor de 5HT$_{1B}$ y 5HT$_{1A}$ estaría implicada en el comportamiento agresivo en animales y los estudios sugieren que podría ocurrir lo mismo en humanos.
- El sistema de la serotonina podría explicar en parte el comportamiento relacionado con el proceso de adicción.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nestler EJ. Molecular Neurobiology of Addiction. Am J Addict 2003; 10 (3): 201-217.
2. Serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphisms and susceptibility to cocaine dependence among African-American individuals. Patkar AA, Berrettini WH, Hoehe M, Hill KP, Sterling RC, Gottheil E, Weinstein SP. Addiction Biology 2003; 6: 337-345.
3. Neurobiological basis of drug addiction. E. Fernández-Espejo. Rev Neurología 2002; 32: 659-64.
4. Genetic basis of addiction. Nestler EJ. Épocas 1. Psiquiátricas \z "dot.gif" Febrero 2002 \z "dot.gif" Vol. XIX \z "dot.gif" Issue 2
5. Nestler EJ, Landsman D. Learning about addiction from the genome. Nature 2001; 409, 834-835.
6. Carpenter MB. Neuroanatomía Fundamentos. 4ta Edición, Editorial Panamericana 1994.
7. Hamel E. The Biology of serotonin receptors: Focus on Migraine Pathophysiology and Treatment. Can J Neurol Sci 1999; 26 (Suppl. 3): S2-S6.
8. Uhl G, Sora I, Brown M, Massaro S. Cocaine Reward does not Require Dopamine or Serotonin Transporters. The Brain Sites Previously Implicated. News Release National Institutes of Health. 1998.
9. Chen-Shih J, Chen KJS, Gallaher TK. Molecular biology of serotonin receptors.
10. Navines R, Gomez E, Gasto C. The 5-HT1A receptors: from molecular biology to neuropsychiatric symptoms. Actas Esp Psiquiatr 2003; 31 (5): 272-83.

NEUROBIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN

DR. VÍCTOR EDWIN ORÉ MONTALVO

INTRODUCCIÓN

La depresión es un trastorno psíquico, habitualmente recurrente, que cursa con una alteración del humor básico en forma de tristeza, a menudo acompañada de ansiedad y en el que pueden darse además otros síntomas psíquicos como sensación de vacío, desinterés general, disminución de la comunicación y del contacto social, alteraciones del apetito, del sueño, agitación o enlentecimiento psicomotor, sentimientos de culpa e incapacidad, ideas de muerte e incluso intentos de suicidio, así como síntomas somáticos diversos.[1]

Para entender plenamente la fisiopatología del los trastornos del humor, es necesario tener una visión amplia del problema y no reducirlo a una explicación monoaminérgica solamente, ésta debe abarcar los distintos niveles fisiopatológicos de la enfermedad. Los niveles implicados van desde las alteraciones moleculares, pasando por la disregulación de la neurotransmisión neuroendocrinológica y neuroinmune, hasta las manifestaciones afectivas, cognitivas y conductuales de la enfermedad. Estos diferentes niveles neurofisiológicos interactúan y conforman un complejo sistema que permitiría explicar de una forma integral la fisiopatología de los trastornos afectivos[3]. Se cree que alteraciones en la expresión génica, todavía sin identificar[2], intervienen en la neurobiología molecular de los trastornos afectivos. A este nivel se están empezando a describir alteraciones en el funcionamiento de algunas proteínas, que determinan los mecanismos celulares y que producen alteraciones en el neurotrofismo y la neuroplasticidad de determinadas poblaciones celulares, tanto neuronales como gliales[4,5]. Con las nuevas técnicas de neuroimagen se han localizado estas poblaciones, postulándose que la alteración de los diferentes circuitos neuronales podría causar la sintomatología de los trastornos afectivos[5]

SÍNTOMAS AFECTIVOS, CORRELACIÓN ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Los síntomas de la enfermedad depresiva son la última expresión de las alteraciones que se producen en los distintos niveles fisiopatológicos causantes. Estos procesos de la enfermedad depresiva pueden comprenderse mejor según el enfoque de Ortiz (2001) que se resume en la Figura 1, constituyéndose entonces en un desorden afectivo-emotivo.[6]

Tanto las descripciones de casos de pacientes con lesiones cerebrales en áreas específicas presentes en la literatura médica desde inicios del siglo XX, como las nuevas técnicas de neuroimagen (PET, MRI funcional),

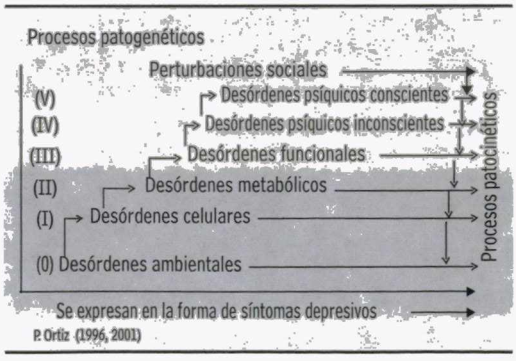


Figura 1. Procesos de la enfermedad. Modificado de Ortiz, 2001.

HOSPITAL NACIONAL "ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN". CALLAO, PERÚ

han aportado gran información sobre este tema. Las áreas relacionadas con los trastornos depresivos son el córtex prefrontal, el núcleo estriado, la amígdala, el tálamo y el hipotálamo. Se cree que el neocórtex y el hipocampo están involucrados en los aspectos cognitivos de la depresión, es decir, en las ideas o sentimientos de culpa, de falta de autoestima, de desesperanza, autolíticas y en las alteraciones de memoria. Lo cual se relaciona con el aumento significativo del riesgo de depresión en pacientes con antecedentes de lesiones tumorales o vasculares a nivel del lóbulo frontal. Algunos autores defienden la existencia de una especificidad regional, argumentando la existencia de un mayor riesgo de depresión en aquellos pacientes con infartos corticales pequeños y/o localizados en la región frontal izquierda[7]. Se ha demostrado por ejemplo que, pacientes con esclerosis múltiple con una lesión a nivel de la corteza prefrontal inferior y medial izquierda, así como una disminución de sustancia gris y aumento de volumen del LCR a nivel temporal izquierdo, hacen con mayor frecuencia síntomas depresivos.[8]

Dentro del córtex prefrontal se encuentra, en el cíngulo anterior el área subgenual. Los pacientes con lesiones en ésta área cerebral presentan alteraciones en la respuesta autonómica a estímulos emocionales, además de incapacidad para expresar emoción ante situaciones normalmente emotivas e imposibilidad para utilizar información sobre la probabilidad de castigo o recompensa como guía en el comportamiento social[9]. En cambio, las lesiones en el lado izquierdo producían lo contrario. Ante estos hallazgos se postuló la hipótesis de que la región subgenual derecha facilitaba la expresión de la respuesta visceral al estrés, y en cambio la región izquierda modulaba esta respuesta. Apoyan esta hipótesis las numerosas conexiones recíprocas del área subgenual con otras estructuras, como el córtex orbital, el área tegmental ventral, la sustancia negra, los núcleos del rafe, el *locus coeruleus*, la sustancia gris periacueductal y el núcleo del tracto solitario.

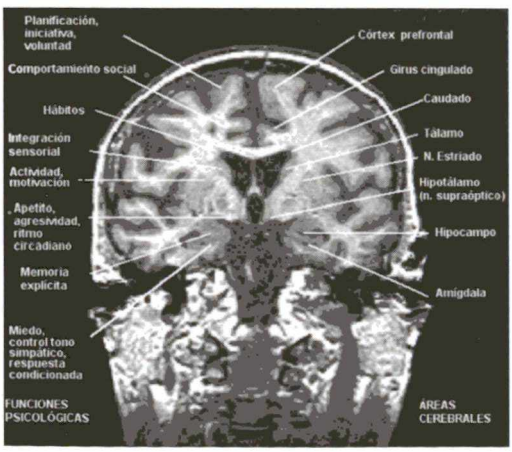


Figura 2. *Neuroanatomía de la afectividad*

En el cíngulo anterior se encuentra también el área pregenual, que si se estimula con electricidad produce miedo, pánico y presentimientos[10]. Estudios realizados del córtex orbital prefrontal sugieren su relación con la modulación del comportamiento, más específicamente en la respuesta cognitiva de defensa al miedo y el comportamiento dirigido a la recompensa. Se ha observado un aumento del flujo cerebral en la zona posterior del córtex orbital cuando se induce a individuos sanos tristeza, pensamiento obsesivo y ansiedad. Pacientes con lesiones en el córtex orbital presentan un deterioro en la planificación de las tareas que requieren información relacionada con la recompensa y el castigo, y muestran dificultades en configurar estrategias ante circunstancias cambiantes, perseverando en actitudes inadecuadas. Se cree que en la depresión este área pueda estar relacionada con la respuesta emocional excesiva a estresantes y la ideación obsesiva.

Con respecto a las áreas dorsomedial y dorsoanterolateral del córtex prefrontal se postula que cuando se activan, modulan la expresión emocional, disminuyendo la ansiedad y la frecuencia cardíaca. Ratas con lesiones en el área homóloga presentan una respuesta cardíaca exagerada a un estímulo condicionado negativo.

También en los trastornos afectivos se hallan lesiones en áreas que no están directamente relacionadas con el procesamiento emocional, ya que debemos tener en cuenta que en la depresión existen síntomas de tipo cognitivo, psicomotor y neurovegetativo. Se ha visto que las áreas dorsolateral del córtex prefrontal y el área dorsal del cíngulo anterior están relacionadas con el lenguaje, la atención, la memoria, la función visuoespacial y la memoria.

El núcleo estriado, en especial el estriado ventral o núcleo accumbens, que durante años se había involucrado en los mecanismos de recompensa del consumo de tóxicos, se ha visto que tiene un papel importante en la regulación del humor. En él se encuen-

tran neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico y se ha objetivado un aumento de la transcripción mediada por CREB (*cAMP response element binding protein* o proteína ligada a la respuesta AMPcíclica), en respuesta al estrés agudo o crónico, que como más adelante veremos es un factor de transcripción que se ha involucrado en los mecanismos moleculares de la depresión.

La amígdala condiciona de forma fundamental la respuesta a estímulos temerosos y a estímulos agradables, es decir elabora la memoria emocional.

Por último, parece ser que es el hipotálamo quien media los síntomas neurovegetativos, como son el sueño, el apetito, la energía y la libido. Una de sus características fundamentales es su papel de coordinador de las distintas funciones neuroendocrinas y neurovegetativas que se alteran en la depresión (hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, hipotiroidismo subclínico, alteraciones en la función de la hormona del crecimiento y de la prolactina)[11].

En la depresión se cree que están involucradas múltiples áreas que interrelacionan entre sí produciendo los síntomas de la enfermedad. Las técnicas de neuroimagen han señalado al córtex cingulado anterior del córtex prefrontal, que tiene la capacidad de modular la respuesta emocional, como una de las áreas cerebrales probablemente alteradas en la depresión, además de la amígdala, el núcleo estriado y el tálamo.

Los hallazgos más representativos en el córtex prefrontal a nivel del córtex cingulado, se localizan fundamentalmente en cuatro áreas: la región subgenual del cíngulo anterior, el área pregenual, también situada en el cíngulo anterior, las regiones orbital y ventrolateral del córtex prefrontal, y por último, las áreas dorsolateral del córtex prefrontal y dorsal del cíngulo anterior.

Los estudios de PET y RM funcional han definido recientemente una posible alteración metabólica en la corteza prefrontal ventral a la rodilla del cuerpo calloso, que está alterada principalmente en los casos de depresión unipolar y bipolar familiares. Durante la fase depresiva de la enfermedad, la actividad en ésta región está disminuida. Ésta disminución parece explicarse en gran medida por la reducción del volumen (aproximadamente del 45%) de la sustancia gris de ésta parte de la corteza frontal.[12]

El área dorsolateral del córtex prefrontal y el área dorsal del cíngulo anterior son áreas no implicadas en el procesamiento emocional, pero presentan una disminución de metabolismo y de flujo vascular reversible en los pacientes con trastornos del humor[13]. Parece que esta disminución de actividad pueda estar relacionada con en el déficit de atención, deterioro de la memoria y de la función visuoespacial en los casos de trastornos del ánimo.

Otra área de gran interés en la fisiopatología de la emoción es la amígdala, donde se ha objetivado un incremento anormal del flujo sanguíneo vascular y del metabolismo de la glucosa en pacientes diagnosticados de trastornos bipolares (TB) sin síntomas psicóticos[14]. El tratamiento con antidepresivos el metabolismo de la amígdala disminuye a niveles normales[15]. Por todo ello se postula que la actividad anómala de la amígdala pueda correlacionarse con la severidad de los episodios depresivos mayores (EDM) y con una susceptibilidad hacia la recurrencia del trastorno.

Respecto a las alteraciones morfométricas del hipotálamo los resultados son contradictorios, ya que la disminución de volumen que se objetivó en el TDM en los primeros estudios, no se han corroborado posteriormente.

Price y col[10] describieron la existencia de un gran número de conexiones de la amígdala y las áreas orbital, ventrolateral y subgenual del córtex prefrontal con el núcleo mediodorsal del tálamo y el núcleo ventral del estriado. Mediante el PET se ha objetivado en el núcleo mediodorsal del tálamo y en el núcleo ventral del estriado un aumento anormal del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo en individuos diagnosticados de TDM y TB[14]. En cambio, se ha observado una disminución de los dos parámetros en el caudado de pacientes con TDM. Tanto el caudado como el estriado ventral se encuentran disminuidos de volumen tanto en los estudios con RMF como en los estudios post mortem de pacientes con TDM.[16] En la Tabla 1 se resumen los hallazgos neurohistológicos a nivel cerebral en los últimos años[17].

Una de las necesidades importantes en el estudio de la neurobiología de la depresión es conocer mejor los circuitos cerebrales que regulan el humor y sus interconexiones. Dos circuitos se han involucrado, el límbico-talámico-cortical, que comprende la amígdala, el tálamo medial y las áreas orbital y medial del córtex prefrontal, y el sistema límbico-cortical-estriatal-pálido-talámico, que comprende áreas del circuito límbico-talámico-cortical interrelacionadas con el núcleo estriado y el pallidum.

***Tabla 1.** Hallazgos neuroanatómicos de los trastornos del humor*[17]

Área cerebral	Hallazgos neuroanatómicos
Corteza prefrontal	
• Subgenual	Disminución del número y densidad de las células gliales en la DM y TB.
• Pregenual	Disminución de la densidad en las neuronas no piramidales en la lámina II. Neuronas piramidales aumentadas de tamaño en la lámina II. No alteraciones en la glía.
• Supragenual	En DM disminución de la densidad de la glía y reducción del tamaño de las neuronas. No cambios en la densidad neuronal.
• Dorsolateral/orbital	En DM disminución de la densidad de la glía y reducción del tamaño de las neuronas. Disminución del número de astrocitos en DM en <45 años.
• Hipocampo	Disminución de la densidad de arborización y de las espinas apicales.
• Hipotálamo	Aumento del número de neuronas en el núcleo paraventricular
• Locus coeruleus y núcleos del rafe	No alteraciones consistentes.
• Sustancia blanca subcortical.	No existen estudios consistentes.

DM: Depresión mayor, TB: Trastorno bipolar.

ALTERACIONES GENÉTICAS

Al igual que en la esquizofrenia, los factores genéticos son importantes en la enfermedad depresiva. La tasa de morbilidad de la depresión es moderadamente más alta en familiares de primer grado de los pacientes enfermos. La tasa global de concordancia en las parejas de gemelos monocigotos con depresión bipolar alcanza el 80%; en gemelos dicigóticos, aproximadamente el 10%. La tasa de concordancia de enfermedad afectiva de gemelos monocigotos criados separadamente es 40 a 60%, similar a la de los que se crían juntos. Esto plantea la posibilidad de que la enfermedad depresiva es poligénica. Probablemente estén implicados varios genes, cada uno de ellos hace una pequeña contribución; y los factores no genéticos son importantes disparadores de la enfermedad[12].

Los análisis de ligamiento genéticos han identificado varios loci que podrían contribuir a la enfermedad afectiva. Aunque no se han identificado aún genes específicos, existe un locus en el cromosoma 18 (18q22-23) respecto a cuyo papel existen fuertes sustentos.[12]

NEUROQUÍMICA DE LA DEPRESIÓN

Las primeras hipótesis etiológicas sobre la depresión se enfocaron en los sistemas monoaminérgicos. Inicialmente se planteó que la depresión se debía a un déficit en la neurotransmisión monoaminérgica. Aunque desde una perspectiva actual las hipótesis de depleción de monoaminas parecen una visión simplificada de la fisiopatología de la depresión, tuvieron el mérito de estimular la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos antidepresivos.

Con la introducción de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, la investigación se ha dirigido hacia el sistema serotoninérgico. Algunos estudios han demostrado respuestas endocrinas reducidas a agonistas serotoninérgicos directos e indirectos. Un estudio con tomografía por emisión de positrones (PET) encontró que la respuesta aplanada en una de estas pruebas puede reflejar reducción del metabolismo en la corteza orbitofrontal, ventromedial y cingulada del cerebro[18].

Los estudios post mortem han demostrado un aumento en la densidad de sitios de unión al receptor de serotonina 5HT2 y una reducción del número de sitios del transportador de serotonina en el tejido cerebral de pacientes depresivos y víctimas de suicidio[19].

Además se ha encontrado un aumento de los autorreceptores serotoninérgicos 5HT1A en el rafe dorsal del cerebro medio de suicidas con depresión mayor[20]. Estudios con PET también han encontrado una amplia reducción en los sitios de unión a los autorreceptores 5HT1A en el cerebro de sujetos con depresión[21]. Por su parte, investigaciones mediante tomografía computada con emisión de fotones únicos (SPECT) han revelado una disminución de la densidad de los sitios de unión al transportador de serotonina en el cerebro de pacientes depresivos.

También se han estudiado otros sistemas de neurotransmisión. Estudios en necropsias han demostrado un aumento selectivo en la afinidad de los receptores noradrenérgicos alfa 2A y una disminución de la unión al transportador de noradrenalina en el *locus coeruleus* de pacientes depresivos[22]. Este último hallazgo ha sido interpretado como la expresión de una regulación de la proteína transportadora en respuesta a una insuficiente disponibilidad de noradrenalina en el espacio sináptico.

Estudios en animales sugieren que también el sistema colinérgico está involucrado en la depresión. En pacientes con depresión mayor se ha observado una liberación aumentada de hormona del crecimiento en respuesta a la estimulación con piridostigmina, lo que sugiere una disregulación del sistema colinérgico [23].

El papel de la neurotransmisión dopaminérgica en la depresión ha sido menos estudiado. No obstante, algunas observaciones experimentales sugieren que la dopamina juega un papel en algunos aspectos del síndrome depresivo. Las alteraciones en los circuitos mesolímbico y mesocortical parecen ser responsables de alteraciones en la esfera cognitiva, motora y hedónica de la depresión. Es más, la acción de la dopamina parece ser potenciada por impulsos nicotínicos y por los glucocorticoides. La concentración de dopamina tiene estrecha correlación con la actividad serotoninérgica cerebral.

CAMBIOS ENDOCRINOS

EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-ADRENAL (HHA)

Los estudios acerca del funcionamiento endocrino en pacientes depresivos han revelado anormalidades del funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). El hallazgo más consistente es un trastorno en la secreción de cortisol. La prueba de supresión de cortisol con dexametasona, que en algún momento fue considerada una prueba diagnóstica para depresión, se encuentra alterada en un subgrupo de enfermos depresivos y puede identificar pacientes con una anormalidad del eje HHA.

En los últimos años ha despertado gran interés el estudio de los mecanismos centrales que intervienen en la regulación de los niveles de cortisol circulante. En el núcleo paraventricular del hipotálamo existe un grupo de neuronas que secretan el péptido llamado factor liberador de corticotrofina (CRF). El CRF es transportado a la hipófisis por la circulación hipotálamo-hipofisiaria portal. En la hipófisis estimula a las células productoras de la hormona adenocorticotrofina (ACTH), la que pasa a la circulación periférica y estimula a la corteza suprarrenal para que secrete glucocorticoides, particularmente cortisol. Los glucocorticoides, a su vez, ejercen retroalimentación negativa en la hipófisis anterior, hipotálamo e hipocampo, mediante la estimulación de receptores de glucocorticoides. De este modo, la cantidad de corticoides es mantenida dentro de un nivel normal.

Las investigaciones sugieren que la perturbación hipotalámica primaria en la depresión puede consistir en un número aumentado de neuronas que contienen CRF en el núcleo paraventricular, el que se traduciría en una hipersecreción de CRF por el hipotálamo[24]. Se presume que el aumento en la síntesis y liberación de CRF desencadena una secuencia de hechos, partiendo por un crecimiento de la hipófisis y un aumento de la secreción de ACTH, el que a su vez lleva a un crecimiento de la glándula suprarrenal y a un aumento de los niveles basales de cortisol. Esta hipercortisolemia provocaría una alteración en los receptores de glucocorticoides, los que sufrirían una regulación a la baja, permaneciendo disfuncionales o con una «resistencia a los glucocorticoides» en algunos pacientes depresivos. También podría suceder a la inversa, es decir, que la resistencia a los glucocorticoides podría ser el defecto primario que lleva a una hipercortisolemia secundaria a la ausencia de la retroalimentación inhibitoria de los glucocorticoides en la hipófisis y el hipotálamo[25]

Esta alteración explicaría los resultados anormales de la prueba de supresión de cortisol por dexametasona y la respuesta aplanada de ACTH a la administración intravenosa de CRF exógeno en algunos enfermos depresivos, en comparación con controles normales [25]

Se supone que la alteración de los receptores de glucocorticoides en algunas regiones cerebrales, particularmente en el hipocampo, podría contribuir a la sintomatología depresiva. Normalmente el hipocampo tiene un efecto inhibitorio sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Sin embargo, cuando los receptores de glucocorticoides se encuentran afectados secundariamente a la hipercortisolemia, se altera este efecto inhibitorio, lo que lleva a una persistente secreción de cortisol. La hipercortisolemia, por su parte, está aso-

ciada con neurotoxicidad y con una reducción de la neurogénesis en el hipocampo. Un hipocampo que funciona mal puede estar asociado a algunos de los síntomas depresivos[26].

Estudios efectuados en animales demuestran que los antidepresivos y la terapia electroconvulsiva afectan a los receptores de glucocorticoides, aumentando la unión entre glucocorticoides y receptores. Este efecto se observa luego de dos semanas, coincidiendo con el tiempo que requieren los antidepresivos para ejercer su efecto[27].

EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-TIROIDEO (HHT)

Los pacientes depresivos presentan varias alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo (HHT).

Hay un aplanamiento del ritmo circadiano de la secreción de hormona tiroidea, con pérdida del pico normal de secreción nocturno de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Algunos pacientes depresivos tienen elevadas concentraciones de hormona liberadora de tirotrofina (TRH) en el líquido cefalorraquídeo. La hipersecreción de TRH puede llevar a disminución de los receptores de TRH en las células tirotróficas de la hipófisis anterior, lo que explicaría la respuesta aplanada de TSH a la administración de TRH exógena, anormalidad que ha sido ampliamente documentada. Sin embargo, la respuesta aplanada de TSH a la administración de TRH no es específica y también se ha observado en pacientes alcohólicos y maníacos[25].

HORMONA DEL CRECIMIENTO

La hormona del crecimiento es secretada por la hipófisis anterior y juega un papel esencial en el crecimiento somático. Su secreción es afectada por el estrés.

La secreción de la hormona del crecimiento es controlada por dos péptidos hipotalámicos: la hormona liberadora de hormona del crecimiento que tiene un papel estimulante, y la somatostatina que tiene un papel inhibitorio. Los pacientes depresivos tienen un aplanamiento de la curva de secreción diurna de hormona del crecimiento y en especial del pico nocturno. Este aplanamiento puede ser consecuencia del sueño fragmentado que presentan los pacientes depresivos.

También se ha observado un aplanamiento de la respuesta de hormona del crecimiento a la estimulación por clonidina, estrés e hipoglicemia, en pacientes depresivos[25].

ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE

Una serie de evidencias sugiere la existencia de una comunicación recíproca entre el sistema inmune y el sistema nervioso central, la que se efectúa mediante una serie de hormonas, transmisores y péptidos. El estrés psicológico y los trastornos psiquiátricos severos afectan la respuesta inmune y el curso de las enfermedades mediadas por este sistema[28]. Al parecer, los estresores pueden tanto aumentar como disminuir la respuesta inmune, dependiendo si el estrés es agudo o crónico y del tipo de componente estudiado.

Por otra parte, las alteraciones del sistema inmune inducidas por la depresión varían dependiendo de la severidad clínica, de la edad y del sexo del paciente. En la depresión parecen jugar un papel importante los mediadores inmunes denominados citoquinas (interleuquinas, interferón y factor de necrosis tumoral). En los pacientes depresivos se han encontrado niveles elevados de citoquinas proinflamatorias [29]. Estas citoquinas podrían activar el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal de un modo directo a través de sus efectos sobre CRF, o indirectamente a través de volver resistente al receptor de glucocorticoides, lo que puede llevar a una hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Como ya se ha señalado, esta hiperactividad de CRF y del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal puede contribuir a la génesis de los trastornos del estado de ánimo. Por otra parte, las citoquinas proinflamatorias pueden alterar los sistemas de transmisión monoaminérgicas en varias regiones cerebrales, por ejemplo reduciendo la disponibilidad de L-triptófano, que a su vez lleva a una reducción de los niveles de serotonina.

CONCLUSIÓN

La enfermedad depresiva es una enfermedad sistémica, compleja y muy heterogénea. Las alteraciones de ésta enfermedad se producen a diferentes niveles, es por ello muy complejo pretender explicar solamente desde un punto de vista ya que los procesos comprometen alteraciones en la neurotransmisión cerebral, en los sistemas neuroendocrinos e inmunológicos que alteran la estructura encefálica y finalmente se manifiestan con trastornos afectivo-emotivos.

Se acepta en la actualidad que la depresión es el resultado de la interacción del medio ambiente, la genética, y los procesos subyacentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. España, Harcourt, 2000; 210: 1800.
2. Manji HK, Lenox HR. Signaling: Cellular insights into pathophysiology of bipolar disorder. Biol Psychiatry 2000; 48: 518-527.
3. Burmeister, M. Basic concepts in the study of diseases with complex genetics. Biol Psychiatry 1999; 45: 522-532.
4. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 597-606.
5. Altar CA. Neurotrophins and depression. Trends Pharmacol Sci 1999; 20: 59-61.
6. Ortiz P. Cuadernos de Psicobiología Humana: Psiconeurología de la actividad consciente. Perú, 2001.
7. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. Biol Psychiatry 2000; 48: 813-829.
8. Feinstein A. Structural brain abnormalities in múltiple sclerosis with mayor depresión. Neurology 2004;62: 586-590.
9. Damasio AR, Tranel D, Damasio H. Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. Behav Brain Res 1990; 41: 81-94.
10. Price JL, Carmichael ST, Drevets WC. Networks related to the orbital and medial prefrontal cortex: A substrate for emotional behavior? En: Holstege G, Bandler R, ed. Progress in the Brain Research: The Emotional Motor System 1996; 107: 523-536.
11. Dinan TG. Psyconeuroendocrinology of mood disorders. Curr Opin Psychiatry 2001; 14: 51-55.
12. Kandel E. Principios de Neurociencia. Madrid. McGraw-Hill. 2001
13. Drevets WC. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. Ann N Y Acad Sci 1999; 877: 614-637.
14. Drevets WC, Simpson JR, Raichle ME. Reciprocal suppression of regional cerebral blood flow during emotional versus higher cognitive processes: Implications for interactions between emotion and cognition. Cong Emotion 1995; 12: 353-385.
15. Drevets WC. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. Ann N Y Acad Sci 1999; 877: 614-637.
16. Baumann B, Danos P, et al. Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: Preliminary data from a post mortem study. J Neurops Clin Neurosci 1999; 11: 71-78.
17. Harrison PJ. The neuropathology of primary mood disorder. [Review]. Brain 2002; 125: 1428-1449.
18. Siever LJ, Buchsbaum MS, New AS, et al. D,L-fenfluramine response in impulsive personality disorder assessed with [18F] fluorodesoxyglucose positron emission tomography. Neuropsychopharmacol 1999; 20: 413-23.
19. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin on the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. Clin Chem 1994; 40: 288-95
20. Stockmeier CA, Shapiro LA, Dilley GE, et al. Increase in serotonin 1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression postmortem evidence for decreased serotonin activity. J Neurosci 1998; 18: 7394-401
21. Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ, et al. Brain serotonin 1A receptor binding measured by positron emission tomography with [11C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 174-80
22. Klimek V, Stockmeier C, Overholzer J, et al. Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. J Neurosci 1997; 17: 8451-8
23. Tizabi Y, Rezvanil AH, Russell LT, Tyler KY, Overstreet DH. Depressive characteristics of FSL rats: involvement of central nicotine receptors. Pharmacol Biochem Behav 2000; 66: 73-7
24. Sadek N, Nemeroff C. Update on the Neurobiology of Depression "/. Medscape /Psychiatry/Treatment Update/2000.
25. Silva H. New Perspectives in the Biology of Depression. Rev Chil Neuropsiquiatr 2002; 40: suplem 1
26. Sapolsky RM. Stress, glucocorticoids, and damage to the nervous system: the current state of confusion. Stress 1996; 1: 1-19
27. Holsboer F, Barden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. Endocr Rev 1996; 17: 187-205
28. Miller AH. Neuroendocrine and immune system interactions in stress and depression. Psychiat Clin N Am 1998; 21: 443-63.
29. Maes MA. A review on the acute phase response in major depression. Rev Neurosci 1993; 4: 407-16.

Moléculas de adhesión y tuberculosis

*Dr. Isidro Gonzales Quispe**

INTRODUCCIÓN

La hipersensibilidad retardada, juega un papel importante en la defensa del organismo frente a la tuberculosis, enfermedad reemergente. En la inflamación están implicadas moléculas de adhesión como las selectinas, moléculas de adhesión a la célula vascular (VCAM), moléculas de adhesión intercelular (ICAM), moléculas de adhesión plaqueta-endotelio (PECAM), entre otras, las que permitirán una adecuada respuesta del organismo frente a la agresión. Una adecuada preservación de este complejo sistema implicará la formación de granulomas que rodean a los gérmenes impidiendo su propagación.

Todas las funciones biológicas parecen requerir, o son influenciadas, por estas interacciones, especialmente en: la embriogénesis, la forma celular, el desarrollo tisular, la adhesión celular, la migración de células, los procesos inflamatorios e inmunológicos y muchos otros.

MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR

Las células tienen partículas en su membrana que permiten identificarse unas a otras, observación demostrada por Wilson, en 1907, cuando al fraccionar esponjas de especies diferentes, y colocarlas en una mezcla, las células de la misma especie coalescen regenerando las esponjas iniciales. Este proceso está basado en la presencia de moléculas específicas, denominadas moléculas de adhesión celular (CAMs) el que media el reconocimiento y la adherencia celular. Estas son de naturaleza glicoproteínica ubicadas en la superficie celular constituyendo receptores celulares; también se encuentran en la matriz tisular, y mediante las cuales se efectúan las interacciones específicas célula-célula y célula-matriz.

Estas glicoproteínas tienen en un extremo un grupo carboxilo, el llamado carboxi-terminal, que se encuentra fijo en el citoplasma y en el citoesqueleto. Inmediatamente después del carboxi-terminal se encuentra la región transmembrana, que la atraviesa. El resto de la glicoproteína se ubica extracelularmente y termina en un grupo amino, el amino-terminal que da la especificidad a la molécula para unirse a otras CAMs.

Estructuralmente existen cinco familias de CAMs: 1) cadherinas, 2) del supergen inmunoglobulinas, 3) integrinas, 4) selectinas, y 5) proteoglicano.

Cadherinas

Son moléculas monoméricas, que constituyen receptores homofílicos, que se unen a cadherinas idénticas expresadas en células homo o heterotípicas para establecer contacto célula-célula. Su acción es calcio y temperatura dependiente y en una célula puede expresarse más de una cadherina. Se conocen al menos doce de ellas pero las más estudiadas son tres: E-

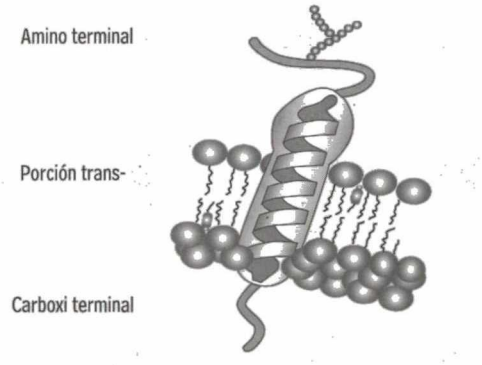


Figura 1. *Partes de las moléculas de adhesión celular*

* Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN). Lima, Perú

cadherina (epitelial), N-cadherina (neural) y P-cadherina (placenta). La acción de las cadherinas permite: la adhesión celular y la mantención de los tejidos, la persistencia de los espacios intercelulares, el desarrollo embrionario y el crecimiento embrionario, la implantación de los blastómeros y la morfogénesis.

Familia supergen inmunoglobulinas

Son receptores celulares que incluyen un gran número de proteínas, con diversas funciones y distribución tisular. Estas bandas forman un pliegue de inmunoglobulina que constituye un dominio y todos los miembros de esta familia poseen al menos uno de estos dominios. Algunas de estas CAMs son secretadas y dejan de ser receptores de superficie. Son integrantes de esta familia: a) las inmunoglobulinas (anticuerpos); b) el receptor de las células T (TCR); c) el receptor CD3 que se asocia al TCR en el reconocimiento del antígeno en los linfocitos T; d) el complejo mayor de histocompatibilidad HLA de clase I y II; e) las N-CAMs que se encuentran en las neuronas; f) la PE-CAM-1 ubicada en plaquetas y endotelio; g) el receptor del factor activador de plaquetas (PDGE); h) la ICAM-2 (*inter cellular adhesion molecule*); i) la VCAM-1, (V por vascular) se expresa en endotelios activados por factor de necrosis tumoral (INF) en la inflamación vascular; j) múltiples receptores presentes en los diferentes tipos de linfocitos, algunos con funciones inmunológicas conocidas y otros cuyos efectos aún no están bien comprendidos, en este grupo se ubican los receptores CD-1, CD-2, CD-3, CD4, CD-7, CD-8, CD-19, CD-22, CD-28, CD-31, CD-54, CD-58. La mayor función de la familia supergen Ig es el reconocimiento célula-célula y la unión con el antígeno. Estas CAMs intervienen en procesos biológicos vitales, como las reacciones inmunológicas antígeno-dependientes y antígeno-independientes, en la morfogénesis, en el desarrollo neuronal, en el crecimiento y diferenciación celular y en la inflamación.

Integrinas

Son receptores de membrana heterodiméricos que median interacciones célula-célula y célula matriz, están formadas por dos cadenas diferentes asociadas de manera no covalente, la subunidad alfa y la subunidad beta. De acuerdo a las características de la subunidad alfa, las integrinas se dividen en ocho familias siendo las tres primeras las más estudiadas: beta-1-integrinas (VLA o *very late activation antigens*), beta-2-integrinas (Leu-CAM) y beta-3-integrinas, etc.

Selectinas o LEC-CAMs

Son receptores de adhesión monoméricos cuya región extracelular aminoterminal contiene una porción semejante a lectina, un dominio parecido al factor de crecimiento epidérmico (EGF) y varias estructuras semejantes a proteínas reguladores del complemento. De ahí su nombre LEC-CAMs L por lectina-símil, E por EGF-símil y C por complemento (proteínas regulatorias) símil. Se han descrito tres miembros en esta familia: a) L-selectina (LEC-CAM-1, MEL-14, LAM-1 Leu-8 o LY-22) se halla en la mayoría de los leucocitos, interviene en la adhesión y acumulación de neutrófilos al endotelio inflamado; b) E-selectina o LEC-CAM-2 o ELAM-1, que se expresa de manera transitoria en los endotelios vasculares en respuesta a la IL1 o TNF en los procesos inflamatorios; c) P-selectina o LEC-CAM-3, presente en la plaquetas y células endoteliales.

Proteoglicanos

Familia de proteínas que tiene en común la presencia de una o más cadenas laterales glucosa-aminoglicano mediante las cuales interactúan con las proteínas de la matriz y con factores de crecimiento. Los proteoglicanos forman parte de la matriz colágena, pero también existen algunos que se expresan en superficies celulares y permiten que ellas se unan a la matriz. Entre estas moléculas se encuentra el syndecan, que se ubica en la superficie de las células epiteliales, permitiendo su unión al colágeno y estabilizando los epitelios.

Todas las CAMs estudiadas tienen importancia fisiológica según la función que desempeñan, pero además cumplen una importante función en procesos patológicos como la injuria tisular inmunológica, la inflamación aguda y crónica, la trombogénesis y la oclusión vascular.

En la inflamación hay diferentes etapas en que intervienen las CAMS: a) adhesión laxa de los leucocitos al endotelio vascular, activado por citoquinas, y su deslizamiento a lo largo de él, esta se efectúa a través de las selectinas E, L y P expresadas en el endotelio y que se unen a su ligando sialil Lewis X leucocitario; b) activación de las integrinas leucocitarias, especialmente de la beta 1-alfa 4-integrina; c) adhesión firme de los leucocitos al endotelio mediante la unión de la beta 1-alfa d-integrina leucocitaria activada a la VCAM-1 endotelial (super gen Ig) endotelial; d) migración de leucocitos al intersticio, guiada también por la integrina unida a la VCAM-1.

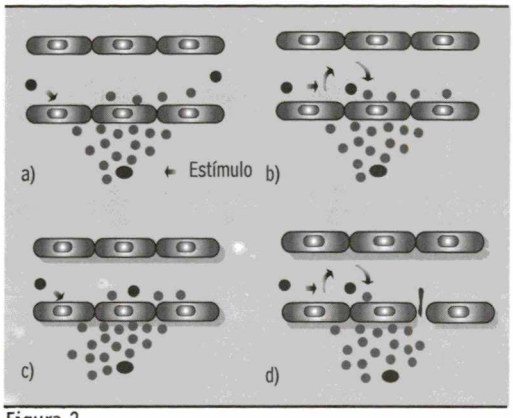


Figura 2.

TUBERCULOSIS

El *Mycobacterium tuberculosis* representa el mayor riesgo de la población inmunocomprometida. Los macrófagos son los primeros en infectarse; luego, las células dendríticas son estimuladas en la inducción de la respuesta inmune celular frente a la infección[1]. La fagocitosis del micobacterium está determinada por la integridad de los receptores en las células dendríticas.

TUBERCULOSIS Y CAMS

La función natural de los polipéptidos codificados por tuberculosis y CAMS el MHC es la presentación, a través de las denominadas células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas, células B), de péptidos antigénicos a las células T CD4+. Además de su papel esencial en el reconocimiento de agentes invasores externos, el MHC controla los mecanismos de selección positiva y negativa en el timo y restricción de la respuesta inmune. La pérdida de la regulación apropiada de la expresión de los antígenos (Ags) del MHC tiene como consecuencia la generación de la enfermedad, y en ciertas circunstancias, la muerte del organismo. La evidencia publicada indica que infecciones causadas por un número de patógenos intracelulares, incluyendo virus, bacterias, y protozoos, inhiben la expresión de los Ags clase II. La inhibición de los antígenos en las células infectadas con alguno de estos patógenos puede deberse: 1) a una alteración en la señalización intracelular ocasionada por el patógeno y/o 2) a la inducción de citoquinas autoinhibitorias como interferón- (IFN-), interleuquina-10 (IL-10) y el factor transformante de crecimiento (TGF-), que podrían deactivar el macrófago.

En el caso particular de las infecciones micobacterianas, los mecanismos moleculares que expliquen la inhibición de la expresión de estos Ags en macrófagos infectados apenas se empieza a estudiar. Estudios realizados en la infección de macrófagos murinos con micobacterias virulentas H37Rv inhibe la expresión de los antígenos MHC clase II y que esta inhibición no depende de la actividad metabólica de la micobacteria, ya que tanto la micobacteria viva como muerta reducen la expresión de MHC clase II. Igualmente, se aprecia que la reducción en la expresión de estos antígenos podría ser explicada, al menos parcialmente, por la disminución en la expresión del gen, lo cual sugiere que mecanismos transcripcionales serían parcialmente responsables por la inhibición de la expresión de los Ags MHC clase II en macrófagos infectados con *M. tuberculosis*. Esta inhibición de la expresión de los antígenos clase II en macrófagos podría explicar parte de las deficiencias en la respuesta celular inmune en los individuos con tuberculosis activa.

Se ha titulado los niveles de sE-selectina, sP-selectina y sICAM-1, que son significativamente altos en pacientes con tuberculosis pulmonar activa, y tenía igual correlación a la carga bacilar. El más especifico es el sICAM-1.

CONCLUSIONES

Las moléculas de adhesión celular, en sus diversas formas, juegan papeles importantes en las diferentes etapas de desarrollo, del individuo, así como en la defensa del organismo frente a la agresión de patógenos.

La tuberculosis es una enfermedad reemergente por la presencia del sida, y se desarrollan investigaciones para establecer la participación de las CAMs.

Las CAMs tendrían utilidad posterior hasta en el diagnóstico. Los reportes contemplan a la tuberculosis pulmonar, tal vez porque es de mayor prevalencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK. Inmunología Celular y Molecular. Pp:315-319.
2. Sáenz-Benito E. Moléculas de Adhesión Celular (CAMs). Facultad de Medicina. Universidad de Concepción.
3. Leibowits S, Hughes RAC. Immunology of the Nervous System. Editorial Edwar Arnold Ltd. 1983.
4. Geijtenbeek TB, van Vliet SJ, et al. Mycobacteria target DC-SIGN to suppress dendritic cell function. J Exp Med 2003; 197:7-17.
5. Patiño E, et al. Modulación de la expresión superficial de moléculas clase II del MHC en macrófagos murinos infectados con *M. tuberculosis*. Grupo de Inmunología celular e Inmunogenética. CIM. Universidad de Antioquia, Colombia.
6. Mukae H, Ashitani J, et al. Respirology 2003; 8(3):326-31.
7. Shigenaga T, et al. Immunology 2001; 102(4):466-79.

INMUNIDAD CELULAR Y NEUROBRUCELOSIS

*DR. VÍCTOR VARGAS BELLINA**

INTRODUCCIÓN

La brucelosis fue descrita en 1860 por J.A. Marson como "fiebre mediterránea gástrica remitente". David Bruce describió al organismo causante de la enfermedad como "micrococcus", en 1887. El primer reporte del aislamiento de *Micrococcus mellitensis* en el cerebro fue hecho en Malta en 1897 por Louis *Hughes*. Posteriormente fue Lemaire en 1924 el primero en aislar *Brucella mellitensis* del líquido cefalorraquídeo. Desde la fecha se han descrito una serie de síndromes los cuales fueron reportados por una serie de estudiosos, entre los cuales destacan De Jong (1936), Nichols (1951) y Fincham (1963).

BACTERIOLOGÍA

La *Brucella mellitensis* es un cocobacilo gramnegativo, aerobio, de crecimiento lento el cual se ve favorecido por la adición de sangre o suero a los medios de cultivo, en ellos muestra una tendencia notable a sufrir mutaciones. La *B. mellitensis* tiene 3 biovariedades, cuya diferenciación tiene un especial interés desde el punto de vista epidemiológico.

La ultraestructura del género *Brucella* es similar a las enterobacterias, si bien pueden observarse ciertas diferencias en las características de la membrana externa, que determinan probablemente su peculiar comportamiento clínico. En las especies lisas el lipopolisacárido (LPS) se compone de una parte lipídica (lípido A) y de una parte polisacárida, en la que se puede distinguir un núcleo, unido a la parte lipídica, y una cadena O, expuesta al exterior, que es la parte inmunodominante y la que interviene en las pruebas serológicas clásicas.

* INSTITUTO ESPECIALIZADO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS (IECN). LIMA, PERÚ

EPIDEMIOLOGÍA

La brucelosis es una zoonosis, es decir una enfermedad cuyo reservorio lo constituyen los animales, en particular domésticos (cabras, ovejas, vacas, cerdos). El hombre puede adquirir la enfermedad como huésped secundario, y la transmisión de persona a persona es excepcional, tanto por vía transplacentaria como por lactancia. Los principales mecanismos de adquisición de la infección son la inoculación conjuntival, la respiratoria por inhalación, la cutánea y la digestiva. En los países con condiciones de bajo saneamiento ambiental la infección se adquiere a través de la ingesta de quesos frescos u otros productos lácteos no controlados. Puede afectar a cualquier grupo poblacional, pero los varones entre 30 y 40 años suelen estar implicados con mayor frecuencia.

La brucelosis es de distribución mundial. En Sudamérica y en los países mediterráneos, la enfermedad continúa siendo frecuente. En países desarrollados se le considera ocupacional, siendo los veterinarios, laboratoristas y otros los que presentan mayor riesgo.

FORMAS CLÍNICAS

NEUROBRUCELOSIS AGUDA

La causa de esta forma clínica es pobremente entendida. Esta es usualmente la primera manifestación de la infección brucelar y puede ser debida al efecto tóxico directo del organismo. Hay una corta historia de horas a pocos días, con un síndrome inespecífico de cefalea, fiebre, convulsiones, coma con signos de irritación meníngea, con incremento de la presión intracraneal con papiledema bilateral. El líquido cefalorraquí-

deo muestra un incremento de la presión y pleocitosis linfocítica. Los cultivos para Brucella en sangre y LCR son solo positivos en 25% de los pacientes.

Neurobrucelosis crónica

Las manifestaciones de la neurobrucelosis crónica son variadas. El compromiso puede ser debido al granuloma que puede producir signos focales, meningoencefalitis con reacción inflamatoria crónica, desmielinización, vasculitis con reacción inflamatoria crónica perivascular. La compresión extraaxial resulta de espondilitis brucelósica, los cuerpos y discos vertebrales son los sitios más comunes de compromiso, pero cualquier parte de la columna vertebral puede ser afectada.

Meningoencefalitis

Se puede presentar cualquier combinación de hemiparesia, ataxia, síndrome de lóbulo frontal en la forma de disturbios de la memoria, dificultades para el habla, así mismo se puede presentar diplopía, disartria, disfagia, parálisis de nervios craneales, principalmente del VIII nervio craneal.

Neurobrucelosis desmielinizante

Esta forma ha sido reportada como una manifestación patológica de neurobrucelosis. La desmielinización del tracto corticoespinal se ha visto en autopsias y puede ser un fenómeno secundario; algunos autores han propuesto una hipótesis en que la esclerosis múltiple es una manifestación de la brucelosis (Murrell y Mathews, 1990). En adición, hay reportes de neuritis retrobulbar y papilitis debida a *Brucella* (Abd Elraak, 1991). Bandas oligoclonales en LCR y potenciales evocados anormales están bien documentadas en neurobrucelosis.

Mielorradiculitis

La neurobrucelosis se puede presentar con un cuadro de neurona motora inferior, que compromete con frecuencia el plexo lumbar. La radiculitis lumbar es usualmente unilateral y clínicamente difícil de distinguir de la lumbociática debido a protrusión lateral del disco intervertebral.

Neuritis periférica

Usualmente es una mononeuritis que afecta principalmente los nervios craneales debido a la inflamación del perineuro. Cualquier nervio craneal puede ser afectado, pero el más frecuentemente afectado es el VIII nervio craneal. Una polirradiculoneuropatía crónica motora y raramente sensitiva puede afectar los miembros inferiores. Clínicamente se caracteriza por paraparesia flácida, debilidad muscular, arreflexia y pérdida sensitiva con alteraciones propioceptivas.

Arteritis cerebral

Esta presentación clínica causa isquemia secundaria; así como la presencia de aneurismas micóticos que pueden llevar a la hemorragia subaracnoidea.

PAPEL DE LA INMUNIDAD CELULAR

Brucella es un cocobacilo gramnegativo aerobio no esporulado que tiene tendencia a la colonización intracelular (facultativo), fundamentalmente del sistema mononuclear fagocítico. Esta localización intracelular es lo que hace especialmente difícil su erradicación del huésped. Al ser una bacteria gramnegativa su membrana citoplásmica está recubierta por una capa rígida de proteoglicano, formada por fosfolípidos, proteínas y lipopolisacáridos endotóxicos, siendo esta última molécula la que forma el antígeno responsable de la reacción antígeno-anticuerpo que se utiliza en las distintas pruebas serológicas para el diagnóstico. Algunos de los determinantes antigénicos son comunes a otros gérmenes gramnegativos, lo que justifica su reacción cruzada con ellos. También es el responsable de la reacción de Jarish-Herxheimer, frecuente al inicio del

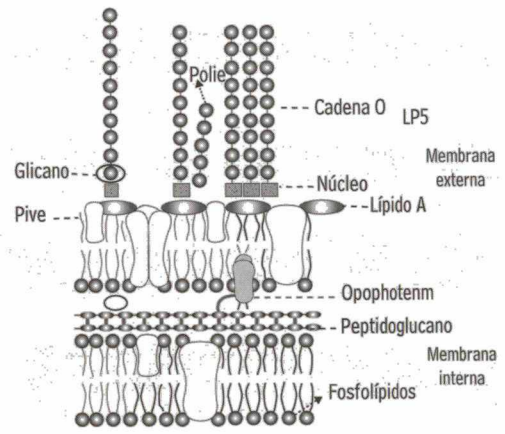


Figura 1. *Ultraestructura de la Brucella*

tratamiento antibiótico. La inmunidad celular es el principal mecanismo de defensa, mediante la activación macrofágica y de su capacidad para erradicar las bacterias intracelulares por la acción de algunas citoquinas (IFN-γ, FNT-α e IL-12) producidas por linfocitos sensibilizados. Coincidiendo con el desarrollo de la inmunidad celular aparece también una hipersensibilidad retardada que parece tener importancia en la patogenia de la enfermedad. No obstante, el papel de la inmunidad humoral en los mecanismos de defensa es, sin duda, significativo.

La inmunidad celular en esta patología está determinada por los polimorfonucleares a nivel general y por la microglia en el sistema nervioso central, los cuales producen citoquinas durante el proceso de fagocitosis de *Brucella*, y determinan el tipo de respuesta inmune contra la bacteria. La respuesta dada por los linfocitos Th1/Th2 es determinada por los macrófagos durante su interacción con *Brucella*. Diferentes citoquinas están involucradas en la actividad macrofágica incluyendo IFN-γ IL-12 y FNT-α, quienes al parecer son las citoquinas más críticas en la resistencia específica y natural contra *Brucella*. La IL-12 tiene un papel importante en el control de la infección. El IFN-γ tiene importante papel en la resistencia adquirida a *Brucella*. Su actividad está dirigida hacia los fagocitos mononucleares, estimulando la actividad antimicrobiana aumentando la muerte de patógenos fagocitados y favoreciendo el procesamiento y presentación antigénica a los linfocitos mediante la cooperación con una segunda señal dada por el LPS bacteriano y por el FNT-α endógeno, con el propósito de promover el aumento de la producción de citoquinas que estimulan la inflamación, la producción de óxido nítrico y la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II. La producción de IFN-γ por los linfocitos CD4, CD8 en bovinos inmunizados contra *Brucella* se observó que fue el mecanismo de protección más eficiente. Estudios *in vitro*, realizados en la especie bovina con células mononucleares de sangre periférica demostraron que la *B. abortus* viva y muerta tiene efectos modulatorios en la producción de IL-1 e inhibición de la producción de IL 2 e IFN.

Otro punto a tener en cuenta es el efecto que tiene la inmunidad celular en el control de la infección a través de la acción de los linfocitos T CD4 quienes median la activación de los macrófagos y de la microglia a través de la producción de IFN-γ permitiendo la lisis de la *Brucella* fagocitada. Así mismo *Brucella* tiene un efecto decisivo en el tipo de citoquinas producidas por linfocitos T *helper*. Estas células provienen de un precursor denominado LTho que de acuerdo al estímulo recibido se diferencia en LTh1 y LTh2.

Los LTh1 se caracterizan por la producción de IFN-γ e IL-12 y están asociados a la protección contra bacterias intracelulares. Los LTh2 producen IL-4 e IL-5 y son los responsables del control de las infecciones por helmintos. Además los linfocitos CD8 pueden produ-

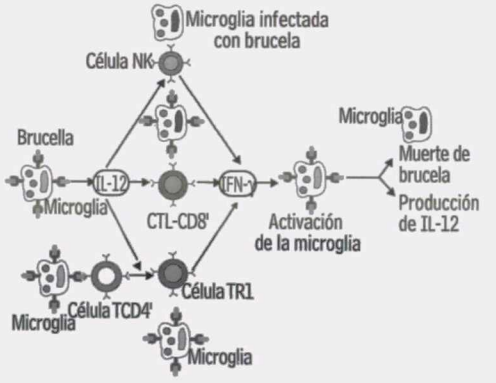


Figura 2. *Papel de la inmunidad celular en la neurobrucelosis*

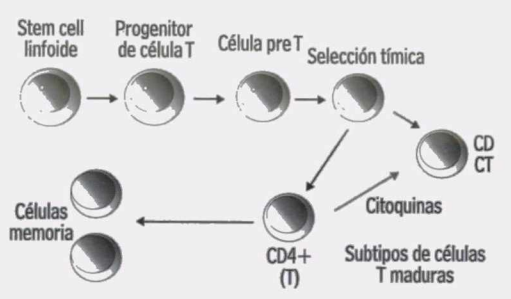


Figura 3. *Diferenciación de los linfocitos T*

cir IFN-γ y lisar células infectadas que son incapaces de producir por si mismos la destrucción de la bacteria intracelular, permitiendo de esta manera que la bacteria sea fagocitada por un macrófago capacitado para destruirla.

Por otro lado, se sabe que *Brucella* escapa a la muerte dentro de los polimorfonucleares, al producir guanosina 5' monofosfato (GMP) y adenina que inhiben la fusión fagosoma-lisosoma, la degranulación y la activación del sistema mieloperoxidasa-haluro y la producción del factor de necrosis tumoral. Además, produce Cu-Zn superóxido dismutasa, que probablemente participa en las fases tempranas de la infección intracelular.

Dentro de la microglia, la bacteria debe de enfrentarse a condiciones adversas como el pH, falta de nutrientes y presencia de intermediarios reactivos del oxígeno. *Brucella* debe resistir estas condiciones de estrés, para poder establecerse en el compartimiento fagosomal. La supervivencia de *Brucella* dentro de la microglia, se ha asociado con la síntesis de enzimas antioxidantes (KatE y SodC) y proteínas de variados pesos moleculares: 17,24,28,60 y 62 kDa. La de 62 kDa, corresponde a la proteína, GroEL, de choque térmico; las de 24 y de 60 kDa se inducen en medio ácido y su producción se relaciona con la supervivencia de *Brucella* en condiciones ácidas (pH < 4). Las proteínas de 17 y 28 kDa se han relacionado con la supervivencia intracelular. La proteína HtrA, inducida por el estrés, está involucrada en la inducción de una respuesta granulomatosa temprana hacia *B. abortus* en el ratón. El papel de otras proteínas en la patogénesis de *Brucella* se desconoce, tal es el caso de las proteínas secuestradoras de hierro y de otros sideróforos. En general, a concentraciones elevadas de hierro se promueve la muerte de *Brucella*.

Los antígenos proteicos de la membrana de *Brucella* se presentan, en general a células T cooperadoras (Th) con fenotipo CD4+. Sin embargo, algunos antígenos de *Brucella* se expresan en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, que provoca la activación de células T citotóxicas (Tc), con fenotipo CD8+. Las células Th incluyen a dos subpoblaciones que se distinguen entre ellas por sus funciones: Las Th1 que controlan la respuesta de tipo celular, por medio de ciertas citoquinas y las Th2, controlan la respuesta de anticuerpos por el mismo mecanismo. Las células Th1 participan en forma directa en la protección contra patógenos intracelulares, produciendo IFN-γ que induce la activación de macrófagos con mayor capacidad bactericida. Ambas subpoblaciones regulan la producción de los diferentes isotipos de anticuerpos en forma selectiva al producir distintas citoquinas.

Las células Th1 producen IFN-γ, que es una de las que mejor activa a los macrófagos, afortunadamente para el huésped, la respuesta inmune celular del tipo 1 es apropiada para el control de la infección y la eliminación de la bacteria. Tanto estudios *in vitro* como *in vivo*, han mostrado que los macrófagos activados con IFN-γ, controlan la infección. Se ha sugerido, que el mecanismo sería, un incremento en la producción de intermediarios reactivos del oxígeno en los macrófagos activados por el IFN-γ y el resultado sería el incremento de la resistencia del huésped a la infección.

En otro contexto, se considera que *Brucella* es un fuerte inductor de inmunidad celular tipo 1, debido probablemente, a su capacidad para estimular la producción de IL-12 en la microglia. La interacción del LPS con el receptor CD4 induce la producción de IL-12 la cual estimula a las células NK y a los linfocitos T CD4 para que secreten IFN-γ, de esta manera influyen en el desarrollo de células del tipo Th1.

Las células T CD8 además de que podrían también contribuir en la producción de IFN-γ tienen un papel adicional intrínseco a su fenotipo, que es el de lisar macrófagos infectados con *Brucella* y así matar a las bacterias intracelulares por medio de la granulocina o de alguna manera exponer a las bacterias a macrófagos activados con IFN-γ.

El óxido nítrico (NO) también juega un rol importante en la inmunidad contra *Brucella*, así se ha demostrado su papel en funciones diversas, incluyendo la vasorregulación, la neurotransmisión, la regulación de la respuesta inmune, y la actividad citotóxica mediada por macrófagos contra células tumorales y una variedad de patógenos incluso las bacterias, hongos, virus, helmintos, y protozoarios; además está implicado en la defensa del huésped contra patógenos intracelulares y podría jugar un papel en las infecciones persistentes o latentes. El NO deriva de la L-arginina en una reacción catalizada por la enzima NO sintetasa (NOS) de la que se han identificado tres isoformas diferentes.

CONCLUSIONES

Los componentes estructurales de *Brucella* tienen un rol de suma importancia para el desarrollo de la respuesta inmunológica frente a la misma, siendo la membrana citoplasmática de vital importancia por su gran capacidad antigénica. La respuesta inmunológica frente a *Brucella* viene dada por la inmunidad celular, que está mediada principalmente por los neutrófilos polimorfos y por la microglia en el sistema nervioso central. Los linfocitos T CD4 son importantes mediando la actividad de la microglia en el sistema nervioso central. Así mismo, se ha visto que una diversidad de citoquinas están involucradas en la actividad de la microglia en el sistema nervioso central. El óxido nítrico juega un papel importante en la inmunidad contra *Brucella* regulando la respuesta inmune.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abul A, Lichtman A, Pober J. Inmunología celular y molecular. Edit Interamericana 1998.
2. Akdeniz H, Irmak H, Anlar O. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. J Infect 1998; 36(3): 297-301.
3. Amura CR, Silverstein R, Morrison DC. Mechanisms involved in the pathogenesis of sepsis are not necessarily reflected by in vitro cell activation studies. Infect Immun 1998 (66):5372-5378.
4. Aragón V, Díaz R, Moreno E, Moriyón I. Characterization of *Brucella abortus* and *Brucella melitensis* native haptens as outer membrane O-type polysaccharides independent from the smooth lipopolysaccharide. J Bacteriol 1996; 178:1070-1079.
5. Araj GF, AzzamRA. Seroprevalence of brucella antibodies among persons in high-risk occupation in Lebanon. Epidemiol Infect 1996; 117:281-288.
6. Ariza J. Brucellosis: an update. The perspective from the Mediterranean basin. Rev Med Microbiol 1999; 10:125-135.
7. Baldi PC, Miguel SE, Fossati CA, Wallach JC. Serological follow-up of human brucellosis by measuring IgG antibodies to lipopolysaccharide and cytoplasmic proteins of Brucella species. Clin Infect Dis 1996;22:446-455.
8. Bashir R, Al Kawi Z, Harder E, Jinkins J. Nervous system brucellosis: Diagnosis and treatment. Neurology 1985; 35: Nov.
9. Beutler B. Tumor Necrosis Factor: The molecules and their Emerginr Role in Medicine. Raven Press, 1992
10. Gross A, Spiesser S, Terraza A, et al. Expression and bactericidal activity of nitric oxide synthase in Brucella suis-infected murine macrophages. Infect Immun 1998;66:1309-1316.
11. Orduña A, Almaraz A, Prado A, et al. Evaluation of an immunocapture-agglutination test (Brucellacapt) for the serodiagnosis of human brucellosis. J Clin Microbiol 2000; 38:4000-4005.
12. Seidel G, Pardo C, et al. Neurobrucellosis presenting as leukoencephalopathy: The role of cytotoxic T lymphocytes.
13. Shakir R, Newman P, Poser C. Tropical Neurology. Saunders Company 1996.

TRAUMA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: AVANCES EN SU REPARACIÓN

*DR. LUIS ALBERTO ANTONIO TOLEDO**

INTRODUCCIÓN

Las lesiones del cerebro y médula espinal han adquirido una enorme importancia social y económica. Los accidentes constituyen la causa principal de la muerte de niños, adultos y jóvenes. Actualmente los tratamientos de estas lesiones han avanzado lo suficiente para poder salvar la vida a muchas de sus víctimas, pero no para curarlas. Las consecuencias finales dependen del área del SNC dañada y de la gravedad de la lesión.

Hasta el momento no hay ningún tratamiento efectivo, las máximas aspiraciones son el tratamiento del edema agudo, el alivio de los síntomas y la rehabilitación, para enseñar a los pacientes a adaptarse y vivir lo mejor posible con lo inevitable.

Con estas premisas, no debe sorprendernos que el interés de muchos investigadores se centre en la reparación funcional de las lesiones de cerebro y médula espinal.

RESPUESTA NEURAL A LOS TRAUMAS CEREBRAL Y MEDULAR

El Sistema nervioso central puede sufrir agresiones de índole muy diversa. Cada tipo de daño, produce una respuesta fisiológica especifica. Se pueden clasificar las lesiones, atendiendo sus efectos morfológicos, en lesiones isomórficas ỹ anisomórficas. Actualmente se sabe que estos dos tipos de lesiones difieren bastante en el plano celular y en el molecular. Las lesiones anisomórficas alteran la morfología del SNC en forma obvia. Son lesiones abiertas, provocadas por efectos mecánicos. Destruyen al frontera entre el SNC y el resto del organismo (la *glia limitans*), así como la barrera hematoencefálica local. Tras una lesión de este tipo, la destrucción de vasos sanguíneos y el espasmo vascular causan isquemia y están asociados a anoxia e hipoglicemia. Las células sanguíneas y proteínas del suero invaden entonces el área lesionada. Veinticuatro horas después de la lesión se manifiesta el edema, resultante de la acumulación de fluido extracelular y de la inflamación de los astrocitos.

La sucesión de acontecimientos sigue un proceso bien conocido. Inmediatamente después de una contusión, se observan anormalidades electrofisiológicas y estructurales en los axones de la sustancia gris y blanca. En un intervalo de 8 a 24 horas se aprecia necrosis y degeneración de mielina de estos axones. La acumulación de fagocitos de origen sanguíneo ocurre unas 48 horas postlesión. La llamada muerte neuronal secundaria o retrasada, comienza 1 ó 2 días tras la lesión. Grupos de neuronas cercanas al área lesionada, o conectadas con ella, mueren pocos días después del trauma. El número de neuronas perdidas como consecuencia de la muerte neuronal secundaria es bastante mayor que a las perdidas inmediatamente tras la lesión. Por último, a la lesión secundaria se atribuye la perdida de función en muchos de los traumas del SNC.

RESPUESTA NEURAL A LOS TRAUMAS

En las lesiones anisomórficas, mientras los macrófagos sanguíneos fagocitan los restos celulares y progresa la muerta neuronal secundaria, los astrocitos próximos a la zona lesionada proliferan. Sus prolongaciones agrandadas y fibrosas forman una trama que se asemeja a la *glia limitans*, pues separa del resto del organismo la superficie creada por la lesión. Los fibroblastos del tejido conjuntivo adyacentes se dividen y se

* INSTITUTO ESPECIALIZADO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS (IECN). LIMA, PERÚ.

disponen sobre la capa de astrocitos reactivos, fibrosos depositando colágeno y completando la formación de la nueva frontera del SNC, constituida ahora en cicatriz glial.

ANTECEDENTES

En el compendio clásico de Cajal (1914) se incluye estudios iniciales sobre reparación de lesiones en el SNC, publicados por F. Tello en 1911. Tello trasplantó fragmentos ciáticos en diversos sitios del SNC, y observó que las células de Schwann estimulaba el crecimiento de las fibras nerviosas centrales.

A principios de los años 80, Aguayo y David, en Montreal, demostraron que el trasplante de un segmento de nervio periférico mielinizado (ciático) en sitios lesionados del SNC, permitía los brotes axonales crecer largas distancias, imposible en ausencia de trasplante, no ocurriendo la sinapsis con la diana adecuada. Por la misma época Nieto Sampetro probó que las lesiones inducían un aumento muy significativo en la producción de factores neurotróficos por el tejido lesionado. Estos factores permitían la supervivencia de neuronas trasplantadas y su integración sináptica parcial con el tejido huésped.

A finales de la década de los 80 Caroni y Schwab iniciaron un abordaje complementario. Estos investigadores encontraron que la mielina central expresa componentes capaces de inhibir el crecimiento axonal. Anticuerpos contra esos componentes eran capaces de inducir la regeneración de algunos axones de haz corticoespinal (aproximadamente el 5 %) en la médula espinal lesionada.

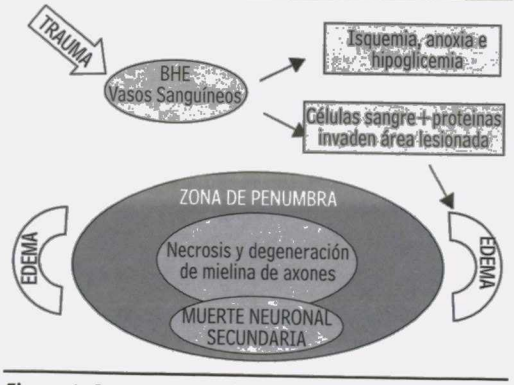


Figura 1. *Respuesta neural a los traumas*

Figura 2. *Muerte neural secundaria*

En los últimos años se han realizado injertos de nervios periféricos en la médula lesionada en unos pocos pacientes, sin obtener una repercusión funcional significativa. Podemos ubicar también dentro de esta estrategia el trasplante de células de glía envolvente de bulbo olfatorio.

Actualmente algunos grupos se encuentran evaluando terapias potenciales tanto en lesiones específicas como en modelos de contusión medular, correlacionando la recuperación funcional y electrofisiológica con análisis comportamental cinético y cinemático, mediciones no realizadas en los estudios precedentes.

LOS PROBLEMAS

La muerte neuronal retrasada o secundaria.

Desde el punto de vista biológico, la falta de recuperación funcional del SNC está relacionada con la muerte neuronal secundaria y con la formación en la zona de la lesión de un ambiente inhibitorio del crecimiento axonal. El riesgo celular básico tras una lesión traumática, por trombos, aneurismas, paro cardiorrespiratorio, choque hipoglicémico, etc, es la falta de oxígeno o de sustratos oxidables. Las agresiones restringidas causan la muerte rápidamente a las neuronas en la zona directamente afectada y en la zona circundante o zona de penumbra. En cambio en los accidentes generalizados la duración del episodio es crítica y la muerte neuronal ocurre hasta con un retraso de varios días (muerte retrasada o secundaria). Las diferencias en el patrón de muerte son claras e indican que están causada por patrones distintos.

En definitiva la zona de penumbra es una zona de coexistencia, en equilibrio dinámico, de factores favorecedores e inhibidores de la supervivencia neuronal y de la degeneración y regeneración axonal. La estrategia básica para favorecer la reparación funcional del SNC es la modulación o modificación de este equilibrio. La importancia de controlar la muerte neuronal secundaria no debe ser exagerada.

Astrocitos reactivos y cicatriz glial

La muerte neuronal secundaria y los componentes celulares y moleculares contribuyen a generar en la zona lesionada un ambiente hóstil al crecimiento axonal. Los principales responsables son las células y moléculas de la llamada "cicatriz glial" formada principalmente por astrocitos y microglia reactiva, fibroblastos y matriz extracelular. Los astrocitos, componentes mayoritarios de la cicatriz glial, son posiblemente las células más plásticas del SNC, capaces de cambiar de número y morfología en respuesta a perturbaciones. Tras una lesión se tornan "reactivos" o fibrosos, palabras cuyo significado referido a astrocitos dista de ser preciso. La mayor parte de los investigadores entienden que esos nombres indican células de mayor tamaño que los astrocitos normales o en reposo. Los astrocitos reactivos muestran un gran incremento en la expresión de filamentos intermedios, lo que les confiere el "aspecto fibroso" que les da su nombre. Los filamentos intermedios son reconocidos por anticuerpos contra la proteína fibrilar ácida de la glía (GFAP), el marcador más típico de los astrocitos reactivos.

La "cicatriz glial" consiste esencialmente en una acumulación de astrocitos fibrosos hipertróficos en la superficie de la lesión. Fibroblastos de tejido conjuntivo adyacentes proliferan sobre la capa de astrocitos fibrosos, depositan colágeno y complementan la formación de una nueva frontera con el resto del organismo. Esta suele separar neuronas que antes de la lesión estaban conectadas y es un serio obstáculo para el restablecimiento de nuevas conexiones. Las neuronas que han perdido su inervación original son inervadas por neuronas cercanas no dañadas, fenómeno que, en general, no conduce a la recuperación de la función primitiva. La formación de astroglia reactiva es inducida por cualquier daño al SNC y representa el intento del SNC para aislarse de las influencias incontroladas del resto del organismo, constituyendo una nueva *glía limitans*. Esta nueva *glía limitans* o " cicatriz glial" es también, sin embargo el mayor obstáculo para la restitución de las conexiones dañadas. Así, desde el punto de vista clínico los astrocitos muestran simultáneamente aspectos beneficiosos y deletéreos. La situación óptima sería tal vez, la inhibición controlada de la formación de cicatriz glial (a cargo de la neurostatina) durante ventanas temporales que permitiesen la restitución de conexiones funcionales.

La superficie del astrocito: promotora e inhibidora de la regeneración axonal

Los astrocitos presentan una dualidad de propiedades benéfico-deletéreas especialmente notorias cuando consideramos la restitución de funciones biológicas tras una lesión. El tipo de agresión a que es sometido el

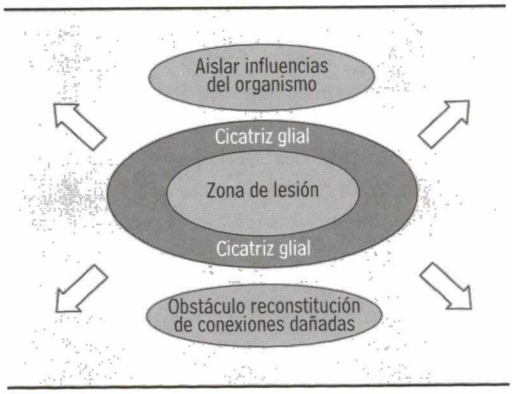


Figura 3. Astrocitos reactivos y cicatriz glial

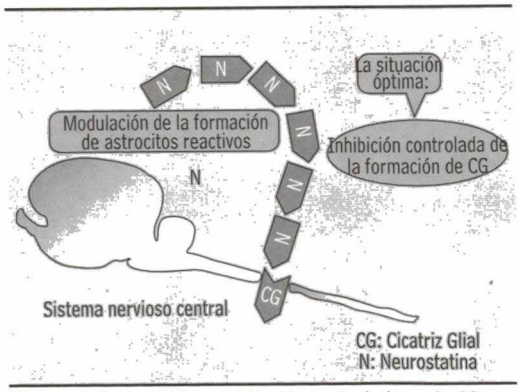


Figura 4. Neurostatina: inhibición controlada en la CG

SNC determina la composición celular de la cicatriz glial. Sus componentes mayoritarios son de dos tipos:

- Astrocitos fibrosos hipertróficos
- Astroblastos

Los Astrocitos fibrosos hipertróficos en la cicatriz glial son un obstáculo inhibitorio para la regeneración de axones lesionados, mientras que los astroblastos son un sustrato excelente para el crecimiento de axones y dendritas. Los cambios inducidos por las lesiones en las moléculas de la superficie de estos tipos astrocitarios son muy distintos: Los astroblastos expresan proteoglicanos promotores del crecimiento; los astrocitos fibrosos hipertróficos expresan otros proteoglicanos inhibidores de la iniciación, adhesión, crecimiento y orientación de las dendritas.

GLIA DE LOS SISTEMAS REGENERATIVOS

Dentro del SNC existen dos lugares capaces de regenerarse espontáneamente: el sistema hipotálamo-neurohipófisis y el bulbo olfatorio. Ello se debe a que los axones están asociados a un tipo de macroglia promotora de crecimiento que en el bulbo olfatorio se denomina glía envolvente; en el hipotálamo, tainicitos; y en la neurohipófisis, pituicitos.

La glía envolvente tiene la capacidad de promover la regeneración axonal. Verdú y col. demostraron los efectos promotores de la glía envolvente en el crecimiento de los nervios periféricos.

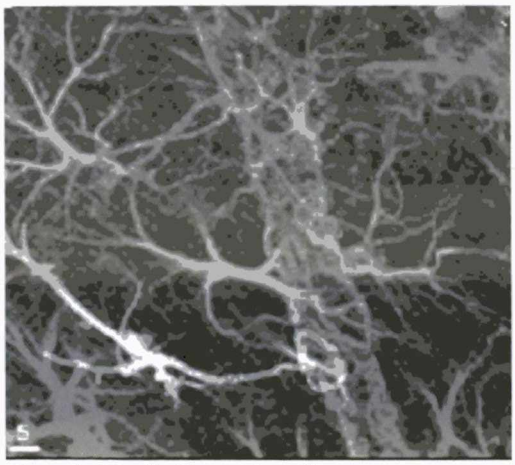


Figura 5. *Astrocito fibroso hipertrófico*

AVANCES EN REPARACION NEURAL

Reparación de lesiones experimentales en las raíces posteriores

En lesiones experimentales luego de rizotomía de T8 en rata adulta, se logró la reparación de la rama central de la raíz dorsal a través del trasplante de astrocitos, siendo ésta la primera regeneración de la médula espinal de axones en número suficiente.

A todos los niveles se encontró crecimiento en la médula de las raíces sensoriales y la suficiente reinervación de la dianas sinápticas adecuadas para medir una reparación parcial, pero significativa.

Posteriormente se han ensayado variaciones en la técnica quirúrgica y el sitio de trasplante: A nivel cervicotorácico la suspensión de Glía envolvente fue inyectada en el asta dorsal. En el plano lumbar la suspensión fue inyectada en el muñón de la raíz en las cercanías del núcleo parasimpático sacro.

En todos los casos se observó:

- La glía envolvente migró tanto al canal central como a la zona de entrada raíz dorsal.
- La regeneración parcial de numerosas axones.
- El trasplante de glía envolvente induce la recuperación de las funciones sensoriales cutánea, propioceptiva y autonómica.

Restitución de la micción voluntaria

En lesiones experimentales se realizó trasplantes de glía envolvente cultivada en el asta posterior de la Médula espinal a 800 micrómetros de profundidad en la zona del núcleo parasimpático sacro.

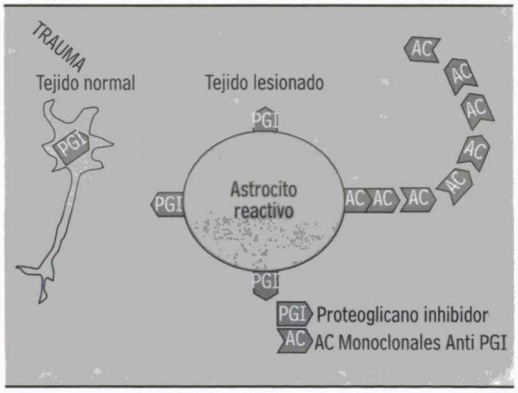


Figura 6. *Anticuerpos monoclonales que inhiben el PGI*

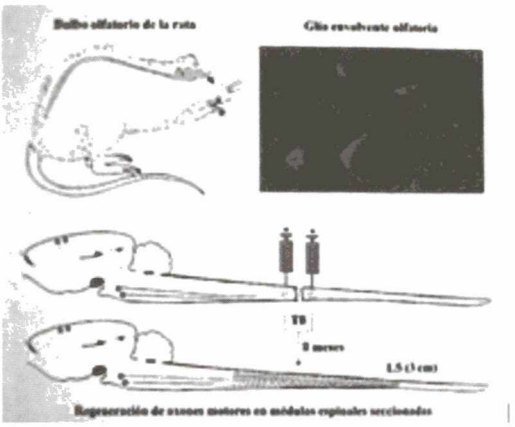


Figura 7. *Reparación de axones medulares en médulas espinales seccionadas a través del trasplante de glía envolvente*

A las 6 semanas se encontró la glía envolvente distribuida en una amplia zona de la sustancia gris medular. A partir de allí se observó la regeneración axonal regeneración parcial de la función vesical perdida tras la rizotomía. En contraste los controles desaferentados sin trasplante de glía envolvente, en el que no hubo recuperación funcional alguna.

Reparación sensitivo motora de las extremidades

Se realizo rizotomía de L3-L6 entre ganglio raquídeo y médula espinal y se trasplantó células de glía envolvente purificada. A los 2 meses postrizotomía se observó:

- Promueve la regeneración de la rama axonal central de las neuronas sensoriales.
- Los axones regenerados forman conexiones sinápticas en la médula, restituyendo arcos reflejos espinales.

Asimismo, se realizo rizotomía dorsal desde C3-T2 en ratas de experimentación, limitándose el trasplante de glía a las raíces C7-C8, mostrando que:

- Inducen la recuperación de las funciones sensoriales, cutánea, propioceptiva y autonómica.
- El crecimiento axonal permite la reinervación del asta dorsal.
- La activación de neuronas postsinápticas provoca la restitución de la actividad refleja postsináptica.

Reparación de lesiones medulares experimentales

Actualmente existe una gran expectativa sobre el trasplante de Glía envolvente en lesiones medulares.

Se ha demostrado que induce la regeneración del tracto corticoespinal dorsal después de lesiones selectivas a nivel cervical. Asimismo los trasplantes de Glía envolvente en sección medular completa han favorecido la regeneración de algunos axones serotoninérgicos y sensoriales.

CONCLUSIONES

1. La aplicación de los conocimientos sobre los mecanismos que gobiernan la plasticidad neuronal hará posible la reparación de lesiones en el SNC.
2. La reparación funcional de las lesiones deberá tener en cuenta la respuesta espontánea de autorreparación del SNC. Como esas respuestas, cambian en el tiempo después del trauma, el tipo de intervención cambiará con el tiempo postlesión, por lo tanto la intervención se dirigirá a manipular la expresión temporal de la respuesta de auto reparación.
3. El Sistema nervioso central posee células capaces de promover la supervivencia neuronal, la neuritogénesis; además de guiar el crecimiento axonal y restituir a los astrocitos reactivos e hipertróficos a su estado de reposo.
4. El trasplante de estas células en lesiones experimentales permite una recuperación considerable del sistema nervioso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nieto-Sampetro M, Collazos-Castro JE, Taylor JS. Reparación en lesiones del sistema nervioso central. Rev Neurología 2002; 35(6).
2. Buti M, Verdú E, NavarroX. Evaluación de un modelo experimental de reparación por tubulización en lesiones de nervio periférico. Rev Neurol 1992; 106: 259-65.
3. Takami T, Oudega M, Bates M. Schwann cell but not olfactory ensheating glia transplants improve hindlimb locomotor performance in the moderetally contused adult rat thoracic espinal cord. J Neurosci 2002; 22; 6670-81.
4. Raineteau O, Schwab M. Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. Nat Rev Neurosci 2001; 2; 263-73.

APOPTOSIS NEURONAL EN EL TRAUMATISMO MEDULAR

*DR. JUAN ELÍAS LIRA MAMANI**

RESUMEN

Las lesiones severas del sistema nervioso central representan una causa de incapacidad prolongada. Las consecuencias sociosanitarias, económicos y sufrimiento humano, son considerables. De los lesionados medulares la tetraplejía incompleta ocurre en un 31%, la paraplejía completa en un 26%, sólo un 0,9% presentan una recuperación neurológica completa. En el trauma medular existe necrosis y apoptosis.

La apoptosis puede ser inducida por numerosos factores exógenos, como glutamato, radicales libres, factores proteicos, etc. En la apoptosis hay activación de endonucleasas que fragmentan el ADN, sin disrupción de la membrana y sin inducir respuesta inflamatoria. En la actualidad se ha identificado a CD95 (Fas/APO1) proteína de membrana, que activa una cascada de caspasas, proteínas implicadas en la apoptosis.

En un modelo experimental de daño medular, se encontraron cambios histopatológicos de necrosis y apoptosis. A la hora de lesión, se observaba severo edema tisular, microhemorragias, neuronas degeneradas, La inmunohistoquímica reveló a la hora y a las cuatro horas una media de células CD95 positivas de 40% en la sustancia gris y el 18% en la sustancia blanca. Tras dos semanas la expresión CD95 era escasa, sólo el 20% en la sustancia blanca, a las cuatro semanas, la expresión CD95 estaba ausente. Se concluyó que: 1) la apoptosis es un mecanismo de muerte celular en el trauma medular; 2) la proteína CD95 es una inductora importante de apoptosis neuronal en el trauma medular; 3) las medidas terapéuticas buscarían un bloqueo de CD95 mediante anticuerpos podría inhibir esta apoptosis.

* INSTITUTO ESPECIALIZADO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS (IECN). LIMA, PERÚ

INTRODUCCIÓN

Cuando ocurre un trauma severo de la médula espinal, se desencadenan numerosas alteraciones tisulares que condicionan una lesión irreversible como una paraplejía. Es bien conocido que tras un traumatismo medular severo se desencadena una cascada de mecanismos bioquímicos y metabólicos que afectan radialmente a la sustancia gris y blanca de la médula espinal y que frecuentemente son los responsables de los daños irreversibles que acompañan a la lesión inicial. Hasta hace pocos años, la muerte celular que ocurría tras un traumatismo era atribuida a un proceso de necrosis resultante de la hemorragia y de la isquemia (hipoxia) así como de la reacción inflamatoria que se desencadenaba en el lugar de la lesión. Estudios experimentales recientes han demostrado que tras un traumatismo medular severo se desencadenaba un fenómeno de necrosis que indudablemente es responsable de la pérdida celular, pero junto a esta necrosis existen numerosas evidencias que apoyan la existencia de fenómenos de apoptosis implicados en los fenómenos degenerativos que tienen lugar tras una lesión medular y que pueden desempeñar un papel activo en los cambios neurológicos que acompañan a la fase aguda de la lesión. Estos dos procesos tienen diferentes mecanismos fisiopatológicos. La necrosis causa la muerte celular de una forma pasiva y fuera del control celular. En la que se encuentra un aumento del tamaño celular que resulta finalmente en la disrupción de la membrana celular y lisis, provocando una respuesta inflamatoria en la zona, provocada por la liberación del contenido citoplasmático. La apoptosis es un mecanismo fisiológico altamente regulado que se desarrolla a nivel genético y con participación activa de la propia célula en su inicio y progresión (muerte celular programada).

La necrosis es un fenómeno en el curso del cual se pierde la integridad de la membrana celular, ya que los gradientes iónicos normales desaparecen, se produce una disfunción de la mitocondria y se activan las enzimas lisosomales. En contraste, uno de los primeros pasos de la apoptosis es la activación de endonucleasas que rompen el ADN fragmentándolo en múltiples oligonucleótidos de 180 a 200 pares de bases. Además se produce condensación citoplasmática pero sin disrupción de la membrana plasmática y sin inducir respuesta inflamatoria. La implicación de la apoptosis en los traumatismos medulares fue demostrada por Crowe y col. en 1995. La apoptosis asociada a la lesión traumática medular promueve degeneración tisular y es responsable de la ocurrencia de desmielinización crónica en zonas distantes de la lesión. No obstante, los mecanismos de apoptosis relacionados con los traumatismos medulares aún permanecen poco claros y se supone que se pueden desencadenar por factores tan variables como un exceso de calcio intracelular, liberación de citoquinas o formación de óxido nítrico. Estudios previos han señalado que el edema asociado con la expresión de VEG/PF en el tejido es un hallazgo constante en las fases tempranas de la lesión medular, sugiriendo el papel de esta citoquina en el desarrollo de los cambios fisiopatológicos que se desarrollan, tales como inducción de estrés oxidativo o formación de radicales libres, eventos que han sido previamente relacionados con el desencadenamiento de la apoptosis después de una lesión mecánica en la médula espinal. En los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten detectar la expresión de proteínas relacionadas con la apoptosis. Entre estos marcadores está CD95 (Fas/APO1), una proteína cuya participación en la apoptosis desarrollada tras una lesión medular todavía no ha sido determinada, aunque se sabe que está implicada en la apoptosis que se desarrolla en otros tipos de tejidos y que en condiciones normales representa un receptor de membrana que se expresa en diferentes tejidos y que puede ser inducido por diversos factores como son por ejemplo el interferón, TNF, etc. CD95 parece actuar mediante la activación de una cascada de caspasas, que son proteínas implicadas directamente en los fenómenos de apoptosis. En 1999, Springer y col. demostraron que la activación de la caspasa-3 después de un traumatismo medular en ratas es la responsable de la activación temprana de la apoptosis en neuronas y posteriormente en oligodendrocitos de la zona de lesión. Por otra parte, es bien conocido que CD95 es activado tras la unión de su ligando (Fas-L), que puede actuar como un potente inductor de la apoptosis en células de gliomas humanos, aunque esta proteína parece estar ausente en el parénquima cerebral normal. Por otra parte, en 1995, Matsuyama y col. confirmaron el papel que desempeña el antígeno Fas en la apoptosis cerebral causada por isquemia, y en 1998 Sakurai y col. demostraron su implicación tras un traumatismo medular severo. Se sabe que la apoptosis en el sistema nervioso central (SNC) puede afectar tanto a neuronas como a células de glía y aunque el mecanismo por el cual se desencadena aún permanece desconocido.

APOPTOSIS

Es una forma de muerte celular caracterizada por hipereosinofilia y retracción citoplasmática con fragmentación nuclear (cariorrexis) desencadenada por señales celulares controladas genéticamente. Estas señales pueden originarse en la célula misma o de la interacción con otras células. La apoptosis tiene un significado biológico muy importante, que es opuesto al de la mitosis en la regulación del volumen tisular. La apoptosis contribuye a dar la forma a los órganos durante la morfogénesis y elimina células inmunológicamente autorreactivas, las células infectadas y las genéticamente dañadas, cuya existencia es potencialmente dañina para el huésped. La apoptosis no presenta las fases de necrobiosis, necrofanerosis y necrólisis. Los signos morfológicos de la apoptosis son muy semejantes a los de la necrofanerosis. En la apoptosis las alteraciones nucleares representan los cambios más significativos e importantes de la célula muerta y los organelos permanecen inalterados incluso hasta la fase en que aparecen los cuerpos apoptóticos. En la apoptosis destacan las alteraciones morfológicas del núcleo frente a las del citoplasma, a la inversa de lo que ocurre en la necrosis en general. A diferencia de la apoptosis, la necrosis es una forma de muerte celular que resulta de un proceso pasivo, accidental y que es consecuencia de la destrucción progresiva de la estructura con alteración definitiva de la función normal en un daño irreversible. La apoptosis se ha conocido con otros nombres: cuerpos de Councilman (hígado), cuerpos cariolíticos (criptas intestinales), cuerpos tingibles (gan-

glio linfático), cuerpos de Civatte (piel), cuerpos hematoxilínicos (varios). Al microscopio de luz, las células apoptóticas se observan como células pequeñas, hipereosinófilas, de citoplasma con o sin material nuclear basófilo. El citoplasma en fases más avanzadas aparece fragmentado. La cromatina aparece como masas hiperbasófilas, densas. La fagocitosis de los cuerpos apoptóticos no induce a los macrófagos para que estimulen una respuesta inflamatoria.

Al microscopio electrónico, en la fase temprana hay condensación de la cromatina, para formar masas crescénticas uniformemente densas, delimitadas; el nucléolo presenta disposición periférica de la cromatina con formación de gránulos osmiofílicos hacia el centro del núcleo; el núcleo fibrilar proteico forma una masa granular compacta usualmente adosada a la superficie interna de la cromatina condensada. Los desmosomas aparecen desestructurados y estructuras de superficie como microvellosidades están desorganizadas. El volumen celular está disminuido y la densidad celular aumentada, los organelos citoplasmáticos aparecen compactos y la silueta de la célula (citoplasma y núcleo) está convoluta (Figura 1).

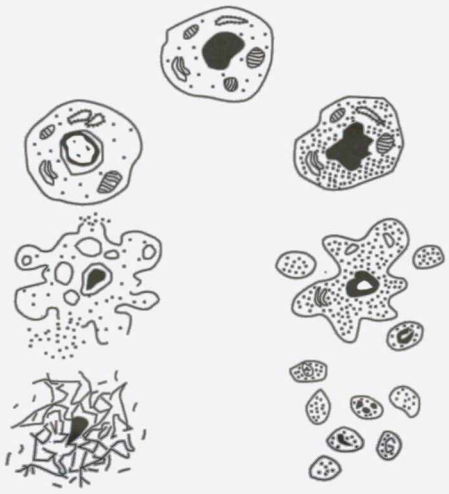


Figura 1. *Esquema comparativo con necrosis. Arriba, célula normal. A la izquierda, signos de necrofanerosis; a la derecha, cambios nucleares del apoptosis con cuerpos apóptoticos. Nótese la conservación de organelos en apoptosis.*

En la fase avanzada el núcleo se observa fragmentado y con condensación de la cromatina. En el citoplasma hay agregación de filamentos intermedios, formación de grumos de proteínas ribosomales, agrupación concéntrica de retículo endoplásmico rugoso, las células con abundante citoplasma forman prolongaciones muy prominentes.

Finalmente éstas se separan para formar los fragmentos denominados cuerpos apoptóticos. In vivo, estos cuerpos son rápidamente fagocitados por células epiteliales adyacentes, fagocitos mononucleares e incluso células neoplásicas. Esta fagocitosis y degradación rápida pueden explicar la ausencia de inflamación en este fenómeno. Esta secuencia de alteraciones ocurre muy rápidamente: la retracción citoplasmática y la aparición de prolongaciones sucede en minutos y los cuerpos apoptóticos son digeridos en algunas horas. La fragmentación rápida y regular del ADN es característica. Hay fragmentación inicialmente en trozos de 300 pares de bases y luego de 50 pares de bases con división del ADN internucleosomal de doble hebra. Esto origina fragmentos de 186 pares de bases y múltiplos de ellos (multímeros), lo cual se observa en electroforesis en gel de agarosa como el llamado "patrón en escalera". La fragmentación se produce por activación de endonucleasas dependientes de calcio. Muchos de los cambios celulares se atribuyen a la acción de enzima convertidora de interleuquina 1b y granzima B. La transglutaminasa tisular produce agregados proteicos subplasmalemales, que evitan la liberación de enzimas intracelulares particularmente dañinas. Los genes que participan en el control de la apoptosis son p53, c-myc y bcl-2. El aumento de la proteína p53 se asocia a una detención del ciclo celular favoreciendo la reparación de ADN dañado, que de no ser posible termina con la eliminación de la célula, c-myc induce apoptosis y aunque hay expresión aumentada, ésta pareciera no ser esencial para desencadenar por sí sola apoptosis. La expresión de bcl-2 confiere resistencia de las células a la apoptosis y así promueve la supervivencia celular y por lo tanto favorece las mutaciones y la transformación neoplásica. Apoptosis ocurre en desarrollo normal, diferenciación celular terminal, recambio celular normal en tejido adultos, pérdida celular cíclica en tejido maduros, involución, atrofia patológica en tejidos hormonodependientes y obstrucción mecánica, y regresión de hiperplasia, inmunidad celu-

lar, neoplasia, quimioterapia y toxinas. Se ha hablado de muerte celular programada. Esto se debe a que algunas células aparecen como programadas a morir en un cierto momento como parte de la función o desarrollo normal de los tejidos. Por ejemplo, el desarrollo embrionario (deleción de órganos transitorios, conformación de órganos como en metamorfosis, fusión de fisuras y surcos como el paladar, etc), recambio celular normal como en epidermis y maduración normal de células como linfocitos en centros germinales de linfonodos. Hay ciertas enfermedades asociadas a un aumento o disminución de apoptosis.

El glutamato, los iones calcio o los radicales libres, así como por factores proteicos, tales como Fas ligando o incluso como consecuencia de sustancias excretadas por algunas células, como pueden ser ciertas citoquinas o el óxido nítrico. CD95 (Fas/APO1) es una glicoproteína de membrana de 48 Kd que forma parte de la superfamilia de receptores del factor de crecimiento nervioso y del TNF y actualmente se considera que es uno de los mediadores más importantes en los procesos de inducción de la apoptosis, incluyendo la apoptosis que se desencadena por la unión de Fas/APO1 a su ligando, una citoquina homóloga al TNF. La muerte celular por apoptosis puede ser inducida por una amplia variedad de estímulos, incluyendo la expresión y consecuente interacción de CD95 con su ligando, lo que produce una cascada de reacciones que aún no han sido bien caracterizadas.

La implicancia de CD95 en la apoptosis de ciertos tipos celulares, tales como las células T activas o las células de Paneth, pero su papel en los mecanismos de apoptosis en otros tipos celulares no está del todo claro y de hecho su expresión aún no ha sido demostrada en muchos tipos de células. Aunque la expresión in vivo de CD95 en el SNC adulto está aún por demostrar, se han publicado observaciones acerca de su expresión durante el desarrollo embrionario, en células de glioma o como respuesta a ciertos estímulos como la administración de TNF o interferón-gama, bcl-2, confiere una parcial protección a las células contra los mecanismos de apoptosis desarrollados por CD95 (Fas/APO1). Por esta razón, bcl-2 ha sido utilizado en algunos estudios como posible medida terapéutica para bloquear la acción de CD95 (Fas/APO1) y limitar así la apoptosis del tejido. Otras estrategias antiapoptóticas han ido dirigidas a bloquear la acción de CD95 (Fas/APO1) sobre receptores celulares o a la utilización de inhibidores de las caspasas. Recientemente ha sido descrito por diferentes autores que la apoptosis es uno de los fenómenos que se desarrollan en las fases tempranas de un traumatismo medular, pero en estos estudios generalmente se ha utilizado para la detección de células en apoptosis la técnica del TÚNEL, la cual no es capaz de discriminar con exactitud entre células muertas por necrosis o por apoptosis. Por ello, se intentó valorar la expresión CD95 (Fas/APO1) durante las fases tempranas del daño medular traumático con

Tabla 1. *Enfermedades asociadas a inhibición de apoptosis (aumento de la proliferación).*

1. Cáncer
   - Linfoma no Hodgkin folicular (bcl2 +)
   - Carcinoma (p53 +)
   - Tumores hormonodependientes
   - Carcinoma de mama
   - Carcinoma de próstata
   - Carcinoma de ovario
2. Enfermedades autoinmunitarias
   - Lupus eritematoso sistémico
   - Glomerulonefritis autoinmunitaria
3. Infecciones virales
   - Virus herpes
   - Poxvirus adenovirus (E1B)

Tabla 2. *Enfermedades asociadas a aumento de apoptosis (disminución de proliferación = aumento de muerte celular)*

1. Sida
2. Enfermedades neurodegenerativas
   - Enfermedad de Alzheimer
   - Enfermedad de Parkinson
   - Esclerosis lateral amiotrófica
   - Retinitis pigmentosa
   - Degeneración cerebelosa
3. Síndrome mielosdisplásicos
   - Anemia aplásica
4. Daño isquémico
   - Infarto del miocardio
   - Apoplejía
   - Daño por reperfusión
5. Daño hepático por alcohol

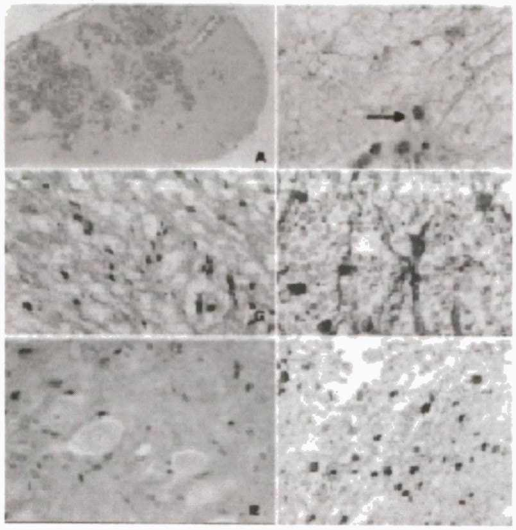


Figura 2. *Aspectos histológicos e inmunohistoquímicos tras la lesión traumática de la médula espinal.*

el objetivo de conocer la presencia y significado de la apoptosis en el tejido medular traumatizado con otra técnica.

En este modelo experimental se utilizaron un total de 40 ratas Wistar adultas de tres meses de edad (250-300 g de peso). Los animales fueron anestesiados intraperitonealmente con una mezcla de diazepam y ketamina, y sometidos a una laminectomía dorsal a nivel de T6-T8. En 36 animales la lesión traumática fue producida una vez expuesta la médula espinal dejando caer una barra de acero de 12 mm de grosor y un peso de 25 g desde una altura de 10 cm. Una paraplejía inmediata fue observada en todos los casos y ésta persistía a lo largo de todo el estudio. Los cuidados postoperatorios incluyeron vaciamiento vesical cada ocho horas, administración de Ringer Lactato IP para evitar la deshidratación y administración de gentamicina para prevenir infecciones. Como analgesia postoperatoria fue utilizada una solución subcutánea del buprenorfina. El manejo de los animales obedeció en todo momento al estipulado por la normativa vigente acerca del cuidado de animales de laboratorio sometidos a experimentación biomédica. Un grupo control consistió en cuatro animales que fueron sometidos a una laminectomía y posterior administración de Ringer lactato, gentamicina y buprenorfina pero no fueron lesionados. Estas ratas, por tanto, no presentaron déficits postoperatorios. Los 36 animales restantes fueron sacrificados 1, 4, 8, 24, 48 y 72 horas y una, dos y cuatro semanas después de la lesión. Los animales se sacrificaron mediante anestesia IP y perfusión intraventricular con suero heparinizado al 0,9% seguido de una solución de paraformaldehído al 4% en buffer fosfato salino 0,1 M (pH 7,4). A continuación, la zona de laminectomía fue extraída y el bloque fue incluido en parafina utilizando las técnicas convencionales. Se realizaron cortes histológicos a 5 micrómetros de grosor de la zona de lesión, que fueron procesados para su estudio con las técnicas de hematoxilina-eosina y para técnicas inmunohistoquímicas. Estudios histológicos e inmunohistoquímicos. En todos los casos, los cortes histológicos fueron teñidos con las técnicas de hematoxilina-eosina para valorar los cambios ocurridos en el tejido tras la lesión a diferentes tiempos. La tinción para detectar la presencia de CD95 (Fas/APO1) consistió en el desparafinado de los cortes histológicos en xilol durante 15 minutos. Posteriormente, las secciones fueron hidratadas en una serie de alcoholes de gradación creciente y lavadas en agua destilada. A continuación se trataron 15 minutos con tripsina y posteriormente se lavaron cinco minutos con buffer fosfato salino (pH 7,3-7,4, PBS).

Los cortes fueron luego lavados con buffer citrato (pH 6,0) durante diez minutos en microondas y colocados en un baño de peróxido de hidrógeno al 3% en metanol durante 30 minutos, para bloquear la actividad de la peroxidasa endógena. Después las secciones fueron lavadas de nuevo en PBS e incubadas durante 60 minutos a 37 °C, en cámara húmeda, con el anticuerpo primario anti-CD95 (1:50, Novocastra Laboratories Ltd, UK). Al cabo de este tiempo el tejido fue lavado con PBS y colocado en presencia del anticuerpo secundario durante 60 minutos a 37 °C al cabo de los cuales se realizaron sucesivos lavados con PBS y se añadió el complejo ABC durante 60 minutos. Finalmente, tras un nuevo lavado con PBS, el tejido fue incubado con una solución de aminoetilcarbazol para su revelado y contrastado con

hematoxilina para su estudio al microscopio. En todos los casos se utilizaron controles negativos usando suero normal de conejo, como anticuerpo primario, y controles positivos, utilizando tejido de ganglio linfático humano.

Algunas secciones fueron utilizadas para estudios de doble marcaje usando los anticuerpos antiproteína gliofibrilar ácida, antiproteína básica de mielina o antiproteína S-100. El doble marcaje inmunohistoquímico fue realizado utilizando conjuntamente un kit de fosfatasa alcalina y un kit de peroxidasa. Para ello las secciones fueron procesadas primero para visualizar el anticuerpo anti-CD95, como se ha descrito anteriormente, utilizando un kit de peroxidasa y como cromógeno la 3,3'-diaminobenzidina (DAB) mezclada con níquel para dar como producto de reacción un color negro. A continuación el tejido era lavado en PBS e incubado con suero normal de conejo seguido de la incubación con el anticuerpo monoclonal correspondiente durante toda la noche a 4 °C. Posteriormente era añadido el anticuerpo secundario biotinilado y el complejo avidina-biotina-fosfatasa alcalina. Este complejo era visualizado usando como sustrato un kit de Fas-Red (Vector Labs Burlingame, CA), que produce un color de reacción rojo. Las muestras eran contrastadas con hematoxilina y montadas en medio acuoso. Recuento de células y análisis estadístico.

Para cada grupo experimental, el número total de células era determinado según el número de núcleos en cada corte histológico. El número y distribución de células claramente marcadas para CD95 fue contabilizado por medio de un sistema de morfometría de imagen usando una aplicación macro. El análisis fue llevado a cabo por dos investigadores entrenados en las técnicas de morfometría y que no conocían el grupo experimental al cual pertenecía cada muestra. Generalmente se observó alto grado de acuerdo entre los investigadores y los valores medios de los datos observados por ellos fueron utilizados como valores finales. Para cada animal se seleccionaron tres cortes histológicos al azar de la zona de lesión. Sólo aquellas células que mostraban una clara e intensa tinción citoplasmática fueron consideradas como positivas y utilizadas para el recuento. El número de células CD95 positivas fue analizado estadísticamente usando un análisis de varianza. Los valores medios fueron expresados como la media ± desviación estándar, considerando como significativo un valor de $p < 0,05$. El número de células marcadas por sección, en los dos grupos experimentales, fue comparado usando el test de Mann-Whitney.

RESULTADOS

En el grupo de animales parapléjicos, después de una hora tras la lesión, se observaba severo edema tisular en la médula espinal. Focos de microhemorragias, células inflamatorias y neuronas mostrando cambios degenerativos, tales como eosinofilia, picnosis nuclear y vacuolas citoplasmáticas, constituían los hallazgos más comunes. Las técnicas de inmunohistoquímica revelaron una clara y fuerte expresión de CD95 en neuronas pequeñas de las astas posteriores. Estas neuronas coexistían junto a células pequeñas CD95 positivas que a su vez coexpresaban PGA y que eran identificadas como células astrogliales generalmente localizadas entre focos hemorrágicos. Algunas neuronas motoras de las astas anteriores se mostraban CD95 positivas, aunque en un bajo número. Por otra parte, se podía observar un pequeño número de células CD95 positivas, verosímilmente oligodendrocitos por su coexpresión de PBM, en la sustancia blanca de los cordones posteriores en dos de los animales estudiados. A las cuatro horas del traumatismo, los cambios histológicos eran similares a los descritos para el grupo de una hora, observándose edema y alteraciones axonales a nivel de la sustancia blanca de una forma más intensa. La expresión de CD95 era similar a la del grupo anterior identificadas a nivel de las raíces anteriores y posteriores sugiriéndose que fueran células de Schwann. Los estudios morfométricos mostraron que entre una y cuatro horas después de la lesión la media de células CD95 positivas en los cortes histológicos era aproximadamente el 40% de todas las células identificadas en la sustancia gris y el 18% de las células de la sustancia blanca. A las ocho horas de la lesión, los focos hemorrágicos persistían y se observaban zonas de necrosis en el tejido dentro de la sustancia gris. Las células necróticas se mostraron negativas a la expresión de CD95 (Fas/APO1). Los estudios morfométricos mostraron: a ocho horas del traumatismo el número de células CD95 positivas representaban el 56% de todas las células identificadas en la sustancia gris y el 45% de las identificadas en la sustancia blanca. En el grupo de animales con un período de supervivencia entre 24 y 72 horas se apreciaban claras imágenes de daño tisular, tanto en la sustancia blanca como en la zona central de la médula espinal, con áreas de necrosis donde se observaban células inflamatorias e inclu-

so algunos pequeños focos de microhemorragia aún persistentes. La positividad del antígeno CD95 era principalmente observada en células redondeadas de núcleo compacto y halo perinuclear claro, localizadas fundamentalmente en la sustancia blanca y cuya morfología hacía sugerir su naturaleza oligodendroglial. En la sustancia gris prácticamente no se obtuvo positividad al antígeno CD95, aunque algunas neuronas pequeñas lo expresaban de forma escasa, junto a focos de microhemorragia. Los estudios morfométricos mostraron que durante este período de tiempo las células positivas de CD95 eran aproximadamente el 19% de las células identificadas en la sustancia gris y el 52% de la sustancia blanca. A las 72 horas de la lesión, las hemorragias prácticamente habían desaparecido del tejido medular, pero los cambios degenerativos eran evidentes, sobre todo en las regiones centrales de la médula espinal y en los cordones posteriores. La expresión de CD95 estaba confinada prácticamente a células de la sustancia blanca con morfología oligodendroglial y astroglial. En la sustancia gris, la expresión de CD95 estaba presente en células que también coexpresaban PGA y excepcionalmente en células con morfología neuronal. Una semana después de la lesión se podía observar una típica cavidad centromedular y las células CD95 positivas estaban prácticamente ausentes de la sustancia gris, representando aproximadamente el 3% de todas las células identificables y casi siempre en células de aspecto astroglial. En la sustancia blanca se identificaba marcaje para CD95 aproximadamente en el 46% de las células. Tras dos semanas de la lesión, la expresión de CD95 era muy escasa, afectaba a sólo el 20% del total de las células identificables en la sustancia blanca y a las cuatro semanas, la expresión de CD95 estaba totalmente ausente del tejido medular.

A las 8, 24 y 72 horas después del trauma se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de células en apoptosis al comparar animales no tratados y tratados con dexametasona ($p < 0,05$). Los resultados demuestran que después de una lesión medular traumática, el número de células que expresan CD95 es alto, tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca. Una hora tras la lesión, las células positivas a CD95 son de naturaleza neuronal, sugiriendo que la apoptosis neuronal ocurre de forma muy precoz después de una lesión medular. A las ocho horas, la apoptosis se extiende entre la sustancia gris y blanca, y a las 72 horas, los fenómenos de apoptosis se localizan ya fundamentalmente en la sustancia blanca. Después de una semana tras la lesión existen pocas células que expresen CD95 y a las cuatro semanas este antígeno no es detectado. Parece evidente que tras una lesión medular traumática, en la rata adulta, existe un pico máximo de expresión de CD95 a las ocho horas de la lesión. En otros estudios sobre apoptosis postraumática en ratas, Crowe observa este fenómeno desde las ocho horas de la lesión hasta los tres meses, localizándose incluso en regiones distantes de la zona dañada, un hallazgo que podría explicar los fenómenos de desmielinización postraumática observados después de un traumatismo. El hallazgo por algunos autores de que existe apoptosis en células oligodendrogliales entre las cuatro a las nueve horas después de la lesión traumática, pero no en neuronas, puede deberse a que en estos estudios no se examina la zona dañada, sino segmentos adyacentes a la lesión donde las células gliales se ven mucho más afectadas que el componente neuronal. Los resultados obtenidos apoyan los de Katoh y col. en lo que respecta a las células gliales, ya que estos autores, utilizando técnicas de fragmentación del ADN, no detectan apoptosis antes de las seis horas de la lesión. La positividad CD95 obtenida en etapas más tempranas debido posiblemente al hecho de que la proteína CD95 se expresa en el tejido dañado antes de que tenga lugar la fragmentación nuclear. Por otra parte, Shuman y col. demostraron la existencia de apoptosis en etapas muy tempranas, que afectan fundamentalmente a células neuronales, con un máximo de afectación a las ocho horas y un descenso en las horas posteriores. Según los resultados obtenidos parece evidente que un bloqueo de CD95 mediante anticuerpos anti-CD95 podría inhibir la apoptosis inducida por diferentes mecanismos, y por otra, parece obvio que estas medidas terapéuticas deberían aplicarse en el curso de las ocho primeras horas tras la lesión.

CONCLUSIONES

1. La apoptosis es un mecanismo de muerte celular en el trauma medular.
2. Las medidas terapéuticas buscarían bloquear los mecanismos que provocan apoptosis en las primeras ocho horas tras el trauma.

Avances en Neurocirugía: Neuronavegación

Dr. Fernando Gómez Matos

INTRODUCCIÓN

Algunos autores, piensan con respecto a la Neurocirugía, como Sachs, que: "es más bien extraordinario que la ciencia neurológica, que es una de las más recientes especialidades, haya tenido sus comienzos en el Neolítico, mucho antes de que existieran documentos escritos; la operación más antigua de la que tenemos evidencia es la trepanación y parece que este procedimiento fue llevado a cabo por razas primitivas en varias partes del mundo".

Habiendo pasado por varios períodos previos, a principios del siglo XX y a lo largo de una etapa de 27 años (desde 1903 a 1930) la Neurocirugía se va a ir individualizando como una especialidad quirúrgica mayor. Se beneficiará de forma progresiva de los medios de información propios que aclaran y precisan los diagnósticos, de una técnica e instrumentación adaptadas a sus necesidades, de una anestesia al principio local y después general de acuerdo con sus exigencias, de la sumisión a la disciplina de una asepsia rigurosa y utilización de medicación antiinfecciosa eficaz.

La Neurocirugía de forma muy rápida fue ampliando el campo de sus actividades; pronto intentará poco a poco la exéresis de todo tipo de tumor, cualquiera que fuera su localización. Se arriesgará a las intervenciones de malformaciones del sistema nervioso o vasculares. Iniciará una cirugía funcional que va a intentar actuar sobre el dolor o la epilepsia, reducir la impotencia provocada por trastornos del movimiento como en la enfermedad de Parkinson o paliar las enfermedades mentales.

Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins". Lima, Perú.

Es del todo legítimo atribuir la mayor parte de este nacimiento y expansión a Harvey Cushing. Para él la cirugía del sistema nervioso llega a ser la Neurocirugía. Él creó el término, le dio significación y le abrió un vasto campo de acción. Sin duda él se benefició de las iniciativas de sus predecesores, tanto de sus esfuerzos y éxitos como de sus decepciones. También se aprovechó de los nuevos conocimientos adquiridos por la neuropatología y las nuevas capacidades diagnósticas de la radiología.

La Neurocirugía aprovecha los métodos diagnósticos de la Neurología y los avances tecnológicos de la Cirugía, favoreciendo y animando la aparición de nuevas especialidades o potenciando las ya existentes. Así, por ejemplo, la neurorradiología tiene sus orígenes en la Neurocirugía, la neurofisiología humana conoce uno de sus mayores avances cuando son aplicadas sus técnicas instrumentales a enfermedades como la epilepsia, dolor o afecciones extrapiramidales; o la anestesia mejora su metodología y conocimientos al tener que ser aplicada a la Neurocirugía con menor riesgo y mayores ventajas.

Por otra parte, es cada vez mayor la tendencia de los equipos neuroquirúrgicos en apoyarse en estas jóvenes especialidades en relación con el diagnóstico y tratamiento (neurorradiología, neuropatología, neurooncología, neurofarmacología, etc.). De forma que el resultado final es la creación en la mayoría de los hospitales de equipos neuroquirúrgicos y una serie de especialidades en el resto de los departamentos que prestan su colaboración al neurocirujano.

Otro hecho reciente a destacar es la aparición de miembros de determinados equipos neuroquirúrgicos que dedican la mayor parte de su tiempo a un área limitada de la Neurocirugía, creándose en algunos cen-

tros subespecialidades, entre las que destacan: microcirugía vascular, neurocirugía funcional, neurotraumatología y neurocirugía pediátrica.

A partir de la década de los 70 se vuelven a producir cambios importantes en los que ya el neurocirujano ha sido un sujeto pasivo que se siente arrastrado por el avance tecnológico, que inteligentemente incorpora a su bagaje científico-técnico. Esto nos obliga a separar el período previo de la Neurocirugía moderna de la Neurocirugía contemporánea que estamos viviendo. Caracterizada porque se está produciendo, en primer lugar, una serie de mejoras revolucionarias en la adquisición y procesamiento de imágenes. Con la aparición de la tomografía axial computarizada y, más aún, de la resonancia magnética nuclear, se está llegando a cotas de alta perfección en el proceso diagnóstico, anatómico y patológico. Esto coincide con una mejora importante en el estudio dinámico de las alteraciones cerebrales, gracias a las técnicas de neuroimagen funcional, cono el PET o la propia resonancia magnética funcional.

Pero es que además el neurocirujano está aplicando los avances tecnológicos al propio quirófano, perfeccionando su metodología y técnicas quirúrgicas. Se adaptaron los láseres al microscopio quirúrgico, se utilizan los ultrasonidos como método de exéresis (aspirador ultrasónico) o de localización intracerebral, se aplican las técnicas de digitalización en la angiografía cerebral, favoreciendo la neurorradiología intervencionista. Más recientemente, se han diseñado "neuronavegadores" que permiten al neurocirujano guiarse con mucha mayor precisión.

En la misma línea de disminuir la agresividad quirúrgica, hay un desarrollo y potenciación de la radiocirugía o se crea el tipo opuesto a la cirugía exerética en un nuevo e interesante campo: la neurocirugía funcional.

Dentro de este marco, unas de las preocupaciones siempre presente en el tratamiento neuroquirúrgico es la precisión al momento de abordar una región, estructura o lesión, minimizando el daño a áreas adyacentes. Por estas razones entre otras, desde hace muchos años, el concepto de neurocirugía mínimamente invasiva ha ido ganando más terreno y se ha visto en la práctica sus ventajas. Para esto se han ideado varias técnicas, tales como la neuroendoscopia, cirugía estereotáxica, neurocirugía funcional, RMN intraoperatoria y neuronavegación.

NEURONAVEGACIÓN

El neuronavegador es un sistema integrado por una cámara de rayos infrarrojos, monitor de alta resolución, una supercomputadora y un microscopio quirúrgico.

La neuronavegación o navegación craneal es un procedimiento quirúrgico que utiliza la informática para crear imágenes virtuales tridimensionales de estructuras nerviosas, áreas funcionales y lesiones cerebrales; buscando la mínima incapacidad y la mayor calidad de vida. Así, permite la práctica de técnicas microneuroquirúrgicas con el menor riesgo, mayor eficacia y menor consumo de tiempo operatorio.

Indicaciones

El neuronavegador está indicado en el tratamiento quirúrgico de enfermedades neurológicas como tumores, epilepsias, malformaciones arteriovenosas y en la cirugía de columna vertebral instrumentada.

Ventajas

- Minimiza el tamaño de la craneotomía.
- Tiene gran versatilidad y precisión en el uso (± 1 mm)
- Se le puede incorporar instrumental de endoscopia, permitiendo una cirugía mínimamente invasiva.
- Evita conflictos con elementos importantes como arterias carótidas o senos cavernosos.

¿Por qué usar un neuronavegador?

En la Neurocirugía clásica, el cirujano debe proyectar mentalmente las imágenes de TAC o RMN en dos dimensiones y ubicarlo físicamente en el cerebro del paciente. Este proceso, si bien se guía por las características de la lesión, está sujeto a la ubicación de puntos de referencia craneométricos, produciéndose una inevitable variación subjetiva según el cirujano.

La neurocirugia con apoyo del neuronavegador permite:

- Precisión de 1 mm, evitando daño a tejido sano y extirpación completa de la lesión.
- Mejor planificación de la operación.
- Se evita tocar zonas "peligrosas", además permite el acceso a áreas antes poco o no accesibles.
- Se tienen imágenes intraoperatorias en tiempo real.
- Permite el uso e otros equipos, como endoscopio cerebral, rayos láser y aspirador ultrasónico.
- Menor trauma quirúrgico y estancia postoperatoria.

RETOS DE LA NEUROENDOSCOPIA

DR. A. M. SIFUENTES KANO

INTRODUCCIÓN

La neuroendoscopia se inició a principios del siglo pasado (1910) con el objetivo de tratar pacientes hidrocefálicos, pero por las dificultades técnicas iniciales, los malos resultados y la introducción de los shunts ventrículo-peritoneales no se facilitó su desarrollo. Recién, en las dos últimas décadas pasadas, los avances técnicos permitieron el resurgimiento de la neuroendoscopia como método diagnóstico y terapéutico, constituyendo así, junto con la estereotaxia, microcirugía, y recientemente, la robótica médica, la neurocirugía del futuro.

HISTORIA Y EVOLUCIÓN

En 1910, Víctor L'Espinasse, urólogo estadounidense, realizó la primera exploración neuroendoscópica introduciendo un cistoscopio en el ventrículo lateral de un paciente hidrocefálico para cauterizar y eliminar los plexos coroideos[1]. Los primeros intentos fueron fracasos por complicaciones como el colapso ventricular y la hemorragia, que asociados a la mala óptica endoscópica dificultaron el desarrollo de la técnica. En 1918, Walker Dandy realizó fulguración y extirpación de los plexos coroideos en niños hidrocefálicos, mediante una técnica a la que llamó ventriculoscopia[2].

En 1923, Mixter presentó un informe sobre la primera tercer ventriculostomía exitosa y de su utilidad en el control de la hidrocefalia no comunicante[1]. Desde allí una serie de autores publicaron sus experiencias sobre endoscopia intraventricular, básicamente relacionada con el control de la hidrocefalia. Con el advenimiento de los shunts ventrículo-peritoneales decayó el interés por la neuroendoscopia. A comienzos de los setenta Harold Hopkins, un físico inglés, desarrolló los sistemas ópticos que utilizamos actualmente, y Fukushima hizo lo propio con sistemas flexibles de fibra óptica que permitieron la creación de neurofibroendoscopios (1973), flexibles de pequeño diámetro; estos asociados a la microcirugía y la estereotaxia revolucionaron la exploración cerebral[3].

A inicio de los ochenta se reiniciaron las técnicas neuroendoscópicas, Griffith recopiló una serie basada en tercer ventriculostomías y control de hidrocefalia no comunicante mediante ésta técnica, con un éxito del 52%.

El desarrollo de sistemas más versátiles y con mejor iluminación, ha permitido el uso de los endoscopios en áreas de muy difícil acceso, como las cisternas de la base, cavidades siringomiélicas, etc.

UTILIDAD

Actualmente la neuroendoscopia se constituye en un método útil por sí sola y como auxiliar de la microcirugía, estereotaxia y cirugía espinal percutánea.

Desde su invención el uso más importante de la neuroendoscopia lo ha constituido el tratamiento de la hidrocefalia; pero con su permanente desarrollo y el mejor entendimiento de la neuroanatomía, se han logrado otros procedimientos como la toma de biopsias, remoción de lesiones quísticas y resección de bridas ventriculares en hidrocefalia septada[4]. Asimismo, es útil en el drenaje de hematomas intraventriculares, intracerebrales y subdurales, cisternoscopia, exploración de la base craneana y en la cirugía espinal[5]. Entre otros usos singulares se encuentran la simpatectomía, acueductoplastia, en el síndrome del túnel carpiano y la inspección post mortem.

HOSPITAL NACIONAL "GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN", LIMA, PERÚ.

COMPLICACIONES

Como todo procedimiento quirúrgico, la neuroendoscopia no está exenta de presentar complicaciones, estas se pueden clasificar en menores y mayores según su gravedad, y están directamente relacionadas con la curva de aprendizaje que los neurocirujanos tenemos con ésta técnica[6].

Dentro de las complicaciones menores de la neuroendoscopia encontramos: sangrado escaso, neumoventrículo que causa náusea y vómito, fiebre no infecciosa, retardo en el despertar de la anestesia, depresión respiratoria. Las complicaciones mayores comprenden: sangrado no controlable por neuroendoscopia, formación de fístulas de LCR, infección, formación de hematomas subdurales bilaterales con colapso ventricular; finalmente, la lesión de estructuras vecinas al procedimiento: tálamo, núcleo caudado, nervios craneales[7].

FUTURO Y RETOS

La evolución de las técnicas neuroquirúrgicas reflejan el esfuerzo para reducir el trauma cerebral quirúrgico. La reducción del trauma cerebral contribuye a mejorar el resultado postoperatorio. El más grande paso en la evolución de las técnicas microquirúrgicas incluyen la microneurocirugía, neuroendoscopia, con sus variantes mínimamente invasivas, neuronavegación e imagenología intraoperatoria.

La neuronavegación puede realzar la precisión y seguridad de los procedimientos endoscópicos, particularmente en pacientes con anatomía ventricular alterada. Con el desarrollo de la cirugía asistida por computadora, la aparición de la robótica es el próximo paso para la exacta conversión del planeamiento quirúrgico preoperatorio, derivado del sistema de navegación, hacia la acción quirúrgica[8].

Todos estos procedimientos se realizan más frecuentemente en países desarrollados, inclusive algunos de ellos aún en proceso de investigación como Estados Unidos o Alemania ya que cuentan con la tecnología y el apoyo de sus organizaciones privadas y gubernamentales. En los países subdesarrollados nos es más difícil, pero no por ello debemos dejar de hacer el esfuerzo para avanzar en el camino de la superación. Nuestro reto es el desarrollo de un mejor conocimiento anatómico del sistema ventricular, la comprensión de su tridimensionalidad que, junto con las mejores técnicas de imagen y de realidad virtual, nos permitirán muy pronto hacer de la neuroendoscopia una intervención rápida, sin riesgos y de alta eficiencia en el control de las entidades donde está formalmente indicada.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Geiger M, Cohen A. The History of Neuroendoscopy. In: A Cohen, S Haines, eds. Minimally Invasive Techniques in Neurosurgery. Concepts in Neurosurgery. Baltimore: William & Wilkins CNS., 1995; 7: 1 – 5.
2. Dandy WE. Cerebral ventriculoscopy. Bull Johns Hopkins Hosp 1922; 33:89.
3. Jiménez-León JC. Neuroendoscopia: utilidad diagnóstica y terapéutica. Rev Neurol 1997; 25: 941-945.
4. Lewis AI. Endoscopic treatment of loculated hydrocephalus. J Neurosurg 1995;82: 780-785.
5. Casas CE. Percutaneous endoscopic cellular transplantation into the lower lumbar spinal cord. Neurosurg 2004; 54: 950-955.
6. Jiménez-León JC, Jiménez-Betancourt CS. Indicaciones de la Neuroendoscopia. Rev Neurol 2003; 36: 274-281.
7. Teo C, Rahman S, Boop F A, Cherny B. Complicatios of endoscopic neurosurgery. Childs Nerv Sys 1996; 12: 248-253.
8. Zimmermann M, Krishnan R. Robot-asisted navigated neuroendoscopy. Neurosurg 2002;51: 1446-1452.

CITOGENÉTICA DE LOS MENINGIOMAS

*DR. DIONISIO DURÁN ROQUE**

DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLAVES

Los meningiomas son tumores de crecimiento lento extra axial, usualmente benignos, que se originan de nidos celulares de la aracnoides y se adhieren a la dura madre, salvo en situaciones raras son intraventriculares.

Usualmente es curado con remoción completa, que no siempre es posible. Comúnmente están localizados a lo largo de la hoz del cerebro, convexidad y hueso del esfenoides. A menudo causa hiperostosis del hueso adyacente, se pueden calcificar y presentarse de forma difusa, meningioma en placa.

EPIDEMIOLOGÍA

Corresponden al 14,3 a 19% de tumores neoplásicos intracraneales primarios. Edad promedio de presentación, entre los 60 y 70 años, con una incidencia anual de aproximadamente 6 por 100 000 individuos y en una proporción mujer/hombre 2:1 a 3:1. En niños ocurre en el 1,5% y tiene una tendencia más agresiva, en el 19 a 24% ocurre con neurofibromatosis tipo 2 (NF2 o enfermedad de von Recklinghausen).

Los tumores múltiples ocurren en 1 a 10% de casos, pueden asociarse con NF2 y en otros no NF2 con una predisposición familiar. Los meningiomas atípicos constituyen el 4,7% a 7,2% de los meningiomas, mientras los anaplásicos son menos comunes (1 a 2,8%).

ETIOLOGÍA

Se han sugerido muchos factores medioambientales y genéticos como posibles contribuyentes a la patogénesis de meningiomas.

HOSPITAL NACIONAL "DOS DE MAYO", LIMA, PERÚ

MENINGIOMAS INDUCIDOS POR RADIACIÓN

Se presentan a exposición baja, mediana y altas dosis de la radiación, en el rango de 200 a 800 rads. La dosis de 1 a 3 Gy (dosis bajas) produce meningiomas en un período latente de 36 a 38 años. Si la exposición a radiación es a altas dosis se pueden mostrar los meningiomas a los 5 años posradiación.

TRAUMA DE LA CABEZA

Cushing y Eisenhardt fueron los primeros investigadores para asociar el trauma de cabeza con estos tumores, considerando este como posible factor de riesgo; pero los recientes estudios no apoyan esta asociación.

PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA

La pérdida de ADN en el cromosoma 22 (monosomía) se demostró en el 40% de meningiomas, estos estudios sugieren que el cromosoma 22 contiene un gen tumor-supresor.

FACTORES HORMONALES

El estrógeno y la progesterona han sido estudiados debido al predominio de meningiomas en las mujeres, crecimiento de meningiomas durante el embarazo y cambios del tamaño con la menstruación.

En un estudio inicial, el 30% de meningiomas tenían los receptores de estrógeno. Sin embargo, ningún estudio extenso demostró esta hipótesis.

Sin embargo, el receptor de progesterona se mostró en 81% de mujeres con meningioma, en ausencia de antecedentes heredofamiliares de NF-2, y el consumo prolongado de anticonceptivos inyectables.

LOCALIZACIÓN

La mayoría de meningiomas se ubican dentro de las cavidades intracraneal e intravertebral y es raro en otros órganos. En adultos, 60-70% se presentan a lo largo de la hoz del cerebro, región parasagital y hueso esfenoides. Otros sitios incluyen: región del surco olfatorio, paraselar, óptica, petrosa del tentorio, fosa posterior y ventricular. El meningioma espinal el más común en la región torácica; el 28% son intraventriculares y la fosa posterior es también un sitio común.

CLÍNICA

Los signos y síntomas se producen por el efecto de masa y por el fenómeno de compresión de estructuras adyacentes. El déficit específico depende de la localización del tumor. La cefalea y convulsiones pueden anunciar la presencia de un meningioma.

NEUROIMÁGENES

En la tomografía axial, los meningiomas son típicamente isodensos, pueden presentar calcificaciones o edema peritumoral y realzan con el contraste.

PATOLOGÍA

Macroscopía

La consistencia es más firme y elástica que el tejido nervioso normal, es un tumor bien limitado, puede ser fibroso o con calcificaciones. Puede tener hiperostosis. Es de color rosado-blanquecino o blanco-amarillento.

Microscopía

Según la Clasificación de la OMS, y se pueden encontrar varios subtipos histopatológicos de meningiomas que pueden relacionarse con la conducta clínica y la agresividad del tumor. Los meningiomas están constituidos por células aracnoideas o meningoteliales. Los subtipos existentes son presentados en la Tabla 1.

El 90% de los meningiomas son tumores benignos que corresponden al grado I.

El 6 a 8% son atípicos y corresponden al grado II;. Muestran una tendencia de recurrencia local después de la resección completa.

El 2 a 3% son anaplásicos y tienen un riesgo alto para la recurrencia local y metástasis.

***Tabla 1.** Grados y subtipos de meningiomas, según OMS*

Subtipos	Grado
• Meningoteliomatoso	I
• Fibroso	I
• Transicional	I
• Secretor	I
• Metaplásico	I
• Angiomatoso	I
• Linfoplasmocítico	I
• Psamomatoso	I
• Microquístico	I
Melanocítico	
• Atípico	II
• Células claras	II
• Cordoide	II
• Rabdoide	III
• Papilar	III
• Anaplásico	III

TÉCNICAS ESPECIALES DE DIAGNÓSTICO

HISTOQUÍMICA

Los meningiomas meningoteliales, fibrosos o los de transición pueden tener colágeno y fibras de reticulina u otros similares que son evidenciados por la coloración tricrómica de Masson. El meningioma angiomatoso puede evidenciar gran vascularización, usando esta misma coloración. Algunos meningiomas pueden tener estructuras PAS positivas: microquísticos, mucinosos, secretores, pseudopsamomatosos y de células claras.

INMUNOHISTOQUÍMICA

La mayoría de los meningiomas (79%) se tiñe con antígeno epitelial de membrana (EMA), pero es menos evidente en los atípicos y las lesiones malignas. La positividad a vimentina es hallada en todos los meningiomas. La proteína S-100 es positiva para la mayoría, pero no siempre es prominente. El antígeno carcinoembrionario marca los cuerpos de psamoma y es positivo también en el meningioma secretor.

CITOGENÉTICA

La citogenética es el estudio de los cromosomas y las enfermedades relacionadas que son causadas por un número y/o estructura anormales de los cromosomas.

Normalmente los cromosomas no se pueden ver con un microscopio óptico, pero durante la división celu-

lar se condensan lo suficiente como para ser analizados a 1 000 aumentos. Los tejidos obtenidos se procesan con el método de reacción en cadena de polimerasa (PCR) para obtener preparaciones de cromosomas.

ANÁLISIS CROMOSÓMICO

Prácticamente todos los análisis citogenéticos de rutina se realizan sobre preparaciones cromosómicas que se han tratado y teñido para producir un patrón de bandas específico de cada cromosoma. Esto permite la detección de cambios sutiles en la estructura de los cromosomas.

El tratamiento de tinción más común se llama bandeo G. Se dispone de otras técnicas de tinción que ayudan a identificar anomalías específicas. Una vez que se han obtenido las preparaciones de cromosomas metafásicos teñidos, pueden examinarse al microscopio. Típicamente, se observan y cuentan de 15 a 20 células, con un análisis completo de al menos 5 de ellas. Durante un análisis completo, cada cromosoma se compara críticamente banda por banda con su homólogo.

Tras el análisis microscópico, se toman imágenes de las células en metafase. Cada cromosoma puede entonces disponerse en pares de acuerdo con su tamaño y patrón de bandas, formando un cariotipo. El cariotipo permite al citogenetista examinar aún más en detalle cada cromosoma en busca de cambios estructurales.

La FISH es una nueva tecnología que utiliza sondas de DNA marcadas con fluorescencia para detectar o confirmar anomalías génicas o cromosómicas.

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Aunque las anomalías cromosómicas pueden ser muy complejas, hay dos tipos básicos: numéricas y estructurales. Ambos tipos pueden darse simultáneamente. (79%). Las anomalías numéricas implican la pérdida y/o ganancia de uno o varios cromosomas completos y puede incluir tanto a autosomas como a cromosomas sexuales. Las células que han perdido un cromosoma presentan: monosomía, mientras las que han ganado un cromosoma extra muestran trisomía.

Los estudios citogenéticas en meningiomas mostraron que casi mitad tenía un cariotipo diploide normal. El resto tenía monosomía 22.

En meningiomas benignos se encontró anormalidades en los genes en un 68% de los casos. La alteración más común era la pérdida en 22q (53%). Otras aberraciones de pérdidas en 1p (26%); 14q (21%); 6q; 10q; y 18q así mismo 1q, 9q, 12q, 15q, 17q y 20q

En meningiomas atípicos se descubrió alteraciones genómicas en el 94%. La aberración más frecuente es la pérdida en 1p en 76%. Otros cambios detectables fueron deleción del cromosoma 22q (57%); 14q-18q (43%); 6q (33%); 10p, 10q, y 18p (29%); 4p (19%); 6p (14%), 1, 2, 9 y otros.

El gen NF2 del cromosoma 22 se comporta como un gen supresor tumoral, presente en más de 60% de meningiomas. En meningiomas meningoteliales, la mutación de este gen se observa en sólo 25% de los casos. Por otro lado, en los atípicos y en los malignos, las mutaciones del gen que NF2 pasan en aproximadamente 70% de los casos, del mismo modo que en el fibroso y de transición benigno, haciendo pensar no en el envolvimiento de este gen en la progresión de meningiomas de grado alto. Pocos estudios citogenéticos han informado sobre los meningiomas (radiación-inducido), en todos los casos, la anormalidad del cromosoma, 1p11-22q12.y 1p13. Los estudios de hibridación genómica comparativos han descubierto 17q23 en un subconjunto de meningiomas, con los rasgos histológicos agresivos.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento consiste en la resección quirúrgica completa, en caso de recidivas y en cuando existe dificultad en la resección se complementa con radioterapia y quimioterapia que prolongan la supervivencia.

El grado del tumor proporciona un predictor útil de recurrencia. Los meningiomas benignos tienen recurrencia de aproximadamente 7 a 20%; los atípicos, en 29 a 38%; los anaplásicos, en 50 a 78% de casos. Los índices de proliferación también son usados como predictores de recurrencia y supervivencia.

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL ENFOQUE DEL PACIENTE CON EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROL

*DR. JOSÉ CARLOS DELGADO RÍOS**

INTRODUCCIÓN

El fenómeno epiléptico en el ser humano se manifiesta clínicamente de manera múltiple, de acuerdo con el área donde se origina, así como del mecanismo fisiopatológico a nivel molecular, que depende de factores genéticos y ambientales, que determinarán su expresión clínica, ya sea convulsiva o no convulsiva, generalizada o parcial, lo cual ha generado confusión durante siglos, no solo a nivel de las sociedades, desde las más "primitivas hasta las más avanzadas", sino también en la profesión médica.

La Liga Internacional Contra la Epilepsia y la Organización Mundial de la Salud, han definido esta entidad como una afección crónica y recurrente, caracterizada por manifestaciones clínicas (crisis epilépticas), así como manifestaciones paraclínicas (ejemplo: alteraciones electroencefalográficas), debiendo agregarse a esta definición que dichos fenómenos deben ser no provocados y tener la característica de ser recurrentes[1,2]. Este criterio difundido a partir de 1973 se ha aceptado en toda la comunidad neurológica y esto ha permitido, a partir de 1981 y 1989 con la clasificación de Crisis Epilépticas y de Síndromes Epilépticos, respectivamente, el desarrollo de estudios comparativos de tipo epidemiológico que han dado como resultado cifras, particularmente de prevalencia, que son comparables y han demostrado, de acuerdo con la organización mundial de la salud, que la epilepsia afecta al 1% de la población mundial en la actualidad[3], lo cual ha sido necesario demostrar para considerar a este padecimiento como un problema de salud pública, que requiere de programas específicos para su atención médica y social, así como para la rehabilitación del paciente que sufre epilepsia.

Aproximadamente el 5% de la población general experimentará por lo menos una crisis durante el curso de su vida (excluyendo las crisis febriles) y cerca de un 20% de estos individuos presentarán recurrencia de crisis[2,4].

El tratamiento tradicional y estandarizado de las epilepsias está basado fundamentalmente en la administración crónica y continuada de fármacos antiepilépticos (FAE), con propiedades poco más que sintomáticas, ya que inhiben la aparición de las crisis epilépticas (CE), pero no modifican el sustrato patológico fundamental que genera la susceptibilidad de base a su padecimiento[5]. Aproximadamente, entre el 60 y 80% de los pacientes epilépticos tratados con FAE quedan libres de CE de forma permanente, mientras que el resto continúan presentándolas con mayor o menor frecuencia e intensidad[2,5]. Este gran volumen de pacientes epilépticos resistentes a los FAE ha motivado un gran esfuerzo en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos, por lo que en la última década se han introducido varios compuestos, con mecanismos de acción diversos, que han duplicado el arsenal farmacológico en el tratamiento de la epilepsias[5]. No obstante, los FAE recientemente introducidos, aunque presentan mejores perfiles farmacocinéticos y de tolerabilidad que los previos, no han incrementado en forma sustancial la proporción de pacientes epilépticos que quedan controlados[5]. Por otro lado, el espectacular avance de las técnicas de diagnóstico neurofisiológico y de neuroimagen han permitido ofertar la cirugía a un gran número de pacientes epilépticos, con resultados curativos en muchas ocasiones y con una mínima

* INSTITUTO ESPECIALIZADO DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS (IECN), LIMA, PERÚ

morbilidad[2,5]. Por lo tanto, es importante un mejor conocimiento de los pacientes epilépticos que no responden al tratamiento con FAE, debido a las enormes implicancias que tiene la persistencia de CE en su calidad de vida y en los costos totales resultantes del tratamiento. La presente revisión tiene por objeto determinar un esquema de abordaje de estos pacientes a la luz de lo que nos ofrecen las neurociencias actuales, tratando de establecer ciertos criterios en cuanto a la definición, frecuencia, causalidad y factores predictivos, así como las formas de evaluación y tratamiento actual de los pacientes con epilepsia refractaria (ER). Así mismo, se procederá a la revisión de las bases moleculares de la ER a medicamentos.

DEFINICIÓN

No existe una definición firmemente consensuada, ni criterios aceptados universalmente de ER, ya que no se puede establecer el momento en que una epilepsia pasa de ser potencialmente tratable a ser considerada refractaria al tratamiento farmacológico. Entre los términos de similar significado empleados en la literatura médica se hallan los de epilepsia intratable, farmacorresistente, incontrolable, grave, severa, rebelde o de difícil control. Clásicamente se han considerado refractarios a los pacientes epilépticos que continuaban padeciendo CE durante varios años, a pesar del tratamiento con los FAE adecuados. En cualquier caso, el intervalo de refractariedad es amplio, desde pacientes con CE leves esporádicas resistentes parcialmente a FAE, a otros con CE invalidantes y frecuentes durante años, con numerosos ensayos infructuosos de FAE, lo cual debería permitir adoptar criterios de derivación de los pacientes a unidades especializadas de valoración prequirúrgica[6]. Entre las características fundamentales de la epilepsia refractaria tenemos: control insatisfactorio de crisis, presencia de efectos secundarios incapacitantes de los FAE, y persistencia de CE a pesar de ensayos terapéuticos adecuados con FAE. En las distintas aproximaciones a la definición de ER se incluyen algunos criterios relacionados habitualmente con la total seguridad del diagnóstico de epilepsia, la frecuencia de CE, el número de FAE ensayados y el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento[5,7], a lo cual se asocia también la presencia de ciertos factores de riesgo como crisis parciales, presencia de lesión cerebral, historia de espasmos infantiles o la aparición temprana de las crisis (antes de los dos años de edad)[7].

Diagnóstico de certeza

Un número importante de pacientes catalogados como epilépticos refractarios, presenta otro tipo de episodios de carácter no epiléptico, fundamentalmente crisis psicógenas y sincopales. Su identificación es vital para proporcionar el tratamiento adecuado y no perseverar en un tratamiento erróneo de epilepsia[1,5].

Frecuencia de crisis

Debe considerarse las características de las CE, sus repercusiones en la calidad de vida y los elementos subjetivos del paciente y su entorno. La frecuencia de las crisis debe ser alta, definida como más de una crisis cada dos meses[5,7].

Resistencia probada a FAE

Es un punto crucial en el diagnóstico de ER. Es sabido desde hace tiempo que cuando fallan los primeros tratamientos con FAE en dosis adecuadas, la posibilidad de eliminar las CE con posteriores FAE o combinaciones de ellos es baja. Por tanto, con los sucesivos tratamientos con FAE, la probabilidad de control disminuye, y aunque en algunos pacientes puede haber éxito con un FAE al cuarto o quinto intento, éste fenómeno no deja de ser anecdótico. Existen datos procedentes de estudios multicéntricos los cuales indican que alrededor de un 40% de pacientes con epilepsia no se controlan con la medicación inicial y que, tras la sustitución de ésta por un segundo antiepiléptico, sólo un 11% de ese 40% se controla[5,7]. La sustitución por una tercera medicación o la adición de nuevos FAE raramente logra el control total de las crisis[5,7]. Se define a un paciente como farmacorresistente cuando no ha habido respuesta a dos FAE de elección en monoterapia y a una combinación de dos FAE de primera línea, en la dosis máxima tolerada y apropiados al tipo de crisis y síndrome epiléptico. Algunos autores aumentan a tres FAE. Es muy importante el cumplimiento terapéutico que debe ser continuado y exacto. Es importante recordar que debe existir la certeza que la falta de respuesta al tratamiento es atribuible al propio proceso patológico[2,6].

Duración del tratamiento

El tiempo de tratamiento ha de ser el necesario para demostrar que los FAE no son eficaces. En general, se admite un período mínimo de dos años de tratamiento médico adecuado antes de catalogar una epilepsia como farmacorresistente, aunque no existe un consenso cla-

ro. La reunión de consenso convocada en 1990 por los National Institutes of Health (NIH, 1990) redujo este período mínimo a nueve meses. En determinados síndromes cada vez mejor definidos y características graves e invalidantes, con alta probabilidad de ser farmacorresistentes y alta eficacia de la cirugía, este tiempo debería incluso menor[2].

Por lo tanto sería posible definir la ER como la persistencia de las CE no provocadas, diagnosticadas con certeza, que se repiten con una frecuencia que interfiere en las actividades de la vida diaria, sociofamiliares, laborales, educacionales y producen insatisfacción personal, a pesar de haber seguido tratamiento con dos FAE de elección y una asociación de dos FAE de primera línea, apropiados al tipo de crisis y síndrome epiléptico del paciente, en las dosis máximas toleradas y con un cumplimiento impecable, durante un período de dos años, que puede acortarse en situaciones de especial intensidad.

FACTORES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE EPILEPSIA REFRACTARIA

La identificación del paciente con ER, de forma temprana es muy importante, porque permitirá una terapia más agresiva y evitará el desarrollo de secuelas[4]. El reconocimiento de una serie de elementos interconectados es crucial para el análisis de este problema. Existen dos grupos de factores relacionados con el desarrollo de ER: intrínsecos y extrínsecos.

FACTORES INTRÍNSECOS

Ciertos pacientes epilépticos poseen una alta probabilidad de padecer ER. Estos factores son anunciadores de mayor o menor resistencia a los FAE, siendo numerosos y diferentes según la población estudiada, la perspectiva y el concepto de cada autor al respecto. Entre ellos:

- Relacionados con las CE
- Relacionados con el síndrome epiléptico.
- Relacionados con anomalías en el electroencefalograma (EEG)
- Relacionados con el tratamiento

Relacionados con las crisis epilépticas

El inicio de CE dentro de los dos primeros años de vida y una elevada frecuencia inicial conllevan un pronóstico adverso. Ciertas variedades de CE son particularmente rebeldes a los FAE, como las crisis parciales complejas con o sin generalización secundaria, crisis atónicas, ausencias atípicas y mioclónicas, y tónicas en niños. Condicionan un mal pronóstico el padecer varios tipos diferentes de CE, presentarse en salvas y generar estados epilépticos, así como la existencia de antecedentes familiares de epilepsia[5,10,11].

Relacionados con el síndrome epiléptico y etiología

Un elemento vinculado a la deficiente respuesta a los FAE es la etiología sintomática y criptogénica, y dentro de ellas ciertas epilepsias y síndromes epilépticos, conocidos como "catastróficos" de la infancia[12,13]: síndrome de West, síndrome de Lennox Gastaut, epilepsia mioclónica progresiva, entre otros[5,11,12,14]. Existen etiologías y lesiones encefálicas concretas más proclives a inducir una ER: esclerosis mesial temporal[15,16], displasias corticales[17,18], facomatosis[12] y, ciertos tumores cerebrales benignos intraxiales, entre otros[19].

Relacionados con anomalías en el EEG

Son predictivos de ER determinados patrones electroencefalográficos que traducen el múltiple origen de las descargas o el daño cerebral subyacente. Entre ellos tenemos: enlentecimiento basal generalizado o focal del trazado y la persistencia de actividad eléctrica irritativa a pesar del tratamiento[5,20].

Relacionados con el tratamiento

Condiciones tales como la resistencia al tratamiento prescrito en primera instancia[21], gran número de CE antes de iniciar la medicación, una larga historia de epilepsia activa sin remisión, y haber ensayado sin resultado dos o tres FAE, vaticinan un mal pronóstico[5]. La mayoría de los indicadores citados se entremezcla y aumenta el riesgo conforme se suman dichas variables en un enfermo concreto.

FACTORES EXTRÍNSECOS

Son derivados de fallos en el diagnóstico, tratamiento o de una falta de cumplimiento del paciente a las recomendaciones terapéuticas[5]. Constituyen los factores más frecuentemente asociados a farmacorresistencia[7]. En estos casos si se puede realizar una intervención con visos de éxito. Los errores más habituales de pseudorrefractariedad son los siguientes:

- El paciente no padece epilepsia.
- Mala clasificación del tipo o tipos de CE.
- Identificación errónea del síndrome epiléptico o la posible etiología de la epilepsia.
- No tomar en cuenta los posibles factores desencadenantes y precipitantes específicos.
- Elección inadecuada del FAE para el tipo de CE o síndrome epiléptico.
- No aplicación de dosis correctas o el máximo tolerable.
- Retiro prematuro de FAE.
- Combinación de FAE inapropiada o presencia de interacciones.
- Coexistencia de otras enfermedades o medicamentos que dificultan la acción terapéutica de los FAE o descienden el umbral convulsivo.
- Incumplimiento del paciente de pauta recomendada.

Error diagnóstico

Ante un paciente con ER es imprescindible revisar el diagnóstico[22]. Con mucha frecuencia, el paciente no padece crisis epilépticas sino otro tipo de evento paroxístico como son los síncopes, crisis psicógenas, movimientos anormales, entre otros. La ausencia de efecto de la medicación en dosis ascendentes y la presencia repetida de un EEG normal sugieren, aunque no aseguran, que los episodios no sean crisis epilépticas[7,23]. De un 15 a 25% de las epilepsias del adulto etiquetadas como refractarias son en realidad cuadros psicógenos, y en un elevado porcentaje adicional se combinan CE y psicógenas, las cuales pueden simular cualquier tipo de CE[7,22,23]. La monitorización video-EEG nos permitirá su diagnóstico. La segunda condición en frecuencia, que conduce a confusión son los síncopes vasovagales, cardiogénicos y neurocardiogénicos, en los cuales ciertos fenómenos motores con breve actividad tónica y mioclónica pueden entenderse como de naturaleza epiléptica[5,22,23].

Incumplimiento del tratamiento

El cumplimiento inadecuado del tratamiento es una de las causas más frecuentes de mal control de las crisis. Se ha observado que el 24% de pacientes adultos no toma la medicación correctamente[7]. En enfermos con crisis no controladas es esencial verificar el cumplimiento del tratamiento mediante la determinación de los niveles plasmáticos del antiepiléptico antes de sustituirlo por ineficacia. Los aspectos más asociados al incumplimiento son:

- Efectos secundarios de FAE.
- Toma de numerosas dosis a lo largo del día o de diferentes medicaciones.
- Olvido de tomas por problemas de memoria o atención del paciente.
- Paciente no entiende continuidad del tratamiento y que el objetivo es establecer un nivel plasmático mantenido[7].

Tratamiento inadecuado

Una de las causas más frecuentes de fallo terapéutico se debe a no incrementar las dosis una vez alcanzado el intervalo terapéutico con la idea de evitar los niveles plasmáticos tóxicos[7,21]. Sin embargo, en aquellos pacientes no controlados con niveles plasmáticos terapéuticos, el incremento de la dosis hasta alcanzar la máxima que el paciente pueda tolerar sin experimentar efectos secundarios mejora significativamente el control de las crisis[24]. Por tanto, los niveles plasmáticos, aunque útiles para comprobar el cumplimiento de tratamiento, no deben constituir un factor limitante en el aumento de las dosis. Otro motivo de farmacorresistencia importante es que el FAE administrado no sea el apropiado para el tipo de crisis que presenta el paciente[5,7,21].

Arroyo y col 2002[4] definen un número importante de "marcadores" que han sido considerados como indicadores de ER, los cuales incluyen: edad de inicio antes del año de vida, tipo de epilepsia (e.g., epilepsias parciales o epilepsias catastróficas de la infancia), falla a la primera droga antiepiléptica, uso de más de dos drogas, y duración del tratamiento sin un control exitoso. Así mismo, considera a la presencia de ciertas lesiones cerebrales como un marcador importante. En un grupo de 2 200 adultos[25] con epilepsia, las crisis refractarias fueron mucho más frecuentes en pacientes con anormalidades cerebrales observadas en imágenes de resonancia magnética que en aquellos sin tales hallazgos[4,25]. En particular la esclerosis del hipocampo y las disgenesias corticales fueron indicadores importantes de pobre pronóstico, mientras que la presencia de crisis en pacientes que tuvieron un ictus isquémico, malformaciones vasculares o tumores fueron de mejor control. Sin embargo, ninguno de estos marcadores es especialmente sensible o específico para ER, pues

existen evidencias basadas en diferentes estudios[26], que han hallado mejor control de crisis en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial, indicando una presentación clínica heterogénea para los pacientes con esclerosis temporal mesial detectada por IRM[4,26,27].

Kwan y col., en el 2000, desarrollan un estudio prospectivo en la unidad de epilepsia del Western Infirmary en Glasgow-Escocia, incluyendo 525 pacientes con diagnóstico de epilepsia, halló soporte a la hipótesis sobre un desarrollo temprano de farmacorresistencia en el curso de la historia natural de su enfermedad. Dichos pacientes tuvieron como características la presencia de anormalidades estructurales cerebrales, un número mayor a 20 crisis antes del inicio del tratamiento e inadecuada respuesta a la primera droga antiepiléptica[28]

Berg y col., en el 2001, desarrolló un estudio prospectivo en el departamento de ciencias biológicas de la universidad de Illinois. En dicho estudio incluyó a 623 niños con diagnóstico reciente de epilepsia, demostrando en el 10% de ellos la presencia de criterios para epilepsia refractaria en el curso de su enfermedad. Además, encontró que los síndromes epilépticos generalizados sintomáticos y criptogénicos tenían un alto riesgo en comparación con los idiopáticos. La mitad de casos de ER ocurre en niños con síndrome de epilepsia relacionada con la localización, y la frecuencia inicial de crisis es altamente predictiva[29].

IDENTIFICACIÓN TEMPRANA DE EPILEPSIA REFRACTARIA

No es posible identificar con gran certeza aquellos pacientes que serán refractarios a la medicación en los inicios del cuadro evolutivo. Sin embargo, en los síndromes epilépticos de la infancia, este concepto está más definido.

La identificación temprana idealmente debería desarrollarse antes del inicio de la epilepsia, con la finalidad de realizar el seguimiento cercano y un tratamiento antiepiléptico más "agresivo". Existen muchas formas de predecir tempranamente el desarrollo de una epilepsia refractaria. Entre las variables a emplear tenemos: datos epidemiológicos, análisis genético, técnicas de neuroimagen y clasificación sindrómica[4]. Un grupo de investigadores monitorizó 466 niños por un período de 02 años, combinando variables como: número y tipo de crisis, etiología, falla para alcanzar una remisión de 3 meses durante un período de 6 meses y hallazgos electroencefalográficos, obteniendo un pobre resultado en el 66% de ellos quienes desarrollaron epilepsia refractaria. La clasificación sindrómica provee una mejor aproximación para predecir intratabilidad en epilepsia infantil, particularmente en epilepsias altamente refractarias, lo cual no es tan útil en adultos y en algunas formas de epilepsia parcial[4]. Existe evidencia convincente que la intratabilidad se declara en si misma en forma temprana, y que con cada ensayo de droga subsecuente después del inicial, las oportunidades de alcanzar control declinan rápidamente. Muy pocos pacientes (11%) resultan libres de crisis, datos que soportan la idea que las opciones no farmacológicas deberían ser consideradas en forma temprana[21]. En la actualidad estudios de genética en relación con drogorresistencia, están siendo realizados, siendo reconocido que ciertas variaciones genéticas de enzimas responsables del metabolismo y disposición de las drogas, asociado a diferencias sutiles en los receptores celulares blanco de las drogas ayudarán en la determinación de refractariedad[4,28]. Finalmente, se espera que en un futuro los avances en neuroimagenología, sobre todo aquellos estudios de carácter funcional, provean información acerca del potencial refractario de los pacientes con epilepsia de reciente inicio. Así tenemos estudios que demuestran cambios en el coeficiente N-acetil-aspartato/creatina, los cuales se hallaran presentes dentro o alrededor de la región epileptogénica, antes que el paciente sea considerado refractario a FAE, lo cual podría ser considerado como un marcador de refractariedad[16,30-33]. La sensibilidad de la espectroscopia por MRI se podría incrementar con técnicas tales como espectroscopia de cambios químicos, la cual permitirá un muestreo neuroquímico amplio del cerebro[20,30-34].

MECANISMOS DE FARMACORRESISTENCIA

BASES MOLECULARES DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA

Las causas de resistencia al tratamiento con FAE no son aún bien entendidas. Más recientemente la atención se ha orientado a los posibles mecanismos de resistencia, los cuales están siendo estudiados en paralelo con aquellos que median la resistencia a drogas en el cáncer[35]. Existe actualmente una gran evidencia que ciertas moléculas transportadoras de drogas, conocidas como moléculas mediadoras de multidrogorresistencia (MDR) en cáncer, pueden también con-

tribuir a la resistencia a FAE. En tejido cerebral epileptogénico humano o animal se ha evidenciado un incremento en la concentración de ciertas proteínas, las cuales se hallan en neuronas y tejido glial[36,37], así como en regiones perivasculares[37,38]. Estas proteínas transportadoras[35,36,39] son:

- Glicoproteína-P (P-gp). Conocida también como glicoproteína-P MDR1 o ABCB1[40].
- Proteína 1 asociada a multirresistencia (MRP1, también conocida como ABCC1).
- Proteína 2 asociada a multirresistencia (MRP2, también conocida como ABCC2).

Estas moléculas tienen la capacidad de transportar una variedad de FAE[39] tales como: fenitoína, fenobarbital, topiramato, valproato, lamotrigina y felbamato, y más controversialmente la carbamacepina. Es reconocido en la actualidad el papel de la genética en el desarrollo de drogorresistencia. En humanos una gran variedad de genes han sido identificados como influyentes en la respuesta a varios de estos agentes[4]. Uno de los más importantes es el gen de la multidrogorresistencia (MDR1) el cual encodifica una glicoproteína encargada de exportar moléculas hidrofóbicas planares (incluyendo FAE) de las células del SNC. La droga antiepiléptica sería exportada a través de las células endoteliales hacia el espacio intravascular, lo que motivaría una reducción en su concentración en el sistema nervioso central. MDR1 presenta una sobreexpresión mayor a 10 veces en el endotelio capilar del tejido cerebral en muchos pacientes con epilepsia refractaria sometidos a cirugía[4]. Esto sugiere que las bases de la farmacorresistencia en estos pacientes están en la incapacidad para concentrar la droga dentro del parénquima cerebral, a pesar de la presencia de "niveles sanguíneos terapéuticos". En consecuencia la expresión incrementada de genes responsables de la multirresistencia podría contribuir en algunos casos a la epilepsia farmacorresistente. Se ha hallado así mismo relación entre un polimorfismo en el gen que codifica la P-gp y drogorresistencia clínica[35,39].

Existen otras proteínas de la misma familia tales como la proteína que induce resistencia en el cáncer de mama (BCRP) y las proteínas Vault en la resistencia a quimioterápicos como la doxorrubicina en el cáncer de células pequeñas de pulmón[35]. Las proteínas Vault son complejos de ribonucleoproteínas intracelulares con una masa de 13 megadaltons, siendo pues los más grandes conocidos. Está compuesto por múltiples copias de tres proteínas, de las cuales la de mayor tamaño y constituyente del 70% de la masa Vault, es llamada proteína Vault mayor (MVP) cuya sobreexposición es un excelente marcador y predictor de multidrogorresistencia[35]. En un estudio realizado en el departamento experimental de epilepsia del Instituto de Neurología e Instituto de Salud Infantil de la Universidad de Londres y por el Departamento de Patología del Centro Médico Universitario de Vrije en Amsterdam 2003, Sisodiya y col. proponen que la sobreexpresión de BCRP y MVP en células que normalmente no expresan estas proteínas, estaría asociada con el fenotipo de multidrogorresistencia en epilepsia humana. Dicha sobreexpresión fue hallada en patologías epileptogénicas asociadas a drogorresistencia, tales como esclerosis hipocámpica, displasia cortical focal, tumores neuroepiteliales disembrioplásicos, ganglioglioma y patología dual. La mejor expresión de este fenómeno se observa en displasia cortical focal y patología dual. Dichos autores no reconocen la causa real y el mecanismo de la sobreexpresión de MVP; sin embargo, la observación de la misma en cortezas lesionales sugieren su interrelación específica con dichos tejidos[35]. El mismo grupo de trabajo desarrolló un estudio observacional en 2002, previo al ya mencionado, examinando la expresión de MDR1 y MRP1 en epilepsia refractaria de tres causas comunes: tumores neuroepiteliales disembrioplásicos, displasia cortical focal y esclerosis hipocampal. Dicha expresión fue estudiada por medio de inmunohistoquímica en tejido lesional de resecciones terapéuticas y comparada con la expresión en tejido adyacente histológicamente normal. Los resultados sugieren que la capacidad de MDR1 y MRP1 para el transporte conjugado y secuestro de FAE es importante, por lo cual nuevas opciones farmacológicas podrían ser consideradas para el tratamiento adjunto de la epilepsia refractaria[36]. Ensayos clínicos han empleado inhibidores de P-gp en modelos animales, con buenos resultados[41]. El mismo autor propone alternativas tales como: empleo de drogas antiepilépticas que no constituyen sustratos de P-gp MDR1, inhibición de MDR1 o desarrollo de drogas que puedan evadir a MDR1, todo lo cual sería eficaz en el manejo de la epilepsia refractaria[41]. Tishler y col., 1995, en la Universidad de California, estudió 19 especímenes cerebrales cuya remoción se produjo durante cirugía para

epilepsia intratable, de los cuales 11 tuvieron niveles de MDR1 RNAm más allá de 10 veces lo observado en tejido normal, determinado por técnica de RT-PCR. Los resultados sugieren asimismo que la fenitoína es exportada de células neuroectodermales por la P-gp, lo que sugiere el rol que juega dicha proteína en el flujo de dicho FAE del cerebro. La relación causa-efecto entre expresión incrementada de MDR1 e intratabilidad médica es sugerida, pero aún no probada. Sugiere también que ensayos farmacológicos combinando FAE con inhibidores de la función de exportación de P-gp determinará en un futuro la significancia clínica de ésta hipótesis[42]. Por último, Dombrowski y col., 2001, realizaron un estudio en el Departamento de Neurocirugía y Biología Celular de Cleveland, Ohio, EE.UU. En dicho estudio fue posible medir la expresión génica de la multirresistencia en células endoteliales aisladas de vasos sanguíneos de lóbulo temporal de pacientes con epilepsia refractaria. Se obtuvo como resultado la sobreexpresión de MDR y niveles significativamente altos de P-gp en células endoteliales, concluyendo que los cambios en la expresión de la multidrogorresistencia pueden jugar un rol en la farmacorresistencia a los FAE por alteración de la permeabilidad a los mismos a través de la barrera hematoencefálica[43].

Con los avances recientes en la definición de los mecanismos moleculares del metabolismo de las drogas antiepilépticas y sus efectos farmacológicos, es posible pues identificar prospectivamente a los individuos con alta probabilidad de responder o no a las mismas[6,39,44-46].

CAMBIOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Las crisis epilépticas básicamente pueden producir dos tipos de cambios:

Modificaciones bioquímicas

Ocurren principalmente de forma aguda y consisten en cambios iónicos intra y extracelulares (sodio, potasio, calcio) y en activación de quinasas. A su vez se producen modificaciones genéticas inmediatas y tardías, demostradas por la aparición de ARN mensajero (ARNm) inducido tras las crisis epilépticas. Estos fragmentos de ARNm codificarían proteínas como factores de trascripción, proteínas del citoesqueleto y receptores que podrían modificar el comportamiento celular a mediano o largo plazo[10].

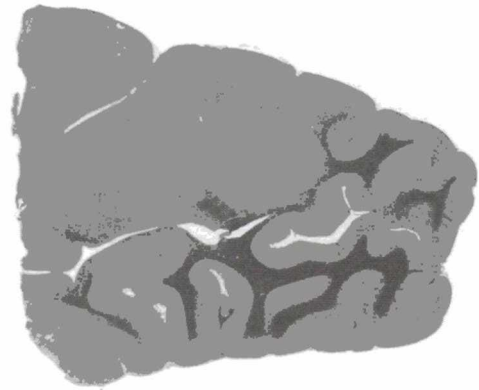


Figura 1. *Displasia cortical focal: características macroscópicas*

Modificaciones celulares

En epilepsia parcial de origen en el hipocampo se ha podido comprobar, tanto en laboratorio como en muestras quirúrgicas obtenidas de pacientes con epilepsia, diversas modificaciones celulares. Entre ellas tenemos: proliferación de las fibras musgosas, pérdida neuronal selectiva, gliosis y producción de nuevas neuronas en el ámbito local. Dichas modificaciones favorecen la sinaptogénesis y formación de redes neuronales aberrantes, así como la modificación de factores tróficos celulares locales y del metabolismo de los neurotransmisores[10].

Todos estos cambios serían los mecanismos responsables de la perpetuación de las crisis y probablemente de la resistencia a los fármacos actuales. Su implicancia en los fenómenos de potenciación a largo plazo favorecería un incremento y potenciación a largo plazo de ciertas transmisiones sinápticas. Este mecanismo

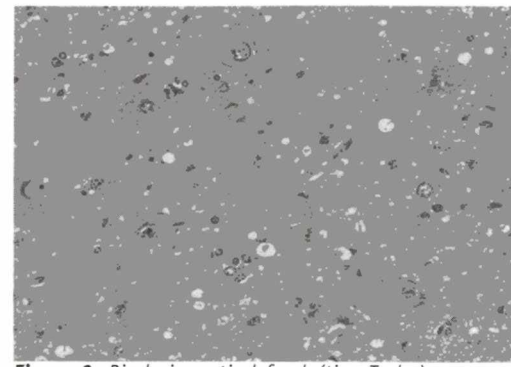


Figura 2. *Displasia cortical focal (tipo Taylor): neuronas balonadas*

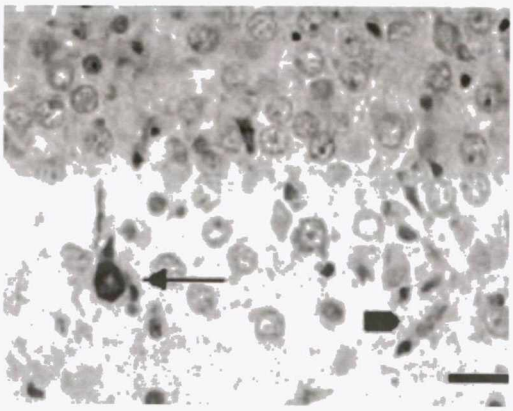


Figura 3. *Neuronas displásticas inmunorreactivas (anticuerpos para Proteína Vault Mayor: MVP-37)*

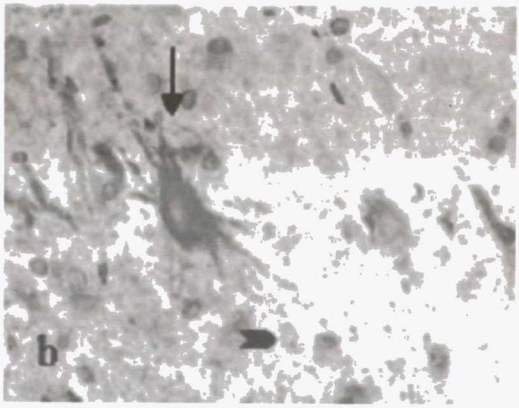


Figura 4. *Neuronas displásticas inmunorreactivas: anticuerpos MDR-1*

de plasticidad sináptica, reconocido en la generación de la memoria y el aprendizaje, establecería la formación de nuevas y aberrantes conexiones interneuronales como respuesta a la repetición de las crisis epilépticas.

El papel fundamental del NMDA en este mecanismo, así como en la muerte celular, ha abierto el camino al concepto de neuroprotección. Se estudia ahora la posibilidad de evitar la generación de sustratos anatomopatológicos que produzcan epilepsia, datos aún basados en diseños experimentales[10,47].

¿ES LA EPILEPSIA REFRACTARIA PROGRESIVA?

Una de las interrogantes más importantes de abordaje hacia los pacientes con epilepsia farmacorresistente es si ellos están predeterminados a su desarrollo al momento de la primera crisis o si progresan hacia la refractariedad en el curso del tiempo. Las implicancias clínicas son importantes, así tenemos que si la refractariedad no está predeterminada, es posible intervenir terapéuticamente en un estadio temprano de la enfermedad para prevenir la progresión[4,10]. Ciertas epilepsias benignas son claramente no progresivas hacia el estado de refractariedad, por ejemplo, las epilepsias generalizadas idiopáticas (ausencias infantiles, epilepsia mioclónica juvenil), siendo de fácil control con FAE. En forma similar existen epilepsias focales, también benignas y que frecuentemente no necesitan tratamiento antiepiléptico (ejemplo: epilepsia benigna rolándica). Sin embargo, existen síndromes epilépticos que pueden hacerse progresivos con alto riesgo de refractariedad, siendo el más reconocido la epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTM). Este síndrome se inicia generalmente en la primera década de la vida donde puede controlarse con FAE, sin embargo al llegar a la adolescencia o adultez temprana expresa características de refractariedad[4]. Investigaciones soportan la posible progresión de la atrofia y disfunción del hipocampo en la epilepsia del lóbulo temporal mesial, lo cual se evidencia por pérdida neuronal en segmentos CA1 y CA4, con astrogliosis fibrilar densa en todos los segmentos. Entre los cambios que contribuyen al establecimiento de la epilepsia refractaria tenemos principalmente la formación de conexiones sinápticas aberrantes dentro del giro dentado de estos pacientes, proliferaciones que aparecerían de forma anormal como resultado de conexiones secundarias a la pérdida neuronal en regiones afectadas. También se ha reportado cambios en neurotransmisores, tales como alteración en el GABA y expresión del transportador del Glutamato, demostrándose cambios en la composición de subunidades de receptores de GABA y Glutamato. Dichos cambios resultan en una disminución del umbral convulsivo, facilitando de esta manera la progresión del proceso epileptogénico[4]. Desde el punto de vista clínico, la presencia repetitiva de crisis debería manifestarse como un empeoramiento en las características clínicas de las mismas, disminución de la respuesta a la medicación antiepiléptica o incluso la aparición de nuevos focos epilépticos y por ende nuevos tipos de crisis. Siguiendo ésta última idea se forjó durante los años 80 el concepto de epileptogénesis secundaria y el de foco en espejo[48]. Esta teoría señala la

posibilidad de la generación de un foco epileptógeno secundario independiente, habitualmente en la región cerebral homóloga contralateral, debido a la actividad eléctrica epileptiforme repetida en un foco primario preexistente. Existen estudios, como el de Hughes[49] donde se encuentra un aumento de la incidencia de la actividad bilateral eléctrica interictal en relación directa con la duración de la epilepsia. La observación clínica no favorece esta teoría, al menos en algunos casos. Un factor también importante consiste en analizar si la repetición de las crisis puede hacer que una epilepsia que potencialmente puede controlarse con medicación anticomicial, evolucione hasta convertirse en farmacorresistente. En esta línea de investigación se ha estudiado si el inicio temprano de medicación antiepiléptica en pacientes con elevado riesgo de desarrollar epilepsia (traumatismos craneales o intervenciones neuroquirúrgicas) puede evitar el desarrollo de una epilepsia. Ninguno de los estudios sobre profilaxis de epilepsia publicados ha demostrado un efecto protector en estos pacientes para el desarrollo de epilepsia, aunque sí son efectivos disminuyendo la incidencia de crisis agudas[50,51]. Tampoco el inicio del tratamiento tras una primera crisis no provocada ha demostrado disminuir la incidencia de epilepsia[52].

Se discute aún si la presencia de ciertos síndromes epilépticos pueden ser farmacorresistentes desde su inicio y que la persistencia de crisis tras la instauración del primer FAE puede indicar que nos hallamos ante una epilepsia farmacorresistente[28]. Es importante así mismo la presencia como factor de riesgo para el desarrollo de esta patología el número de crisis que el paciente ha presentado antes de comenzar el tratamiento con FAE. En un estudio reciente de Kwan y Brodie[28] se halló una mayor prevalencia de pacientes farmacorresistentes en aquellos en los cuales el tratamiento con FAE se inició después de 20 crisis epilépticas.

Esto produce repercusión en el rendimiento cognitivo de los pacientes, observando en estudios que con el inicio más temprano de la epilepsia y con un número más elevado de crisis, tienden a mostrar un peor rendimiento cognitivo en una o varias de las áreas exploradas. En pacientes con ELTM parece existir una relación directa entre déficit de memoria, grado de atrofia e hiperseñal del hipocampo, siendo los déficit de memoria verbal los más predictivos en cuanto a localización y lateralización[53].

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

La posibilidad de progresión en pacientes con epilepsia parcial ha sido analizada en estudios de neuroimagen desde dos puntos de vista; primero, estudiar si la repetición de las crisis provoca un empeoramiento de las lesiones conocidas o la aparición de nuevas lesiones cerebrales, y segundo, si la reiteración de crisis epilépticas tiene algún efecto en las características bioquímicas normales del tejido cerebral[10]. La mayoría de estudios se han realizado en pacientes con epilepsia temporal de origen mesial, en relación a una esclerosis del hipocampo. Sobre la posibilidad de mayor afectación del hipocampo en pacientes con epilepsia temporal farmacorresistente se plantean dos opciones:

Lesión progresiva

La aparición de un "período de latencia" entre las causas remotas de crisis epilépticas y la subsiguiente aparición de la epilepsia puede hacer suponer la existencia de una lesión lentamente progresiva e independiente de las crisis que termine produciendo crisis epilépticas de repetición[54]. En un estudio de Kalviainen no se encontró correlación entre duración de la epilepsia y el grado de reducción del volumen del hipocampo, lo cual desmentiría una lesión progresiva propia de la epilepsia e independiente del número de crisis. Se sugiere por lo tanto que la lesión del hipocampo observada se debe al daño producido por la repetición de las crisis epilépticas, ya que esto no se observó en pacientes con epilepsia controlada[10,54].

Lesión no progresiva

Cendes y col.[55] estudiaron el volumen del hipocampo en 70 pacientes con epilepsia farmacorresistente, 50 de los cuales presentaban epilepsia temporal. En tales pacientes, la reducción del volumen del hipocampo no estaba relacionada con la duración de su epilepsia, con el número estimado de crisis parciales ni con el de crisis generalizadas. Sólo encontraron correlación positiva de menor volumen del hipocampo en aquellos pacientes con historia de convulsiones febriles prolongadas. Por lo cual concluyen que la atrofia hipocampal es una lesión establecida y que se relaciona con una historia de convulsiones febriles prolongadas, pero que no se agrava con la repetición de las crisis o la duración de la epilepsia. Este constituye uno de los pocos estudios que no encuentra evidencia de progresión en relación a las crisis o la duración de la epilepsia.

Las investigaciones por medio de la RMN con espectroscopia permiten estudiar in vivo la presencia de ciertos componentes bioquímicos en el parénquima cerebral. En los estudios sobre epilepsia, el compuesto más estudiado es el N-acetil-aspartato (NAA), que se localiza en las neuronas de los cerebros adultos. Otros valores útiles son los que se obtienen con los compuestos ricos en colina (Co) y en creatina más fosfocreatina (Cr). En los datos obtenidos del NAA entre diversos pacientes se estudian las diferentes relaciones (NAA/Cr, NAA/Co, NAA/Cr+Co). Es conocido desde hace algunos años que los niveles de NAA disminuyen en el hipocampo, a causa de las crisis, en pacientes con epilepsia temporal mesial[10,56], siendo relativamente frecuente la disminución de este compuesto en ambos hipocampos[57]. También se han hallado valores anormalmente bajos de NAA/Cr en el hipocampo de pacientes con epilepsia lesional temporal extrahipocampal y extratemporal, aún en ausencia de atrofia del hipocampo[58].

EVALUACION DEL PACIENTE CON EPILEPSIA REFRACTARIA

La evaluación inicial del paciente con ER consiste en una exhaustiva anamnesis y una exploración neurológica minuciosa con las cuales se llega en un alto porcentaje de individuos a un diagnóstico[28]. Las pruebas de evaluación útiles en el estudio del paciente con ER deberán ser practicadas cuando existan dudas diagnósticas del tipo de CE, síndrome epiléptico, etiología, uso inapropiado de los FAE, mal cumplimiento terapéutico, trastorno neuropsicológico y psiquiátrico, o bien se considere al paciente subsidiario de una valoración prequirúrgica[5,22,59-61]. Las pruebas más habituales son las siguientes:

- Monitorización con video-EEG prolongada con registros ictales.
- Imagen por resonancia magnética.
- Monitorización de los niveles séricos de FAE.
- Neuroimagen funcional.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

El desarrollo de una correcta estrategia farmacológica antiepiléptica es de esencial importancia para la adecuada identificación de los casos de ER. Sólo después de un adecuado abordaje terapéutico se habrá logrado diferenciar los verdaderos casos refractarios de los pseudorrefractarios por errores terapéuticos [5,78,79]. De acuerdo con la definición propuesta, un síndrome epiléptico correctamente diagnosticado tiene que ser considerado refractario a tratamiento médico cuando no se haya conseguido el cese total de las CE, superadas las fases de monoterapia de elección, monoterapia alternativa y politerapia racional[5,78,79].

MONOTERAPIA DE ELECCIÓN

El primer ensayo terapéutico debe ser realizado con un fármaco en monoterapia, evitando inicialmente las combinaciones de FAE, lo cual se halla sustentado en la observación que la monoterapia disminuye los efectos adversos, aumenta el cumplimiento terapéutico y elimina la posibilidad de pérdida de eficacia por interacciones medicamentosas entre los FAE[5,80-82]. En cuanto a la eficacia y seguridad, existen estudios de comparación entre los FAE clásicos (carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, ácido valproico) que no muestran diferencias significativas en eficacia en el control conjunto de las CE. La elección final depende de una serie de factores entre los que destacan: eficacia, seguridad, efectos adversos, facilidad de administración, farmacocinética, interacciones con otros fármacos y costo, así como la experiencia y confianza del clínico con un FAE determinado[5,83-85].

MONOTERAPIA ALTERNATIVA

En términos generales, alrededor del 50% de los pacientes con epilepsia previamente no tratados responden a la terapia inicial. Se ha demostrado que los pacientes que no han tenido respuesta adecuada con el primer FAE ensayado podrán controlarse completamente con una monoterapia alternativa en un porcentaje que fluctúa entre el 25 y 50/[5,28,78,80]. El FAE alternativo elegido debe estar condicionado por el tipo de CE y síndrome epiléptico, debiendo ser utilizado aquel que se acerque teóricamente a la eficacia del FAE de elección. Los FAE que disponen de estudios en monoterapia comparativos frente a los clásicos considerados de primera línea en CE parciales o generalizadas (carbamacepina o ácido valproico) son fenitoína, fenobarbital y primidona entre los clásicos[5,86,87], y vigabatrina, lamotrigina, gabapentina, oxcarbacepina, topiramato y felbamato entre los nuevos[3,5,88-91]. Varios estudios han demostrado que después del fracaso de dos FAE en monoterapia, la probabilidad de conseguir una remisión completa de las CE con un tercer FAE en monoterapia se reduce a menos del 5% de los pacien-

tes no controlados[5,28,92,93]. Por dicho motivo, en la actualidad la opinión más extendida se inclina por no recomendar el ensayo de una tercera monoterapia alternativa previa al ensayo de politerapia[5,92,93].

POLITERAPIA RACIONAL

La respuesta positiva a una combinación racional de FAE después de un fracaso inicial con dos ensayos en monoterapia fallidos es variable, desde un 3% hasta el 40%[5,28,94]. Al decidir la adición de un FAE, deben considerarse una serie de variables, las más importantes son:

- Las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas entre los FAE, incluidos los mecanismos de acción antiepiléptica, capacidad de inducción o inhibición enzimática y unión a proteínas plasmáticas.
- La evidencia, sustentada por varios estudios, que la combinación de dos o más FAE conlleva una mayor frecuencia de efectos adversos, incluso en el caso que se consiga mantener niveles adecuados de todos ellos[5,80].

Se considera que la mejor elección como FAE coadyuvante debería ser un FAE de amplio espectro, existiendo el acuerdo que éste debería cumplir las siguientes características:

- Tener un mecanismo de acción diferente al del FAE inicial.
- Tener la menor posibilidad teórica de ocasionar efectos adversos sumativos.
- Tener la menor posibilidad teórica de desarrollar interacciones con los FAE iniciales, sobre todo si no son predecibles.

ER: EN BÚSQUEDA DE LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA ADECUADA

La monoterapia es en realidad el método más apropiado para tratar a los pacientes con epilepsia, dado que evita las posibles interacciones medicamentosas y facilita el cumplimiento de la medicación[13,83,96]. En ocasiones, simplemente con incrementar las dosis por encima de las habitualmente empleadas se pueden reducir o eliminar las crisis. De hecho no se debe definir un FAE como ineficaz hasta que no se haya alcanzado la dosis máxima tolerada por el paciente. Lesser y col.[24] valoraron el utilizar dosis elevadas de fenitoína y carbamacepina en 28 pacientes todos los cuales habían recibido al menos una medicación antiepiléptica (18 habían probado más de dos FAE). Simplemente incrementando la dosis y alcanzando niveles supraterapéuticos de fenitoína o carbamacepina consiguieron una reducción de al menos el 75% en el número de crisis en 15 de los 25 pacientes (8 de ellos quedaron libres de crisis). La posibilidad del paso de la politerapia a la monoterapia ha sido también demostrada por Schmidt[96,97] en 36 pacientes en tratamiento con dos fármacos clásicos, aunque con resultados no tan espectaculares. A pesar de que la monoterapia es preferible a la politerapia, en los pacientes con epilepsia farmacorresistente es frecuentemente necesario recurrir a la combinación de fármacos (dos y raramente tres), debiendo tenerse las siguientes consideraciones[98]:

Beneficio terapéutico

La adición de un nuevo fármaco ha demostrado ofrecer una reducción de al menos el 50% en el número de crisis en aproximadamente un 30-50% de los pacientes. Sin embargo, el porcentaje de pacientes farmacorresistentes que tras la administración de un nuevo fármaco quedan completamente libres de crisis es escaso (por lo general, inferior al 5%).

Interacciones farmacodinámicas

Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de acción de muchos fármacos, se ha de intentar asociar aquellos cuyo mecanismo de acción no sea similar, logrando así un mayor espectro con la asociación.

Interacciones farmacocinéticas

En general los FAE clásicos (carbamacepina, fenitoína, ácido valproico) tienen más interacciones farmacocinéticas que los nuevos (lamotrigina, gabapentina, vigabatrina, topiramato, tiagabina), por lo que es posiblemente más apropiada la adición de los nuevos fármacos.

Perfil de efectos adversos

Es importante la situación o patología previa del paciente antes de administrar un nuevo fármaco.

Los nuevos FAE han demostrado su eficacia y tolerabilidad en numerosos ensayos controlados en pacientes con crisis parciales farmacorresistentes[99,100]. En general la tasa de respondedores (pacientes en los que las crisis se reducen en al menos un 50%) suele estar entre el 25 y el 45%. Las diferencias en cuanto a la tasa de eficacia (valorada por el porcentaje de pacientes respondedores) no es fácilmente comparable entre los nuevos FAE debido a las diferentes dosis empleadas (en muchos casos

demasiado bajas, como se ha demostrado posteriormente con la práctica clínica), las diversas pautas de introducción del fármaco y las diferentes metodologías de los estudios. Por ello es necesario la realización de estudios comparativos entre los nuevos FAE. Para obviar esta carencia se han realizado metaanálisis u otros análisis sobre los ensayos publicados controlados con placebo. Sin embargo, es difícil obtener conclusiones prácticas clínicas dado que no hay diferencias significativas entre los intervalos de confianza de los fármacos[101].

Desde el punto de vista farmacocinético[37] la intención de los nuevos FAE es acercarse lo más posible al fármaco ideal, y los que más se aproximan, por ese orden, son levetiracetam, vigabatrina, gabapentina y el topiramato, aunque, en general, las características farmacocinéticas de los nuevos FAE, son más favorables que las de los FAE clásicos[102]. Las interacciones farmacocinéticas, en general, son mucho menos frecuentes e intensas que en los FAE clásicos, e incluso varios de los nuevos FAE, específicamente vigabatrina, gabapentina y levetiracetam, carecen, en la práctica, de interacciones, con repercusión clínica[37]. El levetiracetam es el FAE con la cinética más próxima a la ideal. No induce ni se induce por otros fármacos, tampoco por los anticonceptivos orales, lo que permite su cómoda utilización en politerapia. Buena tolerabilidad e indicado en pacientes mayores de 16 años con crisis focales de cualquier tipo, pareciendo eficaces en las crisis mioclónicas[37]. Existen ya en la actualidad algunos datos clínicos sobre su eficacia y tolerabilidad en niños y adolescentes[103]. También hay evidencia de posible eficacia en crisis generalizadas[104]. Bazil y col., 2002,[104] realizan un estudio retrospectivo sobre la efectividad del levetiracetam en pacientes con epilepsia refractaria, cuyos resultados sugieren que la terapia con éste fármaco puede ser particularmente efectiva en pacientes con epilepsia de inicio tardío, específicamente del lóbulo temporal. Motamedi y col., 2003,[105] conducen un estudio retrospectivo para evaluar la eficacia del levetiracetam como terapia adjunta en pacientes con epilepsia relacionada a una localización, y específicamente en un grupo de pacientes en los cuales se consideró fallo a la cirugía de epilepsia. Los hallazgos sugieren que la terapia adjunta con el levetiracetam debería ser considerada tempranamente después del fallo a la cirugía de epilepsia, especialmente después de resección temporal, y esto podría tener implicancias para su uso antes de la intervención quirúrgica, sugiriendo que los pacientes deberían estar bajo control psiquiátrico constante.

CIRUGÍA DE EPILEPSIA

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) definen esta opción terapéutica como toda intervención neuroquirúrgica cuyo objetivo primario sea la curación o alivio del paciente con ER[5,68]. Por lo tanto quedan incluidas la cirugía de resección, estimulación, desconexión y la presencia o no de lesión, dado que con el progreso de las técnicas de neuroimagen cada vez es más frecuente la detección prequirúrgica de lesiones sutiles inductoras de ER[5,31,68,106], aunque no por ello los pacientes dejan de necesitar un estudio prequirúrgico completo que demuestre que la zona epileptógena coincide plenamente con la lesión y la inocuidad de su resección, lo que garantiza el mejor resultado posible. El porcentaje estimado de pacientes candidatos a una valoración quirúrgica varía entre el 15 y 50% de pacientes con ER, lo que supone una cifra comprendida entre el 4 y 16% de la población epiléptica, y aunque el número de pacientes intervenidos por ER va creciendo de forma exponencial, en la actualidad sólo una pequeña parte de los potencialmente quirúrgicos llegan a centros donde se practica la cirugía de epilepsia. Todos los pacientes con ER son subsidiarios de una valoración prequirúrgica, una vez excluida la contraindicación quirúrgica por patología médica o enfermedad degenerativa o metabólica progresiva graves.

Dentro del amplio espectro de etiologías inductoras de ER, hay una serie de procesos especialmente indicados. Se trata de los denominados "síndromes remediables mediante cirugía", que son entidades de fisiopatología conocida, no requieren de medios invasivos en su evaluación prequirúrgica, son habitualmente muy refractarios a los FAE y para los que la cirugía ofrece excelentes resultados[5,31,68]. En el adulto el prototipo de síndrome quirúrgico es la esclerosis temporal mesial, que constituye el hallazgo histológico más común en los pacientes intervenidos con ER del lóbulo temporal, cuya refractariedad a FAE se sitúa en torno al 75 a 90% de los pacientes[107]. En dicho caso la reducción de las crisis se da en el 60 a 70% de pacientes[96]. Otro síndrome quirúrgico frecuente en el adulto es la epilepsia lesional, constituida por pacientes con epilepsia sintomática a tumores, lesiones vasculares, zonas de encefalomalacia diversas, anoma-

lías del desarrollo cortical, entre otras, en los que la cirugía ofrece también muy buenos resultados[5,108,109], salvo en las disgenesias corticales y en las alteraciones de la migración neuronal, en donde el cese de las CE postcirugía se vé reducido a un 35 a 50% dada la frecuente dispersión cortical de la zona epileptógena y la escasa concordancia de los hallazgos neurofisiológicos y de neuroimagen[18].Algunos pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut o con epilepsia multifocal, en los que predomina el cuadro clínico de CE atónicas, pueden mejorar con una sección del cuerpo calloso[110].

ESTIMULACIÓN DEL NERVIO VAGO

Es una técnica paliativa que consiste en la estimulación eléctrica intermitente del nervio vago izquierdo en el cuello, producida por un generador de impulsos implantado subcutáneamente en la región infraclavicular, que puede ser graduado externamente tanto en frecuencia como en intensidad. Su mecanismo de acción es desconocido[5,111]. Su eficacia y seguridad en la ER focal ha sido certificada en varios estudios clínicos, dos de ellos en ensayos clínicos comparativos[5,112,113], en los que se obtuvo una reducción de al menos el 50% de CE en el 31 y 23% de los pacientes. Los efectos adversos se toleran bien y habitualmente disminuyen al ajustar los parámetros de estimulación. Se han descrito casos de alteraciones del ritmo cardíaco e incluso asistolia. La estimulación vagal es una alternativa terapéutica en adultos y en niños mayores de 12 años con ER aguda, que no son candidatos a un tratamiento curativo mediante cirugía de resección[5,114]. Benbadis y col., 2000,[21] desarrollan un algoritmo para el manejo de la epilepsia médicamente intratable, teniendo en cuenta algunas consideraciones, tales como que cuando el primer FAE no es efectivo, solo un 11% de pacientes llegan a estar libres de crisis.Además consideraron que la intratabilidad se declara tempranamente por sí misma, y que con cada ensayo medicamentoso subsecuente posterior al inicial, las oportunidades de obtener control declinan rápidamente, por lo tanto proponen el examen temprano de las opciones no farmacológicas, entre las que consideraron la cirugía de epilepsia, estimulación del nervio vago y la dieta cetogénica.Así mismo estos autores determinaron que la clasificación precisa de los síndromes epilépticos es esencial para la decisión de las opciones terapéuticas a emplear[21].

OTROS TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Dieta cetógena

Se desarrolló gracias a las observaciones clásicas que referían un efecto favorable del ayuno en el control de las CE. Una dieta alta en grasas y baja en proteínas e hidratos de carbono reproduce la situación metabólica del ayuno prolongado. Los mecanismos básicos de su efecto antiepiléptico siguen siendo desconocidos. En la actualidad se acepta que la dieta cetógena es una opción aceptable para niños con ER, y aunque no existen estudios comparativos, produce una mejoría importante en un 40 a 50% de los enfermos tratados, incluidas CE generalizadas tonicoclónicas, atónicas, mioclónicas y algo menos favorable en CE parciales, que se mantiene a lo largo de los años. Sin embargo, la experiencia con este tratamiento en adultos es muy escasa, siendo necesarios más estudios para establecer su verdadero valor en ellos[5,115]

PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO

Recientes avances en la biología molecular de la epilepsia y el mejor conocimiento de los sustratos biológicos de la epileptogénesis han abierto la puerta de un nuevo modelo para la investigación farmacológica, que ya está dando los primeros resultados en forma de una nueva generación de FAE dirigidos de manera selectiva para actuar sobre uno o varios de estos mecanismos moleculares de la epileptogénesis[5].

Actuación sobre el balance de neurotransmisión excitatoria-inhibitoria

Las líneas de investigación de nuevos FAE activos en el receptor NMDA son:

- Antagonistas glutaminérgicos no competitivos NMDA de baja afinidad.Actúan como bloqueadores del calcio, siendo el más importante la remacemida, fármaco que ha superado las primeras fases de investigación farmacológica y que presenta un aceptable perfil de efectos adversos. Otro fármaco con propiedades antagonistas sobre NMDA es la losigamona, aunque con un mecanismo exacto de actuación desconocido; ensayos de fase III han demostrado su eficacia y tolerabilidad en ER parcial[116].
- Antagonistas glicinérgicos. Existen varios de reciente descubrimiento, pero el mejor conocido es la harkoserida, que se halla sometida a ensayos de fase II[117].

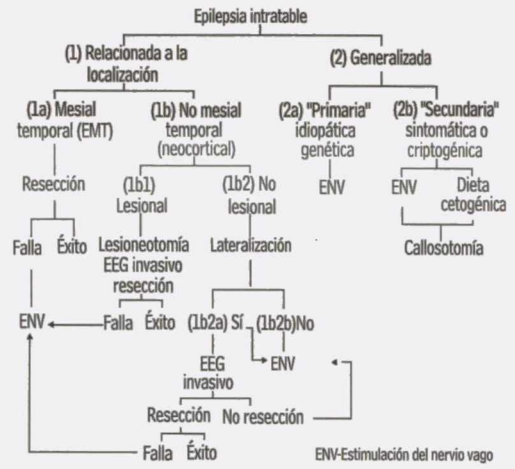


Figura 5. *Enfoque del paciente con epilepsia intratable: algoritmo de manejo*

- Cabe señalar la posibilidad de una futura puesta a punto de FAE capaces de actuar como antagonistas glutaminérgicos competitivos NMDA, antagonistas poliaminérgicos NMDA o moduladores del receptor NMDA en el sitio redox.

En los últimos años ha aumentado el interés por el segundo grupo de receptores del glutamato, los receptores metabotrópicos, y existen algunas moléculas que actúan selectivamente sobre ellos, con propiedades anticonvulsivantes y que son objeto de numerosas investigaciones en curso, si bien se desconoce el papel que estos futuros FAE podrían desempeñar en el tratamiento de la ER del adulto.

Entre los nuevos fármacos se hallan los agonistas selectivos del sitio de unión de los esteroides del receptor GABAA, a los que se conoce como "epalones", que actúan como moduladores alostéricos positivos del receptor y aumentan la conductancia del cloro. El principal representante de esta nueva familia de fármacos es la ganaloxona, un anticonvulsivante que se ha mostrado eficaz en varios modelos animales de crisis. Los estudios en humanos han demostrado una buena tolerancia, farmacocinética lineal y eficacia en dos ensayos clínicos comparativos de fase III. Otro fármaco gabaérgico, la pregabalina, cuyo mecanismo de acción exacto se desconoce, presenta una potencia de acción cinco veces superior a la gabapentina en modelos animales de epilepsia, con un bajo perfil de efectos adversos.

Un punto de interés importante es la posible actuación farmacológica sobre los mecanismos de transporte de los neurotransmisores responsables del equilibrio excitatorio-inhibitorio. Entre estos fármacos podemos distinguir dos grupos: los antagonistas de los transportadores del GABA (GAT1 y GAT3), actualmente en investigación, y los agonistas de transportadores del glutámico EAAC-1, localizado en regiones postsinápticas de sinapsis excitatorias y que parece desempeñar un papel importante en la epileptogénesis.

Actuación sobre el funcionamiento de canales iónicos

Los canales iónicos que tienen mayor contribución a la epileptogénesis son los canales de potasio. Estos son capaces de regular la denominada corriente M nativa de potasio, actualmente considerada como uno de los determinantes más importantes del estado de electroexcitabilidad neuronal. El bloqueo de esta corriente M originará en la membrana neuronal una tendencia a la despolarización permanente, cuya manifestación biológica será la disminución del umbral de excitabilidad. El primer agonista de la corriente M descrito es la retigabina y se puede considerar el primer FAE dirigido específicamente a corregir el déficit de una canalopatía epiléptica, además de presentar una potenciación del GABA[118].

TERAPIA GÉNICA

La aplicación de esta para intentar conseguir una estabilización de los potenciales de acción en la membrana neuronal es una importante hipótesis de trabajo. Varios estudios demuestran la posibilidad de transferir genes al interior de neuronas extraídas de tejidos cerebrales epileptogénicos usando un adenovirus como vector. Una línea de investigación propuesta es la introducción de un gen del receptor del GABA en neuronas hipocampales que restablezca el equilibrio perdido en la neurotransmisión excitatoria-inhibitoria en enfermos epilépticos. En este sentido, existe un estudio *in vitro* que ha demostrado el éxito de la transferencia del gen GAD67 al interior de neuronas y células gliales con el objetivo de incrementar la producción de GABA[119].

ESTIMULACIÓN CEREBRAL

Existen evidencias en animales que consideran que la vía excitatoria talamocortical interviene en el control de la excitabilidad cortical. Existen dos posibles actuaciones de esta vía, en el núcleo subtalámico y en el núcleo centromediano del tálamo. La utilización de ésta técnica se enfrenta a algunas dificultades técnicas para su aplicación en el tratamiento de la epilepsia, lo cual podría explicar los resultados no del todo satisfactorios obtenidos hasta el momento. Entre ellos se destaca la ausencia del control clínico directo en el tiempo operatorio. También existen evidencias experimentales que la aplicación de un estímulo eléctrico a la amígdala o al hipocampo provoca un marcado efecto inhibitorio sobre la actividad epileptogénica en modelos animales de epilepsia. Se ha publicado recientemente un estudio en humanos con epilepsia temporal refractaria que demuestra que la estimulación subaguda o crónica aplicada a una región crítica localizada en la porción anterior del hipocampo cercana a la amígdala o al giro parahipocampal es capaz de abolir las crisis clínicas y disminuir significativamente el número de puntas intericitales en el foco epileptógeno.

En conclusión, la estimulación cerebral se perfila como una forma de tratamiento prometedora para un subgrupo de pacientes seleccionados con epilepsia intratable, siendo necesarios nuevos estudios que demuestren su eficacia en un mayor número de pacientes, los parámetros de estimulación ideal, las dianas anatómicas óptimas y unos criterios de selección apropiados para poder evaluar la aplicabilidad clínica de estos métodos en el tratamiento de la ER[120-122].

OTROS ESTUDIOS

Debido a la alta incidencia de farmacorresistencia en el tratamiento de la epilepsia son necesarias estrategias terapéuticas alternativas. Recientemente se ha realizado a modo de prueba terapéutica la liberación de adenosina intraventricular a partir de implantes celulares practicados cerca de un determinado foco epileptógeno, hallándose supresión de crisis en un modelo animal (rata) de epilepsia del lóbulo temporal, basado en las varias investigaciones que soportan el rol que desempeña la adenosina como anticonvulsivante endógeno. Esto se apoya en la demostración del rápido incremento de niveles de adenosina intracerebral después del inicio de las crisis, lo cual constituiría un mecanismo para prevenir el desarrollo y o propagación de las mismas. Gouder y col., 2003, en el Instituto de farmacología y toxicología de la universidad de Zurich, Suiza, desarrollaron un modelo de ratón para epilepsia del lóbulo temporal mesial drogorresistente, en el cual la actividad epiléptica espontánea recurrente fue inducida por inyección intrahipocampal de ácido kaínico (KA, 200 ng en 50 mL). En éste estudio, la activación del sistema adenosina fue aplicado como posible tratamiento para la epilepsia farmacorresistente. El presente demostró que la activación de los receptores centrales de adenosina A1 lleva a la supresión de la actividad epiléptica en el modelo ya descrito, concluyendo que la liberación local de adenosina intracerebral podría ser efectiva en el control de epilepsia intratable. Este estudio soporta una terapéutica anticonvulsivante potencial para la epilepsia de difícil control mediado por la liberación de adenosina a partir de injertos celulares[45].

CONCLUSIONES

Entre un 20 a 30% de pacientes epilépticos, independientemente de su etiología, continúan presentando crisis epilépticas con una frecuencia capaz de interferir en sus actividades de la vida diaria, a pesar de haber seguido un tratamiento con FAE en principio adecuados. Actualmente se han determinado las bases moleculares de la epilepsia refractaria, considerándose el papel fundamental de la genética en su desarrollo, lo cual permitiría en un futuro cercano el desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas. La epilepsia parcial de etiología sintomática es la más asociada a intratabilidad médica, viéndose la calidad de vida de dichos pacientes deteriorada, tanto por las crisis epilépticas en sí mismas como por los efectos adversos de los medicamentos que reciben. Debe realizarse una evaluación minuciosa, para excluir, en primer término, posibles errores en el diagnóstico o en el tratamiento. La corrección de tales equivocaciones será un punto crucial en el manejo inicial de estos pacientes. El resto de afectados deben considerarse candidatos a cirugía de epilepsia, siendo analizados en este sentido. Se beneficiarán de las técnicas quirúrgicas globalmente entre el 15 y el 50% de los pacientes con epilepsia refractaria, en particular aquellos con epilepsia del lóbulo temporal. El Levetiracetam constituye uno de los nuevos FAE con cinética más próxima a la ideal y su empleo es muy promisorio en esta enfermedad. Cuando

no cabe ninguna actuación médica y quirúrgica eficaz, es necesario optimizar la pauta medicamentosa con la finalidad de obtener el máximo beneficio con un mínimo de toxicidad. Los centros de referencia altamente capacitados para el estudio, tratamiento y seguimiento de la epilepsia refractaria, deben estar formados por unidades propias de epilepsia, cuya labor debe estar vinculada estrechamente a servicios neuroquirúrgicos experimentados en cirugía de epilepsia, debiendo constituir un marco idóneo para la investigación y control serio y objetivo de nuevas medidas anticomiciales, médicas o intervensionistas, destinadas a brindar una mejor calidad de vida al paciente epiléptico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sirven J. Classifying seizures and epilepsy: a synopsis. Seminars in neurology 2002; 22(3): 237-246.
2. Gonzales-Enriquez J, García-Comas L, Conde-Olasagasti JL. Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias (AETS). Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Informe sobre la cirugía de epilepsia. Rev Neurol 1999; 29: 680-92.
3. García-Escrivá A, López-Hernández N, Alvarez Saúco M, Pampliega-Pérez A, Oliver-Navarrete C, Asencio-Asencio M, et al. Lamotrigina en epilepsia refractaria. Rev Neurol 2004; 38: 301-3.
4. Arroyo S, Brodie M, Avanzini G, et al. Is refractory epilepsy preventable? Epilepsia 2002; 43 (4): 437-444.
5. Sánchez-Alvarez JC, Serrano-Castro PJ, Cañadillas-Hidalgo F. Epilepsia refractaria del adulto. Rev Neurol 2002; 35(10): 931-953.
6. Stables J, Bertram E, Dudek F, et al. Therapy discovery for pharmacoresistant epilepsy and for disease-modifying therapeutics: summary of the NIH/NINDS/AES models II Workshop. Epilepsia 2003; 44(12): 1472-1478.
7. Arroyo S. Evaluación de la epilepsia farmacorresistente. Rev Neurol 2000; 30 (9): 881-886.
8. Zarelli MM, Beghi E, Rocca WA, Hauser WA. Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minnesota: 1980-1984. Epilepsia 1999; 40: 1708-14.
9. Shorvon SD. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. Epilepsia 1996; 37 (Suppl 2): S1-3.
10. Elices E, Arroyo S. ¿Es progresiva la epilepsia parcial farmacorresistente? Rev Neurol 2002; 34: 505-10.
11. Berg A, Langfitt J, Shinnar S, Vickrey B, Sperling M, Walczak T, et al. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? Neurology 2003; 60: 186-190.
12. Villanueva VE, Serratosa JM. Evolución de las epilepsias catastróficas. Rev Neurol 2002; 34: 501-5.
13. Rufo-Campos M. Epilepsias parciales en la infancia. Rev Neurol 2001; 32: 962-9.
14. Markand O, Nabbout R, Dulac O, Ohtahara S, Hrachovy R, Yamatogi Y, et al. Childhood epileptic encephalopathies. J Clin Neurophysiol 2003; 20 (6): 391-478.
15. Rosati A, Aghakhani Y, Bernasconi A, Olivier A, Andermann F, Gotman J, et al. Intractable temporal lobe epilepsy with rare spikes is less severe than with frequent spikes. Neurology 2003; 60: 1290-1295.
16. Sutula T, Hermann B. Progression in mesial temporal lobe epilepsy (editorials). Ann Neurol 1999; 45 (5): 553-556.
17. Palmini A. Disorders of cortical development. Curr opin Neurol 2000; 13: 183-192.
18. Escamilla F, Galdón A, Pastor E, Altuzarra A, Chinchón I, Sánchez J. Displasia cortical focal y epilepsia farmacorresistente. Tratamiento con cirugía. Rev Neurol 2001 ; 32 : 738-42.
19. Carreño M, Kotagal P, Pérez-Jimenez A, Mesa T, Bingaman W, Wyllie E. Intractable epilepsy in vascular congenital hemiparesis: clinical features and surgical options. Neurology 2002; 59: 129-131.
20. Krakow K, Woermann F, Symms M, Allen P, Lemieux L, Barker G, et al. EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. Brain 1999; 122: 1679-1688.

Cefaleas primarias: Mecanismos fisiopatológicos

*Dra. María Elena Novoa Mosquera**

INTRODUCCIÓN

La cefalea es una molestia universal muy antigua; es un síntoma episódico ocasional, y puede deberse a una patología crónica (cefalea secundaria), o ser la expresión de un problema propiamente central de carácter disfuncional neurológico: una cefalea primaria.

Desde los años 7000 aC, los hombres neolíticos practicaban trepanaciones craneanas para liberar de demonios o espíritus malignos las almas de aquellos que sufrían de dolores de cabeza y epilepsias[1].

El papiro de Ebers, prescripción egipcia antigua sobre cefalea, data desde los 1200 aC, en el que ya se hablaba de migraña, de neuralgia y de otros tipos de dolores de cabeza[1].

La cefalea constituye un síntoma común, de gran complejidad, no sólo por la mixtura de síntomas y signos que su presencia puede acarrear, dependiendo del tipo de cefalea; sino, por el enfoque terapéutico a determinar mediante la clínica manifiesta en el momento dado.

Hablar de mecanismos fisiopatológicos en cefaleas primarias es de suma importancia ya que de esto depende el blanco terapéutico a determinar no sólo en el momento de su aparición o estallido, sino, de lo que constituye actualmente lo más primordial; la prevención de los ataques mediante una profilaxis racionalizada encaminada a dejar sin efecto el gatillo de los factores desencadenantes[2].

Las referencias sobre el uso de medicamentos en las crisis de cefaleas primarias van desde 1938, con Graham y Wolff recomendando el uso de tartarato de ergotamina, fecha en la que se inicia una etapa de modernización en las investigaciones sobre cefaleas inicialmente migrañosas[3]. Hasta 1938 no teníamos una sistemática para el tratamiento de la crisis de migraña.

En los 80 del ciclo pasado Humphrey enfatizó la participación de receptores serotoninérgicos en el estallido de las crisis migrañosa, por lo que él y sus colaboradores sintetizaron una sustancia especifica, el sumatriptan, al que le siguieron otros triptanes que aun no llegan a ser más efectivos que este[1,4].

MIGRAÑA

Constituye la cefalea crónica primaria más encontrada e importante por el impacto social y personal que acarrea. Es una determinación biológica de carácter disfuncional, un síndrome episódico de sensibilidad sensorial en el que el dolor de cabeza se combina con otras manifestaciones de carácter autonómico, sensitivo-sensorial y cortical (migraña sin aura) más común que otros tipos en que participan estructuras cerebrales asociadas a otros disturbios, como el aura migrañoso (migraña con aura).

A nivel central, en el tronco cerebral, están los núcleos aminérgicos, encargados de recibir las aferencias dolorosas que llegan desde las fibras nociceptivas C, que son parte de las terminaciones de las tres divisiones del nervio trigémino, ubicadas en las vénulas extracraneales y durales. Estas fibras modulan el flujo sanguíneo cerebral (CBF) y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y controlan la señal del sonido, la luz, los olores, y los movimientos.

Si una señal es mal recepcionada por una distorsión sensorial producirá la llamada: tormenta nerviosa por la calidad de respuesta que emitirá el sistema nervioso central[1,4,5].

* Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN). Lima Perú

FACTORES PREDISPONENTES

Genético

Tanto la asociación familiar, como el inicio temprano del desorden confirma su carácter genético autosómico dominante, pese a que en algunos pacientes es impreciso. Hay una canalopatía debida a la mutación encontrada en la subunidad αA, del gen CACNA1A, de un canal de calcio voltaje dependiente, tipo P/Q del cromosoma 19 (19p13) o del cromosoma 1[7,8]: la evidencia fundamental en esto es la falla en la liberación de la 5-hidroxitriptamina (5HT), la serotonina, que va a alterar mecanismos funcionales cerebrales por la mutación existente en los canales de calcio tipo P/Q.

Magnesio

Considerado hasta 1998 como un factor predisponente de ataques de migraña con aura[9,10]; su probable deficiencia a nivel mitocondrial podría crear un mayor acoplamiento de receptores NMDA; condicionando un estado de hiperexcitabilidad cerebral. Sin embargo, actualmente no se considera que tenga tanta fuerza como para propiciar toda la disfuncionabilidad del ataque de migraña.

Aminoácidos excitatorios

El glutamato, frecuente en la comida china. El aspartato, mayormente se encuentra como edulcorante en bebidas gaseosas. Ambos aminoácidos al aumentar su concentración plaquetaria llegan a la corteza cerebral, propiciando el aumento de la excitabilidad neuronal[9], por lo que aun se considera su participación como factores desencadenantes en la migraña con aura.

Eje hipotálamo-pituitario y transmisión dopaminérgica

La relación del núcleo supraquiasmático con las migrañas, por su papel como oscilador primario, es generador del ritmo circadiano y refleja sensaciones primitivas: regocijo irritabilidad, hambre, sed, etc. 24 horas previos al ataque. Podría ser responsable por la periodicidad de los ataques[12].

Otros factores relacionados al hipotálamo son la hiperprolactinemia en ataques, respuestas de la tirotropina a la hormona liberadora de la tirotropina (TRH), baja en algunos; una probable deficiencia de dopamina con una supersensibilidad a sus receptores[9]. Es, pues, el núcleo supraquiasmático de la mayor importancia fisiopatológica.

Opioides y sistema-control del dolor endógeno

Es el regulador central del dolor, a través de la liberación de neurotransmisores inhibitorios como las βεταενδορφιναϛ, encefalinas y dinorfinas; los que se encuentran en distintos niveles, dentro o fuera de los ataques de cefalea de la migraña. Considerándose por esto, los mecanismos de control del dolor endógeno, deficiente en este tipo de pacientes[9,13].

Reactividad vascular

Según Wolff[9,14], la migraña es un fenómeno mecánico, una respuesta de alarma exagerada (mayor en el lado de la cefalea), una vasodilatación que corresponde a la fase dolorosa, secundaria a una vasoconstricción (isquemia parcial), que obedece a diversas razones: dióxido de carbono (CO_2), óxido nítrico (NO), ejercicios, estrés, etc.

MIGRAÑA Y EL SISTEMA LÍMBICO

La función del sistema límbico se ve alterada secundaria a los más variados estímulos, originando alteraciones de neurotransmisores que terminan comprometiendo las arterias, constituyendo fenómenos neurovegetativos de disfunción de este cerebro visceral. Al sistema límbico se suma la actividad del hipotálamo, formando el complejo límbico-hipotálamo, receptor tanto de estímulos externos como internos, los que actuando como estímulos máximos, por la disminución del límite de recepción, producen reacciones de alarma desencontradas y exageradas dentro de las que se encontraría en la cefalea[17].

Bases Neurobiológicas

Los cambios hormonales pueden afectar las estructuras vasculares, disminuyendo el umbral del dolor en la migraña. Apoyando esta aseveración en el linaje de algunas familias el cromosoma X explicaría la preponderancia femenina de la migraña[15,16].

EVOLUCIÓN DE LAS FASES DE LAS CRISIS MIGRAÑOSAS

Silberstein y col[1], 2002, dividen las crisis de migraña en cuatro fases:

1. Fase de síntomas premonitorios.
2. Fase de aura.
3. Fase de dolor.
4. Fase de resolución.

SÍNTOMAS PREMONITORIOS: INICIO DEL ATAQUE

El complejo hipotálamo-núcleo supraquiasmático, implicado en esta fase como oscilador de sensaciones mayormente primitivas: regocijo, ansias por alimentos dulces, sed, somnolencia, irritabilidad, bostezos repetidos, alteraciones del humor, disturbios del sistema digestivo, sería responsable por estos síntomas presentes mayormente 24 horas previas a la crisis[1,18].

AURA MIGRAÑOSA

Si a lo anterior se suma la acción de factores gatillo o desencadenantes como el stress, la luz parpadeante, los ruidos, olor a perfumes fuertes, etc. sabemos que actúan primariamente en el sistema límbico y que las fibras C transmiten el estimulo nociceptivo.

En este momento hay una disminución del flujo sanguíneo cerebral (CBF)[19]; depresión arrastrante que se expande posteriormente (no sigue territorio vascular y es improbable que exista una vasoconstricción); a partir del polo anterior del lóbulo occipital a una velocidad de 2 a 3 mm/minuto; con dirección anterior; disminuyendo el umbral isquémico con síntomas clínicos respecto al área de oligoemia o disminución del CBF, como: disturbios visuales: el espectro de fortificación, escotomas centellantes, hemianopsias y otros.

El área de disminución del CBF va en aumento y puede abarcar a todo el hemisferio, produciéndose otras manifestaciones clínicas de disfunciones sensitivas: parestesias en la lengua, los labios, en los MMSS o en todo el hemicuerpo[20,21].

Después de minutos, una o varias horas, ocurre una hiperemia focal de transición gradual en la misma región con una extensión de la depresión cortical con la evidencia de disturbios corticales: dificultades en el habla, crisis del tipo *jamais-vu e deja vu,* disturbios del movimiento, hemiplejías[22,23].

EL ATAQUE-CEFALEA

Se instala de manera insidiosa, crece de intensidad hasta llegar al máximo, para decrecer lentamente. Cubre esta etapa un tiempo aproximado de 30 minutos; entre el inicio y el momento de la intensidad máxima del dolor.

Las fibras C sensibilizadas elevan el estímulo nociceptivo hacia el núcleo trigeminal en el tronco cerebral, activando el sistema trigeminovascular cuya respuesta es la eliminación de sustancias químicas vasoactivas como: la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), neuroquinina A y el péptido intestinal vasoactivo (VIP)[24].

Estas sustancias al interactuar con la pared de los vasos sanguíneos aumentan la permeabilidad vascular y producen una Inflamación neurogenica[25,26], que expresa dilatación, extravasación sanguínea e inflamación estéril clínicamente representado mayormente por el dolor pulsátil unilateral.

RESOLUCIÓN DE LA CEFALEA

Hay activación de la sustancia gris periacueductal en la región del núcleo dorsal del rafe, en la protuberancia próximo al locus coeruleus, durante la crisis de migraña.

El sumatriptán intravenoso estimula este centro y alivia el dolor y los síntomas asociados, aumentando el flujo sanguíneo regional cortical, más no el del tronco cerebral[26]. Y pese a la alteración de la barrera hematoencefálica, durante la crisis, su acción es efectiva en la resolución de la cefalea.

El alivio del dolor se acompaña de letargia, cansancio, depresión o euforia, irritabilidad y menor concentración.

CONCLUSIÓN

Fenómenos corticales determinan la activación del complejo trigeminovascular, con la subsecuente liberación de sustancias vasoactivas en las terminaciones perivasculares de la duramadre, constituyendo una extensa respuesta inflamatoria por las propias fibras C trigeminales, que conducen los estímulos nociceptivos hacia el tronco cerebral, que reconoce el dolor y lo manifiesta en toda la expresión de esta disfuncionabilidad.

CEFALEA EN SALVAS

Es un desorden cerebral primario con pecularidades clínicas: localización unilateral sistemática del dolor, alteraciones autonómicas durante las crisis y la cronología en salvas de los ataques con cambios vasculares durante las crisis, resultado de la activación autonómica trigeminal iniciada por la alteración de la ritmicidad circadiana. El dolor es referido principalmente a la primera división trigeminal y puede ocurrir por un proceso intracraneal en zonas anatómicas determinadas como: procesos vasculares o inflamatorios alrededor del seno cavernoso en el punto de intersección de la primera división trigeminal (rama oftálmica), con raíces nerviosas tanto simpáticas como parasimpáticos craneales[27].

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Esta cefalea inicia y termina como un horario de trabajo, respetando algunos ritmos diarios y tienen estampa de un reloj biológico. La sustancia gris hipotalámica posterior (SGHP)[28] se activa ante un cambio de ritmicidad, o por causa del gatillo de factores desencadenantes: sustancias vasodilatadoras, alcohol, nitroglicerina, histamina, las estaciones del año, el clima, cambios de ritmo de vida, etc.

El núcleo trigeminal en la protuberancia recibe una orden efectora de parte de la SGHP para ejecutar una acción vasoconstrictora sobre la carótida interna mediada por la liberación de sustancia P y CGRP.

Se produce la activación del núcleo salivatorio superior (que envía eferencias hacia el ganglio esfenopalatino), y este ganglio activa raíces del facial produciendo un efecto de vasodilatación en la carótida interna.

En esta etapa se envía una eferencia dolorosa hacia el tálamo contralateral que activa el cíngulo y la corteza cingular.

Por otro lado el punto en el que convergen las ordenes efectoras es a nivel de la primera división trigeminal: es la rama oftálmica, que se ve implicada en un proceso inflamatorio-vascular que involucra el seno cavernoso[29].

El seno cavernoso es el punto de intersección de la primera división trigeminal con los nervios parasimpáticos y simpáticos craneales.

En este nivel, la rama oftálmica expresa el dolor retroocular. La vasodilatación refleja de la arteria carótida dilata la arteria oftálmica, que invierte su flujo y constriñe sus ramas ipsilateralmente al dolor, produciendo la hiperemia conjuntival y la obstrucción nasal., mientras el plexo simpático pericarotídeo manifiesta su hipofunción en un síndrome de Horner parcial (ptosis palpebral leve, miosis). La sobreactividad parasimpática asociada a la vasodilatación secreta lagrimas que también son drenadas en la narina homolateral, en donde también los vasos se hallan dilatados, acrecentando la rinorrea..

CEFALEA DE TIPO TENSIONAL

En su forma episódica es el tipo más común de cefaleas primarias. De prevalencia alta en algún momento de la vida en la población general, sin embargo es la menos estudiada, pese al gran impacto socioeconómico que tiene cuando se transforma en cefalea de tipo tensional crónica.

La evolución de los conocimientos tornaron dudosa su origen en una contracción muscular; pasando a ser llamada cefalea tensional por considerarse su origen en una tensión psicológica. En la clasificación de 1988, paso a llamarse cefalea de tipo tensional, intentando esclarecer que no ocurre por tensión psicológica. En la clasificación de este año, 2004, se enfatizan bases biológicas como la base de su fisiopatología.

La cefalea de tipo tensional se divide en tipos episódica y crónica.

El tipo crónico es una seria enfermedad, causa una gran disminución de la calidad de vida y una elevada incapacidad.

El tipo episódico se subdivide en infrecuente y frecuente. El subtipo infrecuente, menos de un episodio por mes, tiene un leve impacto individual y no requiere mucha atención médica profesional. El subtipo frecuente en cambio puede considerarse incapacitante, en algún momento; serán necesarias ver el costo de las drogas como la medicación profiláctica.

El tipo crónico es incapacitante y tiene una gran trascendencia socioeconómica[30].

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Los mecanismos exactos para su desarrollo no se conocen.

Mecanismos periféricos probablemente jueguen un rol en la cefalea de tipo tensional episódica infrecuente y frecuente, mientras que mecanismos de dolor central tienen un rol más importante en la cefalea de tipo tensional crónica.

Existen algunas razones para creer que hay un continun que lleva a los pacientes codificados en cefalea de tipo tensional episódica frecuente a evolucionar hacia una migraña sin aura.

La experiencia clínica a favor de esta sospecha es especialmente en aquellos pacientes que también tienen ataques de migraña y algunos pueden manifestar signos fisiopatológicos típicos de migraña[30,31].

Probablemente dentro de poco, no sólo se expliquen los signos clínicos sino los mecanismos fisiopatológicos y la respuesta al tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silverstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache in Clinica Practice (Second edition). United Kingdom, London, 2002.
2. Holroyd KA, Penzien DB. Pharmacological versus non- pharmacological prophylaxis of recurrent migraine headache: a meta-analytic review of clinical trials. Pain 1990;42(1):1-13.
3. Graham JR, Wolff HC. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. Arch Neurol Psychiat 1938; 39: 737-763.
4. Lance JV, Goadsby PJ. Mechanism and Management of Headache (Seven edition). Butterworth-Heinemann, Oxford, 2002.
5. Goadsby PJ, Fields HL. On the functional Anatomy migraine. Ann Neurol 1948;43:272.
6. Raffaeli E. Jr., Ortiz F. Cefaléias Primárias, Aspectos clínicos y Terapêuticos (2ª Edição). Zeppellini Editorial Ltda, São Paulo 2002.
7. Terwind GM, Ofhoff RA, van EIJK, et al. Involvement of the cacna1A gene containing region on 19p13 in migrane with and without aura. Neurology 2001;56:1028-32.
8. Ducros A, Joutel A, Vahedi K. Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-q23 and evidence of futher heterogeneity. Ann Neurol 1997; 42:885-90.
9. Lance JV, Goadsb YPJ. Mechanism and Management of Headache (Sexta edition). Butterworth-Heinemann, Oxford, 1998.
10. Welch KM, Ramadan NM. Mitochondria, magnesium and migraine. J Neurol Sci 1995;134: 9-14.
11. Kupferman I. Hypothalamus and limbic system II: Motivation. En: Kandel ER, Schwartz JH, eds. Principles of neural science. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1985: 626-35.
12. Swaab DF, Hofman MA, Lucassen PJ, et al. Functional Neuroanatomy and neuropathy of the human hypothalamus. Anat Embryol (Berlin) 1993; 187: 317-30.
13. Sicuteri F. Headache disruption of pain modulation. Advances in Pain Research and Therapy, Raven Press, New York, 1976.
14. Wolff HG. Headache and other head pains. Oxford University Press, New York, 1948.
15. Somerville BW. The role of estradiol withdrawal in the etiology of menstrual migraine. Neurology 1972; 22: 355-65.
16. Nyholt DR, Dawkins JL, Brimage PJ, et al. Evidence for an X-linked genetic component in familial typical migraine. Hum Mol Gen 1998;7:459-63.
17. Raffaelli E. Jr. Migraine and the limbic system. Headache 1975; 15: 69-78.
18. Blau JN, Drummond MF. Office of health economics: Migraine. London, 1991.
19. Olsen J, Friberg L, Skyhoj-Olsen T. Timing and topography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks. Ann Neurol 1990;28:791-8.
20. Rasmussen BK, Olsen J. Migrine with aura and migraine without aura: An epidemiological study. Cephalalgia 1992; 12:221-8.
21. Olsen J. Cerebral and extracraneal circulatory disturbances in migraine: pathophysiological implications. Cerebrovascular brain Metab Rev 1991; 3:1-28.
22. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. Brain 1994; 117(Pt.1): 199-210.
23. Olsen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of RCBF in classic migraine. Ann Neurol 1981; 9:344-52.
24. Goadsby PJ, Edvinsonl, Ekman R. Release of vasoactive peptidesin the extracerebral circulation of man. Ann Neurol 988; 23:193-6.
25. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated plasma extravasation in dura mater: effect of ergot alkaloids. A possible mechanism of action in vascular headache. Cephalalgia 1998; 8:83-91.
26. Moskowitz MA, Curter FM. Sumatriptan: a receptor-targeted treatment for migraine. Ann Rev Med 1993; 44:155-54.
27. Dodick DW, Rosen TD, Goasdy PJ, Silberstein SD. Cluster headache. Cephalalgia 2000; 20:783-803.
28. May A, Brahara A, Buchelc, et al. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. Lancet 1998; 352:275-8.
29. Hardebo JE. How cluster headache is explained as an intracavernous inflammatory process lesioning sympatic fibres. Headache 1994; 34: 125-31.
30. Second edition of International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia 2004; 1-160.
31. Matta APC, Moreira P, Filho FA. Cefaléia do tipo tensional pode ter caráter pulsátil? Migrâneas e cefaléias 2004; 7: 5-7.

ACTUALIZACIÓN EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE: CUESTIONAMIENTOS SOBRE LA PATOGÉNESIS Y TRATAMIENTO

*DRA. MARÍA DEL PILAR POZO GARCÍA**

La esclerosis múltiple (EM), considerada el prototipo de enfermedad desmielinizante inmunomediada del sistema nervioso central (SNC), suele debutar en el inicio de la adultez y tiene una evolución variable; pero casi el 50% de casos requiere ayuda para caminar luego de 15 años de enfermedad[1,2]. El curso clínico en la EM está inicialmente caracterizado por episodios con recuperación completa y, posteriormente, ataques que dejan déficit persistente. Cuando la frecuencia de las exacerbaciones disminuye gradualmente, se instala la progresión secundaria. Este curso clínico es la expresión de lesión focal del tejido que afecta el cerebro y la médula espinal y el resultado de la interacción compleja de la inflamación, lesión axonal, desmielinización, remielinización, astrocitosis y atrofia tisular[3].

Hasta ahora el consenso en la patogenia de EM abarca una fase inflamatoria inicial, que sugiere enfermedad autoinmune, seguida por una fase de desmielinización selectiva y, por último, una fase neurodegenerativa.

Los pacientes con susceptibilidad genética determinada para EM albergan células T que reaccionan con los autoantígenos del SNC[4]. Aunque estos pueden permanecer inactivos por décadas, en momentos se activan en la periferia, probablemente por mimetismo molecular; es decir, por reconocimiento de los epítopes que son comunes a los autoantígenos y a los antígenos microbianos como disparadores exógenos. Esto les permite emigrar por la BHE de la sangre al cerebro y a la médula espinal. Reactivadas en el SNC, las células T liberan citoquinas proinflamatorias Th1 y causan la destrucción de la envoltura de mielina por los varios tipos de células inmunes.[5]

* Hospital Nacional "Cayetano Heredia" (HNCH). Lima, Perú.

PATOGÉNESIS

Las células T proinflamatorias se activan en la periferia cuando los antígenos extranjeros (Ags) y los autoantígenos son presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (CMH-II) de las células presentadoras de antígenos, tales como macrófagos, que se unen a los receptores de la célula T (TCRs). Las células T activadas migran hacia el interior, por adherencia y penetración de la BHE (pasos que son mediados por las moléculas de adhesión, los proteasas y los quimoquinas). En el SNC son reactivadas por antígenos presentados por el CMH-II de otras células presentadoras de antígenos, principalmente las microglias. Las células T reactivadas secretan citoquinas proinflamatorias, como el interferón γ (IFN-γ) o la interleuquina 2 (IL-2), que inducen inflamación del SNC por la activación subsecuente de macrófagos, otras células de T y B. Los macrófagos y las células T atacan la vaina de mielina de los oligodendrocitos (OGs) por mediadores citotóxicos, principalmente factor de necrosis tumoral α (TNF-α), radicales O_2 y óxido nítrico (NO). Las células B se diferencian en las células plasmáticas encargadas de secretar anticuerpos desmielinizantes que dirigen y activan macrófagos, encendiendo la cascada del complemento, responsable del proceso de ataque a la membrana y de la formación del poro dentro de las membranas de mielina[5]. Figura 1.

Además de esta fase inflamatoria autoagresiva, la pérdida axonal, que causa inhabilidad irreversible, ocurre temprano en el curso de la enfermedad. No se sabe si el daño axonal es consecuencia de un proceso primario destructivo activo ejecutado por los macrófagos y moléculas citotóxicas derivadas de CD8, o a la respuesta patofisiológica secundario a la desmielinización y se basa en un aumento de la vulnerabilidad[6]. El daño axonal parece ser iniciado

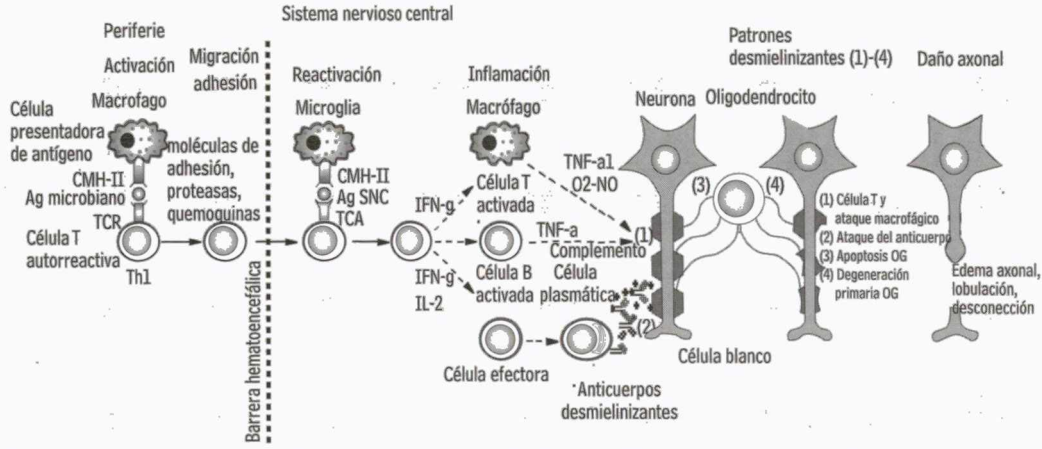


Figura 1. *Patogénesis de la esclerosis multiple*

por la creciente permeabilidad de la membrana seguida por el influjo de Ca^{+2}. La interrupción del transporte axonal altera el citoesqueleto y conduce al edema axonal, lobulación y, finalmente, desconexión.[5,7]

DIAGNÓSTICO

La RMN es una importante herramienta para el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con EM[8]. En lesiones agudas, la espectroscopia puede mostrar elevación del pico para colina (Cho) y refleja la interrupción de la membrana como resultado de la inflamación, mientras que el aumento del mioinositol (Ins) es marcador potencial de astrocitosis, gliosis, o activación posiblemente microglial[9]. Los cambios en el número y el volumen de lesiones en T2 (referido como la carga de la lesión) son indicadores sensibles, pero no específicos, de la actividad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento. Las lesiones nuevas y las áreas del realce del gadolinio en T1 sugieren inflamación reciente por interrupción de la BHE[1].

NUEVAS TÉCNICAS EN DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

N-acetilo aspartato (NAA)

Es un aminoácido contenido casi exclusivamente en neuronas y axones, por tanto una reducción en el pico de NAA en la espectroscopia proporciona la evidencia de la disfunción o la pérdida axonal[9,11,12]. En estudios post mortem se encontró que la disminución en el pico NAA (acompañado cerca el atrofia) fue asociado a números disminuidos de neuronas[9,10].

PK11195

Es un radioligando detectable con PET (tomografía por emisión de positrones) que se usa unido a receptores periféricos benzodiazepínicos, y se expresan en activación de la microglia. Se ha detectado un aumento en la captación de PK11195 en lesiones de EM; siendo un marcador importante de la inflamación[9,13].

TRATAMIENTO

El papel del sistema inmune en la patogénesis de la enfermedad tiene implicancias terapéuticas importantes, ya que están dirigidas a llevar la respuesta inmune desde condiciones proinflamatorias auntoinmunes (mediados por citoquinas liberadas por células Th1) hacia un medio antiinflamatorio más beneficioso (mediado por células Th2)[5,8]. Las terapias que han emergido en las ultimas décadas han demostrado eficacia que impacta tempranamente en el curso clínico: drogas inmunosupresoras (mitoxantrona, ciclofosfamida), β-IFNs, y proteínas que actúan uniéndose a receptores de células T (glatiramer). Tabla 1.

CORTICOIDES

Los corticoides son las principales herramientas para tratamiento de ataques agudos en el EM; y debido a sus efectos secundarios suelen ser administrados sobre todo en pulsos intravenosos. La mayoría de sus efectos inmunológicos son mediados por receptores intracelulares específicos. Estos efectos incluyen: 1)

Tabla 1. Drogas usadas en el tratamiento de la esclerosis múltiple

Subtipos	Grado
• Glucocorticoides	Metilprednisolona
• Interferon β (IFN-β)	IFN-β1a
	IFN-β1b
• Glatiramer acetato (GA)	
• Inmunoglobulins intravenoso (IVIgs)	
• Mitoxantrone	
• Azathioprine	
• Cyclophosphamide	
• Methotrexale	
• Moleculas antibodies anti-adhesión	
• Estatinas	Simvastatin
• Factor neurotropico	II
• Agentes Neuroprotectores	Riluzole

inhibición de la activación de las células T y de la producción de citoquinas proinflamatorios, tales como interleuquina 2 (IL-2) e IFN-γ; 2) producción creciente de citoquinas antiinflamatorio por células Th2; 3) inhibición de IFN-γ inducido por la expresión en macrófagos de CMH-II; 4) producción disminuida de citoquinas proinflamatorias, prostaglandinas y leucotrienos por los macrófagos; 5) adherencia disminuida de neutrófilos a células endoteliales; y 6) inhibición en expresión de MHC II, adhesión de moléculas y en activación de la célula endotelial[5,14].

INTERFERÓN (IFN-γ)

Es un polipéptido altamente específico producido y secretado por los fibroblastos, pero virtualmente todas las células mamíferas pueden producirlo. Dos preparaciones recombinante de IFN-γ, (IFN-γ 1a y IFN-γ 1b), son aprobados por la FDA para el tratamiento del EM. La dosis óptima, ruta de la administración (subcutáneo contra intramuscular), características farmacodinámicas y el rol de anticuerpos neutralizantes son aun polémicos. Aunque los mecanismos de la acción de IFN-γ no son del todo comprendidos, hay el acuerdo que el mayor efecto es mediado por la activación de un receptor IFN transmembrana[1]. La gama de los efectos inmunes atribuidos a IFN-γ es amplia: suprime la proliferación de la célula T, disminuye IFN-γ inducida por estimulación del CHM-II, induce la producción de los citoquinas Th2, reduce la síntesis de las citoquinas Th1, e inhibe activación del monocito. Además, disminuye la expresión en la superficie celular de moléculas de adhesión, que combinan para reducir potencial migratorio de las células de T.[5,15]

GLATIRAMER (GA)

Después de su administración subcutánea se degrada rápidamente en los aminoácidos libres y oligopéptidos y, así, posiblemente inicie sus efectos inmunológicos en la periferia. A diferencia de los múltiples efectos inmunológicos de IFN-γ, que son antígeno no específico, el potencial inmunomodulador de GA se basa en las células inmunes que son específicas para la proteína básica de mielina (PBM)) y, probablemente, otros antígenos de mielina[1,5]. Cuatro mecanismos importantes de actividad de GA han sido identificado: 1) competición entre GA y PBM para unirse a las moléculas del CMH; 2) competición entre los complejos GA-CMH y complejos PBM-CMH para unirse al receptor de células T (TCR); 3) activación e inducción de células de T "PBM-específicas" a través de un péptido ligando; y 4) inducción de células Th2-*like* reguladoras que median la supresión local existente. Mientras que los primeros dos efectos se observaron solamente *in vitro*, los últimos dos también pueden ocurrir *in vivo* y contribuyen al efecto antiinflamatorio de GA[15,16]. Figura 2.

AGENTES INMUNOSUPRESIVOS

- La mitoxantrona es eficaz en el tratamiento de formas severas de EM. Aunque suprime las células T y las células B, los experimentos *in vitro* indican que su sitio más importante de acción son las células presentadoras de antígenos, que inducen la apoptosis[5,17].

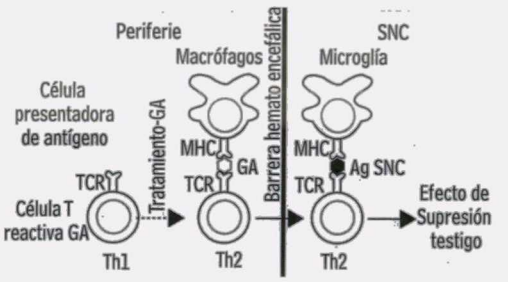


Figura 2. Mecanismo de acción glatiramer

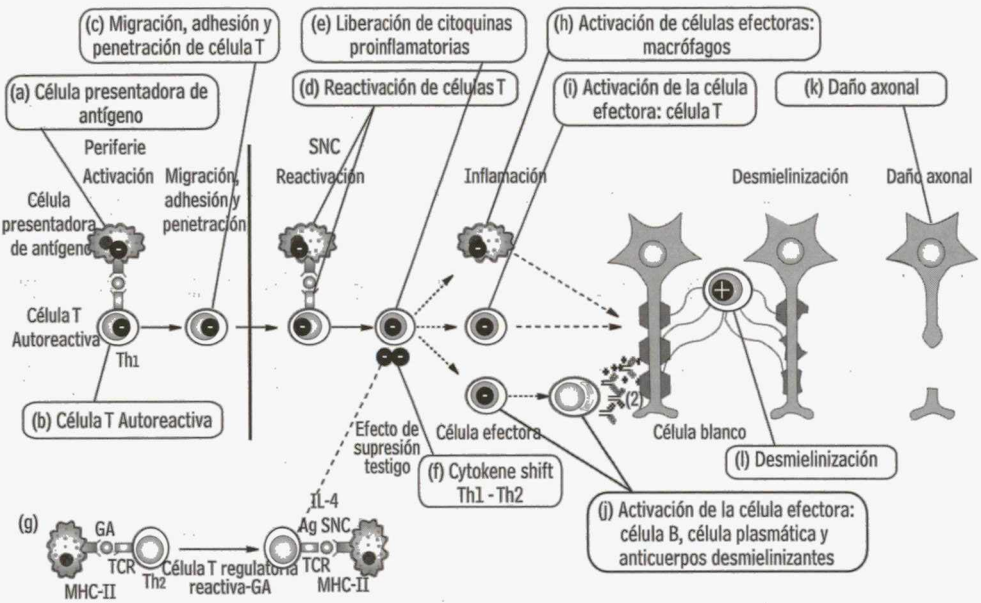


Figura 3. *Mecanismo de acción de diferentes drogas*

- La azatioprina se utiliza extensamente en el trasplante del órgano y desórdenes autoinmunes y se consideran una droga de segunda línea en tratamiento de EM. Principalmente actúa en la activación, proliferación y diferenciación de las células T y de las células B por la competición entre sus metabolitos y los nucleótidos de la DNA [5]
- La ciclofosfamida se utiliza para tratar formas severas y rápidamente progresivas de EM, aunque la evidencia de su eficacia en ensayos clínicos es controversial. También ejerce efecto inmunomodulador que incrementan la respuesta inmune Th1 hacia Th2 por un mecanismo desconocido[5,18].

Lo que hasta ahora se conoce acerca de la terapia inmunomoduladora para la EM se resume en la Figura 3. En esta tabla se indica que los agentes inmunomoduladores tienen sitios comunes de la acción en la esclerosis múltiple (EM) e interfieren en otros sitios individualmente[5]:

- Se inhibe la presentación antígenos por la célula presentadora de antígeno.
- Se bloquea o se induce la tolerancia en la proliferación de las células T autorreactivas.
- Es abolida la migración, la adherencia y la penetración de la célula T en el SNC.
- Se bloquea la reactivación de la célula T en el SNC.
- Disminuye la liberación de citoquinas proinflamatorias por las células T autorreactivas.
- Varios agentes inducen una cambio de citoquinas Th1 proinflamatorias a las citoquinas antiinflamatorias Th2.
- Únicamente, GA induce reacción cruzada con las células T reguladoras entre GA y Ags del SNC. Después de la reactivación adentro el CNS, estas células T reguladoras ejerce un efecto local de la supresión existente a través del lanzamiento de los citoquinas Th2.
- Activación de macrófagos o disminución de la secreción de mediadores proinflamatorio disminuye.
- Se induce la apoptosis de las células T autorreactivas.
- La activación de las células B y su diferenciación a células plasmáticas se bloquea. Los anticuerpos desmielinizantes son neutralizados por varios mecanismos.
- El daño axonal es reducido por efectos neuroprotectores.
- Los efectos terapéuticos sobre desmielinización todavía están en una etapa experimental.

NUEVOS AGENTES POTENCIALES

Moléculas de antiadhesión

Las moléculas de adhesión abarcan a varias familias de moléculas que están esencialmente en todas las interacciones de las células inmunes. Por ejemplo, L-selectina, E-selectina y P-selectina, que tienen dominio ligado a lecitina, y que se unen a ligandos glicosilados, implicados en el movimiento de leucocitos [5]. Las integrinas abarcan $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, integrinas $\alpha 6\beta 1$ (también conocidos como *very late antigen:* VLA-4,VLA-5 y VLA-6,respectivamente) y el antígeno LFA-1 están presentes en los leucocitos circulantes y median su migración a través del endotelio vascular. Los anticuerpos contra las moléculas de adhesión pueden inhibir potentemente los pasos cruciales en la patogénesis del EM, especialmente migración del linfocito[19]. Yednock y col encontraron que la inhibición de la integrina $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) en la superficie de linfocitos y monocitos circulantes previnieron su adhesión al endotelio del SNC, lo cual causó adentro que revierta el edema y parálisis, así como la prevención de la desmielinización.[20]

Actualmente, el candidato más prometedor es el natalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra la cadena $\alpha 4$ del integrina $\alpha 4\beta 1$ que ha demostrado eficacia en ensayos clínicos de la fase II[5,21]. Este fue estudiado recientemente en un estudio fase II por seis meses en pacientes con EM tipo RR o secundario progresivos de EM. Dos grupos recibieron natalizumab (3 y 6 mg/kg una vez al mes intravenoso por 6 meses) y fueron comparados con placebo. En los primeros, había una reducción del 90% en la frecuencia de nuevas lesiones captadoras en RMN, y una significativa reducción del reducción 50% en tasa de recaída. [22]

Estatinas

Las estatinas son agentes eficaces de la disminución de lípidos. Resultados recientes indicar que tienen efecto inmunomodulador adicional *in vivo* en el modelo animal experimental de encefalomielitis autoinmune (EAE), e *in vitro*. Un mecanismo inmunomodulador propuesto es la inhibición selectiva de la molécula de la adhesión LFA-1 -una integrina que está implicado en la inflamación- y, además, disminuyen la proliferación de células T[2,3]. Actualmente, la sinvastatina se está probando en ensayos clínicos. El estudio de Vollmer y col. reveló que 35 pacientes con EM tipo RR que tenían captación de gadolinio en por lo menos una de tres lesiones, luego de 6 meses de recibir sinvastatina (80 mg) se encontró una disminución significativa del número de lesiones nuevas[24].

Factores neurotróficos

Los factores neurotróficos son las proteínas secretadas que regulan la supervivencia y la diferenciación de las células del SNC. Actúan llevando la acción de las citoquinas del SNC. de Th1 a Th2 por un mecanismo no definido. Además, puede ser que promuevan la supervivencia de neuronas en lesiones de EM[5]. Entre estos están los factores neurotróficos derivados del cerebro, factor de crecimiento glial y factor neurotrófico ciliar. Entre estos se esta estudiando los péptidos unidos a CMH, el APL (*altered peptide ligand*) que se une con poca afinidad al receptor de la célula T y debilita la unión del CMH en los modelos de EAE.[8,25]

Agentes de neuroprotección

La evidencia recientes indica que la degeneración axonal y neuronal ocurre temprano en EM y –conforme la enfermedad evoluciona– predominan los mecanismos patogenéticos subyacentes. Este cambio del paradigma tiene obvias implicaciones terapéuticas. Además de factores neurotróficos, existen otros agentes neuroprotectivos químicamente definidos que salvan a la neurona del estrés metabólico, por ejemplo el riluzol (activador potente del canal de K^+ usado en ELA) se está investigando en ensayos clínicos[5,26].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Noseworth JH, Luchinetti C. Multiple sclerosis. NEJM 2000;343: 938-52.
2. Trapp BD. Pathogenesis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2004; 55:455-7.
3. Alastair C. The pathogenesis and basis of treatment in multiple sclerosis. Clin Neurol Neurosurg 2004; in press.
4. Hemmer B. New concepts in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. Nat Rev Neurosci 2002; 3:291-301.
5. Neuhaus O, Archelos JJ. Immunomodulation in multiple sclerosis: from immunosupression to neuroprotection. Trends in Pharmacolog Sci 2003;24(3):131-138.
6. Coleman MP. Axon pathology in neurological diseases: a neglected therapeutic target. Trends Neurosci 2002;25:532-37.
7. Bjartmar C, Trapp BD. Axonal and neuronal degeneration in Multiple Sclerosis: mechanism and functional consequences. Curr Opin Neurol 2001;14:271-78.
8. Hafler DA. Multiple sclerosis. J Clin Invest 2004;113:788-94.
9. Miller DH. Biomarkers and surrogate outcomes in neurodegenerative diseases: Lessons from multiple sclerosis. NeuroRx 2004;1:284-94.

10. Chard D, Thompson AJ, Miller DH. Brain metabolite changes in cortical grey matter and normal appearing white matter in clinically early relapsing remitting multiple sclerosis. Brain 2002; 125:2342-2352,
11. Fu L, Matthews PM, De Stefano N, Francis GS, et al. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. Brain 1998;121:103-113,
12. Leary S, Davie C, Parker G, et al. Magnetic resonance spectroscopy of normal appearing white matter in primary progressive multiple sclerosis. J Neurol 1999; 246:1023-1026.
13. Debruyne JC, et al. PET visualization of microglia in multiple sclerosis patients using PK11195. Eur J Neurol 2003;10:257-264.
14. Gold R. Mechanism of action of glucocorticoids hormones: possibles implications for therapy of neuroimmunological disorders. J Neuroimmunol 2001;117:1-8
15. Yong VW. Differential mechanism of action of IFN and glatiramer acetate in multiple sclerosis. Neurology 2002;59:801-8
16. Neuhaus O. Mechanism of action of glatiramer. Neurology 2001; 56:702-8.
17. Harting HR. A placebo-controlled, double-blind, randomized multicentre trial of mithoxantrone in progressive multiple sclerosis. Lancet 2002;36:2018-2025.
18. Weiner HA, Cohen JA. Treatment of Multiple Sclerosis with cyclophosphamide critical review of clinical immunologic effects. Mult Scler 2002;8:142-154
19. Archelos JJ, Stefano CO. The role of integrins in immuno-mediated diseases of CNS. Trends Neurosci 1999;22:30-8.
20. Yednock PS, Vandevert E, Karlik SJ. Prolong inhibition of $\alpha 4\beta 1$ integrin in chronic EAE inhibits inflammation and allos spontaneous remyelination. Colloquin C15 2004: Integrins as a target for therapeutic intervention in multiple sclerosis. Elan Pharmaceuticals, South San Francisco, USA.
21. Miller D.A controlled trial of Natalizumab for relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med 2003;348:15-23.
22. Miller D. Natalizumab (anti-VLA4 antibody) in multiple sclerosis. Colloquin C15 2004: Integrins as a target for therapeutic intervention in multiple sclerosis. Institute of Neurology, Queen Square, London, UK.
23. Weitz-Schimidt G. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. Nat Med 2001;7(6):687-92.
24. Neuhaus O. Statins as immunomodulators: comparison with IFN in multiple sclerosis. Neurology 2002; 59:990-97
25. Kappos L, Comi G. Induction of a non-encephalitogenic type 2 Th2 cell autoimmune response in multiple sclerosis after administration of altered peptide ligand in a placebo-controlled randomized phase II trial. Nat Med 2000;6(10):1178-81.
26. Kalkers NF, Barkhof F. The effect of neuroprotective agent riluzole on MRI parameters in primary progressive multiple sclerosis: a pilot study. Mult Scler 2002; 8:532-33

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN: RESÚMENES

AFASIA TRANSCORTICAL MOTORA: A PROPÓSITO DE UN CASO

VÍCTOR VARGAS BELLINA

Introducción: *El síndrome de afasia transcortical motora es una patología caracterizada porque el paciente es capaz de entender lo que se le dice, de repetir palabras y nombrar objetos, pero no puede expresar sus propios pensamientos a través del lenguaje. El objetivo del presente estudio es dar a conocer las características clínicas y por imágenes de esta patología.* ***Material y Método:*** *Se reporta el caso de un paciente de 68 años, hipertenso, que inicia su enfermedad 6 días antes de su ingreso, presentando dificultad para hablar; bradilalia, que aumenta con el transcurso de los días hasta tornarse afásico. Dos días antes de su ingreso presenta dificultad para la marcha y una TAC muestra infartos frontales izquierdos. Al examen se encuentra hemiparesia derecha directa y proporcional; hemineglígencia derecha; lenguaje expresado con monosílabos a la orden; con oraciones simples; circunloquios; dificultad para enunciar los meses y días de la semana; repetición normal; denominación y comprensión alterada. La RMN revela secuela de eventos isquémicos en la sustancia blanca e infarto agudo subcortical profundo en el hemisferio cerebral izquierdo. La angiorresonancia muestra cambios degenerativos de la pared vascular.* ***Discusión:*** *En la afasia transcortical motora el paciente tiene gran dificultad para iniciar y organizar las respuestas en una conversación, así como gran dificultad para responder preguntas altamente estructuradas. El área de Broca por sí misma no está afectada, pero el daño puede extenderse hacia la sustancia blanca incluyendo las sustancia blanca inferior al área de Broca.* ***Conclusión:*** *La afasia es una consecuencia común de DCV y la prevalencia reportada es de alrededor de un tercio de los pacientes en la fase aguda.*

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON ATENCIÓN EN EL SERVICIO DE EMERGENCIA DEL IECN, 2002

GONZALES QUISPE, ISIDRO; GUTIÉRREZ ESPINOLA, CRISTIAM; CAM PAÚCAR, JUAN.

Introducción*: El incremento progresivo de las atenciones en el Servicio de Emergencia hace imperativo conocer el perfil clínico epidemiológico, y ante la ausencia de información preliminar, se decide realizar el presente estudio.* ***Objetivos:*** *Establecer las características clínico epidemiológicas de los pacientes que recibieron atención en el servicio de emergencia del IECN en el año 2002.* ***Metodología:*** *El presente estudio es de tipo descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo.* Población de estudio: *Se incluyó a todos los pacientes que recibieron atención en el Servicio de Emergencia registrados en el Libro de Emergencia del IECN, durante el año 2002.* ***Resultados:*** *Se realizó un total de 1291 atenciones, con una media de 108 por mes. En cuanto a la distribución por sexo, el 52,1% (671) fue del sexo masculino y 47,9% (618), del femenino. En relación a la distribución por edad, la mayor frecuencia de pacientes estuvo entre la tercera y la quinta década de vida (41,6 ± 21,38 años), con una moda de 23 años (rango: 0-92). El 84% (1051) de los pacientes procedía del departamento de Lima y el 16% (200), de otros departamentos. En relación a los distritos de la provincia de Lima, el 14,0% (147) procedía de San Juan de Lurigancho; el 12,7% (133), del Cercado de Lima; los demás distritos tenían menor frecuencia. Los diagnósticos más frecuentes fueron el de enfermedad cerebrovascular, 23,5% (296); síndrome epiléptico, 16,0% (204); traumatismo craneoencefálico, 10,6% (133); síndrome cefalálgico, 10,1% (127); síndrome de hipertensión intracraneal, 7,1% (89). El 53,89% (631) fue hospitalizado; el 9,97% (468) remitido para seguimiento por consultorios externos y el 5,89% (69) transferido a otros nosocomios.* ***Conclusiones:*** *El adulto joven y la población del distrito de San Juan de Lurigancho acudió con más frecuencia al Servicio de Emergencia. Los diagnósticos más frecuentes fueron las enfermedades cerebrovasculares y los síndromes epilépticos. Más de la mitad de atendidos fue hospitalizada.*

Palabras claves: *Emergencias neurológicas, Epidemiología.*

ENFERMEDAD DE WILSON: PRESENTACIÓN DE UN CASO FAMILIAR

IPANAQUÉ CHIROQUE, GENARO; TORRES RAMÍREZ, LUIS; COSENTINO ESQUERRE CARLOS

Introducción: *La enfermedad de Wilson (EW) o degeneración hepatolenticular es un raro trastorno sistémico hereditario autosómico recesivo del metabolismo del cobre, debido a mutaciones en el gen ATP7B, que produce manifestaciones hepáticas y neurológicas. Afecta a 1 de 50 000 a 100 000 personas y ha sido estudiada a nivel mundial. En América Latina existen varias publicaciones, pero en nuestro medio no hay más de 3 publicaciones en los últimos años.* ***Material y Métodos:*** *Se realizó la revisión del archivo de historia clínicas del Departamento de Enfermedades Neurodegenerativas del IECN.* ***Caso Clínico:*** *Se presenta una familia*

con 10 miembros, dos de los cuales tenían el cuadro clínico de EW, y presentan anillo de Kayser Fleischer, disminución de ceruloplasmina, cupruria e hipodensidad del putamen en la TAC. El tratamiento con D-penicilamina ocasionó efectos adversos. ***Discusion:*** *Se comentan los hallazgos en relación a otros trabajos similares publicados y lo excepcional de la presentación familiar.* ***Conclusión:*** *Se presenta el primer caso en el Perú de EW familiar. Se resalta la importancia de la anamnesis en la búsqueda de nuevos casos en una misma familia, el examen clínico minucioso y los exámenes auxiliares que son importantes para el diagnóstico de esta enfermedad. La D-penicilamina puede exacerbar el cuadro clínico.*

Palabras claves: *Enfermedad de Wilson familiar; Enfermedad de Wilson; Anillo de Kayser Fleischer; Neuroimágenes; D-penicilamina.*

NEUROBARTONELOSIS Y RIESGO DE MORTALIDAD

José Enrique Cruz Vílchez

Introducción: *La bartonelosis es una enfermedad reemergente en Huancabamba, Piura, y la neurobartonelosis es una complicación poco diagnosticada y reportada en la bibliografía. Por tanto, se buscó determinar el riesgo de mortalidad en los pacientes que padecieron esta complicación.* ***Material y método:*** *Entre enero y diciembre del año 2000 se realiza un estudio descriptivo, prospectivo de 44 personas con bartonelosis aguda complicada (BAC) admitidos en el Centro de Salud de Huancabamba, con diagnóstico clínico y frotis positivo para Bartonella bacilliformis* ***Resultados:*** *Se diagnosticó 116 casos de bartonelosis, 44 de los cuales correspondieron a BAC. Las complicaciones fueron hematológicas (79,5%), como anemia severa, epistaxis, plaquetopenia; respiratorias (22,9%), como condensación, congestión pulmonar, insuficiencia respiratoria, obstrucción de vías aéreas; y renales, como IRA oligúrica (22,9%). Cuatro pacientes (11,4%) desarrollaron neurobartonelosis caracterizada por alteración de la conciencia, convulsiones, signos meningeos, signos de focalización e hipertensión endocraneana; 3 de ellos fallecieron. En el análisis específico, a través de la prueba de chi cuadrado, $p<0.05$, se encontró asociación estadística entre las complicaciones neurológicas y la mortalidad por BAC.* ***Conclusión:*** *La neurobartonelosis es una complicación poco reportada que causa elevada mortalidad entre los paciente que sufren bartonelosis aguda complicada.*

Palabras clave: *Neurobartonelosis.*

PREVALENCIA DE ASTROCITOMAS EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS EN EL IECN

Vargas Bellina, Víctor; Delgado Ríos, José; Rivas Franchini, Diana

Introducción: *Los astrocitomas son neoplasias del sistema nervioso central que se originan a partir de los astrocitos. Dos clases de tumores astrocitarios son reconocidos: los escasa infiltración y los de infiltración difusa. El propósito de este trabajo es determinar la prevalencia de los astrocitomas en el Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN) durante el periodo 1993-2003, así como el comportamiento clínico-epidemiológico de los diferentes grados histológicos de los astrocitomas.* ***Materiales Y Métodos:*** *Se realizó un estudio retrospectivo de las biopsia e historias clínicas de los pacientes hospitalizados en el IECN entre el 1 de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 2003. Se tuvo en cuenta la graduación propuesta por la OMS para astrocitomas.* ***Resultados:*** *La distribución por sexo fue 63% para el sexo masculino y 37% para el femenino. El pico de presentación se encontró entre los 20 y 60 años. La sintomatología más frecuente fue el síndrome de hipertensión endocraneana (57 pacientes; 62%), seguida por los signos de focalización (43; 47%). La mayoría de tumores fue suptratentorial y la anatomía patologica mostró que más frecuentes fueron los de grados II y III.* ***Conclusiones:*** *Los resultados obtenidos en relación a la edad, sexo, tiempo de enfermedad y cuadro clínico se asemejan a las estadísticas mundiales.*

PRINCIPALES ASPECTOS DE LA DERIVACIÓN VENTRICULAR EN EL IECN. ABRIL 1999-ABRIL 2004

Antonio Toledo, Luis Alberto; Lira Mamani, Juan Elías; Ramírez, Jesús Félix; Medina Rubio, Jorge; Polar Salinas, Efraín; Muñoz Chumbes, Luis

Introducción: *La hidrocefalia es un aumento patológico del liquido cefalorraquídeo (LCR). La hidrocefalia hipertensiva requiere un manejo quirúrgico muchas veces inmediato, con el objeto de limitar el daño neurológico y preservar la vida del paciente, mediante un procedimiento denominado derivación ventricular, que puede ser interno o externo.* ***Objetivo:*** *La casuística de la hidrocefalia motivó la realización de una investigación para evaluar los principales aspectos de este procedimiento neuroquirúrgico.* ***Material y Métodos:*** *Se realizó una investigación retrospectiva, transversal, de tipo observacional y descriptiva en una serie de 235 pacientes que tuvieron el diagnóstico de hidrocefalia hipertensiva y que fueron intervenidos en el Centro Neuroquirúrgico del Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas de abril de 1999 a abril del 2004, según se describe en el Libro de Reporte Operatorio. Se empleó una ficha de recolección de datos confeccionada para tal efecto, y se recopiló la información de acuerdo a las variables de interés.* ***Resultados:*** *Se encontró que la derivación ventricular constituye el 8,3% de todas las cirugías realizadas en ese periodo. De los intervenidos, el 55% (131) fue de sexo masculino, y los grupos etáreos más frecuentes el de 21-30 años (17,87%) y el de 51 a 60 años (18,29%). La derivación ventricular interna fue la forma más común de cirugía (91,06%; 214 pacientes), y la derivación ventriculoperitoneal constituyó el 81,40% (173). La causa más común de derivación ventricular externa fue la hidrocefalia por hemorragia intraventricular (18 casos) y la primera causa de derivación ventricular interna, la hidrocefalia por neurocisticercosis (112). Las complicaciones intraoperatorias fueron raras, se reportó sangrado en sólo 4 casos, que fueron controlados oportunamente. Cuarenta y cuatro fueron reintervenidos por diversas causas relacionados al sistema de derivación (obstrucción, infección).* ***Conclusión:*** *La derivación ventricular es un procedimiento frecuente que favorece a un grupo de pacientes cuya patología tiene como complicación una hidrocefalia y continúa siendo el procedimiento de elección en determinadas patologías.*

Palabras clave: *Hidrocefalia; Derivación ventricular externa; Derivación ventricular interna.*

ALGUNOS ASPECTOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS DEL ADENOMA DE HIPÓFISIS. IECN, 1999-2003

Castillo Castillo, Juan Lorgio; Rivas Franchini, Diana

El adenoma de hipófisis es una neoplasia benigna derivada de las células parenquimales de la glándula hipófisis, según reportes extranjeros la incidencia varia entre 2,8 y 7 casos por 100 000 personas, con predominio femenino. ***Objetivo:*** *Determinar la frecuencia del adenoma de hipófisis*

y su distribución según edad, sexo, tamaño del tumor y síntoma principal. **Metodología**: se realizó un estudio retrospectivo-descriptivo de revisión de los resultados de informes de biopsias y autopsias realizadas por el departamento de Patología del Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas, durante el periodo de enero 1999 hasta diciembre 2003. Se incluyeron todos los casos con diagnóstico de adenoma de hipófisis que contenían las cuatro variables de estudio. **Resultados**. Reunieron los criterios para el estudio 73 casos, que representan el 23,9% del total de tumores intracerebrales. La edad promedio fue 44,85 años. La frecuencia en mujeres fue de 50,6% (37 casos) y los grupos etarios más afectados estuvieron entre los 30 y 60 años(64%). Los síntomas más frecuentes fueron trastornos visuales (42,4%) y cefalea (34,2%), con predominio de los macroadenomas(89,1%). **Conclusiones**: La frecuencia de adenomas de hipófisis representó el 23,9% del total de tumores intracraneanos, el grupo etario más comprometido fue entre los 30 y 60 años. No se evidenció diferencia por sexo y predominaron los macroadenomas. El síntoma principal en las mujeres fue la cefalea y en los varones, los trastornos visuales.

Palabras clave: *Adenoma hipófisi; Epidemiología.*

TUMORES ADENOHIPOFISIARIOS EN EL IECN. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO: 1993-2003

ROZAS LATORRE, MARIZABEL; RAMOS MENDOZA, MARTÍN; RIVAS FRANCINI, DIANA

Los adenmmas hipofisiarios son tumores glandulares relativamente frecuentes cuyo diagnóstico y clasificación han variado con el desarrollo de las neuroimágenes y de la inmunohistoquímica. Representan un 10% de todas las neoplasias intracraneales primarias. Son tumores de adultos; menos del 10% se presenta en niños. Los prolactinomas se presentan de 4 a 5 veces más en mujeres que en varones (adultos jóvenes). El 22% de los adenomas corticotropos, más frecuentes en mujeres, se presenta en niñas o adolescentes. Los tumores de secreción de hormona del crecimiento tienen un predominio masculino de 2 a 1. Los adenomas hipofisiarios con un diámetro igual o menor de 10 mm son microadenomas y aquellos con diámetro mayor de 10 mm, macroadenomas. El Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN) es un centro de referencia de enfermedades neurológicas donde se realizan estudios anatomopatológicos a pacientes de todo el país, por lo que es necesario conocer la prevalencia de diagnóstico preciso de varias patologías, entre ellas los adenomas adenohipofisarios. El estudio pretende establecer la prevalencia y factores asociados de estos tumores. **Material y Métodos:** Revisión retrospectiva de los archivos de anatomía patológica del IECN de 1993 a 2003, incluyendo al universo de diagnósticos, con revisión de la edad y el sexo de presentación. **Resultados:** Se realizaron 2921 biopsias y 495 fueron diagnosticadas como neoplasia, 127 de ellas correspondían a adenomas de hipófisis. El grupo de edad de presentación más frecuente fue el de 41 a 60 años (44,8%), seguido del de 21 a 40 años (35,4%); los menores de 20 años (5,5%) y los mayores de 60 años (12,5%). La frecuencia de presentación fue ligeramente mayor en el sexo femenino (55,9%). En ambos sexos se encontró que la edad de presentación más frecuente fue la de 41 a 60 años; en el sexo femenino fue 43,6% y en el masculino, 46,4%. **Conclusiones:** Los tumores de hipófisis son neoplasias de frecuente diagnóstico anatomopatológico en el IECN, con una prevalencia del 25,67% entre todos los tumores intracraneales, Existe un leve predominio en el sexo femenino (55,9%), pero la edad de presentación más frecuente es de 41 a 60 años en ambos sexos.