

NUEVOS CONCEPTOS SOBRE EL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO: EL SISTEMA GLINFÁTICO

NEW CONCEPTS ABOUT CEREBROSPINAL FLUID: THE GLYMPHATIC SYSTEM

Andros, Luis*

*Doctor en Medicina. Centro de Medicina Preventiva, Brisas del Golf, Panamá

Recibido: 26 de mayo de 2015

Aceptado: 14 de noviembre de 2015

Andros, L. "Nuevos Conceptos sobre el Líquido Cefalorraquídeo: El Sistema Glinfático". Rev méd cient. 2015; 28(2):2-13.

RESUMEN

El modelo tradicional de la hidrodinámica del líquido cefalorraquídeo ha sido cuestionado fuertemente desde su concepción. En dicho modelo se expone que el líquido cefalorraquídeo es secretado por los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales, que luego viaja al espacio subaracnoideo para luego ser absorbido hacia los senos venosos a través de las vellosidades aracnoideas. Actualmente sabemos que el líquido intersticial intracerebral está en comunicación con el líquido cefalorraquídeo del espacio subaracnoideo y que puede ser fuente importante en la formación de este último. Sabemos además, que el 50% del líquido cefalorraquídeo llega a los linfáticos cervicales a través de la lámina cribiforme. Los espacios de Virchow-Robin y la acuaporina 4 de los astrocitos pericapilares forman un sistema importante para la circulación del líquido intersticial cerebral. Dicha vía se conoce actualmente con el nombre de sistema glinfático y juega un papel importante en ciertas enfermedades degenerativas y el edema cerebral.

PALABRAS CLAVES: Líquido cefalorraquídeo, espacios de Virchow-Robin, acuaporina 4, sistema glinfático

ABSTRACT

The traditional model of cerebrospinal fluid hydrodynamics has been questioned since its conception. In that model, the cerebrospinal fluid is secreted in the choroid plexus of cerebral ventricles, then flows to the subarachnoid space just to be reabsorbed into the dural sinuses via arachnoid villi. Now we know that the interstitial fluid is in contact with the cerebrospinal fluid of subarachnoid space, and it can be an important source of production of the latter. We also know that 50% of cerebrospinal fluid goes to the cervical lymphatics via cribriform plate. The Virchow-Robin spaces and the aquaporin 4 of pericapillary astrocytes form an important system for the circulation of cerebral interstitial fluid. This pathway is now known as the glymphatic system and it plays an important role in certain neurodegenerative diseases and cerebral edema.

KEYWORDS: Cerebrospinal fluid, Virchow-Robin spaces, aquaporin 4, glymphatic system.

INTRODUCCIÓN

La descripción más antigua que conocemos del líquido cefalorraquídeo (LCR), probablemente, es aquella dada por Imhotep, que se encuentra en el papiro de Smith.¹ Claudius Galeno, influenciado por los trabajos de Hipócrates de Cos, creía que en los ventrículos cerebrales se encontraba lo que se denominaba en aquel entonces como "*spiritus animalis*"; idea que permanecería aceptada durante 16 siglos.^{1,2} Se considera como descubridores del LCR a Emanuel Swedenborg y Domenico Contugno.^{1,2} Otro personaje importante en la historia del LCR, fue Francois Magendie, quien descubrió una comunicación (que llevaría su nombre) entre el cuarto ventrículo y el espacio subaracnoideo (ESA). Magendie fue el primero en utilizar el término LCR.^{1,2} Los conocimientos actuales que tenemos sobre el LCR en nuestros días, se lo debemos a William Mestrezat, quien en 1912 describió la composición química del LCR, a Weed quien describió la absorción del LCR a través de las vellosidades aracnoideas (VA) y a Harvey Cushing (padre de la neurocirugía), quien en 1915 probó que el LCR es secretado por los plexos coroideos (PC).¹⁻³ Sin embargo, luego de 100 años de los trabajos de Cushing sobre el LCR, se sigue cuestionando fuertemente el modelo de producción y vías de circulación de dicho líquido.³⁻⁸

La anatomía del LCR consta tradicionalmente de los ventrículos cerebrales, el ESA, cisternas y surcos. Se piensa que aproximadamente el 80% del LCR proviene de la secreción de los PC, mientras que el restante 20 % proviene del parénquima cerebral. Una persona adulta sana, tiene aproximadamente 150 ml de LCR (50% cerebral, 50% espinal), de los cuales 25 ml están en los ventrículos cerebrales; se produce a una velocidad de 0,3-0.4 ml/min, que es

aproximadamente 450 ml en 24hrs, por lo tanto el LCR se recambia alrededor de 3 veces al día. Se cree también, que el LCR es absorbido a través de las VA, hacia los senos venosos duros (SVD).³⁻⁷

El LCR tiene funciones muy importantes. Provee un microambiente iónico y de nutrientes adecuados para permitir el funcionamiento correcto del tejido nervioso. También se encarga de remover sustancias de desecho, de funcionar como sistema inmunológico y proveer amortiguación ante un posible daño físico. EL LCR consta de una composición química y celular única.^{4,5}

FORMACIÓN DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El modelo clásico nos dice que el LCR se forma principalmente (80%), en los PC de los ventrículos laterales, el tercer y cuarto ventrículo. Otros sitios de producción son el epéndima y el parénquima cerebral. Los PC constan de vellosidades cubiertas de tejido epitelial cuboidal, que contienen un capilar central de tipo fenestrado.³⁻⁷

Hay un proceso inicial de ultrafiltrado a través de los capilares fenestrados, que luego es secretado activamente a través del epitelio cuboidal de los PC (que contienen uniones estrechas) hacia los ventrículos cerebrales. Esto último se conoce como la barrera hematocefalorraquídea.³⁻⁷

Debido a la apariencia glandular que tienen los PC se ha pensado que es el sitio de producción del LCR. Dandy en 1919, llevó a cabo un experimento en un perro, que consistió en ocluir los agujeros de Monro, y remover el PC de uno de los ventrículos laterales. Al realizar esto, obtuvo colapso del ventrículo sin el PC y dilatación en el ventrículo lateral contralateral, por lo que concluyó que éste sitio era el encargado

de la producción del LCR y no el epéndima ventricular. El experimento de Dandy se volvió tan popular que se empezó a practicar la plexectomía coroidea para el tratamiento de la hidrocefalia (a pesar de que el experimento se realizó en un solo perro), pero no obtuvo los resultados esperados. Por lo tanto, se ha concluido que debe haber otra fuente de producción importante del LCR.^{3,9}

Algunos estudios sugieren que el líquido intersticial es responsable del 15 a 10% del LCR. Hay que tomar en cuenta que el peso de los PC de los ventrículos cerebrales, en conjunto, es de 2 a 3 gramos. Adicional a esto, la superficie de los capilares cerebrales es de alrededor 250 cm²/g de tejido cerebral, lo que significa que dicha superficie es 5000 veces mayor en comparación con la de los PC.³ Algunos trabajos han demostrado que la elevación de la presión hidrostática intracraneal disminuye la producción de líquido cefalorraquídeo, mientras que el aumento de la osmolaridad en el LCR aumenta su producción.^{3,10} Esto contradice en parte el modelo clásico en donde se propone que el LCR es secretado en su totalidad por los PC, ya que de tratarse de la secreción de un proceso que requiere energía, no debería verse afectado.

Otro dato importante a considerar, es el experimento de Klarica y colaboradores en 2009, en donde ocluyeron el acueducto de Silvio de gatos, con una cánula, y se midió la presión en los ventrículos laterales y en la cisterna magna. No se encontraron diferencias significativas en los valores de presión de dichas áreas con respecto a los gatos controles. Luego, se procedió a inyectar LCR artificial en los ventrículos laterales, obteniendo inicialmente aumento de los valores de presión, pero a las 2 horas se normalizaron dichos valores, lo que sugiere que el LCR que se secreta en los ventrículos laterales se

absorbe, obteniéndose una producción neta de cero. Sin embargo, al inyectar LCR artificial en la cisterna magna, si se obtuvo aumento de presión en el sistema ventricular a las 2 horas (que se transmitió a través del parénquima cerebral). De este estudio, se concluye que la obstrucción del acueducto de Silvio por sí solo, no es suficiente para producir hidrocefalia de manera aguda.¹¹

Un método muy utilizado y aceptado para calcular la tasa de formación del LCR, es el método de Pappenheimer, que consiste en inyectar marcadores en los ventrículos laterales y medir su concentración en la cisterna magna. La velocidad de dilución de dicho marcador, correspondería a la velocidad de formación del LCR. Sin embargo, éste método ha sido muy criticado recientemente y solo sería válido si el LCR sólo se forma en los PC y no se absorbe a través del sistema ventricular, por lo que este modelo puede sub o sobreestimar la velocidad de producción del LCR.^{10,12}

ABSORCIÓN DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Tradicionalmente, se piensa que el LCR se absorbe a través de las vellosidades aracnoideas, hacia los SVD para luego ir a la circulación sistémica. Sin embargo, no está claro cómo se lleva a cabo dicha reabsorción por lo que se han sugerido diversos mecanismos. Una hipótesis es una comunicación tubular directa o indirecta entre las VA y los SVD, pero ha sido refutada por investigadores que alegan que estas estructuras tubulares son artefactos de preparación histológica. Otros mecanismos propuestos son el de transporte por vacuolas, por canales transcelulares, transporte paracelular, fagocitosis o pinocitosis.^{3,13,14}

En 1875 Key y Retzius inyectaron gelatina en el ESA de cadáveres humanos reportando trazos de la

misma en los SVD. Sin embargo, se criticó éste trabajo debido a que se inyectó dicho material a una presión de 60 mmHg lo que pudo provocar la ruptura de las VA hacia los SVD.³ En 1914 Weed intentó replicar el experimento pero inyectando contraste a una presión entre 9-13 mmHg, encontrando a penas trazas en los SVD, mientras que no encontró contraste en las venas o capilares, por lo que concluyó que el LCR se debía absorber en las VA.³

Hay razones para pensar que las VA no son el sitio donde mayormente se absorbe el LCR, ya que por ejemplo los SVD no existen en las ratas hasta después de 20 días de vida; también se sabe que las VA no existen antes del nacimiento en las ovejas ni en los seres humanos y se empiezan a desarrollar después del nacimiento.³

Se conocen de diversos experimentos, que al inyectar contraste en el ESA de animales, se encuentra alrededor de 50% de dicho material en los ganglios linfáticos cervicales. Es interesante destacar, que no hay tejido linfático en el parénquima cerebral, por lo que se piensa que el LCR corre en los espacios perineurales de los nervios craneales y espinales. Se ha encontrado que el LCR, que corre en los espacios perineurales del nervio olfatorio que atraviesan la lámina cribiforme, es absorbido por los linfáticos nasales. Una de las hipótesis es que los linfáticos están en comunicación directa con el espacio perineural; otra de las hipótesis sería una absorción indirecta a través de la submucosa nasal. Hay que tomar en cuenta que los linfáticos no existen en el parénquima cerebral, pero sí se encuentran en la duramadre, piamadre y la órbita. Se ha demostrado que al inyectar contraste a presiones elevadas, puede encontrar en los linfáticos de la duramadre, pero al inyectarse a presiones normales no se encontró dicha sustancia; lo que

sugiere que estos linfáticos son una vía alterna para el drenaje de LCR en condiciones en donde hay elevación de la presión del LCR.¹⁴⁻¹⁷

Se ha encontrado que los PC, no solo secretan LCR, sino que pueden absorber una décima parte de lo que secretan.³ Además, el epéndima ventricular es capaz de reabsorber LCR, ya que al inyectar marcadores estos se reabsorben rápidamente hacia los espacios paravasculares periventriculares.¹⁹

CIRCULACIÓN DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Cushing concluyó en sus trabajos, que el LCR circula desde su producción en los PC de los ventrículos cerebrales hasta el ESA y luego a los SVD a través de las VA (la denominada “tercera circulación”). Esta afirmación ha permanecido incuestionable por casi 100 años.¹⁻³

Los espacios de Virchow-Robin (EVR), son espacios que rodean las arteriolas y vénulas que penetran y salen del tejido cerebral respectivamente.^{4,20,21} A pesar de que se tenía conocimiento de estos espacios en el siglo XIX, no se conocía exactamente su función. Se pensaba inicialmente que estos espacios estaban en comunicación con el ESA.^{20,21} La microscopía electrónica muestra que estos espacios tienen fondo de saco.^{4,20,21} Los EVR acompañan a las arteriolas pero se pierden cuando se vuelven capilares, para aparecer nuevamente con las vénulas.^{4,20,21} Los bordes de estos espacios están formados por el endotelio, piamadre y glía limitans. A nivel de los capilares, la membrana basal del parénquima cerebral se une con la membrana vascular, obliterando el EVR. Otro dato anatómico a considerar es que la piamadre cubre los vasos sanguíneos que corren por el ESA cortical, formando el espacio perivascular (EPV).⁴ Al entrar las arteriolas al EVR, las capas de piamadre periarterial y del parénquima cerebral se fusionan y continúan en el EVR volviéndose fenestradas y desapareciendo al

llegar a los capilares (las vénulas no tienen capa de piamadre en el EVR).^{4,20,21} Se sabe por estudios en donde se ha inyectado peroxidasa de rábano en el ESA, que ésta se encuentra en los EVR y en el parénquima cerebral, lo que sugiere comunicación entre estos espacios. Sin embargo, estudios utilizando marcadores (tinta china, albúmina, entre otros), se observó que se acumulaban en los EVR, sin encontrarse en el parénquima cerebral, lo que trajo la idea de la no comunicación entre estos dos espacios que posteriormente sería refutada.⁴

EL SISTEMA GLINFÁTICO

En 2012, Iliff y colaboradores inyectaron en ratas los marcadores A594 (peso molecular de 759 daltons), Tr-d3 (peso molecular 3 kilodaltons) y FITC-d2000 (peso molecular 2000 kilodaltons). Se realizaron cortes histológicos y se utilizó también la microscopía de excitación de dos fotones para observar el movimiento de estos marcadores in vivo. Primero los inyectaron en los ventrículos cerebrales encontrando al A594 y Tr-d3 en el área periventricular. Al inyectar estos tres marcadores en la cisterna magna, se encontró que el A594 y Tr-d3 en los EVR y el tejido cerebral, mientras que el FITC-d2000 se encontró solamente en los espacios paravasculares. Estudios previos utilizaron Inulina (5 kD), albumina (66 kD) y dextranos (3-2000 kD), lo que subestimó el flujo de sustancias más pequeñas hacia el parénquima cerebral.¹⁹

Se ha encontrado que la acuaporina 4 (ACP4) en los astrocitos, está polarizada hacia los extremos que están en contacto con el espacio paravascular lo que provee una vía de baja resistencia para el movimiento de fluido de los EVR hacia el intersticio, lo que lleva a la eliminación de solutos del intersticio del parénquima cerebral.^{19,21-23} Para probar esto, Iliff y colaboradores utilizaron ratones “knock out” para el gen de la ACP4, en donde se encontró disminución del movimiento del marcador Tr-d3 hacia el intersticio cerebral. También, al administrar manitol radiomarcado en estos ratones, se observó una disminución del 70% de la eliminación de esta

sustancia del intersticio cerebral, mientras que con el [³H]dextran-10 (con una masa molecular 55 veces mayor que la del manitol), sucedió exactamente lo mismo, siendo la tasa de eliminación igual para ambas sustancias.¹⁹ Debido a lo anterior, se concluye que el flujo masivo es el responsable de la eliminación de estos marcadores y no la difusión.¹⁹

Debido a la dependencia de la eliminación de solutos, en el flujo de agua a través de la glía y su función linfática, los investigadores decidieron denominar a esta vía como “sistema glinfático” (ver Figura 1).^{19,24,25}

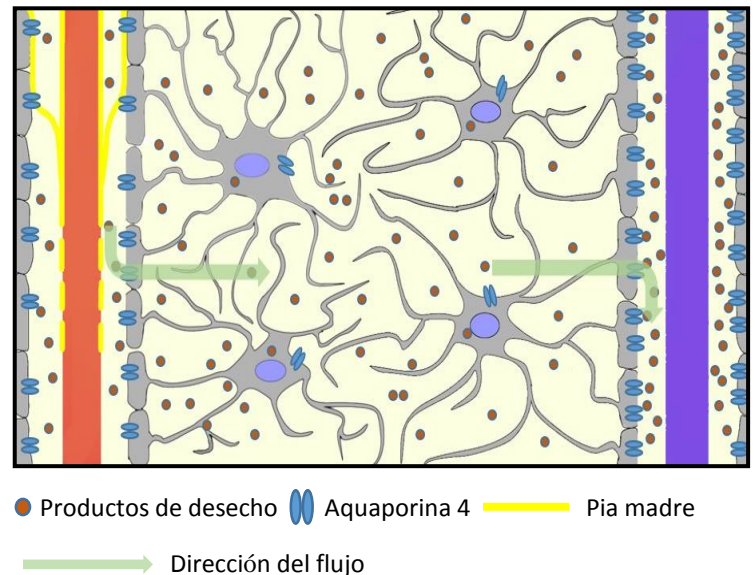


Figura 1. Representación esquemática del sistema glinfático. El LCR llega a los EVR, para luego pasar y mezclarse con el líquido intersticial cerebral (paso facilitado por la ACP4). Posteriormente, pasa hacia los EVR, que rodean las vénulas (facilitado también por la ACP4), para ir nuevamente hacia el LCR o hacia los linfáticos cervicales (vía lámina cribosa). La dirección del flujo es facilitada hacia los EVR de las vénulas ya que hay mayor cantidad de ACP4 en dichas áreas. Nótese que la piamadre que rodea la arteriola, se une con la piamadre cerebral, para continuar un tramo corto, y finalmente fenestrarse hasta desaparecer. Las vénulas en el EVR no cuentan con piamadre, hasta que llegan al ESA.

Yang y colaboradores en 2013, inyectaron marcadores (FITC-d40 y Tr-d3) en el espacio subaracnoideo lumbar de ratas. Se utilizaron cortes

histológicos e imágenes in vivo para observar la migración de dichos marcadores en los EVR y el intersticio cerebral. Se obtuvieron los mismos resultados que Iliff y colaboradores en 2012.²⁶

En el 2013 Iliff y colaboradores, llevaron a cabo un estudio en donde se planeaba demostrar que la vía glinfática se podría observar utilizando técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN). Para dicho estudio se utilizaron agentes de contrastes paramagnéticos (Gd-DTPA y GadoSpin), en donde ambos se pudieron observar en los EVR. Sin embargo, se pudo observar en menos tiempo el pase de contraste con el Gd-DTPA hacia el intersticio cerebral, lo que puede ser explicado por el alto peso molecular del GadoSpin o también deberse a propiedades intrínsecas en la molécula.²⁷ Actualmente se dispone de una técnica de RMN que no utiliza contraste, denominada impulso de inversión etiquetado en tiempo espacial (Time-SLIP por sus siglas en inglés), en donde se puede observar el movimiento del LCR.²⁸

También en el año 2013, Iliff y colaboradores probaron los efectos de la pulsación de las arterias cerebrales y el flujo de líquido de los EVR hacia el intersticio cerebral, en ratas. En este estudio, se ligó la arteria carótida interna de un lado, obteniéndose inicialmente disminución del flujo sanguíneo cerebral, que recuperó a los 5-10 minutos (dilatación de las arterias cerebrales). Se realizaron cortes histológicos del tejido cerebral y también se realizó craneotomía a las ratas para utilizar la microscopía de excitación de dos fotones y observar el movimiento del marcador (OA-647 de 45 kD) in vivo. Debido al riesgo de edema por la craneotomía se utilizó ketamina/xilacina lo que llevó a depresión cardiovascular. Entre los 10 y 30 minutos el diámetro de los vasos regresó a lo normal, mientras que la frecuencia cardíaca a los 30 minutos postligación se mantuvo igual. Luego se inyectó el marcador FITC-d40 y se encontró que en el grupo con ligación unilateral de la carótida interna, hubo disminución estadísticamente significativa del movimiento del

marcador hacia los EVR y el intersticio cerebral del hemisferio ipsilateral. Sin embargo, los autores decidieron realizar el experimento nuevamente, pero con ratas anestesiadas con isoflurano y con disminución quirúrgica del grosor del cráneo (sin llegar a perforar) para evitar los efectos de la craneotomía y la depresión cardíaca que se obtuvo con los anestésicos utilizados previamente; se encontraron los mismos resultados estadísticamente significativos. Como última parte de este experimento, se utilizó dobutamina (beta 1 agonista) para aumentar la pulsatilidad arterial, y se obtuvo aumento significativo en el movimiento del marcador hacia los EVR y el intersticio cerebral.²⁹

Yamada y colaboradores, en 2013, reportaron la relación que hay entre la respiración y el movimiento del LCR. Este estudio se realizó en 10 seres humanos sanos (8 hombres y 2 mujeres), entre 28 y 56 años de edad, utilizando una técnica de RMN sin contraste Time-SLIP, para observar el movimiento del LCR. Se pudo determinar que al inhalar profundamente, hay movimiento cefálico del LCR, mientras que con la exhalación profunda hay movimiento caudal.³⁰ Esto puede explicar además de la teoría de la pulsación arteriolar, como fluye el LCR hacia la vía glinfática.

EL SISTEMA GLINFÁTICO Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

En el estudio de Iliff y colaboradores de 2012, también se utilizó el péptido β amiloide (β A), que se encuentra en el intersticio de cerebros jóvenes y saludables, en ratones “knock out” para el gen de la ACP4 y se encontró reducción en un 55% del aclaramiento del β A, lo que podría explicar parte de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer (EA). Se conoce que en la EA hay una gliosis reactiva, en donde la alteración en la expresión y localización de ACP4 puede contribuir a la disminución del flujo en el “sistema glinfático”, lo que llevaría finalmente a un

enlentecimiento en el aclaramiento de solutos neurotóxicos como el β A.^{19,31}

En 2013 Xie y colaboradores, decidieron probar la relación entre el sueño y el aclaramiento de solutos a través de la vía glinfática. Se utilizaron grupos de ratas despiertas, anestesiadas y dormidas a las que se administraron marcadores radioactivos. Se observó disminución en el flujo paraarterial y parenquimatoso de los marcadores en el cerebro de las ratas despiertas en comparación con las ratas anestesiadas y dormidas. Luego se inyectó β A radiomarcado en el parénquima cerebral y se observó disminución de 2 veces el aclaramiento de esta sustancia en ratas despiertas en comparación con las anestesiadas o dormidas. Los autores descartaron que la diferencia entre las ratas despiertas y dormidas o anestesiadas fuera la pulsatilidad arterial, ya que ésta aumenta con el estado de vigilia. Por lo tanto, se planteó la hipótesis de la contracción del espacio intersticial. Para medir dicho espacio, se utilizó el método del tetrametilamonio iontoforético en tiempo real, encontrándose una fracción de volumen intersticial del 13 a 15% en las ratas despiertas mientras que en aquellas anestesiadas o dormidas fue de 22 a 24%. Se postuló también, que el despertar, está modulado por señales noradrenérgicas provenientes del locus ceruleus. Se sabe que la norepinefrina en tejidos periféricos regula la actividad de canales y transportadores celulares lo que cambia el tamaño de la célula. Debido a esto los autores, realizaron mediciones del espacio intersticial a ratas a las que se les administró un antagonista adrenérgico en ratas despiertas y se observó un aumento en el espacio intersticial de 14 a 23% (ver Figura 2).³²

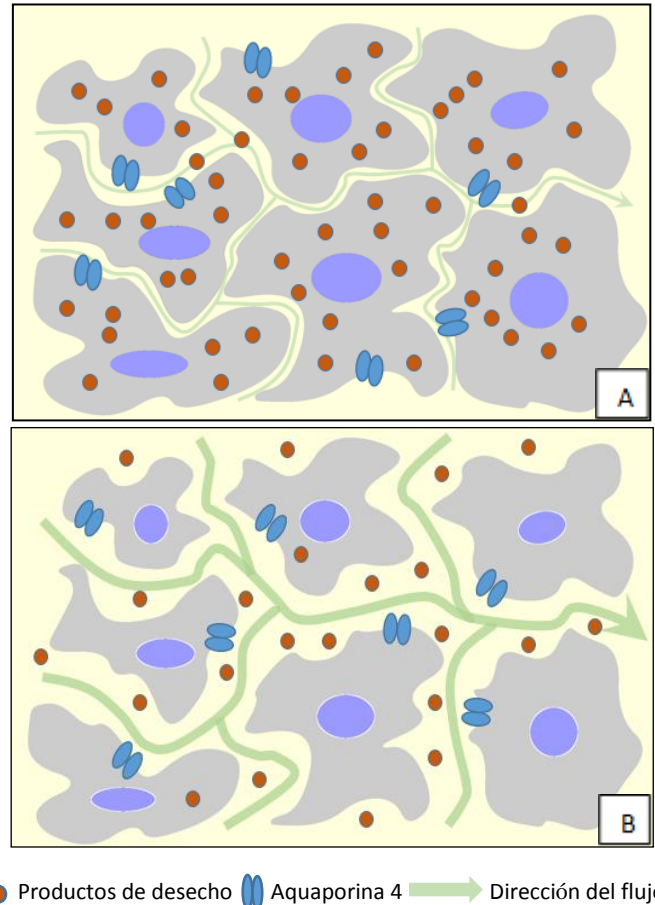


Figura 2. Representación esquemática del espacio intersticial cerebral. A) Intersticio cerebral en una rata despierta, en donde se observa disminuido, dificultando el aclaramiento de los productos de desecho. B) Intersticio cerebral en una rata dormida, anestesiada o con antagonistas de NE, en donde se puede ver aumento del espacio intersticial, lo que facilita el aclaramiento de los productos de desecho.

Ojo y colaboradores, publicaron en 2013, un artículo de investigación en donde se expone la asociación de trauma craneoencefálico (TCE) leve y la acumulación de proteína tau. Se encontró aumento de la proteína tau en la corteza e hipocampo de ratas sometidas a TCE leve en comparación con las ratas control. También se encontró en otras regiones como la sustancia nigra (pars reticular), cerebelo, amígdala basolateral, tallo encefálico, bulbo olfatorio y tálamo ventral.³³ Un año después, Iliff y colaboradores realizaron un estudio experimental sobre el papel del sistema glinfático

luego de TCE.³⁴ En dicho estudio demostraron el aclaramiento de la proteína tau por el sistema glinfático que luego de TCE se reduce en un 60%, persistiendo hasta 1 mes luego de la lesión inicial. Esto explicaría la asociación del TCE y las enfermedades neurodegenerativas.³⁴

Kress y colaboradores en 2014 publicaron un estudio sobre el envejecimiento y la función de la vía glinfática. En este estudio utilizaron ratas jóvenes (2-3 meses) y viejas (18-20 meses) a las que se administraron marcadores (FITC-d3, OA-647, DAPI) en la cisterna magna, encontrándose disminución del flujo paravascular en las ratas viejas en comparación con las jóvenes. En este estudio, también se administró β A marcado en el parénquima cerebral y se encontró disminución de hasta un 40 % en el aclaramiento del β A en las ratas viejas al compararse con las jóvenes. Los autores encontraron también pérdida de la polarización de la ACP4 en ratas viejas, lo que puede explicar la disminución de la tasa de eliminación de solutos en el intersticio cerebral.³¹ Otro mecanismo por el cual se puede explicar la disminución en la función del sistema glinfático es la pérdida de la pulsatilidad arterial en el cerebro envejecido.³¹

AQUAPORINA 4 Y EL EDEMA CEREBRAL

Se han identificado 6 tipos de acuaporinas en el cerebro, siendo las acuaporinas 1 y 4 las que más abundan en el cerebro. La acuaporina 1 (ACP1), se encuentra en las células epiteliales cuboideas de los PC, ayudando a la formación de LCR en dichas áreas, ya que en ratones “knock out” para la ACP1 se produce disminución de hasta un 20% del LCR.^{22,35,36}

Sin embargo de las dos principales acuaporinas cerebrales, la que más abunda y que tiene un papel

crucial en el sistema glinfático, es la ACP4.^{22,23,35,36} Se sabe que su supresión juega un papel importante en enfermedades neurodegenerativas, pero también se le ha vinculado su participación en el edema cerebral citotóxico y vasogénico que puede ocurrir en la enfermedad cerebrovascular y en el TCE.^{22,35,36}

En un estudio, en donde se utilizó RNA pequeño de interferencia para ACP4, en ratas a las que se les causó TCE, se encontró disminución de la formación de edema en un 22% entre el primer y tercer día post lesión. También, se encontró disminución de la permeabilidad tanto de la barrera hematoencefálica como de la gliosis reactiva.³⁷

En otro estudio, se produjo isquemia cerebral a ratas al ocluirseles la arteria cerebral media. A un grupo de ratas se les administró, 15 minutos antes, la sustancia denominada TGN-020 (inhibidor de ACQ4). En comparación con las ratas del grupo control, se encontró diferencia estadísticamente significativa en la disminución en la formación de edema cerebral post isquemia.³⁸ También se ha encontrado disminución del edema e infarto en ratones deficientes en ACP4, al inducirseles isquemia cerebral transitoria.³⁹

Se ha documentado un aumento del calcio intracelular en los astrocitos en el edema citotóxico, lo que lleva a efectos deletéreos. Por esta razón, un grupo de investigadores, decidieron medir la cantidad de calcio intracelular al inducir edema citotóxico en ratas “knock out” para ACP4, a las que se les sometió a estrés hipoosmolar. Se encontró disminución de los niveles de calcio estadísticamente significativos en ratas con delección del gen de la ACP4 en comparación con el grupo control.⁴⁰

Es conocido, que la hipoxia cerebral provoca aumento de la secreción del factor liberador de

corticotropina (FLC) en ratas y su asociación con el edema cerebral. En un estudio experimental realizado en ratas, sometidas a hipoxia, se encontró que el FLC aumenta la expresión de ACP4. Se utilizó el inhibidor del receptor 1 del FLC, encontrándose disminución estadísticamente significativa en la formación de edema cerebral en comparación con el grupo control.⁴¹

Un estudio en 2014, se demostró que al inyectar sangre autóloga en el cerebro de ratas, provocaba edema cerebral y liberación de citoquinas (como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 1 beta), así como aumento en sus receptores, que subsecuentemente iniciaba la cascada de apoptosis. Esto ocurrió en mayor medida en ratas “knock out” para el gen de la ACP4, en comparación con el grupo control. Además, al administrar inhibidores de las citoquinas anteriormente mencionadas, se redujo el edema cerebral y la apoptosis.⁴²

Un grupo de investigadores llevaron a cabo un experimento en ratas para observar el efecto de la delección de la ACP4 en el edema vasogénico. A un primer grupo se le administró fluido isotónico intraparenquimatoso a través de una craneotomía, y se encontró mayor aumento de la presión intracraneal (PIC) en el grupo de ratas con delección de ACP4. A otro grupo se les implantó células tumorales de melanoma; a los 7 días se midió la PIC y la discapacidad neurológica, la cual fue mayor en las ratas “knock out” para la ACP4. Por último se utilizó el modelo de lesión cortical por enfriamiento (modelo establecido para reproducir el edema vasogénico), encontrándose mayor discapacidad y aumento de PIC en las ratas con delección de la ACP4.⁴³

CONCLUSIÓN

Las nuevas evidencias encontradas acerca de la hidrodinámica del LCR, no invalidan totalmente los datos aportados por trabajos históricos como el de Cushing y Weed. Sin embargo, estos datos deben ser reinterpretados para un mejor entendimiento de dicha hidrodinámica.

El descubrimiento del flujo del LCR del espacio paravascular hacia el intersticio cerebral, mediado principalmente por las ACP 4 de los astrocitos pericapilares, ha traído consigo una nueva manera de entender el flujo del LCR y la manera como el cerebro se deshace de sustancias tóxicas.^{19,31,32} Se ha demostrado que este sistema es importante en la fisiopatología de ciertas enfermedades neurodegenerativas con la EA y en la producción de edema cerebral.^{19,31,32,34,37-43}

En un futuro, el aumento de la función de la acuaporina 4 podría significar mejoría en la EA, mientras que la inhibición y activación de dichas proteínas pueden jugar un papel importante en la disminución del edema citotóxico y vasogénico, respectivamente.³⁷⁻⁴³

Sería importante en un futuro, determinar la relación entre la hidrocefalia y el sistema glinfático, ya que los estudios que existen al respecto, son pocos.^{44,45}

Las consecuencias de la reformulación de la hidrodinámica del LCR afectarán las investigaciones y publicaciones en fisiología, medicina y cirugía, especialmente relacionadas con las enfermedades expuestas en el texto.

REFERENCIAS

1. Herbowski L. The maze of cerebrospinal fluid discovery. *Anat Res Int* 2013;1-8
2. Hajdu SI. A note from history: discovery of the cerebrospinal fluid. *Ann Clin Lab Sci.* 2003 Summer;33(3):334-6.
3. Chikly B, Quaghebeur J. Reassessing cerebrospinal fluid (CSF) hydrodynamics: a literature review presenting a novel hypothesis for CSF physiology. *J Bodyw Mov Ther.* 2013 Jul;17(3):344-54.
4. Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS.* 2014 May 1;11:10.
5. Hladky SB, Barrand MA. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence. *Fluids Barriers CNS.* 2014 Dec 2;11(1):26.
6. Sakka L1, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2011 Dec;128(6):309-16.
7. Oresković D, Klarica M. The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. *Brain Res Rev.* 2010 Sep 24;64(2):241-62.
8. Johanson CE, Duncan JA 3rd, Klinge PM, Brinker T, Stopa EG, Silverberg GD. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2008 May 14;5:10.
9. Trevisi G, Frasanito P, Di Rocco C. Idiopathic cerebrospinal fluid overproduction: case-based review of the pathophysiological mechanism implied in the cerebrospinal fluid production. *Croat Med J.* 2014 Aug; 55(4): 377–387.
10. Krishnamurthy S, Li J, Schultz L, Jenrow KA. Increased CSF osmolarity reversibly induces hydrocephalus in the normal rat brain. *Fluids Barriers CNS.* 2012 Jul 11;9(1):13.
11. Klarica M, Oresković D, Božić B, Vukić M, Butković V, Bulat M. New experimental model of acute aqueductal blockage in cats: effects on cerebrospinal fluid pressure and the size of brain ventricles. *Neuroscience.* 2009 Feb 18;158(4):1397-405.
12. Orešković D, Klarica M. Measurement of cerebrospinal fluid formation and absorption by ventriculo-cisternal perfusion: what is really measured?. *Croat Med J.* 2014 Aug; 55(4): 317–327.
13. Kapoor KG, Katz SE, Grzybowski DM, Lubow M. Cerebrospinal fluid outflow: an evolving perspective. *Brain Res Bull.* 2008 Dec 16;77(6):327-34.
14. Pollay M. The function and structure of the cerebrospinal fluid outflow system. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2010; 7: 9.
15. Koh L, Zakharov A, Johnston M. Integration of the subarachnoid space and lymphatics: is it time to embrace a new concept of cerebrospinal fluid absorption?. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2005 Sep 20;2:6.
16. Mathieu E, Gupta N, Macdonald RL, Ai J, Yücel YH. In Vivo Imaging of Lymphatic Drainage of Cerebrospinal Fluid in Mouse. *Fluids Barriers CNS.* 2013; 10: 35.
17. Rammling M, Madan M, Paul L, Behnam B, Pattisapu JV. Evidence for reduced lymphatic CSF absorption in the H-Tx rat hydrocephalus model. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2008; 5: 15.
18. Murtha LA, Yang Q, Parsons MW, Levi CR, Beard DJ, Spratt NJ, McLeod DD. Cerebrospinal fluid is drained primarily via the spinal canal and olfactory route in young and aged spontaneously hypertensive rats. *Fluids Barriers CNS.* 2014 Jun 6;11:12.
19. Iloff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus

- EA, Nedergaard M. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012 Aug 15;4(147):147ra111.
20. Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat*. 1990 Jun;170:111-23.
21. Nakada T. Virchow-Robin space and aquaporin-4: new insights on an old friend. *Croat Med J*. 2014 Aug 28;55(4):328-36.
22. Badaut J, Lasbennes F, Magistretti PJ, Regli L. Aquaporins in brain: distribution, physiology, and pathophysiology. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002 Apr;22(4):367-78.
23. Fukuda A, Badaut J. Aquaporin 4: A Player in Cerebral Edema and Neuroinflammation. *J Neuroinflammation*. 2012;9(279)
24. Iliff JJ, Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system?. *Stroke*. 2013 Jun;44(6 Suppl 1):S93-5.
25. Strittmatter WJ. Bathing the brain. *J Clin Invest*. 2013 Mar;123(3):1013-5.
26. Yang L, Kress BT, Weber HJ, Thiyagarajan M, Wang B, Deane R, Benveniste H, Iliff JJ, Nedergaard M. Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer. *J Transl Med*. 2013 May 1;11:107.
27. Iliff JJ, Lee H, Yu M, Feng T, Logan J, Nedergaard M, Benveniste H. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Invest*. 2013 Mar 1; 123(3): 1299–1309.
28. Yamada S. Cerebrospinal fluid physiology: visualization of cerebrospinal fluid dynamics using the magnetic resonance imaging Time-Spatial Inversion Pulse method. *Croat Med J*. 2014 Aug; 55(4): 337–346.
29. Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, Venkataraman A, Plog BA, Liao Y, Deane R, Nedergaard M. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci*. 2013 Nov 13;33(46):18190-9.
30. Yamada S, Miyazaki M, Yamashita Y, Ouyang C, Yui M, Nakahashi M, Shimizu S, Aoki I, Morohoshi Y, McComb JG. Influence of respiration on cerebrospinal fluid movement using magnetic resonance spin labeling. *Fluids Barriers CNS*. 2013 Dec 27;10(1):36.
31. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, Wang M, Wei HS, Zeppenfeld D, Xie L, Kang H, Xu Q, Liew JA, Plog BA, Ding F, Deane R, Nedergaard M. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol*. 2014 Dec;76(6):845-61.
32. Xie L1, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013 Oct 18;342(6156):373-7.
33. Ojo JO, Mouzon B, Greenberg MB, Bachmeier C, Mullan M, Crawford F. Repetitive mild traumatic brain injury augments tau pathology and glial activation in aged hTau mice. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013 Feb;72(2):137-51.
34. Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, Zeppenfeld DM, Soltero M, Yang L, Singh I, Deane R, Nedergaard M. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci*. 2014 Dec 3;34(49):16180-93.
35. Oshio K, Watanabe H, Song Y, Verkman AS, Manley GT. Reduced cerebrospinal fluid production and intracranial pressure in mice lacking choroid plexus water channel Aquaporin-1. *FASEB J*. 2005 Jan;19(1):76-8.
36. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin-4 and brain edema. *Pediatr Nephrol*. 2007 Jun;22(6):778-84.

37. Fukuda AM, Adami A, Pop V, Bellone JA, Coats JS, Hartman RE, Ashwal S, Obenaus A, Badaut J. Posttraumatic reduction of edema with aquaporin-4 RNA interference improves acute and chronic functional recovery. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013 Oct;33(10):1621-32.
38. Igarashi H, Huber VJ, Tsujita M, Nakada T. Pretreatment with a novel aquaporin 4 inhibitor, TGN-020, significantly reduces ischemic cerebral edema. *Neurol Sci.* 2011 Feb;32(1):113-6.
39. Yao X, Derugin N, Manley GT, Verkman AS. Reduced brain edema and infarct volume in aquaporin-4 deficient mice after transient focal cerebral ischemia. *Neurosci Lett.* 2015 Jan 1;584:368-72.
40. Thrane AS, Rappold PM, Fujita T, Torres A, Bekar LK, Takano T, Peng W, Wang F, Rangroo Thrane V, Enger R, Haj-Yasein NN, Skare Ø, Holen T, Klungland A, Ottersen OP, Nedergaard M, Nagelhus EA. Critical role of aquaporin-4 (AQP4) in astrocytic Ca²⁺ signaling events elicited by cerebral edema. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Jan 11;108(2):846-51.
41. Chen SJ, Yang JF, Kong FP, Ren JL, Hao K, Li M, Yuan Y, Chen XC, Yu RS, Li JF, Leng G, Chen XQ, Du JZ. Overactivation of corticotropin-releasing factor receptor type 1 and aquaporin-4 by hypoxia induces cerebral edema. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Sep 9;111(36):13199-204.
42. Chu H, Xiang J, Wu P, Su J, Ding H, Tang Y, Dong Q. The role of aquaporin 4 in apoptosis after intracerebral hemorrhage. *J Neuroinflammation.* 2014 Oct 31;11:184.
43. Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S, Verkman AS. Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *FASEB J.* 2004 Aug;18(11):1291-3.
44. Bradley WG Jr. CSF Flow in the Brain in the Context of Normal Pressure Hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 May;36(5):831-838
45. Castañeyra-Ruiz L, González-Marrero I, González-Toledo JM, Castañeyra-Ruiz A, de Paz-Carmona H, Castañeyra-Perdomo A, Carmona-Calero EM. Aquaporin-4 expression in the cerebrospinal fluid in congenital human hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS.* 2013 May 9;10(1):18.