



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL SISTEMA GLINFÁTICO: AVANCES
RECIENTES**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTOR: LUIS MUÑOZ CISTERNA
PROFESOR GUÍA: PhD. BQ. DANIEL GONZALEZ REINOSO**

**TALCA-CHILE
2021**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2022

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
TABLA DE CONTENIDOS	2
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	4
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS	9
1. OBJETIVO GENERAL	9
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
METODOLOGÍA DE BUSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN	10
MARCO TEÓRICO	11
1. GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO	11
1.1. Introducción.	11
1.1.2. Tejido nervioso.	12
1.2. Sistema nervioso.	14
1.3. Barrera hematoencefálica.	14
1.4. Líquido cefalorraquídeo.	18
1.4.1. Vías de circulación de LCR	19
1.5. Sistema linfático.	22
1.5.1. El sistema linfático y su rol con el sistema inmune.	23
2. SISTEMA GLINFÁTICO	26
2.1. Generalidades del sistema glinfático.	26
2.2. Transporte de sustancias del sistema glinfático.	27
2.3. Estructura y funcionamiento del sistema glinfático.	28
2.3.1. Canales de agua AQP4 perivasculares.	30

2.3.2. Vías perivasculares.	33
2.3.3. Flujo e intercambio de LCR/LI.	34
2.4. El rol del ciclo circadiano en el sistema glinfático.	37
3. EL ROL DEL SISTEMA GLINFÁTICO EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS	41
3.1. El cerebro al transcurso de los años.	41
3.2. Principales enfermedades neurodegenerativas asociadas al sistema glinfático.	43
3.2.1. Alzheimer y otras demencias.	43
3.3. Otro tipo de enfermedades que alteran al ambiente neuronal.	55
3.3.1. Hemorragia cerebrovascular.	55
3.3.2. Lesión cerebral traumática.	55
CONCLUSIÓN	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	Pág.
1. GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO	11
1.1.Introducción	11
1.1.2. Tejido nervioso.	12
Tabla 1: Principales elementos del tejido nervioso con sus funciones.	13
1.3. Barrera hematoencefálica	14
Figura 1: Estructura de la barrera hematoencefálica	17
1.4. Líquido cefalorraquídeo.	18
1.4.1. Vías de circulación de LCR.	19
Figura 2: Vasos linfáticos meníngeos duros del cráneo en humanos.	21
1.5. Sistema linfático	22
Figura 3: Anatomía del sistema linfático	25
2. SISTEMA GLINFÁTICO	26
2.3. Estructura y funcionamiento del sistema glinfático.	28
Figura 4: Esquematación sobre el funcionamiento del sistema glinfático y sus estructuras.	29
2.3.1. Canales de agua AQP4 perivasculares.	30
Figura 5: Funcionamiento fisiológico de la acuapocina 4 y su relación con los astrocitos.	32
2.3.3. Flujo e intercambio de LCR/LI	33

Figura 6: Flujo del LCR a través del cráneo.	36
2.4. El rol del ciclo circadiano en el sistema glinfático.	37
Figura 7: Esquemmatización de la función glinfática en una persona dormida (A) y en una persona despierta (B).	40
3. EL ROL DEL SISTEMA GLINFÁTICO EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS	41
3.1. El cerebro al transcurso de los años.	41
Tabla 2: Mecanismos de plasticidad cerebral.	43
3.2. Principales enfermedades neurodegenerativas asociadas al sistema glinfático	43
3.2.1. Alzheimer y otras demencias.	43
Figura 8: Incidencia de las demencias más comunes.	47
Figura 9: Esquemmatización de la función glinfática en un cerebro joven (A), un anciano sano (B) y en un individuo con Alzheimer (C).	49
Tabla 3: Comparativa de la demencia vascular y la enfermedad de Alzheimer.	51
3.3. Otro tipo de enfermedades que alteran al ambiente neuronal	55
3.3.2. Lesión cerebral traumática	55
Figura 10: Fisiopatología de la lesión cerebral traumática	57
Figura 11: Principales patologías y su relación con el sistema glinfático	59

RESUMEN

El sistema glinfático es una vía de eliminación de desechos, compuesta por una serie de canales perivasculares formados por los astrocitos, que en sus pies terminales expresan proteínas de membrana esenciales para el paso de agua y fluidos, las acuaporinas 4 (AQP4), que en conjunto con la pulsatilidad de las arterias facilitan el flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR) a través del parénquima cerebral. Junto con ello se ve promocionado el intercambio con el líquido intersticial (LI) para finalmente drenar en los vasos linfáticos meníngeos o por la vía de la placa cribosa y los ganglios de la submucosa olfativa. Este mecanismo contribuye a la eliminación de proteínas solubles, metabolitos de desecho como el β -amiloide y la proteína tau hiperfosforilada del sistema nervioso central. Además, permite la movilización de elementos que no son de desecho, tal como la glucosa, lípidos, aminoácidos y neurotransmisores esenciales. Es importante recalcar que la actividad glinfática se ve afectada por estados de vigilia y el sueño, puesto que en el sueño la actividad glinfática se ve aumentada casi en un doble, mientras que en la vigilia disminuye casi en su totalidad. Además otros metabolitos como la noradrenalina disminuyen drásticamente su función. Dado que este sistema fue descubierto recientemente aún no se dilucida el rol que pueda tener en ciertas enfermedades neurodegenerativas, pero se conocen a grandes rasgos el rol del sistema con la enfermedad de Alzheimer, demencias y en la lesión cerebral traumática.

Palabras claves: sistema glinfático, flujo de LCR/LI, vías perivasculares, AQP4, enfermedades neurodegenerativas.

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso central se caracteriza por ser el único que no posee vasos linfáticos tradicionales que participen en la excreción de desechos metabólicos intersticiales, es por esto que ha sido blanco de diversos estudios, con el reciente descubrimiento de un sistema que se encarga de esta labor en el cerebro. El sistema glinfático es un mecanismo relativamente nuevo, el cual fue descubierto y descrito por primera vez por el grupo liderado por Maiken Nedergaard de la Universidad de Rochester en el año 2013. Este sistema es una red de canales cerebrales que tiene por función desechar elementos tóxicos vía el LCR. Posee este nombre debido a la dependencia que posee en las células gliales cerebrales.

Este sistema utiliza una red de canales perivasculares que están formados por las células gliales que promueven la eliminación de proteínas solubles y metabolitos producidos en el sistema nervioso central. Dado que la eliminación de estas sustancias o metabolitos es de vital importancia para la mantención de la presión coloidosmótica del cerebro.

Asimismo, el sistema glinfático no solo sirve para eliminar desechos, sino que también ayuda en la distribución de elementos tales como los aminoácidos, glucosa, lípidos y neurotransmisores relacionados con la transmisión del volumen en el cerebro.

Se describe esta ruta del sistema glinfático para la eliminación de sustancias en 3 partes esenciales:

- a) una vía de influjo para-arterial de LCR.
- b) una vía de eliminación para-venosa de LI.

c) una vía trans-parenquimatosa dependiente del canal de AQP4. El cual depende de los gradientes de presión existentes para su adecuado funcionamiento.

Una de las características más relevantes del sistema glinfático es que tiene mayor actividad durante las horas de sueño, mientras que cuando se está despierto este sistema se ve suprimido. Esto se observa con el aumento del volumen del espacio intersticial, el que es mayor durante el periodo de sueño, evidenciando que es en este lapso donde ocurre la eliminación de metabolitos del cerebro. Esto sugiere que una función principal del sueño sería incrementar la actividad del sistema glinfático, promoviendo que el cerebro deseche productos neurotóxicos generados durante el estado de vigilia, como lo es por ejemplo, el péptido β -amiloide.

Se estima que la función del sistema glinfático se ve alterado con la edad, haciendo susceptible al cerebro de la acumulación de sustancias neurotóxicas, que pueden dar paso a enfermedades asociadas al sistema nervioso central, incluso a patologías neurodegenerativas.

OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

1.1 Describir la estructura y función sistema glinfático a través de una revisión de la literatura reciente.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.1 Comprender el funcionamiento del sistema glinfático, estudiando sus componentes estructurales y su importancia en la homeostasis a través de una búsqueda bibliográfica de la literatura reciente.

2.2 Investigar sobre los mecanismos de regulación del sistema glinfático.

2.3 Cotejar la información existente del sistema glinfático en modelos animales de experimentación con lo que se observa en humanos.

2.4 Determinar el rol del sistema glinfático en algunas enfermedades neurodegenerativas.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

De acuerdo con la metodología de búsqueda, se utilizará como herramienta principal la página web Pubmed, en dónde se utilizarán revistas científicas relacionadas con el tema a trabajar de años recientes desde el 2010 en adelante, con la finalidad de rescatar la información más reciente sobre el sistema glinfático, abarcando con esto los estudios con tecnología de punta para lograr un mejor entendimiento del tema. Como terminología de búsqueda para este proyecto, se utilizarán frases en inglés, puesto que hay escasa información en español sobre este tema. Palabras claves tales como: “Glymphatic system”, “function of the glymphatic system”, “Pathways of the glymphatic system”, “Maiken Nedergaard studies of the glymphatic system”, “Anatomy of the glymphatic system”, entre otras. Además de esto se realizará un enfoque principal en los grupos de estudio líderes sobre el tema, el cual son los grupos de Jeffrey Iliff y Maiken Nedergaard, con el fin de permanecer al tanto de los estudios más recientes sobre las personas que manejan mejor la información sobre el sistema glinfático.

En relación con la organización de la información, se procederá desde los elementos más generales, empezando por los sistemas que están relacionados con el correcto funcionamiento del ambiente en donde actúa el sistema glinfático, para luego ir abarcando información con un grado de alta especificidad y finalmente concluir con los efectos en distintas enfermedades asociadas con el funcionamiento del sistema glinfático.

MARCO TEÓRICO

1. GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO.

1.1. Introducción

Con la evolución de la vida unicelular hacia la pluricelularidad y la transformación en organismos más complejos, aparecen sistemas que vinieron a integrar las respuestas a los estímulos externos, beneficiosos o nocivos. Toda la información debe ser procesada y todo esto gracias al sistema nervioso endocrino. La acción de estos sistemas es distinta, la respuesta del sistema nervioso es rápida e inmediata y es proporcional al estímulo en cambio en el endocrino, el estímulo es largo en el tiempo y su acción también es larga. La respuesta perdura en el tiempo.

El sistema nervioso es una red compleja de elementos con la función de gestionar la función de todos los elementos y órganos del cuerpo. Asimismo, es capaz de coordinar la relación de los órganos con los estímulos internos y externos. A grandes rasgos este sistema está compuesto por dos estructuras, el encéfalo y la médula espinal.

1.1.2. Tejido nervioso.

El tejido nervioso constituye la base estructural del sistema nervioso. Está compuesto por neuronas y células gliales en una proporción 1:10, respectivamente. Estas células son unidades morfológicas yuxtapuestas, sin existir una cantidad apreciable de matriz extracelular entre ellas. Por esta razón, el tejido nervioso puede definirse como un epitelio altamente especializado y vascularizado (1).

La función principal del tejido nervioso es la comunicación, determinada por la irritabilidad, que es la capacidad de las neuronas de modificarse frente a cambios ambientales y transmitir dicha modificación. Este fenómeno implica que las neuronas sean capaces de reaccionar ante estímulos físicos o químicos y generar un potencial de acción o impulso nervioso para transmitir dicho potencial de acción resultante.

Los impulsos nerviosos son transmitidos desde las diferentes partes del cuerpo hacia el sistema nervioso central, mediante largas prolongaciones neuronales. De este modo, las neuronas cumplen funciones sensoriales, integradoras y motoras. Asimismo, estas se relacionan también unas con otras formando complejas redes neuronales a través de uniones específicas llamadas sinapsis. Este tipo de conexión se establece además, con células epiteliales, musculares y glandulares (2).

Las células que están componiendo este tejido primordialmente son las neuronas, las que aproximadamente hacen 10.000 sinapsis con otras neuronas vecinas, estimadamente en el cerebro humano existen 1×10^{15} sinapsis. Las neuronas no solo interactúan entre ellas, también tienen una estrecha relación con las células gliales, microglia, astrocitos y oligodendrocitos (3). En la tabla 1 se evidencian las principales células del tejido nervioso en conjunto con las funciones primordiales.

Tabla 1: Principales elementos del tejido nervioso con sus funciones. Tomado y adaptado de (Miller 2016).

Estructura	Función
Neurona	Transmisión de impulsos eléctricos. Regulación estimulante de impulsos. Regulación inhibitoria de impulsos.
Astrocito	Compone la barrera hematoencefálica. Soporte de axones que atraviesan el SNC. Regulación de concentraciones de fluidos.
Oligodendrocito	Mielinización de axones dentro del SNC. Homeostasis del cuerpo neuronal en el SNC.
Células endoteliales	Movimiento de LCR a través del sistema ventricular.
Microglia	Inmunovigilancia del SNC. Inmunorregulación del SNC. Sistema de monocitos/macrófagos del SNC.
Células endoteliales	Compone la barrera hematoencefálica. Sistema de transporte activo de moléculas.
Meninges	Barrera entre la aracnoides y el LCR. Amortiguación de traumatismos craneales.
Células epiteliales del plexo coroideo	Secreción de LCR. Función de barrera.

1.2. Sistema nervioso.

El sistema nervioso del ser humano se divide en dos partes primordiales: el sistema nervioso central (SNC) el cual está formado el encéfalo, la médula espinal y por las neuronas, las que están sobre un tejido especializado llamado neuroglia. El interior del SNC está compactado en sustancia gris y sustancia blanca. La sustancia gris consiste en los somas de las células nerviosas incluidas las neuroglías; es de color gris. La sustancia blanca consiste en los axones incluidos en la neuroglia; es de color blanco debido a la presencia de material lipídico en las vainas de mielina de muchas de las fibras nerviosas. Por otro lado, el sistema nervioso periférico (SNP) está conformado por los nervios craneanos y espinales y sus ganglios. En el SNP, los nervios craneanos y espinales, que su estructura son haces de fibras nerviosas o axones, conducen información hacia el SNC, por lo que existe una profunda intercomunicación entre estos dos sistemas nerviosos (4).

1.3. Barrera hematoencefálica.

La barrera hematoencefálica (BHE), corresponde a una estructura bien definida que participa tanto en la homeostasis normal como patológica del sistema nervioso central (5). Esta barrera aísla al sistema nervioso central del resto de la circulación sanguínea, contribuyendo así, al mantenimiento del equilibrio iónico, moléculas y otros. Este control homeostático es fundamental para una función adecuada del sistema nervioso central y protege además al tejido neuronal de la invasión por toxinas y patógenos que puedan producir alteración y pérdida de la función de este sistema (6). Recientemente se ha definido como una barrera fisiológica, que está compuesta por células endoteliales microvasculares del cerebro las que están conectadas por uniones estrechas, pericitos, astrocitos y la membrana basal (7). En la figura 1 se evidencia la estructura de la barrera.

Estas células endoteliales poseen dos membranas una que se encuentra al lado de la sangre, la membrana luminal, mientras que la otra membrana abluminal se encuentra al lado del parénquima (9). Por el lado abluminal de la BHE las células endoteliales se encuentran sostenidas por los astrocitos y los pericitos. Las que en su conjunto expresan enzimas que tienen propiedades de inactivar o repeler sustancias extrañas que logran traspasar esta barrera, como también posee proteínas transportadoras específicas de ciertas moléculas que se encuentran en las células endoteliales y de esa forma proteger al SNC de forma eficaz. Dentro de los pocos elementos que pueden pasar la BHE se encuentran pequeñas moléculas lipofílicas (10).

Por otro lado, la BHE regula el transporte iónico manteniendo así el líquido intersticial en óptimos términos para el funcionamiento neuronal. En otras palabras, la BHE protege al cerebro de cambios iónicos que ocurren en el torrente sanguíneo después de consumir alimentos, bebestibles o un ejercicio extenso, que de otro modo afectarían a la señalización neuronal y sináptica (11).

Los astrocitos juegan un papel relevante en el mantenimiento de la homeostasis a nivel del SNC. En un ambiente cerebral sano las neuronas generan agua, dado por la obtención de energía mediante la glicólisis y esta acumulación de agua puede producir una hinchazón del tejido neuronal, por lo que las cantidades de agua deben redistribuirse. Frente a esta problemática se tienen a dos estructuras que facilitan este movimiento de agua, primero las uniones estrechas evitan el paso de agua entre las células endoteliales, llegando a los pies terminales de los astrocitos, en dónde existe una alta expresión de canales de agua AQP4, facilitando el flujo del exceso de agua a través del espacio perivascular (12).

Los pericitos son considerados como un apoyo estructural, ya que le otorga estabilidad a la pared vascular, además tienen capacidad vasodinámica para la red de

capilares (13). Por otro lado la microglia posee un rol importante en la función protectora de la BHE, puesto a que es un macrófago. Pese a que la BHE suene como una barrera impermeable por sus elementos característicos es más bien una barrera con una permeabilidad selectiva, es decir, un filtro que va regulando el flujo de elementos desde la circulación hacia el SNC. En la figura 1 se representa la estructura y conformación de la BHE.

En pocas palabras, las funciones más importantes de la BHE son:

-Proteger al cerebro de las sustancias o moléculas tóxicas que circulan en los vasos sanguíneos, permitiendo el paso de oxígeno, glucosa, aminoácidos y otros nutrientes esenciales para la homeostasis cerebral.

-Permite un transporte selectivo desde la red de capilares al parénquima cerebral. Mediante transporte facilitado o por transporte activo.

-Metaboliza elementos que vienen de la sangre hacia el tejido nervioso para facilitar la entrada de ciertas sustancias esenciales (14).

1.4. Líquido cefalorraquídeo.

Este líquido se encuentra en los ventrículos del cerebro y los espacios subaracnoideos craneal y espinal. Es secretado mayormente en los plexos coroideos dentro de los ventrículos del cerebro, circulando en el espacio subaracnoideo y la columna vertebral. En dónde hay un total aproximado de 150 ml, los que se distribuyen de tal forma que 25 ml se encuentran contenidos en los ventrículos y 125 ml en espacios subaracnoideos. Este fluido proporciona flotabilidad y mantiene la homeostasis de líquidos en el cerebro y la médula espinal.

En cuanto a los factores que contribuyen a la circulación del líquido cefalorraquídeo, el que aporta principalmente en esta acción es la onda de pulso arterial, otros factores como la posición de la persona, las ondas respiratorias, la presión venosa y fuerza física también influyen en el flujo de LCR.

El líquido cefalorraquídeo se renueva cada seis horas; este va disminuyendo a medida que aumenta la edad de la persona, provocando la acumulación de metabolitos de desechos en el cerebro, situación que también se puede observar en personas con enfermedades neurodegenerativas. Este líquido tiene como función la protección del sistema nervioso central, teniendo también participación en la formación del cerebro (15).

1.4.1. Vías de circulación de LCR.

Se describen tres vías anatómicas principales de circulación/eliminación de LCR: las proyecciones aracnoideas o vellosidades, una ruta mediante los agujeros de los nervios craneales y los vasos linfáticos de la duramadre (16).

La vía de las vellosidades aracnoideas es la ruta principal de la excreción de LCR. Estas proyecciones del tejido aracnoideo se extienden por toda la duramadre hacia los senos venosos principales y las lagunas laterales (17). Asimismo, se considera la existencia de dos tipos de proyecciones aracnoideas, vellosidades aracnoideas y granulaciones aracnoideas. La diferencia de estas radica en el tamaño, puesto que las vellosidades son microscópicas y las granulaciones son visibles a simple vista (18). En estas proyecciones existe una capa de células epiteliales que comparten con los senos venosos de la duramadre, por lo que tendrían relación con el drenaje de LCR, gracias a las presiones coloidales e hidrostáticas generadas.

La vía de salida mediante los nervios craneales, se basa principalmente en la ruta olfativa o la ruta óptica. La vía olfativa por la placa cribiforme es la más antigua que se conoce, consta en la salida de LCR hacia la cavidad nasal y con ella se describen al menos tres vías anatómicas para el drenaje de LCR: mediante las vías perineurales a través de las vainas del nervio olfatorio con desemboque en los vasos linfáticos de la submucosa nasal a través del tejido intersticial intermedio. Vías perineurales del nervio olfatorio, pero con directo contacto en los vasos linfáticos de la submucosa nasal. Y finalmente a través de los vasos linfáticos que cruzan la duramadre con acceso directo al espacio subaracnoideo (16).

La cercanía de las estructuras, las capas meníngeas con el espacio subaracnoideo, es continuo, por lo que en los agujeros del nervio olfativo tendrán un acceso directo con las capas superiores y por ende el flujo de LCR es directo (19). En otras palabras la capa de duramadre se une por la cercanía al periostio de la lámina cribosa y con ello existe un espacio para el drenaje del LCR.

La otra ruta de esta vía es la óptica, aunque se cree que sirven como ruta todos los nervios craneales, estos carecen de estudios esclarecedores del flujo del LCR mediante los demás nervios, los más descritos y conocidos son la ruta olfatoria y la óptica. Esta ruta no es tan funcional como la olfativa, sin embargo el flujo de esta radica en la ruta linfática superficial. Desde el tejido conjuntivo de la órbita ocular, hacia las venas faciales desembocando en los ganglios linfáticos cervicales submandibulares (20).

Finalmente, la vía de los vasos linfáticos meníngeos, esta es la más nueva, ya que se redescubrió en el 2015 estos vasos linfáticos en las meninges (21). La ubicación de estos vasos se encuentra en cercanía del seno sagital superior y transversal de la duramadre y a lo largo de la red de capilares en la base del cráneo (22). Incluso se han identificado vasos linfáticos en el agujero yugular del cráneo (16). La forma de flujo del drenaje del LCR en esta vía es similar a las descritas previamente, puesto que los vasos linfáticos salen a la placa cribosa desembocando en los ganglios de la submucosa nasal (22). En la Figura 2 se evidencia las localizaciones de los vasos linfáticos meníngeos en la base del cráneo.

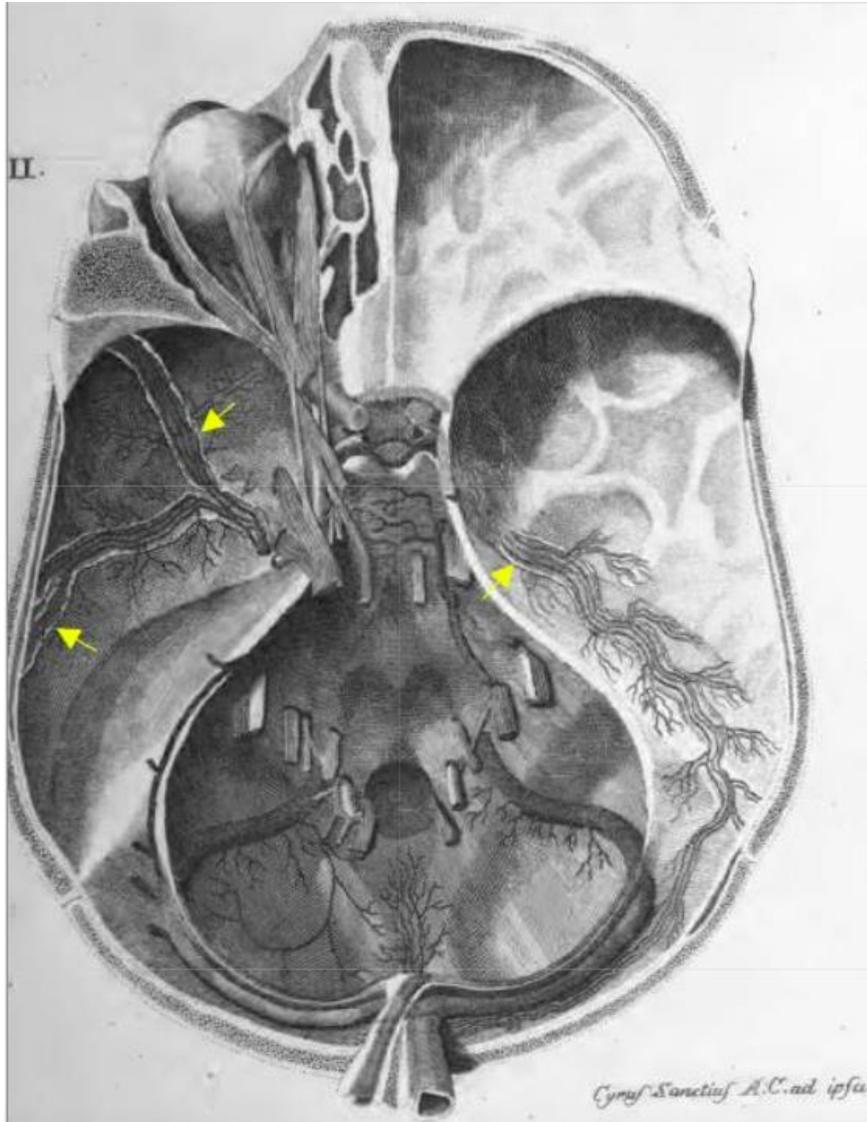


Figura 2: Vasos linfáticos meníngicos duros del cráneo en humanos. Se identifica la ubicación de los vasos linfáticos duros en las flechas, en conjunto con las arterias y venas meníngicas medias con salida al exterior del cráneo en un corte transversal. La posición de estos vasos linfoides se ubican sobre el hueso temporal y en una parte del parietal. Tomado y adaptado de (Proulx 2021) (16).

1.5. Sistema linfático.

El sistema linfático es una vía complementaria a la circulación sanguínea, es de ayuda para el sistema venoso que tiene como función el drenaje del exceso de líquido ultrafiltrado en el intersticio en forma de linfa. Además participa en el transporte de grasas y de proteínas desde el intestino. No es un sistema aparte, sino que está en directo contacto con la red venosa, ya que el circuito linfático desemboca en el sistema venoso para que su contenido sea enviado a circulación y posteriormente sea excretado (23).

A través de todo el organismo se encuentran los vasos linfáticos con excepción del sistema nervioso central. Los órganos linfoides primarios corresponden al timo y la médula ósea, mientras que los secundarios corresponden a los ganglios linfáticos, el bazo y otros. Se encuentran ubicados adyacentes a los vasos sanguíneos de la microcirculación, dónde recogen el exceso de ultrafiltrado y elementos celulares (24). En la figura 3 se ve representado los órganos principales del sistema linfático. En la periferia de los tejidos, los vasos linfáticos especializados facilitan la entrada de materiales solubles y células inmunitarias. Estos elementos recolectados forman la linfa, la que circula por los vasos linfáticos hasta desembocar en los ganglios linfáticos. La linfa es el exceso del líquido intersticial de composición similar al plasma, se diferencian en que la linfa posee una concentración de proteínas menor, entre 2-6% dependiendo de la parte del cuerpo (25).

Los ganglios linfáticos gracias a su estructura y ambiente permite que inicie las respuestas inmunitarias adaptativas, ya que los linfocitos que son drenados desde los vasos linfáticos entran en contacto con los antígenos y las células dendríticas para comenzar la vigilancia inmunitaria. El contenido celular principal proveniente de la linfa entrante son linfocitos T y células dendríticas, mientras que de la linfa saliente está compuesto primordialmente por linfocitos B (27).

1.5.1. El sistema linfático y su rol con el sistema inmune.

El sistema linfático es responsable de muchas funciones en el organismo, tales como el drenado del líquido intersticial, absorción de lípidos, la regulación del metabolismo del colesterol y también regula las respuestas inmunitarias a través del transporte de bacterias, antígenos y células inmunitarias que llegan desde los vasos linfáticos en dirección a los ganglios y otras estructuras linfoides (28). Dentro de estos grupos celulares se encuentran las células dendríticas, neutrófilos, monocitos, linfocitos T y B.

Las células dendríticas son células presentadoras de antígenos especializadas que presentan roles fundamentales en la inmunidad adaptativa y la tolerancia de las células T. Estas células son los centinelas inmunes. En los tejidos periféricos las células dendríticas reúnen toda la información antigénica (patógenos, virus, esporas y bacterias) que luego es transportada hacia los ganglios linfáticos para ser presentada a los linfocitos y así iniciar la respuesta inmune adaptativa (29). La presentación de los antígenos es de manera directa a las células T CD4⁺ o cruzadamente a las células T CD8⁺, regulando así la respuesta inmunitaria. La migración de las células dendríticas es regulada principalmente por CCR7, que es un receptor de quimiocinas que se expresa mayoritariamente en linfocitos B, T y en células dendríticas, lo que facilita la acción de la inmunidad adaptativa, ya que promueve la comunicación entre la red linfática y las células inmunitarias (30).

Los neutrófilos son la primera línea celular que es reclutada en los sitios donde hay inflamación por infección de patógenos. Estudios en años recientes muestran que los neutrófilos no mueren en estos focos inflamatorios sino que luego son capaces de entrar a los vasos linfáticos tisulares y migrar a los ganglios linfáticos desde el lugar del proceso inflamatorio (31). La migración de los neutrófilos no se ve afectada en gran parte por el regulador CCR7, más bien por el receptor de quimiocina CXCR4, que regula la actividad

de estos desde la médula ósea a la circulación y asimismo en la migración linfática de estos (32).

Otro grupo celular inmunitario que se ven involucrado en el sistema linfático son los monocitos que son leucocitos circulantes los que tienen la capacidad de fagocitar bacterias, hongos u otras células además de regular otras células inmunes mediante la liberación de citoquinas. Se ha descrito que los monocitos ingresan a los tejidos a través de los vasos linfáticos aferentes y transportan la información antigénica a los ganglios linfáticos drenantes (ganglios linfáticos especializados en la respuesta inmune adaptativa) (31). No se conoce a ciencia cierta la función de los monocitos en los ganglios, pero se presume que participa en la presentación de antígenos a las células T CD4⁺ y CD8⁺.

Los linfocitos T son células capaces de mediar la respuesta inmune celular contra patógenos y son las responsables de la inmunidad adaptativa. La función más importante de las células T CD4⁺ o auxiliares es la de secretar citoquinas y con ello regular la función de otras células inmunitarias, mientras que la función de las células T CD8⁺ radica netamente en la destrucción de patógenos o células infectadas (33). La migración de las células T es mediada por el mismo factor que regulan a las células dendríticas, el CCR7, para ir al ganglio linfático en condiciones normales y de procesos de inflamación (33). Para el caso de los linfocitos B, aún no se dilucidan los mecanismos de migración, sin embargo se piensa que utilizan los vasos linfáticos aferentes para migrar a los ganglios linfáticos drenantes y que su salida es mediada por el factor CCR7 similar a lo ocurrido con las células T (34).

El flujo del sistema linfático es regulado por la contracción sincrónica de las células de la musculatura lisa de los vasos linfáticos y la contracción de los músculos esqueléticos que rodean los vasos linfáticos. Por otro lado, la regulación linfática del sistema inmune es producida en distintos niveles y actúa de una manera activa y pasiva. Inicialmente la

regulación linfática activa comprende a la regulación de la entrada y la migración de las células del sistema inmune gracias a las citoquinas, el factor CCR7 y moléculas de adhesión (33). Como se mencionó anteriormente las células dendríticas también tienen funciones regulatorias, participando en la transferencia de autoantígeno e induciendo a la tolerancia de los linfocitos T. Por otro lado, las funciones reguladoras pasivas constan en la regulación de la velocidad a la que los antígenos son presentados en los ganglios linfáticos drenantes, gracias a la modulación del bombeo linfático (35).

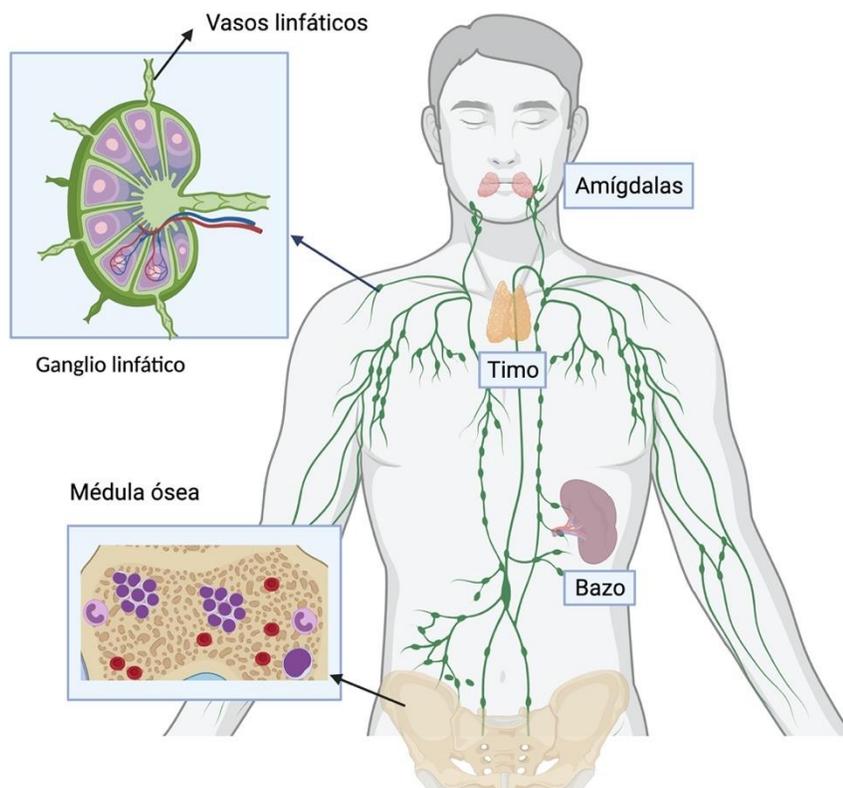


Figura 3: Anatomía del sistema linfático. Evidenciando las rutas de los vasos linfáticos a lo largo del cuerpo en verde. Los órganos linfoides primarios: timo (en este órgano ocurre el desarrollo de los linfocitos T a células funcionales y competentes) y la médula ósea (ocurre lo mismo que en el timo, pero se especializa en los linfocitos B). Los órganos linfoides secundarios: ganglios linfáticos, las amígdalas y el bazo. Tomado y adaptado de PDQ Cancer information summaries (26).

2. SISTEMA GLINFÁTICO.

2.1. Generalidades del sistema glinfático.

La eliminación de sustancias tóxicas o exceso de fluidos es esencial para la homeostasis tisular. En la mayoría de los tejidos este contenido es devuelto a circulación por el sistema linfático. El cerebro y la médula espinal poseen una tasa metabólica elevada y la transmisión sináptica es sensible a todos los cambios en su entorno, sin embargo este órgano carece de un sistema linfático tradicional. Estudios recientes evidencian la presencia de vasos linfáticos en estructuras del cerebro, específicamente en las membranas fibrosas, meninges y duramadre, que recubren el espacio subaracnoideo (36).

Estos vasos linfáticos son los encargados de la depuración de las sustancias en el sistema nervioso central, además de transportar leucocitos, inclusive linfocitos T. El LCR drena directamente hacia estos vasos linfáticos, siendo así una ruta de eliminación de metabolitos y además como posible vía de distribución de metabolitos como la glucosa y los lípidos (37).

Se ha descrito que el LCR está en constante intercambio con el líquido intersticial (LI), proceso que se ve influenciado positivamente por el influjo convectivo de LCR mediante el espacio perivascular. Aquí se producen cambios en los gradientes de presión del LCR y la matriz libre del espacio perivascular actúa como un gradiente de baja resistencia permitiendo así la entrada del LCR.

Siguiendo con este transcurso hacia las cavidades del parénquima cerebral, el LCR ingresa a través de canales de acuaporina 4 (AQP4), que se expresa en los pies terminales de los astrocitos que rodean a la vasculatura cerebral. El LCR entra al parénquima en donde el gradiente de flujo de LI se ve impulsado en dirección a los espacios perivasculares que rodean a las venas profundas del sistema cerebral. El trayecto del LI culmina en el espacio perivascular drenando fuera del cerebro en dirección al sistema linfático cervical (38).

2.2. Transporte de sustancias a través del sistema glinfático

La barrera hematoencefálica es la encargada de actuar de manera selectiva y regula el paso de lípidos, proteínas lipídicas e incluso el colesterol desde la sangre hacia el cerebro. A pesar de esto, el cerebro posee el 25% del colesterol total que posee el organismo (39), esto es debido a que este órgano tiene la capacidad de sintetizar su propio colesterol *de novo*. El exceso de este colesterol sintetizado por el cerebro es eliminado por el sistema circulatorio en forma de 24-hidroxicolesterol (40). El cerebro transporta lípidos gracias a los astrocitos, que secretan partículas transportadoras de lípidos de alta densidad. Esto depende de las apolipoproteínas E y J, las cuales contribuyen al paso de colesterol a las neuronas (41). Estos portadores de apolipoproteínas también van a participar en la eliminación del exceso de 24-hidroxicolesterol y también de β -amiloide (42).

El alelo 4 de las apolipoproteínas tipo E es un factor genético el cual se ha encontrado que posee relevancia en la enfermedad de Alzheimer, lo que demuestra la importancia que tiene para mantener el equilibrio necesario para tener una función cerebral correcta. Esta apolipoproteína se genera en el plexo coroideo y tanicitos de la pared del tercer ventrículo (43), demostrando por lo tanto que la producción de apolipoproteína E se localiza en los sitios de producción de líquido cefalorraquídeo y sus vías de transporte, sugiriendo por lo tanto, que los lípidos van a ser transportados por el sistema glinfático. Así

lo demuestran diversos estudios donde se observó que moléculas similares al tamaño del colesterol eran transportadas hacia el interior del cerebro a través de rutas periarteriales y salían de este a través de rutas perivenosas (44). Es por esta razón que se encontró cierta similitud con el sistema linfático periférico, el cual está encargado de transportar colesterol absorbido en la zona del intestino, concluyendo así que el sistema glinfático participa en el transporte de lípidos en el cerebro.

2.3. Estructura y funcionamiento del sistema glinfático.

Como se mencionó en capítulos anteriores, el sistema glinfático es la vía de eliminación de los desechos dependiente de la glía en el cerebro. Este sistema tiene por función drenar desechos metabólicos del cerebro. Se conecta directamente con una red linfática asociada a la duramadre que recubre el cerebro. Si bien estas conexiones anatómicas entre ambos sistemas no se comprenden a ciencia cierta, se han logrado identificar procesos fisiológicos claves que controlan la función del sistema glinfático y la eliminación per se de desechos del cerebro. La estructura del sistema glinfático se esquematiza en la figura 4 en dónde se pueden observar sus estructuras fundamentales y su funcionamiento.

Aun cuando el sistema glinfático consta de una serie de elementos y componentes anatómicos distintos, se le ve como una vía única de eliminación de desechos. Se han descrito como principales elementos implicados en el sistema glinfático a:

Los canales de agua AQP4 perivascular.

Producción y transporte de LCR.

Fuerzas hidráulicas asociadas a la presión arterial y la posición del cuerpo.

Estado de pulsatilidad vascular (45).

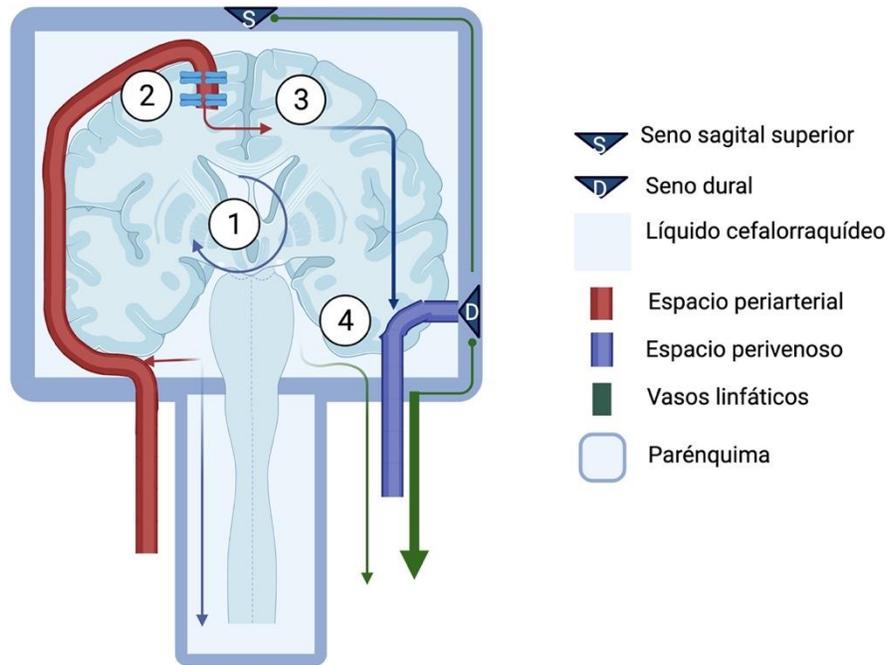


Figura 4: Esquematización sobre el funcionamiento del sistema glinfático y sus estructuras. El proceso de eliminación de sustancias de desecho se divide en 4 pasos: (1) el líquido cefalorraquídeo es producido en el plexo coroideo y sus alrededores. (2) la capacidad elástica de las arteriolas impulsa al LCR a lo largo del cerebro. (3) el LCR entra al parénquima gracias a los canales de agua acuaporina 4 (AQP4) y se dispersa a través del medio. (4) el líquido intersticial es mezclado con el LCR acumulándose en el espacio perivenoso para finalmente desembocar en el seno dural y salir del cráneo a través de los nervios craneales y espinales. Tomado y adaptado de (Mestre 2020).

2.3.1. Canales de agua AQP4 perivasculares.

Los tejidos se caracterizan por tener la capacidad de transporte de fluidos, los cuales ingresan o salen de la célula de manera extremadamente rápida. Este flujo de agua se hace posible a partir de dos mecanismos, uno de ellos es el flujo de agua transcelular en respuesta a estímulos osmóticos que se dan por el transporte de sal a través de la membrana basal y apical. Otro mecanismo corresponde al flujo paracelular a través de las uniones célula-célula hacia el interior de estas, los cuales están impulsados por gradientes de diferentes solutos (46).

El flujo de agua transcelular va a depender de la permeabilidad que tenga la membrana plasmática al agua. El paso de estas moléculas por osmosis ocurre por cotransporte pasivo con otros solutos a través de la bicapa lipídica gracias a los canales de agua AQP, los cuales tienen una gran especificidad con el H₂O y son capaces de transportarla cuando se encuentra frente a cambios de tonicidad. Por lo tanto, estos canales hacen una contribución importante a la regulación del flujo de agua transcelular y equilibrio homeostático (47).

Estos canales son los reguladores del flujo de H₂O transcelular, por ende facilitan el movimiento del agua a través de las membranas o espacios en el cerebro. La AQP4, se expresa en tejido cerebral y en la médula espinal, específicamente en los pies terminales de los astrocitos que recubren a la vasculatura cerebral. Esta organización especializada de los canales permite que el cerebro tenga un constante movimiento de fluidos, por lo que, las AQP4 cumplen un rol fundamental en la movilización de LCR y agua en el cerebro y con ello la función apropiada del sistema glinfático (48).

Para la medición del flujo del sistema glinfático ha sido necesaria la utilización de trazadores, los que se administran al LCR que no logran atravesar los canales AQP4, sin embargo se transportan al espacio intersticial por medio de los espacios existentes en los extremos de los astrocitos. Mediante estudios con trazadores administrados directamente en el parénquima del cerebro de ratones, se ha observado que la eliminación de estos en el cerebro se ve reflejado en el transporte de LCR mediante los canales perivasculares de AQP4. Es decir, se sospecha que el transporte de los trazadores va en conjunto con la movilidad de fluidos, iones y más moléculas, las que van impulsadas por el flujo de fluidos, mediante los canales AQP4 (45, 49).

Se realizaron estudios sobre el influjo y la depuración de sustancias, en dónde se utilizaron ratones normales y deficientes en AQP4 (AQP4^{-/-}). Se observó que transcurrido 30 minutos, se evidencia una reducción del influjo del trazador en los ratones AQP4^{-/-} en comparación con los ratones normales. Asimismo, la depuración de sustancias se vio reducida de leve manera en ratones AQP4^{-/-} (49). Esto quiere decir que al verse reducidas las capacidades del influjo y la eliminación de sustancias en ratones AQP4^{-/-}, evidencia que los canales de AQP4 son esenciales para el transporte y el funcionamiento del sistema glinfático (49). En la figura 5 se esquematizan el rol de las aquaporinas y su funcionamiento a nivel neuronal con los astrocitos.

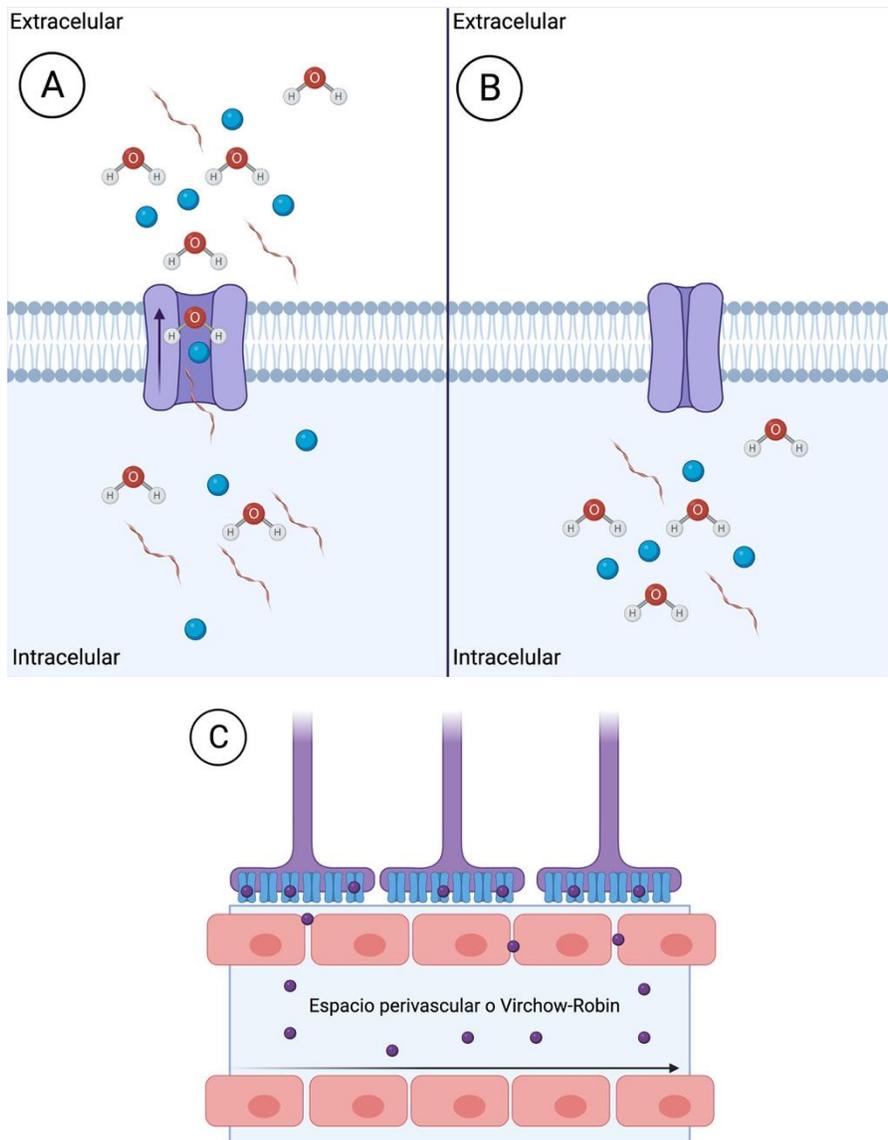


Figura 5: Funcionamiento fisiológico de la acuaporina 4 y su relación con los astrocitos. En el escenario A el canal AQP4 se encuentra abierto por lo que se genera un traspaso de metabolitos de desecho, LCR y agua, mientras que en B el canal se encuentra cerrado y por ende no hay movimiento de las sustancias nombradas anteriormente. Por otro lado en C se esquematiza un modelo del movimiento de sustancias por las AQP4 expresadas en la parte pie terminal de los astrocitos y desembocando el eflujo en el espacio perivascular. Elaboración propia Muñoz L. (2021)

2.3.2. Vías perivasculares.

La vía perivascular se puede reconocer en todos los vasos sanguíneos cerebrales más grandes como en los espacios subaracnoideos y dentro del parénquima cerebral. En su contenido se encuentra LCR como LI, además de tejido conectivo, células y membranas basales. Este espacio perivascular es un compartimiento dentro del tejido conjuntivo vascular de la túnica adventicia de los vasos sanguíneos cerebrales y que potencialmente se puede encontrar en la túnica media de grandes vasos o en la lámina basal de los capilares (50).

Se tiene conocimiento de la vía que facilita el intercambio de LCR y LI, el cual consta de tres elementos principales: una vía de afluencia de LCR para-arterial, la vía de aclaramiento de LI para-venosa y una ruta transparenquimatosa dependiente de AQP4 (51). El flujo comienza con la producción de LCR secretado por las células epiteliales del plexo coroideo en dirección a los ventrículos cerebrales y terminan drenando en el espacio subaracnoideo que circunda al cerebro. Estudios con dextrano azul mostraron que los fluidos intersticiales se drenaban por vías especializadas, las vías perivasculares de los vasos sanguíneos cerebrales. El marcador entró por las tres etapas de esta vía, la afluencia de LCR para-arterial se extendió por todo el cerebro, inclusive en las arterias más penetrantes del mismo, mientras que la vía de aclaramiento de LI para-venoso se limitó a algunos vasos drenantes específicos. Es por esto que, a este nuevo sistema se le adjunta el término pseudolinfático, ya que moléculas como la albúmina y otras se depuran del cerebro en conjunto con el LI y además se encarga de otorgar LCR nuevo al intersticio (52).

Las meninges son membranas de tejido conectivo encargadas de proteger al cerebro y la médula espinal. Se componen de tres capas, la piamadre, duramadre y la capa aracnoidea. La capa más interna es la piamadre y es la que recubre el parénquima cerebral; por otra parte la duramadre es la que posee un contacto directo con el cráneo.

Recientemente se ha descrito la existencia de vasos linfáticos en la cercanía de los nervios craneales, vasos sanguíneos duros y una vasta red de vasos linfáticos meníngeos que le otorga una depuración macromolecular y el aporte de células inmunes (53). Estudios muestran que estos vasos linfáticos proporcionan un drenaje completo del cráneo y desmiente completamente la ausencia del sistema linfático en el cerebro (53).

2.3.3. Flujo e intercambio de LCR/LI.

El LCR en el tronco superior funciona como un colector de los solutos extracelulares y este circula por el espacio intersticial cerebral. El rol fundamental del LCR es la depuración de los solutos del cerebro, se forma en el plexo coroideo y viaja mediante un flujo pulsátil por los ventrículos cerebrales, desde el cuarto ventrículo hacia el espacio subaracnoideo. Ver figura 6. Se reabsorbe en el torrente sanguíneo colindante a los senos paranasales duros para finalmente culminar en los vasos linfáticos cervicales (49). La entrada del LCR al parénquima cerebral es gracias a los espacios perivasculares que rodean a las arterias penetrantes del cerebro, que durante su trayecto se ven respaldados por los canales AQP4 en los astrocitos y finalmente drena el LI a través de la vía de drenaje paravenoso.

Existe una conexión muy relevante entre el LCR y el sistema linfático que facilita el intercambio de moléculas y de LI. Estudios postulan dos modelos para la absorción de LCR en vasos linfáticos, el primer modelo es el de puño abierto que consta en la absorción de LCR por los vasos linfoides iniciales de la submucosa olfativa y respiratoria. Mientras que el segundo modelo de puño cerrado se esquematiza el espacio perineural como un callejón sin salida, es decir, los vasos linfáticos se fusionan con las células perineurales con el fin de lograr un acceso inmediato de LCR (54). Gracias a estos estudios se logra confirmar que la

conexión más importante entre el LCR la vía olfativa facilita el movimiento de este fluido extracranealmente.

Estudios en ratones evidencian que la entrada de LCR ventricular al parénquima cerebral ocurre en cantidades mínimas, mientras que la entrada de LCR subaracnoide entra de manera rápida y en cantidades mayores (49). Sin embargo estos estudios se basan en el uso de marcadores y trazadoras de elevado peso molecular, por lo que estimaciones como las anteriores pueden no estar correctas y el flujo de LCR dentro del parénquima se limita a moléculas de tamaños pequeños, de modo que el paso del β -amiloide puede darse beneficiado por este trayecto del LCR para finalmente ser depurado por la vía para-venosa.

El intercambio entre LCR/LI se estima dado que ambos fluidos se mueven en direcciones opuestas en los espacios perivasculares especializados para cada líquido. Identificando que el LCR entra por la vía para-arterial de vasos penetrantes del cerebro, mientras que LI drena únicamente en la vía para-venosa de los vasos de gran calibre como la vena rinolar interna cerebral y caudal, asimismo todo este funcionamiento se ve fortalecido por los canales AQP4 que facilitan la entrada de estos fluidos (54). El intercambio de estos líquidos ocurre en estos espacios paravasculares que gracias a su flujo pulsátil ayuda a acarrear este movimiento de fluidos por los espacios cerebrales y así depurar el cerebro de solutos y de β -amiloide (55).

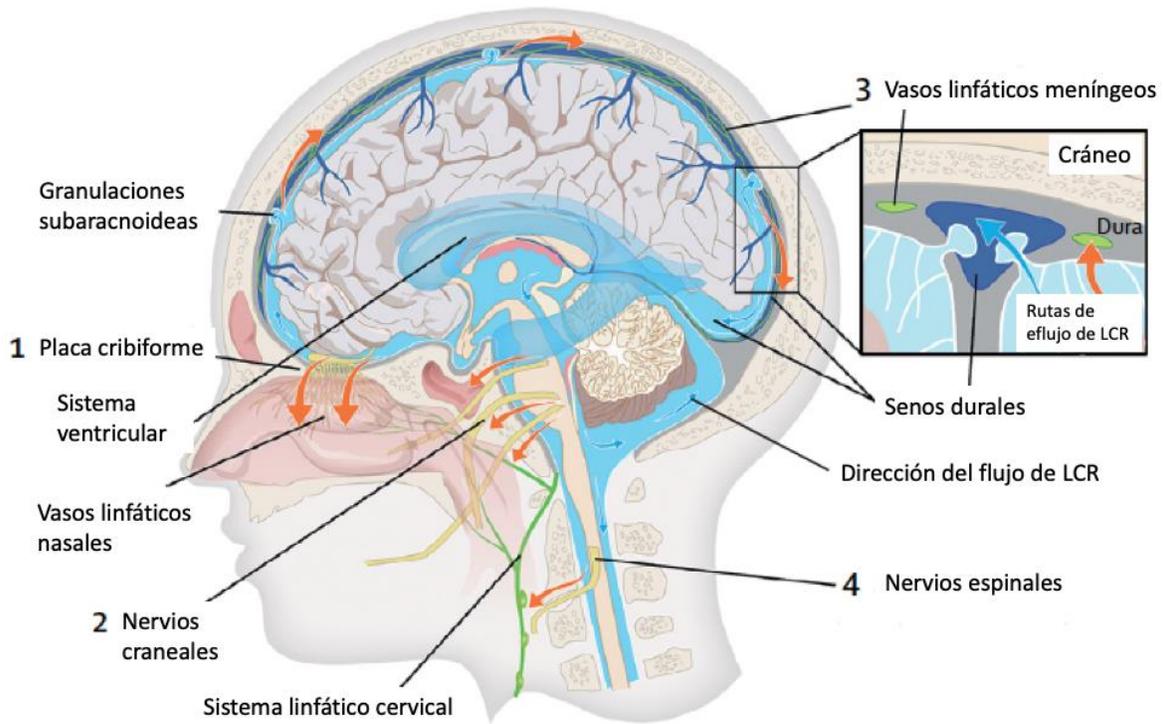


Figura 6: Flujo del LCR a través del cráneo. El plexo coroideo es el encargado de producir el LCR que fluye desde los ventrículos hacia el espacio subaracnoideo del cerebro y la médula espinal. La salida del LCR se evidencia en tres partes esenciales (flechas naranjas): las granulaciones aracnoideas, las vainas perineurales de los nervios craneales y espinales y los vasos linfáticos meníngeos. El más estudiado es (1) el LCR fluye y desemboca en la placa cribosa gracias al nervio olfatorio e ingresa a los vasos linfáticos de la mucosa nasal, drenando finalmente en los ganglios linfáticos cervicales. En (2) principalmente es la ruta de los nervios trigémino, glossofaríngeo y vago que en conjunto con (3) drenan en los ganglios linfáticos cervicales directamente. Del mismo modo, la principal vía de salida de LCR en la médula espinal es gracias a los nervios espinales (4). Tomado y adaptado de (Rasmussen 2018).

2.4. El rol del ciclo circadiano en el sistema glinfático.

El sueño es un estado natural de comportamiento animal, necesario para la supervivencia, que favorece a muchas actividades cerebrales y a mantener su correcta homeostasis metabólica, como también se ve favorecida la actividad del sistema glinfático. Pasamos cerca de un tercio de toda nuestra vida dormidos, pero se conoce poco sobre el alcance de esta actividad vital (56). La privación del sueño se ve fuertemente relacionada con la aparición temprana de enfermedades neurodegenerativas, la deficiencia cognitiva y el desarrollo adecuado de actividades cotidianas. El buen entendimiento de los ciclos circadianos permite promover la salud cerebral y el buen funcionamiento de este órgano de gran importancia.

El sueño consta de dos etapas primordiales, sueño de movimiento ocular rápido o REM y de movimiento ocular no rápido NREM. Las que usualmente se repiten de 4 a 6 veces con una aproximación de 90 minutos cada una. Sin embargo estas etapas se dividen en más. El mecanismo del sueño radica en 5 etapas o fases: estela, N1, N2, N3 y R. El primer estadio corresponde a la fase preliminar del sueño, mientras que de N1 a N3 se consideran de tipo NREM y el último es el estadio REM del sueño (57).

Durante el sueño en el cerebro existe un aumento de la fluctuación de LCR en el sistema glinfático, lo que desencadena una mejoría en la eliminación de sustancias de desecho y otras moléculas. Las dos entidades reguladoras del sistema glinfático, el sistema cardiovascular y el sueño, están estrictamente reguladas por ciclos circadianos, se conjetura que este nuevo sistema puede ser regulado por el sueño, pero aún faltan más estudios en humanos que verifiquen esta hipótesis.

Sin embargo, estudios en ratones esclarecen la funcionalidad del sistema glinfático en la vigilia, siendo una actividad ínfima en comparación a su actividad diurna, en dónde aumenta drásticamente. En otras palabras, la actividad glinfática durante la vigilia disminuyó alrededor de un 90% y aumentó un doble durante el sueño (57,58). Además de esta facilitación en el aclaramiento de sustancias en el cerebro, se evidenció una función en la reoxigenación gracias a las fluctuaciones pulsátiles de LCR dentro de los espacios periarteriales, probando una mejoría en un aumento del 80-90% del clearance glinfático en el sueño (58). Otros estudios en ratones, para refutar estos resultados sobre el sueño realizaron pruebas con ratones anestesiados y con otros especímenes dormidos naturalmente (59). Evidenciando una similitud entre el estado inconsciente y el sueño verdadero. La diferencia del flujo de LCR y por ende la función glinfática en los estadios de vigilia y sueño fueron del 15% a un 24% respectivamente (59). Ratificando la importancia del sueño en la funcionalidad del sistema glinfático para la depuración de elementos de desecho producidos durante el día.

El estadio de sueño que más se ve la eficacia del sistema glinfático es el de onda lenta o estadio N3, perteneciente a la fase NREM. Este estadio tiene importancias fisiológicas de tipo cognitivas, de memoria, aprendizaje y sobre el clearance de metabolitos. Gracias a las pulsaciones eléctricas de las neuronas coordinadas en oscilaciones rítmicas, aportan en la restauración fisiológica y la oxigenación de la sangre (60). Lo que justamente ocurre cuando se presenta el estadio N3 del sueño, confirmando que el aclaramiento de metabolitos ocurre en el sueño de onda lenta. En la figura 7 se evidencia el funcionamiento del sistema glinfático en la etapa del sueño y en un estadio despierto.

Se ha evidenciado que la noradrenalina es un regulador de la actividad glinfática, llegando a ser un supresor de este sistema durante la vigilia. Estudios refutan esta idea, en dónde se aplica norepinefrina a ratones y la función glinfática se ve drásticamente disminuida. Mientras que al aplicarle antagonistas de norepinefrina a ratones despiertos se

ve un aumento del flujo de los trazadores en el LCR, muy similar al estado de los ratones en sus etapas de sueño latente (36, 61). En el estado de sueño se produce un aumento del volumen del espacio intersticial, lo que disminuye la resistencia del tejido para el flujo del LCR y con ello facilitando el intercambio de LCR/LI (36). Sin embargo con la noradrenalina ocurre lo inverso, ya que el espacio intersticial se ve disminuido y esto aumenta la resistencia y con ello el intercambio de LCR/LI no logra ocurrir como en el estado de sueño. Otro rol de la noradrenalina está actuando en las células epiteliales del plexo coroideo, de modo que inhibe la producción de LCR (62).

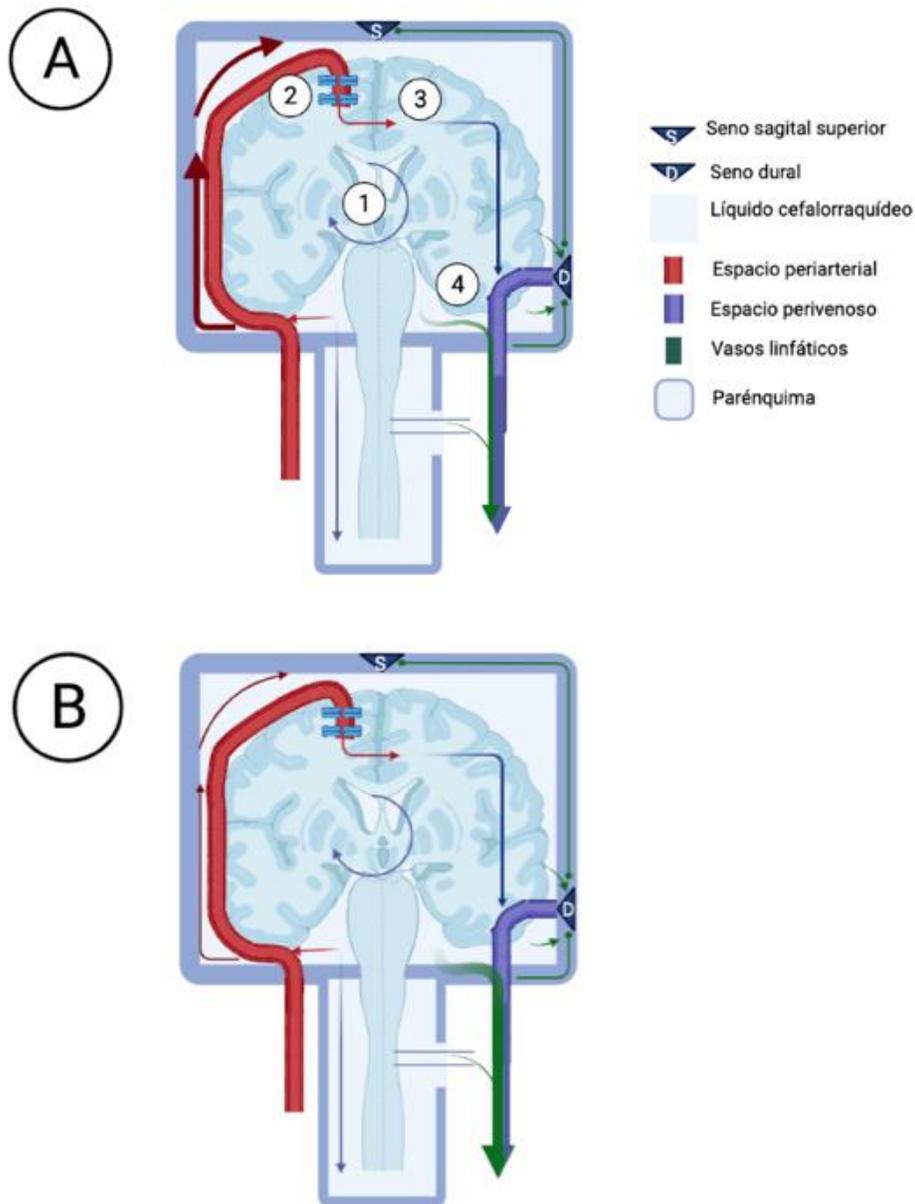


Figura 7: Esquematización de la función glinfática en una persona dormida (A) y en una persona despierta (B). El LCR se produce en el plexo coroideo y gracias a la pulsatilidad arterial en (A) se produce una circulación profunda de LCR al cerebro, se produce el intercambio LCR/LI, finalmente drenando en los vasos linfáticos meníngeos, cervicales y por la vía olfatoria. En (A) se ocupa principalmente la vía glinfática para el transporte. Mientras que en (B) primordialmente se ocupan los vasos linfáticos para este proceso. Se desconoce las cantidades exactas de este flujo, sin embargo se estima de un 20% de LCR que ingresa en la etapa del sueño. Tomado y adaptado de Mestre 2020.

3. EL ROL DEL SISTEMA GLINFÁTICO EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

3.1. El cerebro al transcurso de los años.

El cerebro se puede considerar como uno de los órganos de mayor importancia en el ser humano, ya que es el encargado de regular funciones homeostáticas del cuerpo, como lo es la función hormonal, presión sanguínea, temperatura corporal y controlar el correcto funcionamiento de los órganos para así generar un equilibrio entre ellos. Por otro lado, regula los movimientos y la coordinación de las extremidades y el cuerpo además de regular las funciones psicológicas de la persona, sus sentimientos, humor, personalidad y la memoria, la cual es de suma importancia para este capítulo en especial.

Es por lo mismo que se ha estudiado plenamente el desarrollo de este órgano a lo largo de los años planteando que el desarrollo neurológico termina en la adolescencia del individuo. Sin embargo, estudios recientes han descubierto que el desarrollo y reparación neuronal sigue hasta la etapa adulta (63), esta nueva información detalla que el encéfalo puede cambiar para adaptarse no solamente en la infancia, sino que también en la adultez y en un ambiente de lesión cerebral, lo que se denominó como plasticidad neuronal (63).

Este término de plasticidad neuronal o neuroplasticidad es una facultad biológica innata al sistema nervioso, permitiéndole modificar elementos o procesos de su estructura y función adaptándose así a las alteraciones en su entorno, ya sea en situaciones normales o patológicas. Entre algunos cambios que se producen gracias a la neuroplasticidad se tiene a los procesos de formaciones sinápticas, neurogénesis, migración celular, etc. En las etapas de crecimiento del ser humano, la infancia es en donde el sistema neuronal es más flexible

a cambios en su conformación, dado por el constante cambio ambiental del niño y sus capacidades de aprender nuevas prácticas. En la tabla 2 se evidencian algunos de los mecanismos en los cuales la plasticidad neuronal es capaz de realizar. A medida que uno va envejeciendo esta capacidad de neuroplasticidad va disminuyendo, pero permanece a lo largo de la vida.

Es por lo mismo que este concepto se separa en dos fundamentales:

- Plasticidad cortical fisiológica.
- Plasticidad cortical patológica.

En dónde la primera trata del aprendizaje y lo relacionado principalmente en etapas prematuras del ser humano, en conjunto con la memoria humana y el neurodesarrollo. Mientras que la segunda, abarca a toda capacidad neuronal cambiante en ocasiones de enfermedades o lesiones cerebrales (64).

Tabla 2: Mecanismos de plasticidad cerebral. Tomado y adaptado de: Garcés M, 2014. Neuroplasticidad: aspectos bioquímicos y neurofisiológicos (64).

Mecanismos de plasticidad en las redes neuronales	Mecanismos de plasticidad en las sinapsis
Recuperación de la excitabilidad neuronal	Modulación neuronal de la señalización intracelular
Reclutamiento de redes paralelas no activas	Plasticidad sináptica
Reclutamiento de subcomponentes en redes distribuidas	Brotos axonales y dendríticos de colaterales intactas
Modulación de la excitabilidad de subredes por neurotransmisores	Regeneración axonal
Actividad en vías neuronales parcialmente intactas	

3.2. Principales enfermedades neurodegenerativas asociadas al sistema glinfático

3.2.1 Alzheimer y otras demencias.

La demencia se le define como un declive en la cognición de la persona que provoca interferencias en el funcionamiento cotidiano de la persona en su día a día. Se conoce más como un síndrome que una enfermedad en sí. No hay una causa fija para este tipo de patologías, más bien son un conjunto de afecciones neurológicas, genéticas, ambientales y así como otras enfermedades contribuyen a que se generen estos síndromes. Pese a los avances en la neurociencia y tecnología aún no se puede encontrar una terapia que logren

erradicar los problemas que genera la demencia. Siendo un tratamiento paliativo para que así el paciente pueda tener una condición estable y una buena calidad de vida, tanto para el individuo y la familia.

Existen 4 tipos de demencias neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy y la demencia del lóbulo frontotemporal. En la figura 5 se evidencia la frecuencia estimada de cantidad de casos de cada una de las 4 demencias. Es importante destacar que el Alzheimer junto con la demencia de cuerpos de Lewy es más común en ancianos, mientras que la demencia del lóbulo frontotemporal o las lesiones dadas por tumores o lesiones cerebrales es más común en adultos más jóvenes (66).

El primer caso de Alzheimer fue descrito en 1906 por el científico alemán Alois Alzheimer con ayuda de Emil Kreapelin, quienes realizaron estudios a Auguste D. una paciente de unos 50 años la que fue llevada al hospital por cambios conductuales descubiertos por su esposo. Tras una serie de estudios se descubrieron los primeros síntomas que al paso de los años serían descritos como la enfermedad de Alzheimer (65).

La enfermedad de Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más común, representando alrededor de un 50 a 60% de las demencias y se estima que en el mundo hay 22 millones de personas que sufren de esta condición (66). Solamente en Estados Unidos el 6% de personas mayores de 65 años poseen Alzheimer, así como un 10% de personas mayores de 70 años y de un 20 a 40% personas de más de 85 años poseen este tipo de demencia (67), significando así que la posibilidad de padecer esta patología va aumentando paulatinamente con la edad.

Esta condición es incurable y se caracteriza por un deterioro neuronal progresivo afectando a la memoria y a otras capacidades cognitivas del individuo, dado por la muerte neuronal y un debilitamiento de distintas zonas del cerebro. Esta afección es frecuente en personas mayores de 60 años de edad, pero también en extrañas ocasiones, dado por condiciones ambientales y genéticas (herencia) puede producirse en personas desde los 40 años. Dentro de las características genéticas del porqué se produce un deterioro neuronal está el acúmulo de la proteína tau y el beta-amiloide en forma de placas ($A\beta$) y desde el punto genético los genes que se ven afectados son el de la proteína precursora de β -amiloide (APP) y el gen de la apolipoproteína E (APOE).

La acumulación de las placas $A\beta$ y los ovillos neurofibrilares de la proteína tau hiperfosforilada son los responsables del deterioro neuronal observados en la enfermedad de Alzheimer.

Si bien el $A\beta$ posee un papel fisiológico en regulación sináptica y en su supervivencia si esta no es eliminada de forma correcta y eficiente, el acúmulo de la misma causa los problemas neurodegenerativos y la destrucción neuronal. La formación patológica de esta placa $A\beta$ es por una escisión en la proteína APP por dos enzimas β -secretasa y la γ -secretasa, resultando en el péptido β -amiloide insoluble, la cual no se puede eliminar produciendo un proceso inflamatorio que deteriora el ambiente neuronal (68). Por otro lado, la proteína tau en situaciones normales ayuda a mantener los microtúbulos del citoesqueleto neuronal, sin embargo en una persona con Alzheimer, esta molécula es hiperfosforilada desencadenando una ruptura del citoesqueleto y promoviendo la degeneración neurofibrilar (69).

Estos dos procesos patológicos se ven normalmente en el ambiente neuronal de los ancianos sanos, pero lo que es un signo de preocupación para generar el Alzheimer es la cantidad y la localización de las placas y los ovillos neurofibrilares. Como se evidencia en

la figura 8, en dónde se ilustran tres casos del ambiente neuronal en un joven, anciano sano y con Alzheimer.

Dentro del cuadro sintomatológico para la enfermedad de Alzheimer se encuentran 10 importantes:

- Pérdida de memoria la que afecta tu vida diaria.
- Desafíos en la planificación o resolución de problemas.
- Dificultad para completar tareas familiares.
- Confusión con el tiempo o el lugar.
- Problemas para entender imágenes y relaciones espaciales.
- Problemas con palabras al hablar o escribir.
- Extraviar objetos y perder capacidad de reconocer lugares.
- Mal juicio.
- Pérdida de actividades sociales o del trabajo.
- Cambios de estado de ánimo y personalidad (70).

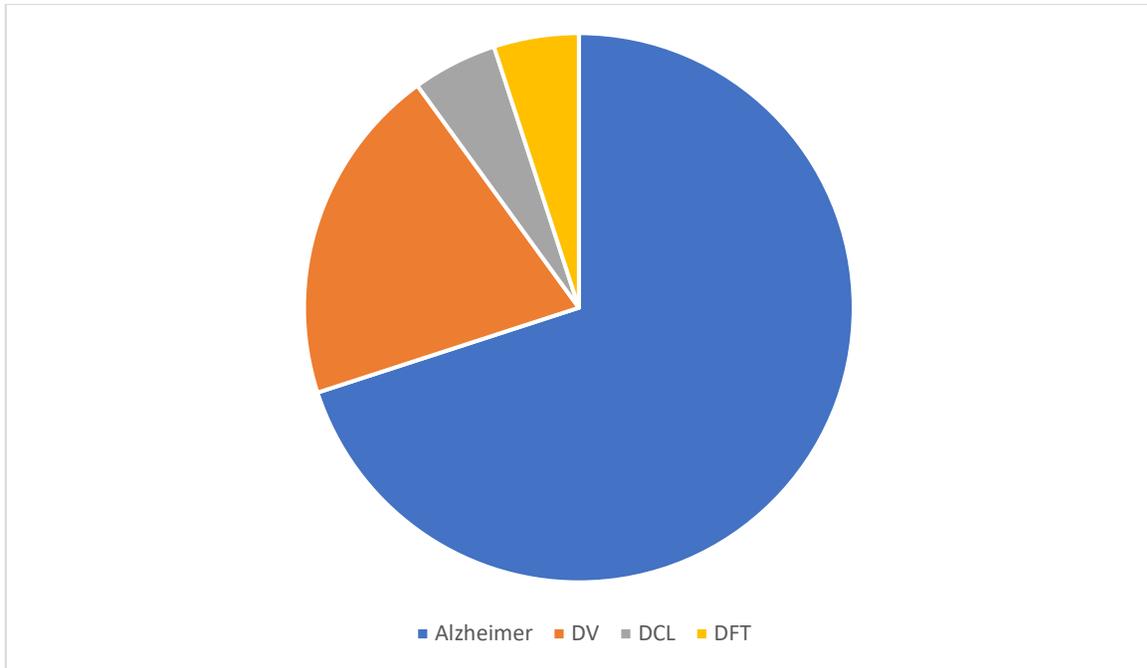


Figura 8: Incidencia de las demencias más comunes. La más común es la enfermedad de Alzheimer alrededor de un 70%, seguida de la demencia vascular (DV) en un 20%, la demencia de cuerpos de Lewy (DCL) en un 5% en conjunto con la demencia del lóbulo frontotemporal (DFT). Tomado y adaptado de: Cunningham E, McGuinness B, Herron B y col. 2015. Dementia.

Por otro lado, esta patología pasa por tres etapas:

-Inicial: es la etapa en dónde se presenta una sintomatología leve, son menos enérgicos, presentan leves episodios de pérdida de memoria y cambios de humor, se aíslan y confunden a personas de su círculo íntimo. El individuo puede mantenerse en su autonomía y necesitará de un tutor en tareas complejas o que presenten un grado de riesgo.

-Intermedia: síntomas moderados, pérdidas de la memoria y cambios leves en la personalidad, olvidan su historia personal y poco a poco van perdiendo el enfoque diario o con la realidad misma, empiezan los problemas del habla y la comprensión, además el individuo depende de un tutor para tareas cotidianas.

-Terminal: es ya el estado avanzado de la enfermedad, en dónde el paciente ya depende completamente de un tutor para toda actividad, pierden el poder de alimentarse y asearse solos, se vuelven más propensos a contagiarse de otras patologías y su estado neuronal ya se ve afectado en su totalidad, generando que aumenten en demasía los demás síntomas (66).

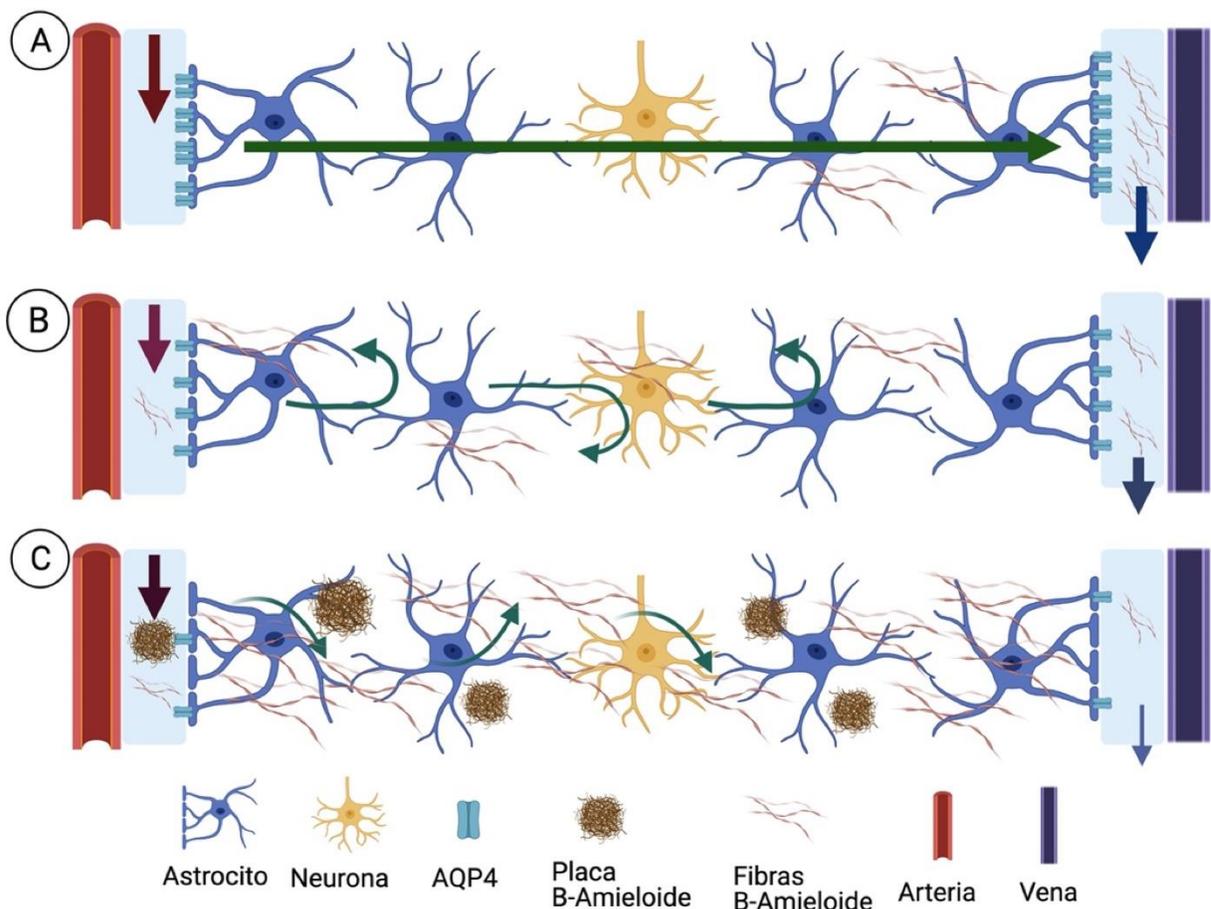


Figura 9: Esquematización de la función glinfática en un cerebro joven (A), un anciano sano (B) y en un individuo con enfermedad de Alzheimer (C). En un joven y un anciano sano, el LCR ingresa al parénquima cerebral eliminando los desechos metabólicos y el A β desembocando en las venas. Sin embargo en B, la vía de eliminación de desechos se reduce por la despolarización de las AQP4. En C se produce una acumulación de desechos metabólicos, más la formación de placas de A β generando un deterioro en el sistema glinfático, ya que estas placas bloquean a las vías de desecho, evidenciándose una disminución de elementos tóxicos eliminados por la vía venosa (línea azul). Elaboración propia Muñoz L. (2021)

La demencia vascular es la segunda causa principal de la pérdida en la capacidad neuronal, la neurodegeneración, el deterioro de la memoria y el funcionamiento cognitivo en los adultos mayores. Es causado por una enfermedad cerebrovascular, ya sea una serie de múltiples infartos corticales en grandes vasos o en capilares cerebrales o leucoaraiosis (71).

Se informa que la demencia vascular (DV) representa casi a un 20% de los casos de demencia y es posible que un cierto porcentaje más de los casos, puesto que varios síntomas de esta afección son muy similares a los de una persona con Alzheimer, pero el signo o el principal causante de esta patología es un accidente cerebrovascular y además son factores de riesgo la hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y fumar (72). La DV es contemplada como una serie de interacciones vasculares, cambios neuronales, herencia del individuo y la cognición del mismo.

Dependiendo del ataque cerebrovascular es que se pueden clasificar estos casos de DV contemplando la llamada demencia por infarto múltiple (DIM) y la demencia vascular subcortical (DVS) son las dos de mayor importancia en casos de demencia post ataque y las más comunes (73). DIM es causado por un ataque isquémico transitorio más episodios de ataques cerebrovasculares cercanos a los primeros episodios de demencia. Dentro de las características clínicas de DIM se encuentran déficit sensoriales y un deterioro cognitivo. Siendo este la forma más rara de demencia vascular.

La demencia vascular subcortical es la más común de la DV, entre las lesiones cerebrales características se tienen infartos lacunares y lesiones isquémicas de la sustancia blanca. Con esto se evidencia que pequeñas lesiones en la sustancia blanca del cerebro son elementos de alto riesgo para que se produzca una DVS. Por otro lado las lesiones

isquémicas se producen debido a la edad, la hipertensión, diabetes, síndrome metabólico entre otros (74).

Debido a los factores de riesgo, su patogenia y las comorbilidades la demencia vascular es muy similar a la enfermedad de Alzheimer en dónde se presentan más similitudes y confusión al momento de un diagnóstico. Las diferencias relevantes entre ambas se evidencian en la tabla 3.

Tabla 3: Comparativa de la demencia vascular y la enfermedad de Alzheimer. Tomado y adaptado de Lee A. 2011 Vascular dementia (72).

Perfil clínico	Demencia vascular	Enfermedad de Alzheimer
Inicio	Repentino a gradual	Gradual
Prevalencia	20%	60-70%
Síntoma común	Cambios abruptos en la cognición	Olvido temprano de la memoria
Neurología	Déficit motor sensoriales	Funcionamiento normal
Neuropsiquiatría	Depresión y apatía	Depresión, ansiedad y alucinaciones
Progresión	Disminución escalonada en la cognición	Disminución gradual de la memoria
Perfil de neuroimagen	Atrofia hipocampal, temporal y parietal	Infartos lacunares y cambios en la sustancia blanca

Dentro de las demencias más comunes tenemos a la tercera más común de alrededor de un 5% la cual es la demencia de cuerpos de Lewy (DCL) los que fueron descritos por primera vez por Friederich Lewy en pacientes con enfermedad de Parkinson. Estos cuerpos se encuentran distribuidos a nivel del sistema nervioso central abarcando el bulbo olfatorio, hipotálamo, pituitaria posterior, sustancia negra y medula espinal. También se han encontrado en ganglios linfáticos, corazón, medula suprarrenal, etc. Por lo tanto, se puede decir que la enfermedad de cuerpos de Lewy es un trastorno multisistémico que abarca también al sistema nervioso periférico. En la sustancia negra, en el citoplasma de neuronas pigmentadas se encuentran inclusiones neuronales distintas denominadas cuerpos pálidos, los cuales generalmente coexisten con los cuerpos de Lewy. Estas inclusiones se asocian a la neurodegeneración debido a que se presenta una pérdida significativa en los sitios que poseen comúnmente cuerpos de Lewy, además, estos pueden afectar el transporte axonal. Además la densidad de estos cuerpos de Lewy es posiblemente uno de los principales causantes del deterioro cognitivo (75).

Los primeros signos que hacen sospechar de demencia por cuerpos de Lewy es la aparición de alucinaciones, periodos prolongados de confusión, que pueden confundirse con enfermedad de Alzheimer principalmente, como también con demencia vascular, parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal. La forma de diagnosticar esta enfermedad inicia con conocer la historia clínica del paciente, junto con un examen de estado mental, pruebas cognitivas o investigaciones de neuroimagen que aporta información para confirmar el diagnóstico (76). Lo más distintivo de esta demencia es la presencia de los cuerpos de Lewy entre las nombradas anteriormente por lo que es una característica muy clave al momento de un diagnóstico en pacientes.

Finalmente de las cuatro demencias nombradas, se encuentra la demencia del lóbulo frontotemporal (DFT) descrita en 1892 por Arnold Pick, que corresponde a un síndrome neurológico progresivo afectando al lenguaje, cognición y la conducta del paciente. Como bien lo dice su nombre en esta demencia se produce una neurodegeneración focal progresiva en los lóbulos frontales y temporales, los encargados de la personalidad, el lenguaje y la cognición social del individuo (77).

El proceso de degeneración frontotemporal se explica por un proceso patológico de agregación de proteína tau en los microtúbulos de las neuronas y células gliales. Desde el punto genético de la patología se ve afectado el gen de la progranulina si bien su rol en el sistema neuronal no se encuentra bien definido esta participa en procesos de desarrollo, inflamación y homeostasis proteico (78). La herencia genética y el historial familiar de alguna demencia es un factor de riesgo muy importante para la DFT y la presencia de mutaciones en otros genes como MAPT y C9ORF72 que son responsables de una herencia autosómica dominante en DFT son clave para dar una atención temprana y un diagnóstico diferencial en DFT (79).

Si bien la mayoría de las demencias producen síntomas en común y son muy similares entre ellas, es de suma importancia conocer sus características, signos y síntomas para llegar a un diagnóstico diferencial y adecuado para brindar un enfoque de tratamiento correcto. El rol del sistema glinfático en estas patologías podría resultar clave para un tratamiento y evitar el acúmulo de sustancias tóxicas en el ambiente cerebral con la finalidad de disminuir el riesgo de un proceso neurodegenerativo. Además, se ha demostrado que la actividad glinfática disminuye drásticamente a medida que se envejece (36). Estudios en ratones viejos en relación con jóvenes muestran una disminución alrededor de un 90% de la función glinfática, en dónde se incluyeron la entrada de trazadoras de LCR como la depuración de β -amiloide (80). Más aún, la gliosis reactiva, que es un proceso que se caracteriza por la transformación de los astrocitos donde estos liberan

factores inflamatorios, va aumentando con el envejecimiento, contribuyendo a la disminución de la función glinfática (81).

La delección o alteración de las AQP4 también afectan drásticamente a la función glinfática, alrededor de un 65% de disminución en el intercambio de LCR/LI y una disminución de la depuración del β -amiloide en un 55% (48). Por lo que, en cerebros de ancianos al poseer más procesos de gliosis reactiva, sus astrocitos ya no poseerán la capacidad de expresar AQP4 en sus pies terminales, sino que está presente en los procesos parenquimatosos de los astrocitos, lo que afecta el adecuado funcionamiento del sistema glinfático (80).

Otros acontecimientos que disminuyen a la función glinfática al envejecer son la disminución de la producción de LCR en un 66% y la presión de LCR en un 27% (82). Así como también la rigidez de las paredes arteriales, lo que provoca una disminución en la pulsatilidad arterial y con ello disminuye el flujo del LCR a través del parénquima cerebral (83). La falla de este sistema al envejecer podría facilitar la acumulación del β -amiloide, la proteína tau hiperfosforilada y otras estructuras, lo que resultaría en un cerebro vulnerable a padecer este tipo de demencias o al aumentar la progresión de las mismas.

3.3. Otro tipo de enfermedades que alteran al ambiente neuronal.

3.3.1. Hemorragia cerebrovascular.

Este suceso es un problema catastrófico para el individuo, poseyendo una tasa de morbilidad y mortalidad bastante alta. Entre los factores de riesgo se encuentra la hipertensión, la edad, la angiopatía amiloide y el tabaquismo. La hemorragia cerebrovascular o intracerebral representa alrededor del 20% de los accidentes cerebrovasculares, asimismo presenta una mortalidad fluctuante entre los 50-65% según la ubicación de la hemorragia. La incidencia de esta patología va aumentando a medida que avanzan la edad y es más común en hombres (84).

Estudios recientes demuestran el rol del sistema glinfático en modelos animales con hemorragias cerebrovasculares, en dónde se evidencian alteraciones del flujo del líquido cefalorraquídeo a lo largo de todas las vías periarteriales en el cerebro transcurrido menos de 24h después de la lesión cerebral (85, 86). Por ende, el influjo glinfático se ve afectado significativamente, sin embargo esto se debe someter a más pruebas clínicas para validar completamente esta alteración del flujo glinfático y así descifrar un tratamiento efectivo contra este tipo de patologías.

3.3.2. Lesión cerebral traumática.

El daño en el tejido cerebral de este tipo de lesiones se divide en dos categorías: lesión primaria y la secundaria. En dónde la primera se refiere a las lesiones directas

causadas por la lesión, mientras que en las secundarias son los daños adicionales en el tejido y estructuras neuronales (87). El daño causado por este tipo de lesión causa eventos celulares y fisiológicos que son progresivos al transcurso de los años, por lo que derivan a lesiones secundarias que pueden ser de tipo inflamatorias, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, degeneración de axones y apoptosis (87). Ver figura 10.

La relación de la lesión cerebral traumática y el sistema glinfático se ve evidenciada en estudios de ratones, los que la afluencia glinfática del LCR/LI se ven disminuidas, más la depuración de las trazadoras se ve alterada e incluso incompleta (86). Por lo que, se evidencia la acumulación de tau hiperfosforilada, β -amiloide y otras sustancias neurotóxicas, generando un deterioro en el ambiente cerebral.

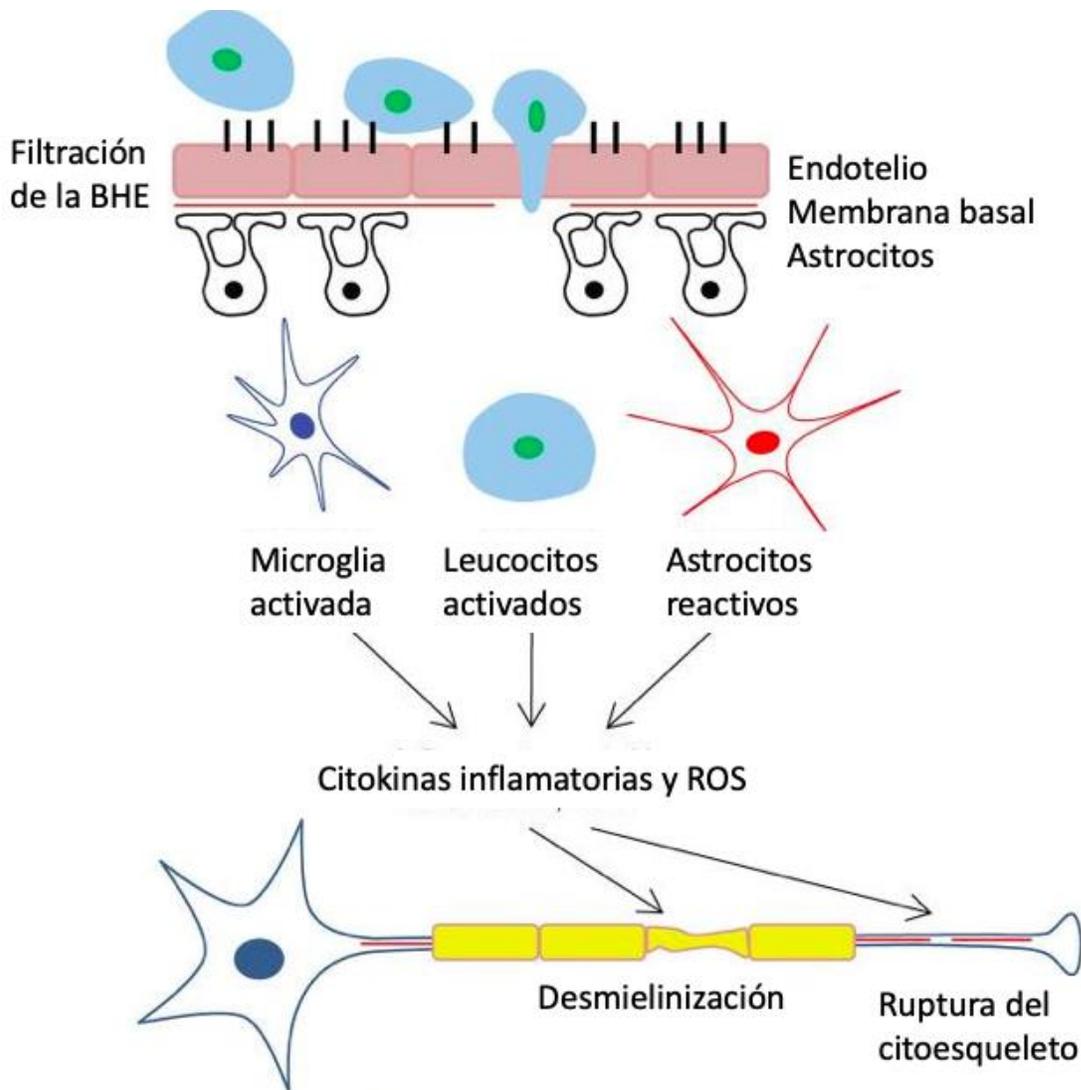


Figura 10: Fisiopatología de la lesión cerebral traumática. La lesión principal genera una ruptura en la BHE, lo que genera un ingreso de leucocitos activados y microglía al parénquima cerebral. Generando un aumento de citoquinas inflamatorias y ROS, los que producen alteraciones morfológicas en las neuronas. Este ambiente genera inflamación en el tejido, además de procesos de cicatrización y con ello una acumulación de sustancias viéndose afectado el sistema glinfático. Tomado y adaptado de Ng 2019.

Existen varias enfermedades o lesiones neurodegenerativas en las que se puede ver afectado la funcionalidad del sistema glinfático, tal como las demencias, en especial el Alzheimer, en ataques hemorrágicos, accidentes cerebrovasculares, epilepsia, Parkinson, etc. En general lo común de estas afecciones es que afectan el flujo del LCR a través del parénquima cerebral, disminuyendo así la funcionalidad del sistema glinfático y por ende acumulando sustancias tóxicas para el ambiente neuronal, más aún al envejecer la funcionalidad del mismo sistema se ve disminuida propician condiciones para que este tipo de patologías ocurran. En la figura 11 se evidencian ejemplos de la fisiopatogenia de alguna de estas enfermedades y la asociación con el sistema glinfático.

Es importante mencionar las posibilidades terapéuticas a un futuro con este sistema, ya que se podrían crear métodos de administración de fármacos en el LCR o LI para que estos lleguen directamente al cerebro en caso de algunas patologías o en caso de algunas enfermedades neurodegenerativas regular y modular el flujo del LCR/LI por el parénquima para tener flujos óptimos en la depuración de sustancias neurotóxicas. Sin embargo, aún quedan muchos elementos a describir y conocer a fondo todas las características que este sistema tiene para ofrecer.

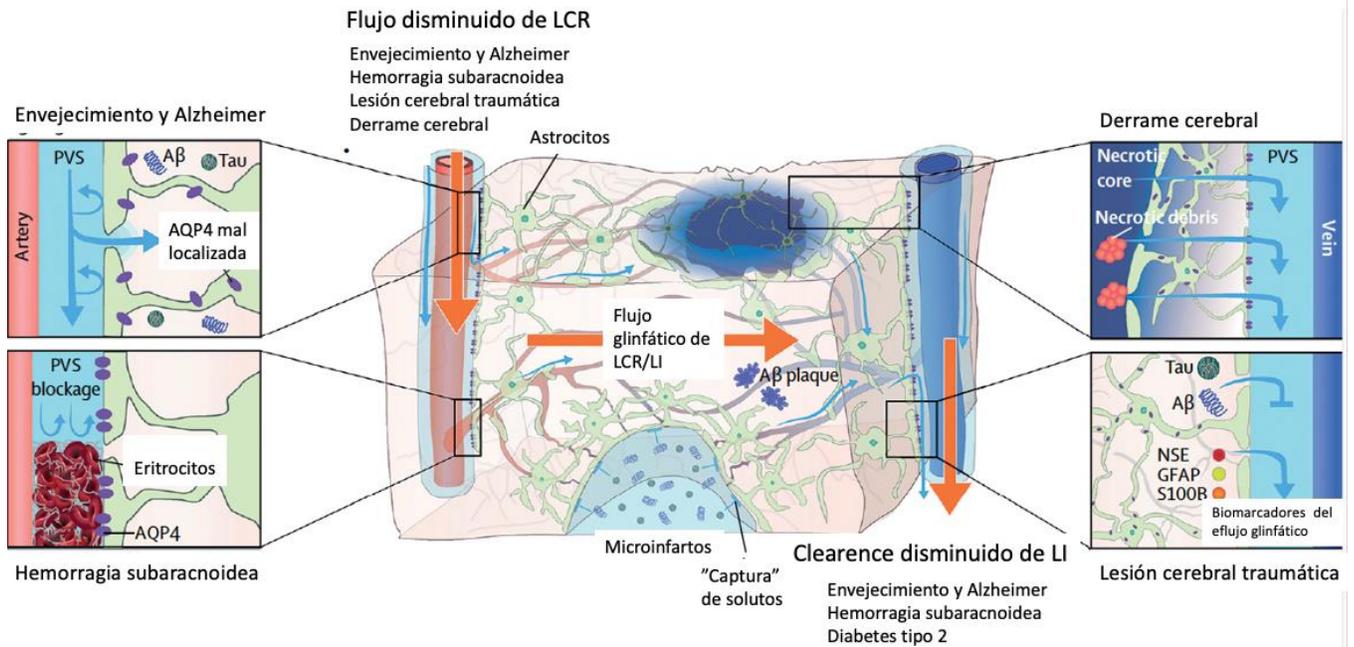


Figura 11: Principales patologías y su relación con el sistema glinfático. En las patologías enunciadas se ve una disminución notoria del flujo del LCR y de la depuración del LI en la vía glinfática. En la enfermedad de Alzheimer, se evidencia una falla en la entrada del LCR por la mala localización de las AQP4, puesto que al envejecer estos se vuelven reactivos y se reorganizan las AQP4 fuera de su zona anatómica común, acumulándose así la proteína tau y el Aβ. En la hemorragia subaracnoidea, ocurre un bloqueo de espacio perivascular (PVS) por un cúmulo de eritrocitos por la lesión hemorrágica, bloqueando la entrada del LCR y disminuyendo el flujo del mismo. En el derrame cerebral se forman núcleos necróticos dentro del parénquima y los astrocitos crean una barrera para contener la lesión, formando cicatrices en el tejido neuronal. En la lesión cerebral traumática se ocurre una disminución significativa de la función de depuración del sistema glinfático dado por el daño generado en el tejido. Tomado y adaptado de Rasmussen 2018.

CONCLUSIÓN

El sistema glinfático está compuesto por una serie de vías perivasculares formadas por los astrocitos, estos a su vez expresan AQP4 facilitando la entrada de H₂O y LCR a lo largo del parénquima cerebral, asimismo, gracias a la pulsatilidad arterial el flujo de LCR se intercambia con el LI y permiten una vía de depuramiento de elementos en el SNC. Otra función relevante del sistema es la entrega de elementos que no son desechos al cerebro, permitiendo así mejorar la función cerebral.

Otro hito importante para el sistema glinfático, es la vía de los vasos linfáticos meníngeos, cosa que en épocas anteriores se creía imposible. Estos vasos linfáticos se describen en cercanía a los senos derales en el cráneo, lo que permite que el flujo de LCR/LI sea directo y tenga una vía de salida del SNC, desembocando en los ganglios linfáticos cervicales de la columna. Por otro lado, existen más vías que permiten la salida del LCR/LI, la ruta de los nervios craneales, principalmente la ruta olfativa, ya que por la placa cribosa se accede directamente a los vasos linfáticos de la submucosa nasal y finalizando nuevamente en los ganglios cervicales.

Como es sabido que la capacidad en la estructura neuronal disminuye al envejecer, el sistema glinfático también se ve afectado por los cambios del ambiente neuronal y con ello su funcionalidad disminuye drásticamente, como así la disminución de la pulsatilidad arterial, ya que al envejecer las membranas arteriales se vuelven más rígidas y dificulta al flujo de LCR/LI. Promoviendo el acúmulo de desechos tóxicos para el SNC. En algunas enfermedades neurodegenerativas como en el Alzheimer y otras demencias se describen los procesos patológicos que afectan al sistema glinfático, evidenciando la disminución del flujo de LCR y la disminución de la depuración del LI.

Otro punto a recalcar es la importancia del sueño para la función glinfática, ya que es uno de los principales promovedores en la labor glinfática, siendo un aumento del doble en comparación al estado de vigilia, puesto que aquí la función es limitada casi en su mayoría. Con esto es relevante la función fisiológica del sueño para mantener un cerebro sano y depurado de desechos metabólicos en el SNC y del mismo modo evitar la pronta aparición de algunas enfermedades neurodegenerativas como las demencias y la enfermedad de Alzheimer.

Para nuevos focos de estudios en patologías que se acumule el β -amiloide, la proteína tau hiperfosforilada u otro metabolito, el sistema glinfático puede ser la clave para desarrollar nuevos métodos terapéuticos, como la administración de fármacos vía LCR/LI para mejorar la vía de depuración y con ello prevenir una gran cantidad de enfermedades neurodegenerativas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García O, Massieu L. 2004. Interacción entre las células gliales y neuronales y su papel en la muerte y sobrevivencia neuronal. *Arch. Neurocienc.* 9(1);39-46.
2. Fortoul van der Goes T. *Histología y biología celular*. Ciudad de México. MCGRAW-HILL. Tercera Edición. 402 p.; 2017.
3. Miller, A.; Zachary, J. *Pathologic basis of veterinary disease*. Missouri: Elsevier. Sexta Edición. 1408 p. 2016
4. Snell R. *Neuroanatomía clínica*. Buenos Aires: Médica Panamericana. Quinta Edición. 548 p.; 2003.
5. Von Bernhardt R. 2004. La Barrera Hemato-Encefálica en la patología del Sistema Nervioso Central: su importancia en la Respuesta Inflamatoria. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*. 42(2); 121-130.
6. Daneman R, Prat A. 2015. La barrera hematoencefálica. *Perspectivas de Cold Spring Harbor en biología* , 7(1).
7. Xu L, Nirwane A, Yao Y. 2018. Basement membrane and blood-brain barrier. *Stroke and vascular neurology*, 4(2), 78–82.
8. Martínez-Tapia RJ, Estrada-Rojo F, Hernández-Chávez A y col. 2018. Una nueva vía de drenaje cerebral: el sistema glinfático. Revisión histórica y conceptual . *Rev Mex Neuroci*. 19(1):104-116.
9. Hawkins R, Peterson Darryl, Viña J. 2002. The complementary membranes forming the blood-brain barrier. *IUBMB Life*. 54(3):101-107.
10. Verheggen I, Van Boxtel M, Verhey F y col. 2018. Interaction between blood-brain barrier and glymphatic system in solute clearance. *Neuroscience & biobehavioral reviews*. 90:26-33.
11. Wardlaw J, Sandercock P, Dennis M y col. 2003. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia?. *Stroke*. 34(3):806-12.
12. Amiry-Moghaddam M, Ottersen O. 2003. The molecular basis of water transport in the brain. *Nature reviews neuroscience*. 4:991-1001.
13. Sims D. 1986. The pericyte-a review. *Tissue cell*. 18(2):153-74.
14. Escobar A, Gómez B. 2008. Barrera hematoencefálica. Neurobiología, implicaciones clínicas y efectos del estrés sobre su desarrollo. *Revista mexicana de neurociencia*. 9(5):395-405.
15. Sakka L, Coll G, Chazal J. 2011. Anatomie et physiologie du liquide cérebrospinal. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*. 128(6);359-366
16. Proulx S. 2021. Cerebrospinal fluid outflow: a review of the historical and contemporary evidence for arachnoid villi, perineural routes, and dural lymphatics. *Celular and molecular life sciences*. 78(6): 2429-2457

17. Ma Q, Ineichen B, Detmar M *y col.* 2017. Outflow of cerebrospinal fluid is predominantly through lymphatic vessels and is reduced in aged mice. *Nature communications.* 8:1434.
18. Woollam D. 1957. The historical significance of the cerebrospinal fluid. *Medical history.* 1(2): 91-114.
19. Kida S, Yamashima T, Kubota T *y col.* 1988. A light and electron microscopic and immunohistochemical study of human arachnoid villi. *Journal of neuroscience.* 69(3): 429-35.
20. Ludemann W, Samii M, Brinker T *y col.* 2005. Ultrastructure of the cerebrospinal fluid outflow along the optic nerve into the lymphatic system. *Child's nervous system.* 21(2): 96-103.
21. Louveau A, Smirnov I, Keyes T *y col.* 2016. Structural and functional features of central nervous system lymphatics. *Nature.* 523(7560): 337-341.
22. Aspelund A, Antila S, Proulx S *y col.* 2015. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med.* 212:991-999.
23. Ferrandez J. El sistema linfático: historia, iconografía e implicaciones fisioterapéuticas. Buenos Aires: Médica Panamericana. Primera Edición. 166 p.; 2006.
24. Drayton D, Liao S, Mounzer R *y col.* 2006. Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nature immunology.* 7(4):344-53.
25. Le Vay D. Anatomía y fisiología humana. Barcelona: Paidotribo. Segunda Edición. 344 p.; 2008.
26. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.
27. Liao S, Padera T. 2013. Lymphatic function and immune regulation in health and disease. *Lymphatic research and biology.* 11(3):136-143.
28. Trevaskis N, Kaminskis L, Porter C. 2015. From sewer to savior-targeting the lymphatic system to promote drug exposure and activity. *Nature reviews drug discovery.* 14:781-803.
29. Alvarez D, Vollmann E, Von Andrian U. 2008. Mechanisms and consequences of dendritic cell migration. *Immunity.* 29(3):325-342.
30. Forster R, Schubel A, Breitfeld D *y col.* 1999. CCR₇ coordinates the primary immune response by establishing functional microenvironments in secondary lymphoid organs. *Cell.* 99(1):23-33.
31. Hampton H, Chtanova T. 2019. Lymphatic migration of immune cells. *Frontiers in immunology.* 10:1168.
32. Eash K, Greenbaum A, Gopalan P *y col.* 2010. CXCR₂ and CXCR₄ antagonistically regulate neutrophil trafficking from murine bone marrow. *J Clin invest.* 120(7):2423-31.
33. Zhu J, Yamane H, Paul W. 2010. Differentiation of effector CD4 T Cell populations. *Annual review of immunology.* 28:445-489.

34. Hayes A, Rane S, Scales H *y col.* 2019. Spatiotemporal modeling of the key migratory events during the initiation of adaptive immunity. *Frontiers of immunology.* 10:598.
35. Kataru R, Baik J, Park H *y col.* 2019. Regulation of immune function by the lymphatic system in lymphedema. *Frontiers of immunology.* 10:470.
36. Aalling N, Finmann A, Lundgaard I *y col.* 2017. The glymphatic system: A beginner 's guide. *Neurochemical research.* 40(12):2583-2599.
37. Munk A, Wang W, Bèchet N *y col.* 2019. PDGF-B Is required for development of the glymphatic system. *Cell Reports* 26. (11):2955-2969.
38. Björkhem I, Meaney S. 2004. Brain cholesterol: long secret life behind a barrier. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology,* 24(5), 806–815.
39. Lütjohann D, Breuer O, Ahlborg G *y col.* 1996. Cholesterol homeostasis in human brain: evidence for an age-dependent flux of 24S-hydroxycholesterol from the brain into the circulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 93(18), 9799–9804.
40. Fagan A, Holtzman D, Munson G *y col.* 1999. Unique lipoproteins secreted by primary astrocytes from wild type, apoE (-/-), and human apoE transgenic mice. *The Journal of biological chemistry,* 274(42), 30001–30007.
41. Deane R, Sagare A, Hamm K *y col.* 2008. ApoE isoform-specific disruption of amyloid beta peptide clearance from mouse brain. *The Journal of clinical investigation,* 118(12), 4002–4013.
42. Xu Q, Bernardo A, Walker D *y col.* 2006. Profile and regulation of apolipoprotein E (ApoE) expression in the CNS in mice with targeting of green fluorescent protein gene to the ApoE locus. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience,* 26(19), 4985–4994.
43. Rangroo V, Thrane A, Plog B *y col.* 2013. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain. *Scientific reports,* 3, 2582.
44. Benveniste H, Liu X, Koundal S *y col.* 2019. The glymphatic system and waste clearance with brain aging: A review. *Gerontology* 65(2) :106-119.
45. Zeuthen T, 2002. General models for water transport across leaky epithelia. *Int. Rev. Cytol.* 215(2002):285-317
46. Day R, Kitchen P, Owen D *y col.* 2014. Human aquaporins: Regulators of transcellular water flow. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1840(5):1492-1506.
47. Mestre H, Mori Y, Nedergaard M, 2020. The Brain’s Glymphatic System: Current Controversies. *Trends in Neurosciences* 43(7):458-466.
48. Iliff J, Wang M, Liao Y *y col.* 2012. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med* 4(147):147-111.
49. Abbot N, Pizzo M, Preston J *y col.* 2018. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a “glymphatic” system?. *Acta neuropathologica.* 135(3):387-407.

50. Iliff J, Nedergaard M. 2013. Is there a cerebral lymphatic system?. *Stroke*. 44:93-95.
51. Louveau A, Plog B, Antila S y col. 2017. Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. *J Clin invest*. 127(9):3210-3219.
52. Tarasoff-Conway J, Carare R, Osorio R y col. 2015. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nature reviews neurology*. 11(8):457-470.
53. Koh L, Zakharov A, Johnston M. 2005. Integration of the subarachnoid space and lymphatics: Is it time to embrace a new concept of cerebrospinal fluid absorption?. *Cerebrospinal fluid research*. 2:6.
54. Iliff J, Wang M, Zeppenfeld D y col. 2013. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-Interstitial fluid exchange in the murine brain. *The journal of neuroscience*. 33(46):18190-18199.
55. Health NIO. NIH Curriculum Supplement Series: The Institutes; 2007.
56. Patel A y col. StatPearls. Florida. StatPearls Publishing LLC. 2018
57. Hablitz L, Plá V, Giannetto M y col. 2020. Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow. *Nature communications* 11:4411.
58. Reddy O, Van der Werf Y. 2020. The sleeping brain: harnessing the power of the glymphatic system through lifestyle choices. *Brain sciences* 10(11):868.
59. Xie L, Kang H, Xu Q y col. 2013. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 342(6156): 373-377.
60. Léger D, Debellemanniere E, Rabat A y col. 2018. Slow-wave sleep: from the cell to the clinic. *Sleep medicine reviews*. 41:113-132.
61. O'Donnell J, Zeppenfeld D, McConnell E y col. 2012. Norepinephrine: A neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance. *Neurochemical research*. 37(11): 2496-2512.
62. Nilsson C, Lindvall-Axelsson M, Owman C. 1992. Neuroendocrine regulatory mechanisms in the choroid plexus-cerebrospinal fluid system. *Brain research. Brain research reviews*. 17(2): 109-138.
63. Danzl M, Etter N, Kitzman P y col. 2012. Facilitating neurorehabilitation through principles of engagement. *J Allied Health*. 41(1):35-41
64. Garcés M, Suárez J. 2014. Neuroplasticidad: aspectos bioquímicos y neurofisiológicos. *CES Med*. 28(1):119-132.
65. Maurer K, Maurer U. Alzheimer la vida de un médico y la historia de una enfermedad. España: Diaz de Santos. Primera edición. 369 p.;2000.
66. Romano M, Nissen M, Huerto N y col. 2007. Enfermedad de Alzheimer. *Vía cátedra de medicina*. 157.
67. Flint Beal M, Richardson E, Martin J. 1998. Enfermedad de Alzheimer y demencias afines. *Principios de medicina interna*. 2(1):2613-2616.
68. Menéndez S, Pérez N, Rodríguez J. 2002. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. 21(4):253-251.
69. Pérez J. 2000. La genética y la enfermedad de Alzheimer. *Neurol*. 30(2):161-9.
70. 10 warning signs of Alzheimer's. Alzheimer association [Internet]. (US). 2019.

71. Knopman D. 2006. Dementia and cerebrovascular disease. *Mayo clinic proc.* 81(2):223-30.
72. Lee A. 2011. Vascular dementia. *Chonnam medical journal.* 47(2): 66-71.
73. Lopez O, Kuller L, Becker J *y col.* 2005. Classification of vascular dementia in the cardiovascular health study cognition study. *Neurology.* 64(9):1539-47.
74. Reed B, Eberling J, Mungas D *y col.* 2004. Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function. *Arch neurology.* 61(10): 1545-50.
75. Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S *y col.* 2012. The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Molecular neurobiology.* 47(2):495-508.
76. McKeith I. 2004. Dementia with Lewy bodies. *Dialogues in clinical neuroscience.* 6(3):333-341.
77. Bott N, Radke A, Stephens M *y col.* 2016. Frontotemporal dementia: diagnosis, deficits and management. *Neurodegenerative disease management.* 4(6): 439-454.
78. Mackenzie I, Neumann M, Bigio E *y col.* 2010. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta neuropathologica.* 119(1):1-4.
79. Rohrer J, Guerreiro R, Vandrovcova J *y col.* 2009. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology.* 73(18):1451-1456.
80. Kress B, Iliff J, Xia M *y col.* 2014. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Annals of neurology.* 76(6): 845-861.
81. Sabbatini M, Barili P, Bronzetti E *y col.* 1999. Age-related changes of glial fibrillary acidic protein immunoreactive astrocytes in the rat cerebellar cortex. *Mechanisms of ageing and development.* 108(2): 165-172.
82. Fleischman D, Berdahl J, Zaydlarova J *y col.* 2012. Cerebrospinal fluid pressure decreases with older age. *PloS one.* 7(12): e52664.
83. Ziemann S, Melenovsky V, Kass D. 2005. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology.* 25(5): 932-943.
84. Rymer M. 2011. Hemorrhagic stroke: Intracerebral hemorrhage. *Missouri medicine.* 108(1): 50-54.
85. Cunningham E, McGuinness B, Herron B *y col.* 2015. Dementia. *Ulster medical society.* 84(2): 79-87.
86. Rasmussen M, Mestre H, Nedergaard M. 2018. The glymphatic pathway in neurological disorders. *The lancet neurology.* 17(11):1016-1024.
87. Ng S, Lee A. 2019. Traumatic brain injuries: pathophysiology and potential therapeutic targets. *Frontiers in cellular neuroscience.* 13: 528.