

Avances y progresos en la enfermedad neurovascular relacionada con la edad en una mirada diversa a la demencia

Progress and progress in neurovascular disease related to age in a different look at dementia

Recibido: 25/08/2018

Aprobado: 20/10/2019

Resumen

Introducción: En la reunión en el 2001 del Grupo de Revisión de los Avances y Progresos en el área de accidente cerebrovascular del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidente Cerebrovascular (rama del NIH –National Institute Health-) de los Estados Unidos, se formaliza el concepto de “Unidad Neurovascular”, una estructura en la que se acopla la fisiología neuronal y su coexistencia con la dinámica reológica del flujo sanguíneo. Mucho más allá de la propuesta inicial de una comunicación doble vía entre el acoplamiento de la dupla neurona-astrocito a la vasculatura, hoy se ha logrado hacer evidente una riquísima señalización de plural entre una vasta clase de distintas células del grueso de la Histología del sistema nervioso y los componentes de la microvasculatura y la macrovasculatura. Hoy es crucial el descubrimiento de cómo la Unidad Neurovascular está afectada dentro de la fisiopatología del campo de las enfermedades neurodegenerativas, con o sin componente microangiopático o macroangiopático. El deterioro cognitivo que sucede con el envejecimiento, es para muchos un inmenso desafío de Salud Pública. Si bien la Enfermedad de *Alzheimer* es la causa más notable de síndrome mental orgánico crónico o demencia en países occidentales, la etiología vasculopatía es la segunda causa en importancia, aunque ocuparía el primer puesto en el este de Asia. La microangiopatía y microangiopatía cerebral, incluyendo la microcirculación de la sustancia blanca subcortical, son contribuyentes esenciales para la génesis y expresión de la disfunción cognitiva causada de manera colateral en enfermedades, en principio no neurovasculares, como la enfermedad de *Alzheimer*.

Objetivo: Ofrecer un panorama molecular y metabólico detallado y actualizado de este grupo de enfermedades, al igual que su fisiopatología y potenciales blancos farmacológicos.

Método: A partir de la revisión de la literatura de textos científicos, se buscará en consenso especificar las características de interacción

metabólicas, moleculares y clínicas en la enfermedad neurodegenerativa a lo largo del tiempo en la vida.

Conclusiones: La presencia de circulación colateral en el evento cerebrovascular determina la disminución del daño neuronal, así como el impacto en la calidad de vida futura del paciente y no solo lo explica un contexto hemodinámico, sino una profundización en el comportamiento molecular del cerebro. Algunos neurotransmisores, como la adenosina, el NO, la dopamina y la serotonina tienen propiedades vaso activas importantes, así como los iones potasio liberados al espacio extracelular por las neuronas. Además, los astrocitos son esenciales en el acoplamiento neurovascular porque responden a la actividad neuronal mediante la producción de sustancias con propiedades vaso activas. Estas células producen PGE2 posterior a la activación neuronal, hecho que resalta la importancia de las COX en el mantenimiento del FSC. Con la presencia de eventos hipoxémicos, la participación excitatoria del SNC a través del glutamato en los astrocitos conlleva a la liberación de sustancias, como el EET y la 20-HETE dependientes del citocromo P450. Lo anterior, tiene como principal objetivo aumentar el FSC por medio de la vasodilatación, para así garantizar mayor suministro de nutrientes aquellas zonas con mayor actividad neuronal, obrando de manera protectora en eventos hipoxémicos. Finalmente, queda mucho por hondar en el fundamento biológico del ACV y en el daño neuronal que se genera como consecuencia de una exposición anóxica, así como la misma degenerativa que acompaña el envejecer del cerebro y los diferentes riesgos factoriales que le acompañan. Gracias a las ECM producidas finalmente por los astrocitos es que el cerebro logra la homeostasis circulatoria permanente en este tipo de sucesos.

Palabras clave: Accidente cerebrovascular, enfermedad cerebrovascular, demencia, demencia vascular, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo vascular, disfunción endotelial, Unidad Neurovascular.

Abstract

Introduction: *At the meeting of the Review Group of Progress and Progress in the area related to stroke, of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (branch of the NIH - National Institute Health -) of the United States, in 2001 formalizes the concept of Neurovascular Unit," a structure in which neuronal physiology and its*

coexistence are coupled with the rheological dynamics of blood flow. Far beyond the initial proposal of a two-way communication between the coupling of the neuron-astrocyte duo to the vasculature, today it has been possible to demonstrate a very rich plural signaling between a vast class of different cells of the thickness of the Histology of the nervous system, and the components of the microvasculature and the macrovasculature. At present, the discovery of how the Neurovascular Unit is crucial is affected within the pathophysiology of the wide range of neurodegenerative diseases, with or without microangiopathic or macroangiopathic components. The cognitive deterioration that happens with aging is for many an immense Public Health challenge. While Alzheimer's Disease is the most notable cause of chronic organic mental syndrome or dementia in Western countries, the vasculopathy etiology is in importance, the second most important cause, although it would occupy this etiology the first place in East Asia. Microangiopathy and cerebral macroangiopathy, including the microcirculation of the white subcortical substance, are essential contributors to the genesis and expression of cognitive dysfunction caused collaterally in non-neurovascular principles such as Alzheimer's disease.

Objective: to offer a detailed and updated molecular and metabolic panorama of this group of diseases, as well as their pathophysiology and potential pharmacological targets.

Method: From the review of the literature of scientific texts, it will be sought in consensus to specify the metabolic, molecular and clinical interaction characteristics in neurodegenerative disease over time in life.

Conclusions: The presence of a collateral circulation in the cerebrovascular event determines the decrease in neuronal damage, as well as the impact on the future quality of life of the patient and not only explains a hemodynamic context if there is no deepening in the molecular behavior of the brain. Some neurotransmitters, such as adenosine, NO, dopamine and serotonin have important active vessel properties, as well as potassium ions released into the extracellular space by neurons. In addition, astrocytes are essential in neurovascular coupling because they respond to neuronal activity by producing substances with active vessel properties. These PGE2 cells after neuronal activation, a fact that highlights the importance of COX in the maintenance of FSC. With the presence of hypoxemic events, the excretory involvement of the CNS

through glutamate in astrocytes leads to the release of substances, such as TSE and 20-HETE dependent on cytochrome P450, the above has as its main increase in FSC through vasodilation, in order to require a greater supply of nutrients from areas with greater neuronal activity, acting protectively in hypoxemic events. Finally, much remains to be done in the biological basis of stroke and in the neuronal damage that is generated as a result of an anoxic exposure, as well as the degenerative one that accompanies the elderly brain and the different factorial risks that accompany it.

Key words: *Stroke, cerebrovascular disease, dementia, vascular dementia, mild cognitive impairment, vascular cognitive impairment, endothelial dysfunction, neurovascular unit.*

Diversidad estructural de la unidad neurovascular en los distintos lechos

Un fenómeno está sucediendo con el aumento de la esperanza de vida y ello implica, que el deterioro cognitivo relacionado a Demencia, se está convirtiendo en un problema de Salud Pública para el mundo occidental. Las tasas indican que este tipo de trastornos se acompañan de mayor morbilidad y mortalidad. Hoy hay una mayor claridad sobre toda la gama de estos trastornos, desde sus versiones leves hasta las verdaderas demencias vasculares avanzadas, con las amplias variedades semiológicas que ellas someten. El punto central es entender y comprender qué sucede fisiopatológicamente dentro de estas enfermedades. Sin contar, que se pueden acompañar y compartir componentes fisiopatogénicos con la Enfermedad de *Alzheimer*. Una forma de clasificar es el deterioro cognitivo post-accidente cerebrovascular reciente y, por otro lado, la enfermedad vascular micro- o macro-angiopática crónica, con lesiones de largo plazo.

Puede decirse que la unidad neurovascular está compuesta por al menos ocho miembros: micro glías, oligodendrocitos, pericitos, astrocitos, neuronas, matriz extracelular, células endoteliales y células del sistema inmune. La arquitectura de este conjunto es el resultado de cascadas genéticamente programadas que se desarrollan durante la embriogénesis. Gracias a sus orígenes comunes en el embrión, las células que componen la NVU son susceptibles a los mismos factores de crecimiento y comparten

diversas estructuras y funciones que les permite trabajar de manera organizada y recíproca.

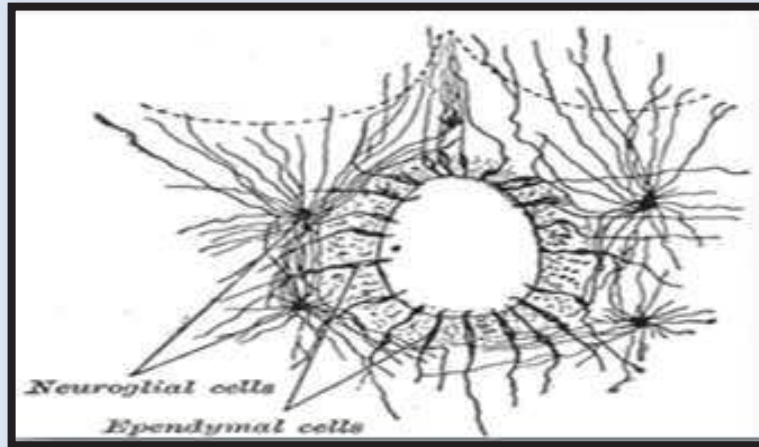


Imagen 1. Célula glial. Tomada de Revista Acta Neurológica colombiana, 2006.

Astroцитos, Matriz Extracelular

Los astrocitos son la principal población celular en el SNC. Podría decirse que los astrocitos mantienen una interacción indirecta con el SNC, a través de la expresión de una amplia gama de receptores, para neurotransmisores, citoquinas y toxinas a través de la liberación de moléculas de la matriz extracelular, para regular el agua extracelular, el PH el tejido y la disponibilidad de metabolitos. Del mismo modo, tienen contacto directo con el sistema vascular y neuronal, envolviendo los vasos sanguíneos para controlar el flujo sanguíneo y liberando trasmisores en la hendidura sináptica [1].

Son aproximadamente 300 proteínas de matriz extracelular secretadas por los astrocitos llamadas moléculas de la ECM. Pueden ser secretadas por neuronas y otras células gliales y su función es modular dinámicamente todo el espectro de funciones celulares, incluyendo la integridad y arquitectura del tejido cerebral mecánicamente o a través de señalización [3]. Después de una lesión, las moléculas de la ECM, especialmente la Tenascina-C y el neurocan, son las encargadas de regular las señales inflamatorias del tejido y de conformar la cicatriz fibrótica.

Microglías y células del sistema inmune

El veinte por ciento de las células del sistema inmune del SNC son microglías, al igual que las células del sistema inmune, como las células T,

las microglías juegan un papel fundamental durante lesiones del SNC, donde sobre expresan receptores de membrana conocidos como los *Toll-like receptors* (Tiros), que juegan un papel decisivo en las cascadas patofisiológicas, liberando citoquinas que llevan a la respuesta inflamatoria del tejido, así como la disrupción de la barrera hematoencefálica. Las microglías expresan canales de potasio, sodio y calcio que están relacionados con la proliferación, mantenimiento del potencial de membrana, regulación del PH y control del volumen celular [4].

Células endoteliales y pericitos

Las células endoteliales juegan un papel crítico en la conformación y funcionamiento de la BBB, a través de las *tight junctions*, complejos que regulan el intercambio de compuestos desde y hacia el exterior del SNC. Del mismo modo, la BBB controla el suministro de nutrientes y la eliminación de componentes tóxicos potenciales del cerebro. Sin embargo, es también la responsable de evitar que potenciales componentes terapéuticos entren al cerebro. Por este motivo, investigar los mecanismos y propiedades permeables de la BBB es un punto fundamental para el desarrollo de componentes terapéuticos para tratar diversas patologías [5].

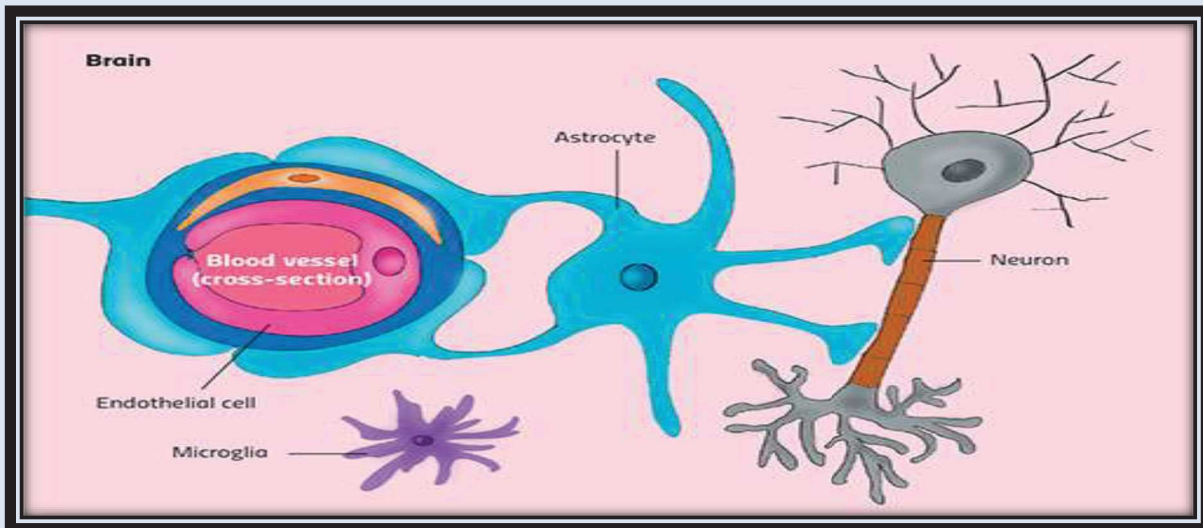


Imagen 2. Células endoteliales y pericitos. Tomada de Revista Acta Neurológica colombiana, 2006.

Finalmente, los pericitos, menos conocidos, son células contráctiles unidas a los vasos capilares, cuya función principal es la conformación y regulación de la BBB y el flujo sanguíneo. Es de resaltar, que la función de

los pericitos en el SNC sano y patológico ha empezado a ser explorada solo recientemente, por lo que constituye un campo novedoso de investigación en Neurociencia. Se ha descubierto, que, a través de su comunicación con otras células de la NVU, los pericitos contribuyen a la regulación del acoplamiento neurovascular, a la entrada de células inmunes al SNC después de una lesión, la regulación de angiogénesis y la formación de la cicatriz glial [6].

Sinapsis y grupo neuronal

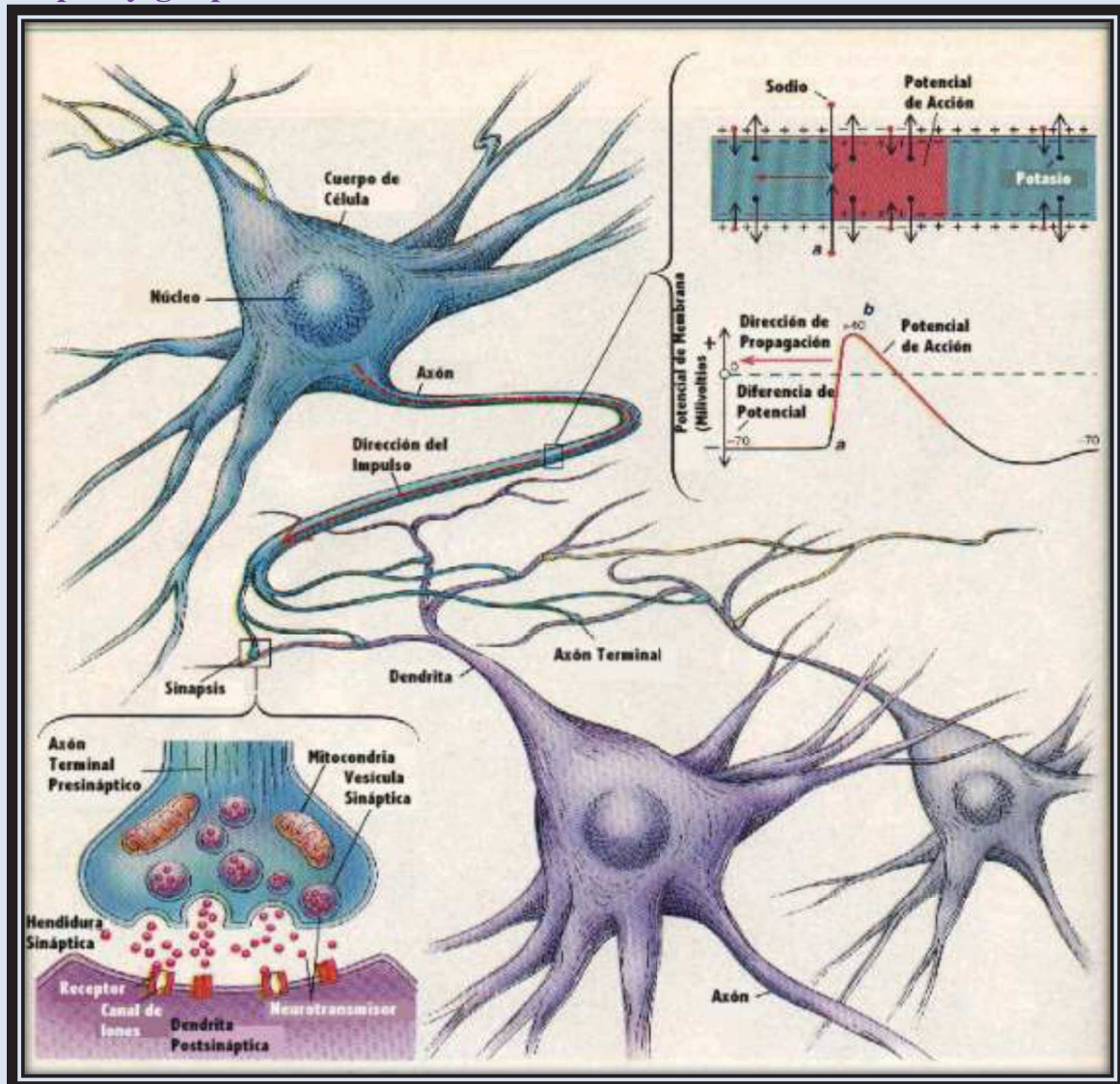


Imagen 3. Sinapsis y grupo neuronal. Tomada de Revista Acta Neurológica colombiana, 2006.

Las neuronas se organizan en circuitos locales que, a su vez, se constituyen en regiones corticales (capas) o núcleos. En general, las neuronas y los circuitos son microscópicos, mientras que las regiones corticales, núcleos y sistemas son macroscópicos. Existe una gran variedad de tipos de neuronas. Las neuronas tienen tres componentes importantes: un cuerpo celular, el axón, que es la fibra principal de salida y las fibras de entrada o dendritas.

La Sinapsis: Sucede gracias a la estructura polarizada típica de la neurona, que está cargada negativamente en su membrana y esto se debe a que las células contienen gran cantidad de sales disueltas en sus fluidos internos (el citoplasma). Sales que incluyen sodio, potasio, cloro y otros elementos. Estas sales en solución forman iones cargados eléctricamente. Sin embargo, en el interior de la célula hay proteínas, cuyos aminoácidos están también cargados eléctricamente. La composición iónica del interior es así diferente del exterior y como resultado, el interior de la célula tiene un voltaje de 70 milivóltios negativos respecto del exterior. Así, iones de sodio entran y la membrana se despolariza, cambiando el voltaje de -70 mV. a +40 mV. Este cambio, produce una onda eléctrica de actividad que desciende hacia la membrana -una onda llamada potencial de acción, que en pocos milisegundos pasa desde el cuerpo celular a lo largo del axón a la sinapsis-. El potencial de acción sirve como señal en la sinapsis para liberar neurotransmisores que disparan la respuesta a neuronas adyacentes. A su vez, los neurotransmisores operan sobre receptores [7].

Aunque cada neurona forma, como mínimo, 1.000 sinapsis, no se puede afirmar que todas las células nerviosas estén conectadas entre sí, al contrario, si tenemos en cuenta la cantidad de neuronas existentes, podemos afirmar que en verdad cada neurona sólo tiene contacto con un número reducido de otras neuronas cercanas dentro de circuitos relativamente locales de las regiones corticales y de los núcleos, lo que trae un deterioro como consecuencia de la vejez neuronal [8].

El sistema arterial pial

Son tres pares principales de arterias cerebrales distribuidas en la corteza y sus ramas que irrigan el cerebro. Estas son:

- ✓ La arteria cerebral anterior (ACA)
- ✓ La arteria cerebral media (ACM, MCA en inglés)

- ✓ La arteria cerebral posterior (ACP, PCA en inglés)

Tanto la ACA como la ACM se originan en porción cerebral de la arteria carótida interna, mientras que la ACP se ramifica desde la intersección entre la arteria comunicante posterior y la porción anterior de la arteria basilar.

Gracias a los estudios por imágenes se conoce adecuadamente la fisiopatología de la evolución del envejecimiento neuronal, estableciéndose regiones de micro hipoxia por vasoconstricciones y vaso espasmos vasculares por pérdida del tono de la túnica muscular, como consecuencia del paso de los años. El flujo cerebral normal oscila entre 50 y 60 ml/100 g/min y está estrechamente controlado por la autorregulación cerebral. Cuando el flujo sanguíneo es < 10 ml/100 g/min, se produce un daño rápido y la mayoría de las células mueren a los pocos minutos de iniciada la isquemia [9].

Si el flujo sanguíneo se mantiene entre 10 y 20 ml/100g/min, las neuronas cesan de funcionar, pero permanecen estructuralmente intactas y se pueden recuperar si se restaura el flujo sanguíneo y la supervivencia neuronal, así como sus secuelas, depende en gran parte de la extensión del daño a la circulación colateral, siendo el mejor ejemplo la nueva asociación de la demencia isquémica, concepto que abre un abanico de probables causales previsibles [9].

Es importante destacar la valiosa función de la circulación cerebral colateral, a través de sus cuatro características principales:

- **Extensa comunicación entre la circulación intracraneal y la extracraneal.** Dependientes de la arteria carótida externa. Este circuito colateral incluye el flujo a través de la arteria oftálmica y superficial temporal hacia los vasos intracraneales, normalmente alimentados por la arteria carótida interna.
- **Múltiples anastomosis entre las arterias vertebrales y las ramas musculares a nivel cervical.** Las arterias espinales anterior y posterior también se comunican con ramas de las arterias intracraneales proximales que irrigan la médula y la protuberancia.
- **El flujo cerebral es único debido a que las cuatro arterias que irrigan el cerebro se comunican a través del polígono de Willis.** El 50% de las personas poseen un Polígono de Willis de distribución normal.

- **Las anastomosis leptomeníngicas aportan flujo a la superficie cortical.** En estas arterias el flujo sanguíneo puede circular en ambas direcciones según las necesidades metabólicas y hemodinámicas de los territorios que irrigan y constituyen rutas importantes del flujo colateral[10].

Vasotropos en la regulación de la unidad neurovascular

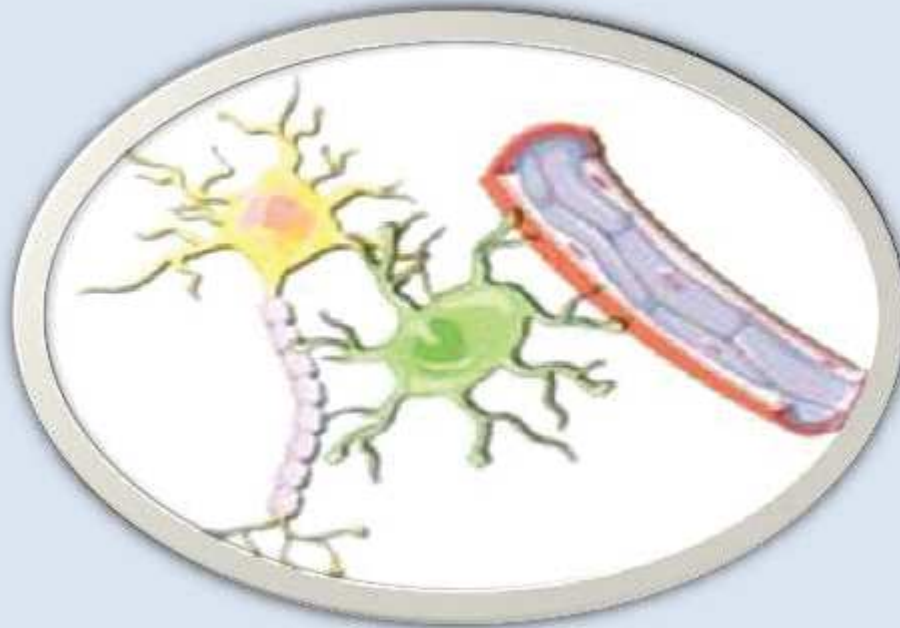


Imagen 3. Unión neurovascular. Tomada de Revista Acta Neurológica colombiana, 2006.

En este espacio se desencadena una grave alteración entre el funcionamiento de la expresión molecular de la isquemia cerebral. (GET): Genes de expresión temprana. (HSP): Proteínas de choque térmico, responsable a largo plazo del vacío lagunar de la memoria y posteriormente de la sinapsis neuronal a largo plazo dejando una importante asociación con el estado demencial de la vejez.

Las Bases moleculares de la isquemia cerebral. La “Unidad Neurovascular” es un concepto que busca integrar los cambios que se producen en el tejido cerebral durante la isquemia, tales como la alteración de la barrera hematoencefálica por efecto de la activación del metaloproteasas de matriz y los efectos que, a su vez, esta disrupción causa en los elementos de la unidad neurovascular, que analizaremos a continuación.

La cascada isquémica como resultado de la hipoxia secundaria a envejecimiento o presencia de ACV

Durante la isquemia cerebral cesa la producción celular de energía, con reducción de los niveles celulares de ATP y fosfocreatina. El fallo energético condiciona una despolarización de membrana, cuyo potencial depende de las bombas intercambiadoras de iones que, para mantener la homeostasis iónica, precisan ATP. Producción de radicales libres en la isquemia cerebral. (PLA2): Fosfolipasa A 2. (COX-2): Ciclooxygenasa 2, son las principales responsables del daño más severo.

El aumento en la concentración intracelular de calcio ha demostrado ser decisivo en el proceso de daño celular pues induce los siguientes fenómenos:

1. La liberación de neurotransmisores como el glutamato, responsable en gran parte de los fenómenos de excitotoxicidad, con síntesis y liberación de radicales libres en el tejido cerebral isquémico.
2. Inhibe la producción de energía (ATP).
3. Activa enzimas que intervienen en la degradación de proteínas, ácidos nucleicos y fosfolípidos.

La excitotoxicidad del glutamato: se da como resultado del evento isquémico, siendo el glutamato el principal responsable a través de la acción directa sobre receptores del tipo NMDA y AMPA- desplazando el magnesio que, en situación de reposo, actúa bloqueando el paso de otros iones. De este modo, se abre una nueva vía que permite el paso de iones calcio al interior de la célula [11].

El glutamato, también induce la formación de radicales libres y especies reactivas del oxígeno (ROS). Radicales libres como el óxido nítrico (NO) y especies reactivas del oxígeno (ROS) tienen, en condiciones normales, funciones fisiológicas. De hecho, a nivel cerebral el NO actúa como segundo mensajero y provoca vasodilatación arteriolar, cuando actúa sobre los vasos sanguíneos.

El NO se sintetiza a partir de la L-arginina, gracias a la acción de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), de la cual se conocen tres isoformas: **forma neuronal** (nNOS), **forma endotelial** (eNOS) y **forma inducible** (iNOS). El NO tiene una vida media muy corta y, en condiciones normales, las pequeñas cantidades producidas son metabolizadas por mecanismos enzimáticos (superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa) y

mecanismos no enzimáticos como las vitaminas C y E y la glutatión. De modo, que existe un equilibrio entre los radicales que se producen y los que son eliminados.

Durante la isquemia cerebral se producen concentraciones anormalmente elevadas de estas sustancias oxidantes, entre las que se encuentran el anión superóxido (O_2^-), el radical hidroxilo (OH), el óxido nítrico (NO) y el anión peroxinitrito ($ONOO^-$). Todas ellas implicadas en el daño neuronal que ocurre durante la isquemia. Si bien el O_2^- se considera el agente oxidante más importante, pues causa daño cerebral directamente y por reactividad con el NO, al generarse $ONOO^-$. La actividad de las isoformas neuronal (nNOS) y endotelial (eNOS) de la NOS, localizadas en neuronas y células endoteliales respectivamente, está regulada por el calcio [12]. Su activación durante la isquemia cerebral ocurre principalmente en las fases iniciales.

La isoforma inducible (iNOS) se ha identificado en diferentes tipos celulares del sistema nervioso como astrogliá, microgliá, neuronas, células del músculo liso y endotelio vascular y también en los neutrófilos infiltrados en el tejido cerebral isquémico (Torregrosa et al; 2007). Esta isoforma es inducida por mediadores inflamatorios y es independiente del calcio, y provoca, de forma retardada, incrementos significativos en la concentración de NO en el área isquémica que contribuyen de forma importante a la progresión del daño cerebral [13].

La fosfolipasa A2, de la cual existe diversas isoformas, es un enzima que se sobreactiva durante la isquemia cerebral, por efecto de la entrada de calcio al interior celular. Su acción provoca un acumulo de ácidos grasos como el ácido araquidónico y ácido docosahaxaenoico que pueden desacoplar la fosforilación oxidativa y alterar la permeabilidad de la membrana celular y de sus canales iónicos. Además la sobreestimulación de las fosfolipasas A2 origina un aumento de productos de degradación de los fosfolípidos de membrana. Algunos lisofosfolípidos acumulados son fácilmente convertibles a factor activador de plaquetas, con un efecto favorecedor de la agregación plaquetaria, e inductores de la respuesta inflamatoria mediante la adhesión y agregación de leucocitos.

La respuesta inflamatoria

Las neuronas, los astrocitos, la microglia y los oligodendrocitos pueden producir estos mediadores inflamatorios. La interleuquina 1- β (IL- β) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) son las citoquinas que inician la respuesta inflamatoria. Su activación ocurre de forma muy temprana, pero es transitoria. La IL- β y TNF- α inducen una respuesta inflamatoria secundaria, más tardía, mediada por la interleuquina 6 (IL-6) y interleuquina 8 (IL-8). Estas citoquinas juegan un papel importante en la aparición de reactantes de fase aguda como la fiebre, proteína C reactiva y fibrinógeno, así como en la liberación de moléculas de adhesión celular que contribuyen a la agregación leucocitaria y posterior adhesión a la pared vascular.

Hay tres tipos de moléculas de adhesión celular: selectinas, los miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas y las integrinas. Las selectinas participan en la interacción entre leucocitos y células endoteliales en la periferia del infarto. La superfamilia de las inmunoglobulinas actúa durante la fase aguda del infarto cerebral. Entre ellas destacan la molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión vascular tipo 1 (VCAM-1) que intervienen en el mecanismo de adhesión y sirven de ligandos a las integrinas. Por último, las integrinas se ha visto que participan en la adhesión intercelular, agregación plaquetaria y en la interacción entre las células y la matriz extracelular. El resultado de la activación de las moléculas de adhesión celular es el reclutamiento leucocitario, agregación posterior y adhesión de los mismos a la pared vascular. De este modo, un gran número de células inflamatorias se localizan en la zona periférica al área infartada. Principalmente en la zona de penumbra isquémica producen mediadores neurotóxicos y contribuyen al daño isquémico, mediante la obstrucción de microvasos[14].

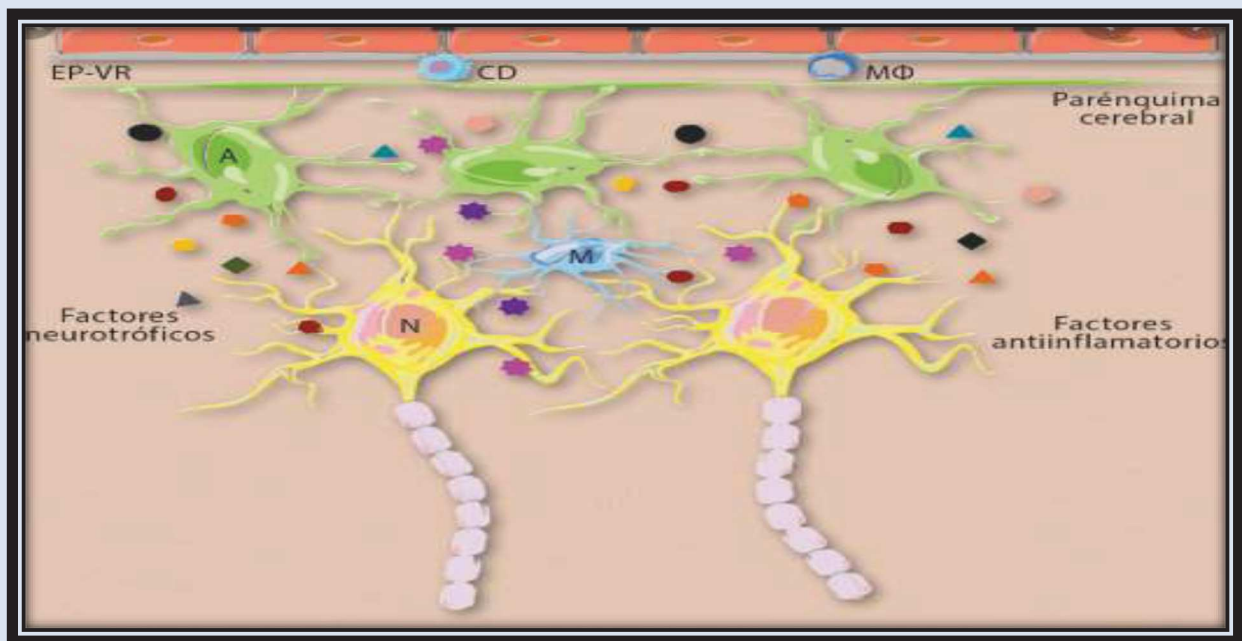


Imagen 4. Respuesta inflamatoria. Tomada de Revista Acta Neurológica colombiana, 2007.

La presencia de ciertas citoquinas como la IL-6 y el TNF- α estimulan la producción de metaloproteinasas, especialmente la MMP-9. Las metaloproteasas de matriz (MMP) son proteasas encargadas de degradar las proteínas de la matriz extracelular como el colágeno, los proteoglicanos, la laminina y la fibronectina. En condiciones fisiológicas, estas enzimas se encuentran inactivadas o en forma de proenzima. Las MMP se activan cuando son cortadas por proteasas como la plasmina u otras MMP. La microglía es la principal fuente de MMP, aunque otros tipos celulares como los astrocitos inducen también la expresión de estas moléculas.

La participación de las MMP 2 y 9 en el tejido cerebral isquémico es responsable de la alteración en la barrera hematoencefálica, que condiciona la aparición de edema vascular, y contribuye a la transformación degenerativa del axón y la conexión neuronal *per se*, lo que conlleva a la progresión irreversible de la enfermedad neurodegenerativa por la edad. Las quemoquinas son polipéptidos reguladores con funciones de comunicación celular y reclutamiento de células inflamatorias. Las principales quemoquinas son: la molécula quimioatrayente de neutrófilos inducidos por citoquina (CINC), que se cree interviene en la quimioatracción de neutrófilos hacia las zonas dañadas del cerebro y la

proteína-1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1), que se piensa altera la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y está implicada en la migración de células derivadas de la médula ósea hacia áreas isquémicas cerebrales con el objetivo de colaborar en la regeneración de la zona afectada. Las citoquinas pueden, a su vez, inducir cambios nucleares que en ocasiones llevan a la apoptosis celular. Una de estas vías se denomina vía JAK/STAT. Las proteínas JAK acopladas a los dominios intracelulares de muchos receptores de citoquinas se activan cuando las citoquinas actúan sobre su receptor. Una vez activada la proteína JAK, esta puede fosforilar miembros de la familia STAT que se traslocan al núcleo, donde tras unión a secuencias específicas de DNA, promueven la activación selectiva de la transcripción. Existen diferentes tipos de proteínas STAT. La activación de STAT 1 promueve la muerte celular, mientras que la activación de STAT 3, debida a señales antiinflamatorias, produce efectos de supervivencia, siendo esta última el pilar de la ampliación de estudios carenciales en el progreso del daño neuronal causado por el envejecimiento natural del humano[15].

Edema en la isquemia cerebral y el espacio perivascular

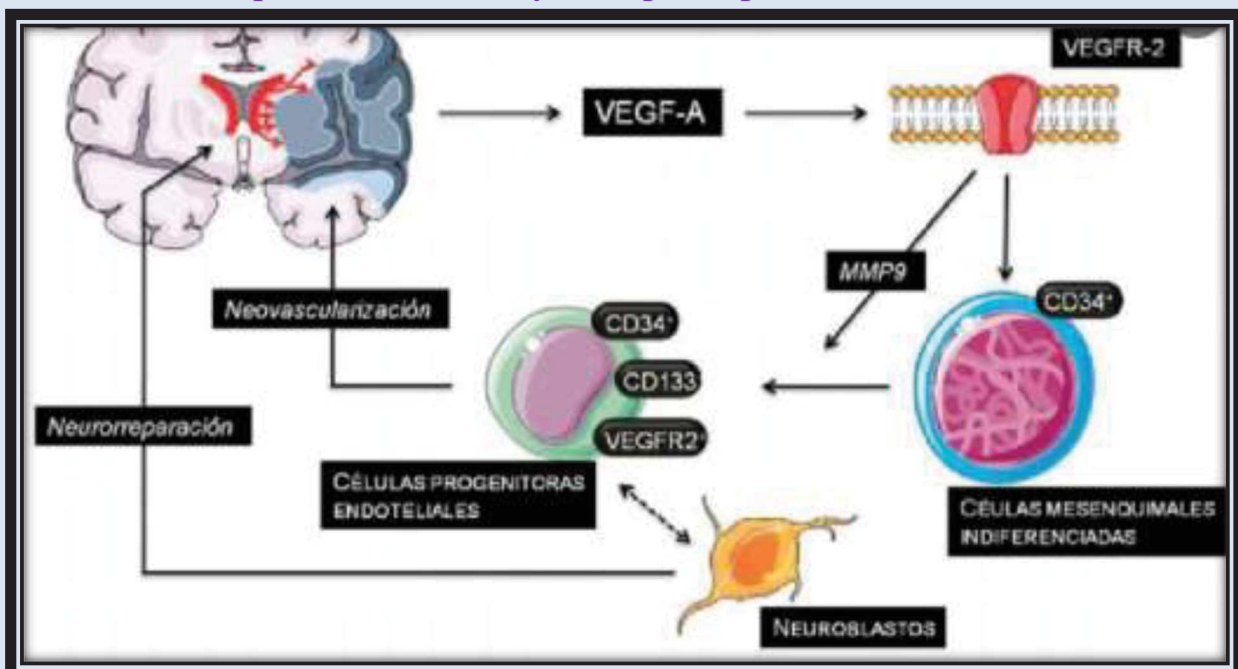


Imagen 5. Edema en la isquemia cerebral y el espacio perivascular. Tomada de Revista Acta Neurológica colombiana, 2007.

El fallo de las bombas iónicas de membrana y liberación de glutamato provocan la entrada de sodio y agua al interior de la célula y el incremento de la concentración intracelular de calcio, responsables en gran medida del edema intracelular. El edema citotóxico se origina principalmente como consecuencia de la activación de los receptores AMPA por los aminoácidos excitadores y de la noradrenalina y adenosina, activadores de la adenilato ciclasa, provocan un aumento de la permeabilidad de membrana de las células gliales, con entrada de sodio, cloro y agua que contribuyen a la producción de edema celular[16].

Las acuoporinas son proteínas de membrana que permiten la circulación de agua. La acuoporina 1 (AQP1) y la acuoporina 4 (AQP4) son permeables al agua y permiten que esta circule dentro y fuera de los astrocitos en respuesta a cambios osmóticos. Mientras que La AQP4 se sobreexpresa en los astrocitos durante la isquemia y podría jugar un importante papel en el edema citotóxico y vasogénico. Esta última es la que con mayor prevalencia está ausente en los pacientes de edad avanzada.

Unidad neurovascular en el sistema arteriolar intraparenquimatoso afectación directa a la microcirculación cerebral: explicación molecular

Entiéndase por crucial en el proceso final secuela de la isquemia cerebral como principal consecuencia del daño degenerativo de la edad y la aparición de demencia en distintos estadios de la vida como causa secundaria en la mayoría de ocasiones tras un ACV. En esta fase, los receptores acoplados a proteínas Gq, así como los purinorreceptores P2Y, lo cual explica la actividad constrictora del ATP en los pericitos. Los receptores histamínicos H1 y los α 1-adrenérgicos funcionan de la misma manera.

Derivados del ácido araquidónico. El ácido araquidónico derivado de los fosfolípidos de membrana puede ser metabolizado por COX, lipooxigenasas o enzimas del complejo CYP (citocromo P450), con la consecuente producción de varias familias de eicosanoides[17].

Los productos de las COX, prostaglandinas y tromboxanos se han implicado en el control del tono vascular, el cual es perdido totalmente, siendo la prostaciclina (PGI₂) una de las sustancias vasodilatadoras más importantes de la circulación cerebral. Esta última y las PGD₁ y PGE₂ se

consideran ‘relajantes’, actuando sobre receptores específicos acoplados a proteínas Gs . Por el contrario, la PGE1, la PGF2 α y el TXA2 actúan sobre receptores ligados a proteínas Gq. En la circulación cerebral, inhibidores no selectivos de la COX como la indometacina atenúan el FSC basal [18]. Mientras la COX-1 está involucrada en el mantenimiento del FSC basal y en el aumento del FSC producido por ácido araquidónico o bradicinina , la COX-2 media el incremento en el FSC producido por la estimulación neuronal, pero no por los estímulos anteriores[18].

La recientemente descubierta propiedad de los astrocitos para liberar PGE2 en respuesta a ondas de calcio y a la estimulación neuronal, proporciona a la COX un papel preponderante en las respuestas vasodilatadoras cerebrales. Además de las COX y las lipooxigenasas, el ácido araquidónico es metabolizado por enzimas del complejo citocromo P450. Los enzimas CYP con un papel más prominente en la regulación vascular son las epoxigenasas y las ω -hidroxilasas, que forman, respectivamente, epóxidos (EET) y ácidos hidroxieicosatetraenoicos. El citocromo P450 epoxigenasas humanas con función de factores hiperpolarizantes derivados del endotelio (EDHF) pertenecen a la familia de genes CYP 2 y se ha identificado el enzima CYP 2C como un EDHF en arterias coronarias. Los EET se han involucrado como el grupo más probable de EDHF. De forma adicional, los EET astrocitarios inducen la mitogénesis del endotelio capilar cerebral y, por tanto, estos compuestos no sólo actúan a corto plazo mediante la hiperemia funcional, sino también, a largo plazo incrementando la densidad capilar[19].

Sistema gliolinfático

Es una vía de limpieza de desechos del sistema nervioso central (SNC). Aunque el sistema linfático es responsable de eliminar proteínas extracelulares, exceso de fluido y productos de desecho del metabolismo del tejido periférico, curiosamente, el cerebro y la médula espinal carecen de vasculatura linfática. El sistema gliolinfático es la razón por la que el tejido nervioso del SNC funciona en ausencia de la circulación linfática convencional. Esta vía consiste en una ruta periarterial de entrada para el líquido cefalorraquídeo a la parénquima cerebral, acoplada a un mecanismo de limpieza para la eliminación del líquido intersticial y solutos extracelulares de los compartimentos intersticiales del cerebro y la

médula espinal. El intercambio de solutos entre el líquido cefalorraquídeo y el líquido intersticial, es impulsado por el pulso arterial y regulado durante el sueño por la expansión y contracción del espacio extracelular del cerebro. La limpieza de proteínas solubles, productos de desecho y el exceso de fluido extracelular, se logra a través flujo convectivo del líquido intersticial, facilitado por los canales de agua de la acuaporina 4 (AQP4) astrocítica, lo cual, está gravemente ausente en los pacientes con demencia por neuroenvejecimiento.

Disfunción en neurodegeneración y demencia

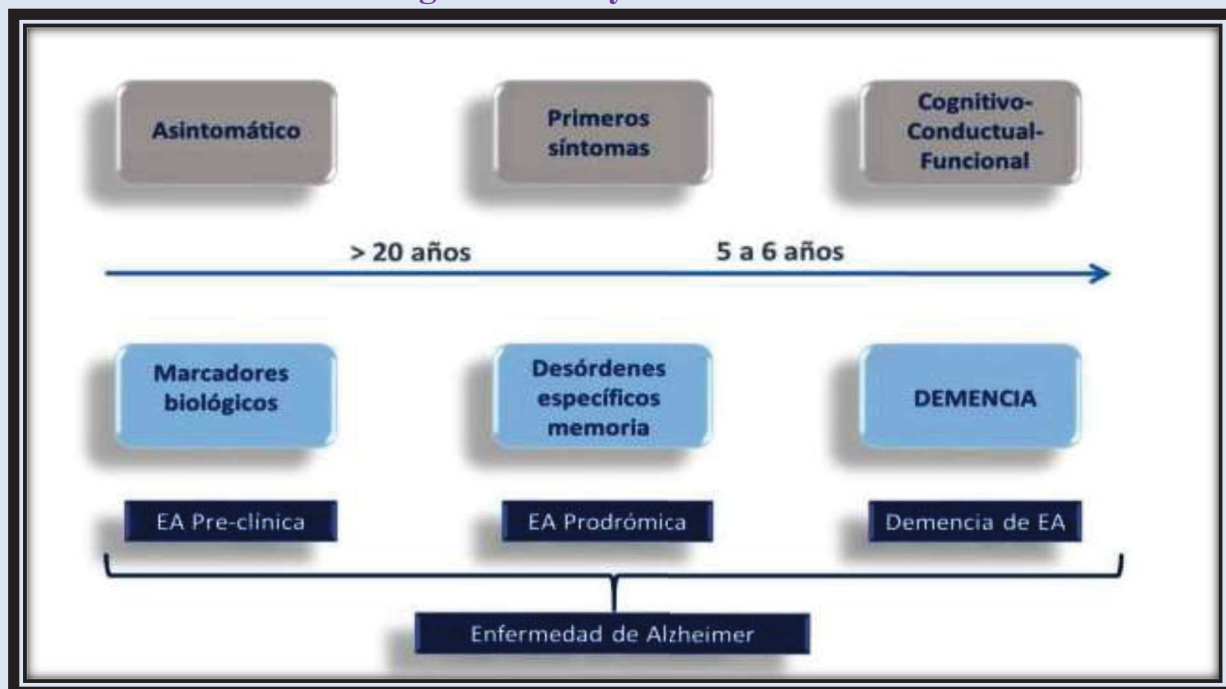


Imagen 6. Disfunción en neurodegeneración y demencia. Tomada de Revista Acta Neurológica colombiana, 2007.

La enfermedad de *Alzheimer* (EA) es el tipo de demencia más común. De hecho, más de 800.000 personas padecen esta enfermedad. El inicio de esta demencia es lento, afectando en primer lugar a las partes del cerebro que se encargan de la memoria, el pensamiento y el lenguaje. En otras palabras, que afectan todos los mecanismos moleculares anteriormente citados. Estos síntomas se van agravando hasta el punto de que las personas que padecen la enfermedad de *Alzheimer* dejan de reconocer a sus familiares más cercanos y evidencian problemas en las actividades de la vida diaria como vestirse o asearse. Además de los

problemas característicos de memoria, otros de los síntomas que presentan los pacientes con enfermedad de *Alzheimer* son: alteración en la capacidad de razonamiento, afasia, apraxia, pérdida de capacidad espacial y cambios en el carácter de la persona. Como características patológicas de la enfermedad de *Alzheimer* se ha encontrado una formación progresiva de placas seniles y ovillos neurofibrilares en la corteza cerebral, producido por radicales libres, el más reconocido el ON, así como pérdida neuronal y sináptica[20].

Por último, en cuanto a su tratamiento, no existe actualmente ningún fármaco que pueda revertir los síntomas de esta enfermedad. Sin embargo, sí que contamos con fármacos que retrasan su progresión, sobre todo en fases iniciales y moderadas, que son los inhibidores de la acetilcolinesterasa. Es el resultado de una enfermedad neurodegenerativa por la muerte progresiva de neuronas en diferentes regiones del sistema nervioso.

El Principal representante es el *Alzheimer*, demencias por disfunción vascular, por traumatismo cerebral o por otras enfermedades médicas, inducidas por el consumo persistente de sustancias, por ejemplo como en el Síndrome de *Korsakoff* y demencia no especificada, en la que se incluyen cuadros clínicos, donde no se puede determinar una etiología específica *Parkinson, Huntington, Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.*

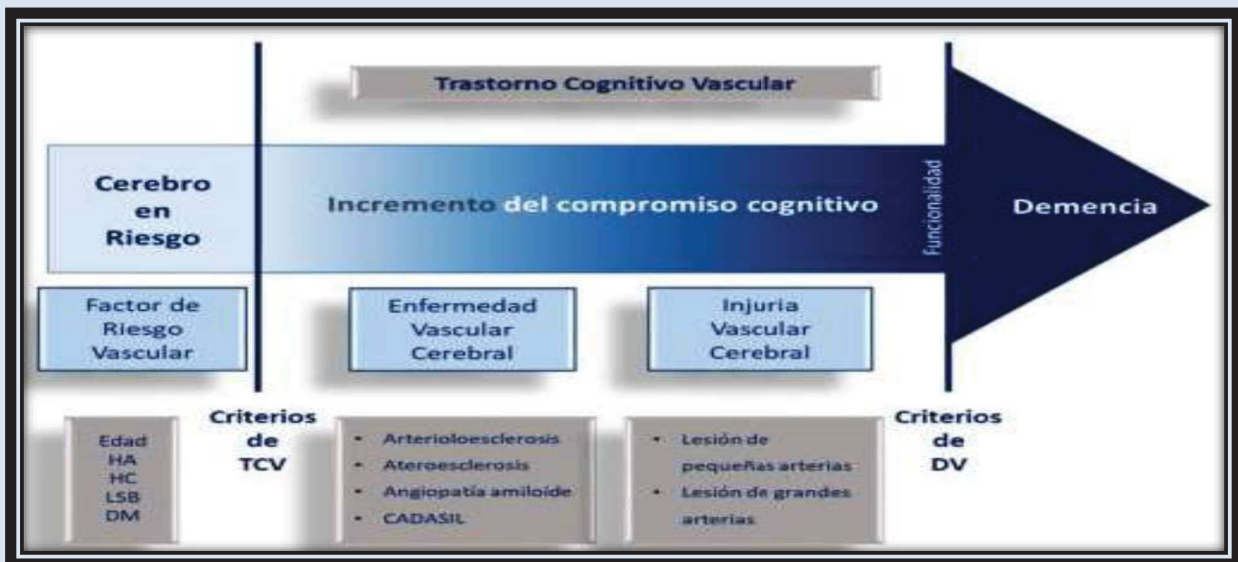


Imagen 7. Disfunción en neurodegeneración y demencia. Tomada de Revista Acta Neurológica colombiana, 2007.

Al respecto, conviene anotar que, durante muchos años, en nuestro país, la demencia en ancianos fue considerada como un achaque más sin importancia médica, porque era considerada como un evento obligado de la vejez. Más de un autor cita que el sistema olfatorio podría ser el sistema a explorar, ya que forma parte del sistema nervioso y se han publicado algunos estudios al respecto, usando técnicas que discriminan entre una serie de 40 olores diferentes, mediante las técnicas del "rascado de papel" o el método de "micro encapsulado de olores" 10 útiles en la determinación temprana de alteraciones olfatorias en algunos procesos neurodegenerativos; o los del método de "olfateo de botes" 1, que es una técnica más económica[21].

Los cromosomas 1,14,21 responsables del desarrollo temprano de esta enfermedad y un gen en el cromosoma 19 responsable de la aparición tardía; 4,25 el antecedente familiar de demencia, la edad avanzada, los traumatismos craneoencefálicos, últimamente se cita también la malaria, ya que se ha visto incidencia en enfermos artríticos. El curso de la demencia es en general de progresión lenta. El lapso entre la instalación de la sintomatología y la muerte es de 6 a 12 años. Existe alteración olfatoria en forma temprana con déficit de identificación del olor y, también, un déficit en la sensibilidad [22].

Fisiopatológicamente, se caracteriza entre otras cosas por una alteración colinérgica cortical que se manifiesta como una disminución de las concentraciones de acetilcolina afectando a los receptores muscarínicos y nicotínicos. Existe una disrupción entre las cortezas de asociación parietotemporal y frontal. En caso grave existe exagerada pérdida sináptica de las áreas motora primaria y somatosensorial. El circuito considerado más vulnerable es el que va de la capa II de la corteza entorrinal y termina en la capa molecular externa del gyrus dentado, que es de crucial relevancia en los procesos de memoria. Otras porciones que degeneran tempranamente en esta enfermedad son: el núcleo basal de *Meynert* y los núcleos *septal* medial, vertical y horizontal de la banda diagonal.

En estas alteraciones, se presenta un daño mitocondrial que genera un exceso de radicales libres, cuyo poder oxidativo es en extremo tóxico, produciendo peroxidación de los lípidos de las membranas celulares causantes de su desorganización y rompimiento. En forma consecutiva, se presenta una disminución en la producción de ATP, alteración en el

bombeo de sodio y de calcio que activan enzimas líticas causantes del daño al núcleo y estructuras membranales.

Asimismo, se observa degeneración granulo-vacuolar y presencia de cuerpos de Hirano, pérdida neuronal, gliosis astrocitaria, angiopatía amiloide y cuerpos de *Lewis*. En el bulbo olfatorio, existen neuritis distróficas con cúmulos de proteína tau hiperfosforilada y disminución de la proteína calbindina-D28K en las neuronas receptoras olfatorias. Entre las pruebas de laboratorio se encuentran: una punción lumbar para determinar las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo de proteína tau y del amiloide B (>420 pg/ml y < 1,240 pg/ml) respectivamente. Los estudios de gabinete más útiles para determinar las regiones afectadas son: tomografía computarizada (TC), tomografía computarizada por emisión de positrones (PET), tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y resonancia magnética (RM).

La prueba de umbral olfatorio que evalúa la disfunción del olfato que presentan los pacientes con EA y *Parkinson* y, una prueba más para esta vía olfatoria, es el registro de potenciales evocados olfatorios (PEO), donde se observa incremento en la latencia y disminución en la amplitud de los componentes NI y P2, sobre todo, en pacientes seniles. Para el tratamiento preventivo de la demencia de tipo EA se usa el-Egb, que es un extracto de la planta Ginko biloba, para aliviar los síntomas asociados con desórdenes cognoscitivos, ya que previenen el daño citotóxico que causan los radicales libres (OH). Los inhibidores de la colinesterasa como la tacrina previenen la destrucción neuronal al incrementar la disponibilidad de la acetilcolina y favorecer la liberación del factor de neurorecimiento, con efectos positivos sobre el metabolismo del amiloide-B.

También se recomiendan los antiinflamatorios, así como los estrógenos que mejoran las funciones cognoscitivas al incrementar el flujo sanguíneo cerebral, aunque pueden causar enfermedades malignas de útero y mama. Para prevenir efectos adversos en estos órganos se está usando el sustituto equilina (el suero de 17-alfa-dihidro equilina), ya que tiene menor afinidad por sus receptores. Una alternativa más es el uso de bloqueadores de canales de calcio, pues una pérdida en la regulación de este ión puede causar la muerte celular en el tejido nervioso. Algunos medicamentos más están siendo estudiados en Estados Unidos, entre los que se encuentran: xanomelina, mitamelina y AF-1028 que actúan sustituyendo a la

acetilcolina en la sinapsis [23]. Demencia vascular (DVa) es el segundo tipo de demencia más frecuente y es la que hemos explicado a lo largo de esta revisión. Utiliza para predecir la respuesta a drogas dopaminérgicas. Para el estudio de la bradicinesia oral y faríngea se usa la videofluorografía, donde se observa una disminución de la velocidad del tragado del bocado. El tratamiento preventivo para la EP lo constituye la terapia de el.

Conclusiones

Algunos neurotransmisores, como la adenosina, el NO, la dopamina y la serotonina tienen propiedades vaso activas importantes, así como los iones potasio liberados al espacio extracelular por las neuronas. Además, los astrocitos son esenciales en el acoplamiento neurovascular, porque responden a la actividad neuronal mediante la producción de sustancias con propiedades vaso activas. Estas células producen PGE2 posterior a la activación neuronal, hecho que resalta la importancia de las COX en el mantenimiento del FSC. Los astrocitos también producen EET y 20-HETE, metabolitos vaso activos del citocromo P450. El glutamato, principal neurotransmisor excitatorio del SNC, induce la producción de EET por parte de los astrocitos, aspecto esencial que asocia la actividad neuronal con la producción de un potente vasodilatador. La consecuencia fundamental de la producción de estas sustancias es el aumento del FSC en las regiones más activas metabólicamente, evento que permite aumentar el suministro de nutrientes en las zonas con mayor actividad neuronal. No se sabe cuál de las sustancias antes mencionadas es la más importante en la regulación del FSC. Esto deberá ser objeto de futuras investigaciones en el campo de la neurociencia que vinculen el funcionamiento vascular, glial y neuronal.

Responsabilidades morales, éticas y bioética

Protección de personas y animales: Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro

hospitalario. En todo momento, se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes

Confidencialidad de datos: Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación: No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial conflicto de interés(es): Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.



Diego Andrés Monguí Moya /Universidad Nacional de Colombia

Correo: damonguim@gmail.com

Juan Sebastián González Palmas /Universidad El Bosque

Correo: jsgonzalezp@unbosque.edu.co

Juan Miguel Jiménez Álvarez / Universidad del Sinú

Juanjimenez8830@gmail.com

Juan David Quintero Ospina/ Universidad de Manizales

quios13@hotmail.com

Colombia

Referencias

1. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia:JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol 2019;73:3326-3344. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.034.
2. Kapasi A, Schneider JA. Vascular contributions to cognitive impairment, clinicalAlzheimer's disease, and dementia in older persons. Biochim Biophys Acta. 2016May;1862(5):878-86. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.12.023.
3. Kalaria RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 2016;131:659-85.doi: 10.1007/s00401-016-1571-z.

4. Kalaria RN. The pathology and pathophysiology of vascular dementia. *Neuropharmacology*. 2018 May 15;134(Pt B):226-239. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.12.030.
5. Toth P, Tarantini S, Csiszar A, et al. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017 Jan 1;312(1):H1-H20. doi:10.1152/ajpheart.00581.2016.
6. Helman AM, Murphy MP. Vascular cognitive impairment: Modeling a critical neurologic disease in vitro and in vivo. *Biochim Biophys Acta*. 2016 May;1862(5):975-82. doi:10.1016/j.bbadis.2015.12.009.
7. Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Sep 28;131(19):2451-2468. doi:10.1042/CS20160727.
8. Wallin A, Kapaki E, Boban M, et al. Biochemical markers in vascular cognitive impairment associated with subcortical small vessel disease - A consensus report. *BMC Neurol*. 2017 May 23;17(1):102. doi:10.1186/s12883-017-0877-3.
9. Dichgans M, Leys D. Vascular Cognitive Impairment. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):573-591. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308426. Corriveau RA, Bosetti F, Emr M, et al. The Science of Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia (VCID): A Framework for Advancing Research Priorities in the Cerebrovascular Biology of Cognitive Decline. *Cell Mol Neurobiol*. 2016 Mar;36(2):281-8. doi:10.1007/s10571-016-0334-7.
10. Hase Y, Horsburgh K, Ihara M, et al. White matter degeneration in vascular and other ageing-related dementias. *J Neurochem*. 2018 Mar;144(5):617-633. doi:10.1111/jnc.14271.
11. De la Torre J. The Vascular Hypothesis of Alzheimer's Disease: A Key to Preclinical Prediction of Dementia Using Neuroimaging. *J Alzheimers Dis*. 2018;63(1):35-52. doi:10.3233/JAD-180004.

12. Iadecola C, Yang G, Ebner TJ, Chen G. Local and propagated vascular responses evoked by focal synaptic activity in cerebellar cortex. *J Neurophysiol* 1997; 78: 651-9.
13. Malonek D, Dirnagl U, Lindauer U, Yamada K, Kanno I, Grinvald A. Vascular imprints of neuronal activity: relationships between the dynamics of cortical blood flow, oxygenation and volume changes following sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14826-31. 3.
14. Duncan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 2000; 23: 475-83.
15. Pellerin L, Sibson NR, Hadjikhani N, Hyder F. What you see is what you think –or is it? *Trends Neurosci* 2001; 24: 71-2.
16. Raichle ME. The scratchpad of the mind. *Nature* 1993; 363: 583-4.
17. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff, RM, Poncelet BP, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5675-9.
18. Raichle ME. Behind the scenes of functional brain imaging: a historical and physiological perspective. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 765-72.
19. Chopin JC, Gasche Y. Morphologie et physiologie de la barrière hématoencéphalique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22: 202-14.
20. Ramsauer M, Krause D, Dermietzel R. Angiogenesis of the bloodbrain barrier in vitro and the function of cerebral pericytes. *FASEB J* 2002; 16: 1274-6.
21. Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C. Endothelial/pericyte interactions. *Circ Res* 2005; 97: 512-23.
22. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 41-53.
23. Pascual-Garvi JM, González-Llanos F, Prieto-Arribas R, Cerdán S, Roda JM. La barrera hematoencefálica: desarrollo de una estructura que permite la heterogeneidad funcional del sistema nervioso central. *Rev Neurol* 2004; 38: 565-81.