



# Sistema glinfático cerebral: de las bases a su importancia en el paciente neurocrítico

Cerebral glymphatic system: from the bases to its importance in the neurocritical patient

Raúl Carrillo Esper,\* Karen Itzel González Martínez,† Roberto Emmanuel Islas Ávila,§ Daniel Palma Morales¶

## RESUMEN

El sistema glinfático cerebral (SGC) es un sistema de depuración del intersticio cerebral constituido por una red de canales perivasculares, astrocitos y acuaporina 4, que tiene la función de transportar del intersticio a los vasos linfáticos meningeos líquido cefalorraquídeo, solutos, metabolitos y neurotoxinas. La disrupción del SGC se presenta en diferentes enfermedades agudas, de las que destacan el evento vascular cerebral, trauma craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea y el estado epiléptico, entre otras. El resultado de esta disfunción condiciona acúmulo de agua, solutos, proteína tau,  $\beta$ -amiloide y otros metabolitos, eventos que condicionan edema cerebral, incremento de la presión intracraneal y neurodegeneración. El objetivo de este trabajo es revisar conceptos generales relacionados con el SGC y su disfunción en el enfermo neurocrítico.

**Palabras clave:** sistema glinfático, astrocitos, acuaporina 4.

## ABSTRACT

The glymphatic cerebral system (GCS) is a waste clearance system composed of perivascular channels network, astrocytes and Aquaporin-4, that has the function of transporting and clearing cerebrospinal fluid, solutes, metabolites and neurotoxins from the brain parenchyma interstitium to meningeal lymphatic vessels. Disruption of the GCS in stroke, traumatic brain injury, subarachnoid hemorrhages, meningitis, status epilepticus and other diseases leads to an accumulation of water, solutes, tau protein,  $\beta$ -amyloid and waste products and increased interstitial fluid, what results in brain edema, increase in intracranial pressure and neurodegeneration. The aim of this paper is to provide an overview of the CGS and its disruption in the neurocritical patient.

**Keywords:** glymphatic system, astrocytes, aquaporin-4.

## Abreviaturas:

AQP1 = acuaporina 1

AQP4 = acuaporina 4

ISF = *InterStitial Fluid* (líquido intersticial)

LCR = líquido cefalorraquídeo

PBM = *Parenchymal Border Macrophages* (macrófagos del borde parenquimatoso)

PVS = *PeriVascular Space* (espacio perivascular)

SAS = *Subarachnoid Space* (espacio subaracnoideo)

SGC = sistema glinfático cerebral

SNC = sistema nervioso central

## INTRODUCCIÓN

El conocimiento del sistema glinfático cerebral (SGC) fue propuesto por Nedergaard y colaboradores como un nuevo modelo de depuración intersticial del sistema

nervioso central (SNC). Se puede considerar como el sistema linfático del cerebro y viene a modificar conceptos tradicionales relacionados con la dinámica de la barrera hematoencefálica y del líquido cefalorraquídeo (LCR), el flujo y depuración del intersticio de agua, proteínas, neurotoxinas y mediadores inflamatorios, así como el sistema de señalización e interacción entre neuronas, astrocitos y la glía.

Se caracteriza por ser un complejo sistema perivascular que permite y facilita el intercambio de agua, solutos y productos del metabolismo del neuropilo, entre los compartimentos intracelular y extracelulares en el SNC. Se trata de un sistema dinámico mediado por complejos proteínicos asociados a membrana, en especial la acuaporina 4 (AQP4) localizada en los pies de los astrocitos. Otros componentes son el líquido cefalorraquídeo y líquido intersticial (ISF) en el parénquima cerebral, así como las rutas de eliminación adyacentes a los espacios perivenosos (*Figura 1*).<sup>1,2</sup>

En 2012, Iliff y asociados<sup>3</sup> describieron que el líquido cefalorraquídeo puede entrar al parénquima cerebral e intercambiarse con líquido intersticial cerebral en la presencia de acuaporina 4 (AQP4) en los astrocitos. Cuando se drenó el líquido intersticial, el  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ) fue transportado con la salida; dado que la función de esta vía de «drenaje» es similar a la del sistema linfático y sostenido por los astrocitos, fue denominada sistema glinfático.<sup>4</sup>

A partir de un buen número de trabajos de investigación básicos y clínicos, investigadores en el campo de las neurociencias y los cuidados intensivos neurológicos, se han puesto como objetivo el estudio del SGC para tener las bases científicas suficientes para entender y tener un mayor conocimiento de las enfermedades cerebrales agudas y crónicas.

El objetivo de este trabajo fue revisar conceptos generales relacionados con el SGC y el impacto que tiene en la fisiología del SNC y en las diferentes enfermedades en las que su disfunción está involucrada, en especial en el enfermo neurocrítico.

## ESTRUCTURA Y FISIOLOGÍA DEL SISTEMA GLINFÁTICO CEREBRAL (SGC)

El SGC es una vía perivascular que abarca todo el cerebro, impulsada por AQP4 en los pies de los astrocitos, que puede entregar nutrientes y sustancias neuroacti-

\* Academia Nacional de Medicina de México. Ciudad de México, México.

† Centro Médico Naval. Ciudad de México, México.

§ Hospital Regional «Gral. Ignacio Zaragoza». Ciudad de México, México.

¶ Hospital General Tláhuac. Ciudad de México, México.

Recibido: 20/01/2025. Aceptado: 07/10/2025.

**Citar como:** Carrillo ER, González MKI, Islas ARE, Palma MD. Sistema glinfático cerebral: de las bases a su importancia en el paciente neurocrítico. Med Crit. 2026;40(1):54-61. <https://dx.doi.org/10.35366/123041>

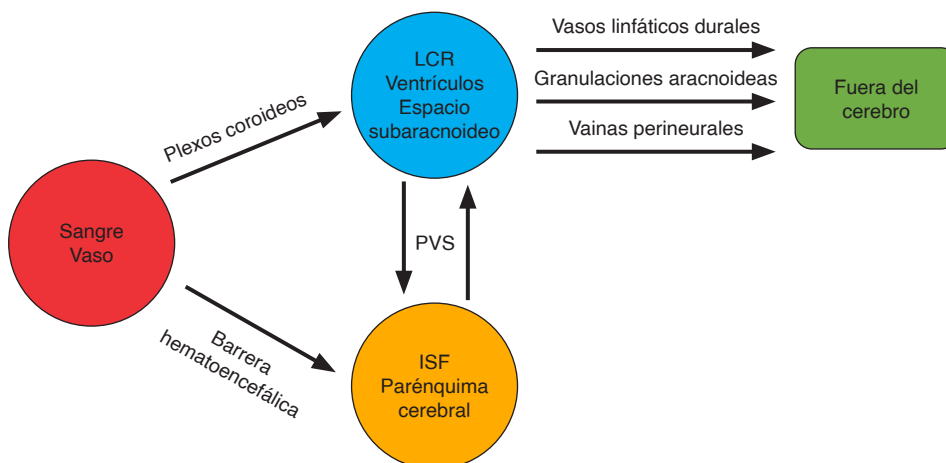
vas al parénquima cerebral a través de la vía de entrada periarterial del LCR y eliminar los desechos metabólicos a través de vías de eliminación perivenosa. Este sistema está compuesto principalmente de tres elementos: afluencia periarterial del LCR realizada por AQP4 sobre los astrocitos, infusión del LCR y líquido intersticial cerebral en el parénquima y vías de eliminación perivenosa; por lo tanto, la función del sistema glinfático está estrechamente relacionada con dos estructuras; el espacio perivascular (PVS) y la AQP4 en los astrocitos.<sup>5</sup>

1. *Espacio perivascular*: en el siglo XI, Rudolf Virchow y Charles Robin encontraron espacios de túnel anular alrededor de las arteriolas penetrantes en el parénquima cerebral y los denominó espacios de Virchow-Robin (VRS). Posteriormente, los investigadores descubrieron que todas las arteriolas, capilares y vénulas del parénquima cerebral estaban rodeadas por esta estructura, parecidos a un túnel en forma de rosquilla a los que llamaron espacios perivascuales. La pared interior del espacio perivascular comprende células vasculares (células endoteliales y células del músculo liso), mientras que la pared exterior está construida por pies terminales de astrocitos perivascuales; la lámina basal se compone de laminina, fibronectina, colágeno tipo IV, proteoglicano heparán-sulfato.<sup>6</sup>
2. *Astrocitos y AQP4*: los astrocitos proporcionan un vínculo entre los vasos sanguíneos y las neuronas, pueden transmitir actividades neuronales desde la sinapsis hasta la lámina basal. El incremento del calcio en los astrocitos causado por los neurotransmisores conduce a la síntesis y liberación de metabolitos vasoactivos como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF), factor de crecimiento de fibroblastos-b (bFGF), interleucina 6 (IL-6) y angiopoyetinas, prostaglandina E2 (PGE2), ácido epoxieico-

cosatrienoico (ETT) y ácido 20-hidroxiicosatetraenoico (20-HETE) que conducen a la vasoconstricción y vasorrelajación, provocando aún más cambios en el espacio perivascular; además, hay hendiduras de 20 nm entre los extremos de los astrocitos alrededor del PVS, lo que permite el paso de solutos macromoleculares. Las AQP4 se localizan en la superficie de la barrera hematoencefálica y el líquido cefalorraquídeo y se expresan en las partes terminales de los astrocitos que rodean a los capilares; los procesos de los astrocitos comprenden las membranas limitantes glial subependimarias y subpiales y las apófisis astrocíticas perivascuales (*Figura 2*).

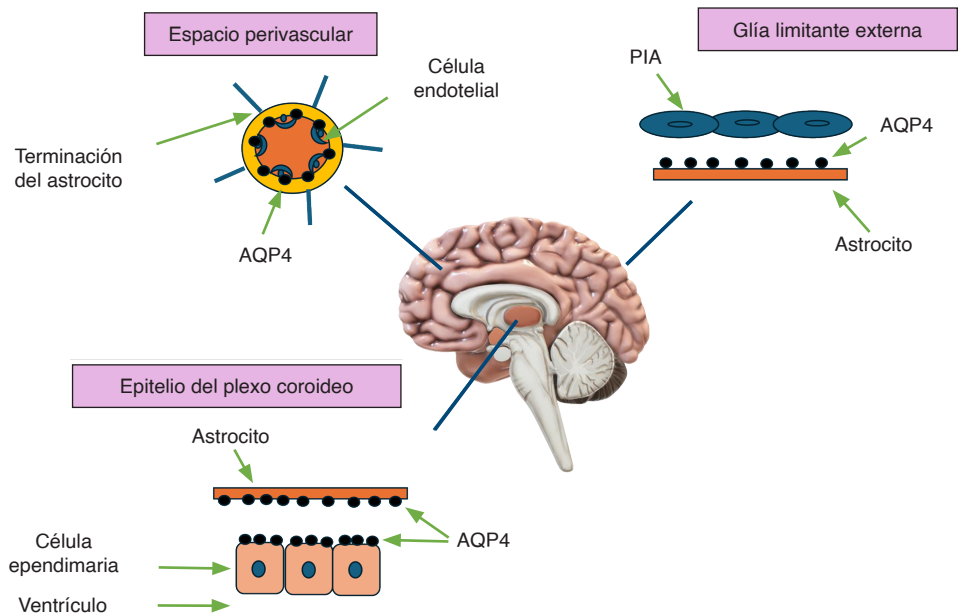
El SGC es un sistema funcional que determina el flujo y transporte de líquido en el intersticio cerebral. Una vez que el LCR ingresa al parénquima cerebral, se mezcla con el líquido intersticial cerebral, intercambia sustancias y depura los metabolitos a través del canal de flujo perivenular.

El LCR está compuesto en 99% por agua. Estudios recientes se han centrado en el movimiento del agua para comprender mejor la dinámica de fluidos entre los distintos compartimientos y de esta forma inferir el comportamiento de este sistema glinfático. Bulat y colaboradores,<sup>7,8</sup> demostraron que el LCR se absorbe directamente desde los ventrículos hacia los capilares periventriculares que drenan hacia la confluencia sinusal, en lugar de seguir un flujo a través de los tractos de «salida» que se postulan en la teoría clásica. En 2013, Igarashi y su equipo<sup>9</sup> demostraron que los canales de agua específicos del plexo coroideo (acuaporina 1: AQP1) no contribuyeron significativamente al volumen de agua del LCR en ratones *knockout* para AQP1. Sin embargo, los canales de acuaporina 4 (AQP4) ubicados en los espacios pericapilares fueron los principales sitios de entrada de agua al sistema ventricular, y esto se confirmó en ratones *knockout* para AQP4.<sup>9</sup> Es-



**Figura 1:**

Circulación del líquido en el sistema glinfático.  
ISF = *InterStitial Fluid* (líquido intersticial).  
LCR = líquido cefalorraquídeo.  
PVS = *PeriVascular Space* (espacio perivascular).  
Tomado y modificado de:  
Ding Z, et al., 2023.<sup>1</sup>



**Figura 2:**

Distribución de la acuaporina 4 (AQP4). Se encuentran en las células endoteliales y en los procesos de los astrocitos (que se enfrentan a las barreras LCR-cerebro-hematoencefálica). LCR = líquido cefalorraquídeo. PIA = células de la piamadre. Imagen tomada y modificada de: Ding Z, et al., 2023.<sup>1</sup>

tos hallazgos cuestionan firmemente el papel del plexo coroideo como bomba biológica o fuente principal de formación de LCR. Además, si, como demuestran estos estudios, no hay sitios de secreción/absorción activa o pasiva de LCR, esto elimina la fuerza impulsora para un flujo unidireccional como lo propone la hipótesis clásica. Yamada y Kelly,<sup>10</sup> con el uso de técnicas de resonancia magnética especializadas y software de seguimiento avanzado, demostraron la pulsatilidad del LCR en todo el eje craneoespinal.

El LCR ingresa al parénquima cerebral a través de los espacios perivascuales de las arterias penetrantes, que la AQP4 impulsa en los pies de los astrocitos. En el parénquima cerebral, el LCR se mezcla con el ISF e intercambia nutrientes, agua y productos finales del metabolismo celular. Esto indica que el LCR se convierte en una fuente adicional de ISF cerebral a través del sistema glinfático. El conocimiento de la dinámica del LCR y elementos implicados permiten establecer los principios y base para futuras intervenciones terapéuticas en enfermedades neurodegenerativas, oncológicas y asociadas a la dinámica del LCR como la hidrocefalia de presión normal; no hace mucho tiempo se desconocía su presencia en el SNC.<sup>11</sup>

Han pasado más de 100 años desde que se introdujo el modelo inicial de la dinámica del LCR. En ese momento, respaldadas por figuras neuroquirúrgicas como Lewis Weed, Walter Dandy y Harvey Cushing, reconocida y aceptada como el modelo «clásico» o de Weed-Dandy-Cushing. Esta teoría se difundió entre la comunidad médica en general y sigue siendo un elemento básico de la educación médica; sin embargo, investigaciones recientes cuestionan su planteamiento, así como la existencia de un sistema homólogo linfático en

el SNC. El modelo clásico descrito en 1919 por Walter Dandy y Harvey Cushing postula que el plexo coroideo es el principal «generador» LCR. De esta manera, la extirpación del plexo coroideo debería tener cierto efecto en pacientes con hidrocefalia comunicante. Sin embargo, los datos clínicos e imagenológicos encontrados en investigaciones concluyen que la extirpación de la coroides no tiene efecto significativo en el tratamiento de la hidrocefalia normotensa, lo que hace replantear el modelo clásico.<sup>12</sup>

Acorde al concepto fisiológico del SGC, el LCR ingresa al espacio subaracnoideo a través del PVS y se convierte en una de las fuentes de LCR. Los solutos y agua son transportados y difunden a través de los distintos compartimentos facilitados por el SGC. La sangre en los vasos y el LCR en el parénquima cerebral están separados por la barrera hematoencefálica. Elementos de la sangre pueden ingresar al tejido cerebral a través de la barrera hematoencefálica y convertirse en parte del ISF cerebral. Con las arterias piales en el espacio subaracnoideo que contiene LCR se convierten en arterias penetrantes al sumergirse en el parénquima cerebral.

En 2012, los investigadores inyectaron trazadores fluorescentes con diferentes pesos moleculares en la cisterna magna de ratones anestesiados, implementando técnicas de inmunofluorescencia y de imágenes de dos fotones para rastrear la circulación del LCR a través del espacio intersticial del cerebro. Los resultados de este estudio demostraron que el LCR entró en el parénquima cerebral a lo largo del PVS y se intercambió rápidamente con el ISF. Luego se eliminó la mezcla de LCR y FSI a lo largo de las vías de drenaje perivenoso.<sup>13</sup>

El flujo de salida del SGC se realiza a través de tres vías: la primera a través de vainas perineurales que ro-

dean la cabeza y la cara. El LCR ingresa a la mucosa nasal a lo largo de la vaina nerviosa del nervio olfatorio hacia los vasos linfáticos de la mucosa nasal. Desde aquí, el LCR se drena a los ganglios linfáticos cervicales. Otras vías de eflujo perineural en roedores son las accesorias de trigeminal, glossofaríngea, vagal y nervios espinales. La segunda a través de los vasos linfáticos duros. Éstos se distribuyen en la duramadre, el seno sigmoideo, la vena retroglósea, la arteria meníngea media y la arteria pterigopalatina. Los vasos linfáticos duros absorben el LCR del espacio subaracnoideo adyacente y el ISF del sistema linfático y transportan líquido hacia los nervios cervicales profundos a través de los agujeros en la base del cráneo y, por último, a través de las granulaciones aracnoideas adyacentes al seno longitudinal superior.<sup>13-15</sup>

Recientemente, estudios de investigación han descrito la presencia de macrófagos del borde parenquimatoso (PBM) ubicados adyacentes a la piamadre y del árbol arterial. La subpoblación de PBM expresa altas concentraciones de CD163 y LYVE1 (proteína receptora eliminadora), participando en el movimiento arterial y modificando el flujo del LCR. El déficit genético de los PBM condujo a la obstrucción del LCR y a la acumulación de proteínas de la matriz extracelular. Un elemento primordial en el sistema glinfático es la participación de los astrocitos, células especializadas del sistema nervioso central, mal llamadas «células de soporte»; su relación con las neuronas es de 10:1, respectivamente. Son células no sólo implicadas en la hidrodinámica cerebral y metabólica, sino también en la tumorigénesis, entre otras. Su íntima relación con los elementos vasculares infiere su amplia relación en el intercambio y difusión bidireccional al espacio intravascular e intersticial del encéfalo.<sup>16</sup>

El transporte de líquidos en el SNC se diferencia del sistema periférico; primero, por la presencia de la barrera hematoencefálica que restringe el líquido y el intercambio de solutos con el compartimento vascular y, en segundo lugar, por la ausencia de vasos linfáticos desde los nervios; por lo tanto, no sorprende que tradicionalmente se considere que los procesos de difusión son los principales responsables de distribución de solutos en el SNC. De acuerdo con todos estos estudios se considera que el sistema glinfático siempre existió, pero hasta el momento no ha sido estudiado por completo.<sup>17</sup>

Aunque se ha descrito predominantemente como el «sistema de eliminación de desechos del cerebro», la participación del sistema glinfático en la función cerebral va más allá de la mera eliminación de desechos, ya que su función es facilitar el intercambio de líquidos y solutos en el LCR y los compartimentos intersticiales cerebrales organizados a lo largo de vías perivasculares impulsados por la pulsación arterial y vasomoción lenta facilitada por el transporte de agua astrogial. Hasta el

momento no existe ningún estudio que defina todos los solutos eliminados del SNC a través del SGC. Los solutos endógenos seleccionados que se ha demostrado son eliminados mediante transporte glinfático incluyen potasio, lactato, proteínas y péptidos de patógenos, incluidas  $\beta$ -amiloides y tau; y proteínas solubles liberadas de las células dañadas, incluyendo la proteína ácida fibrilar glial y la enolasa específica neuronal.<sup>18</sup>

Existen espacios de aproximadamente 20 nm entre los extremos de los astrocitos alrededor del PVS, lo que permite el intercambio de solutos macromoleculares. Las AQP4 se localizan en las superficies de la barrera hematoencefálica y se expresan en los pies de los astrocitos. Los procesos astrocíticos comprenden las membranas limitantes de la glía subpial y subependimaria. La AQP4 media fluidos y sustancias moleculares pequeñas (peso molecular: 0~18; diámetro: 0~0.38 nm) en el LCR para entrar en el parénquima cerebral. En particular, estos hallazgos sugieren que AQP4 en los astrocitos apoya el flujo perivascular de LCR y el flujo de salida de LCR en el sistema glinfático.<sup>19-21</sup>

Este flujo direccional está mediado por un gradiente de osmolaridad, fuerzas hidrostáticas y oncóticas, por tanto, el agua periarteriolar es impulsada hacia regiones perivenulares relativamente hiperosmolares facilitadas por el sistema glinfático. El LCR «pulsa» en un patrón de vaivén dentro del eje craneoespinal. El LCR puede salir a lo largo de las vainas perineurales de nervios craneales y espinales, las granulaciones aracnoideas y los canales linfáticos meníngeos. Aunque el objetivo principal del sistema glinfático es la eliminación de solutos y desechos del SNC, su presencia demuestra un sistema difuso para la entrada y salida del LCR del SNC que complementa la hipótesis de Bulat-Klarica-Oreškovi,<sup>8</sup> quienes demostraron que no existe una circulación unidireccional del LCR y que la dinámica del LCR depende de la osmolaridad, la respiración y las pulsaciones sístole-diástole. La evidencia experimental reciente ha demostrado repetidamente que el espacio subaracnoideo (SAS) es «libremente transitable» por el agua a lo largo de todo el eje craneoespinal. Al igual que en otros compartimentos de líquidos, un cambio rápido en la osmolaridad del LCR se enfrentaría con un cambio igualmente fuerte en el contenido de agua dentro o fuera del SAS para mantener la isoosmolaridad. Igarashi y colaboradores, describieron que, incluso después de la aplicación aguda de una solución hiperosmolar en un ventrículo lateral, el LCR se volvió isoosmolar rápidamente, aunque hubo un aumento agudo en la presión intracraneal asociado con un gran desplazamiento de agua hacia el SAS y el sistema ventricular. Esta «hidrocefalia compensada» apoya la idea de que la osmolaridad del LCR (y la necesidad fisiológica de mantener el equilibrio isoosmolar), no el plexo coroideo, es un importante contribuyente a la dinámica del LCR (*Figura 3*).

El LCR muestra una fisiología similar a la del agua en otras partes del cuerpo. El LCR «circula» a lo largo del espacio subaracnoideo de manera pulsátil, de forma bidireccional. La osmolaridad desempeña un papel fundamental en la dinámica del LCR. La AQP4 y el sistema glinfático contribuyen al volumen y flujo del LCR, así como el intercambio de solutos y agua al establecer gradientes de osmolaridad y facilitar el movimiento del LCR.<sup>22</sup>

Un elemento de la biología glinfática que con frecuencia se pasa por alto es la observación de que el intercambio perivascular es un proceso fisiológicamente regulado y, por lo tanto, no es constante en diferentes condiciones experimentales. La afluencia perivascular del LCR y el aclaramiento de solutos intersticiales son más rápidos durante el sueño y ritmo circadiano bajo, un proceso que al menos en parte se controla a través de la regulación noradrenérgica del volumen del espacio extracelular cerebral. Los procesos astrocíticos se expanden durante la vigilia y, en particular, durante la privación del sueño, lo que restringe la difusión de agua. La base evolutiva para el secuestro del intercambio glinfático y la eliminación de desechos en el periodo del sueño sigue siendo especulativo; una posibilidad es que la reducción de la porosidad (aproximadamente 14%) en el cerebro despierto esta optimizada para una actividad de red neural rápida y de alta fidelidad, pero suprime la salida de solutos. El sueño se asocia con el cambio en la porosidad, lo que a su vez favorece la eliminación de los desechos metabólicos que se acumulan durante la vigilia. La actividad neuronal sincrónica del sueño de ondas lentas puede impulsar fisiomecánicamente el movimiento de líquidos y solutos a través de cambios vasomotores acoplados.<sup>23</sup>

## DISFUNCIÓN DEL SISTEMA GLINFÁTICO CEREBRAL Y ENFERMEDAD

El conocimiento del SGC, su fisiología y disfunción, además de cambiar paradigmas, ha contribuido a tener una mejor comprensión de las enfermedades cerebrales tanto agudas, en especial en la cinética y resolución del edema cerebral, como en las neurodegenerativas y el delirium.

### Enfermedades neurodegenerativas

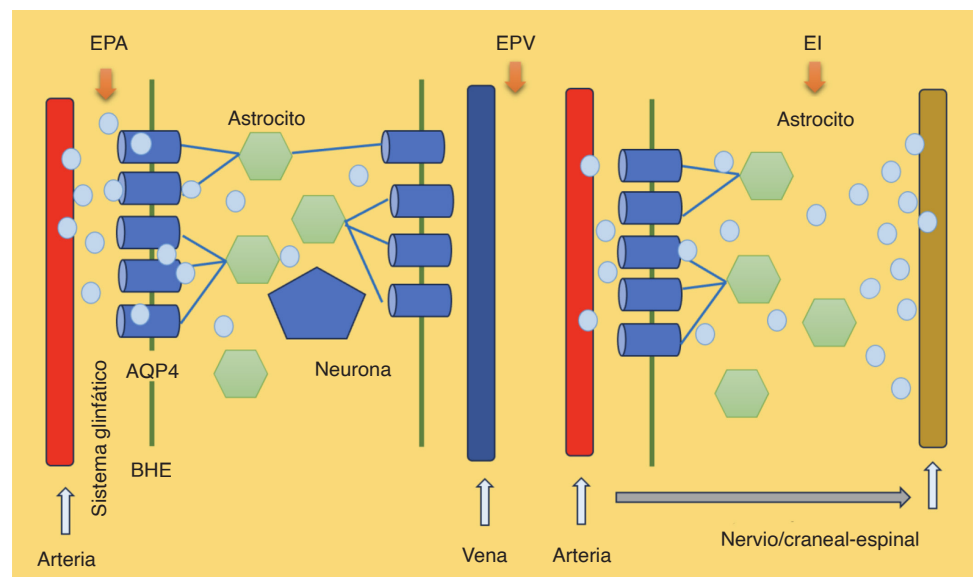
Las enfermedades neurodegenerativas como la de Alzheimer, la de Parkinson y la de Huntington, resultan en deterioro cognitivo y demencia; están asociadas con distinta neuropatología en la forma de acumulación de proteínas de desecho mal plegadas y propensas a la agregación dentro del citoplasma de las neuronas o depositadas en el espacio intersticial del neuropilo. Por ejemplo, las placas de  $\beta$ -amiloide extracelulares y los agregados tau intracelulares son la característica histológica central de la enfermedad de Alzheimer; mientras que la acumulación anormal y los agregados de  $\alpha$ -sinucleína en forma de cuerpos de Lewy son una característica histopatológica central de Parkinson.<sup>24</sup>

El péptido  $\beta$ -amiloide es un producto normal de la escisión de la proteína precursora de amiloide. Los monómeros  $\beta$ -amiloides pueden agregarse en diferentes formas de oligómeros con tamaños entre 100 y 200 kD. Los oligómeros  $\beta$ -amiloides son solubles y pueden diseminarse en el espacio intersticial del SNC; sin embargo, cuando se convierten en una estructura secundaria de lámina- $\beta$ , forman fibras. Estas fibrillas son insolubles y pueden ensamblarse, formando placas de  $\beta$ -amiloide; sin embargo, existe una ventana de oportunidad para

**Figura 3:**

Transporte glinfático e ilustración médica conceptual de la eliminación de desechos cerebrales a lo largo de los nervios craneales. Muestra la parte delantera del sistema glinfático, incluido el espacio intersticial y periarterial, y el transporte periarterial del líquido cefalorraquídeo (flecha gris). Se ilustra un nervio craneal y se muestran los solutos de desecho (punto azul) que drenan a lo largo del nervio craneal.

AQP4 = acuaporina 4. BHE = barrera hematoencefálica. EI = espacio intersticial. EPA = espacio periarterial. EPV = espacio perivenoso.



## Sistema glinfático y enfermedades

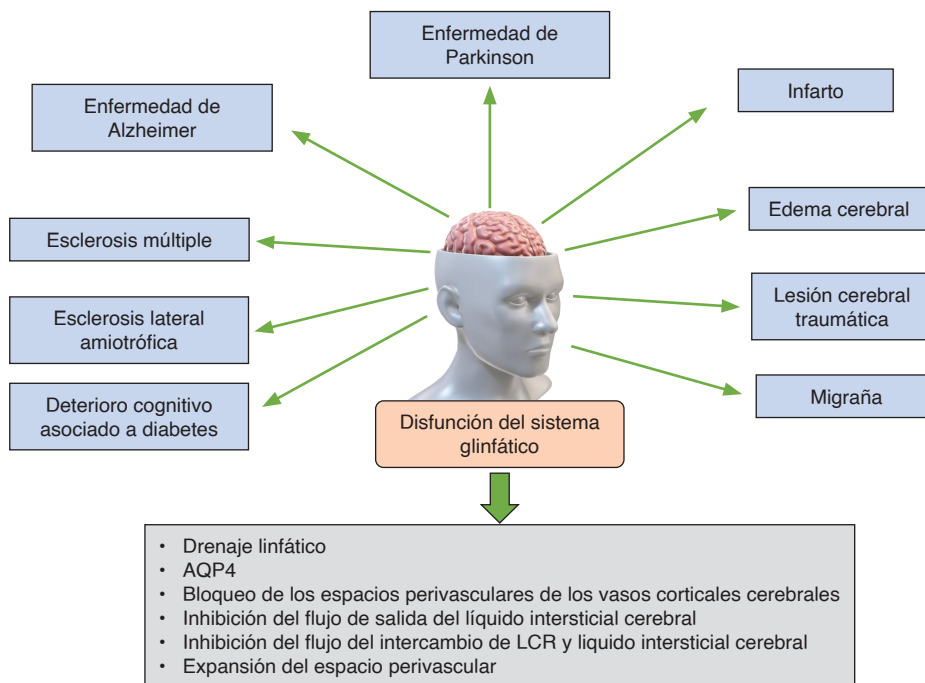


Figura 4:

Disfunción del sistema glinfático y su relación con algunas enfermedades del sistema nervioso central (SNC). AQP4 = acuaporina 4. LCR = líquido cefalorraquídeo.

la eliminación de la  $\beta$ -amiloide extracelular antes de su incorporación en placas.<sup>25</sup>

En contraste a la  $\beta$ -amiloide, la proteína tau es predominantemente una proteína insoluble intracelular, pero puede ser liberada pasivamente por las células en enfermedades e incluso a través de sinapsis de manera similar a un prion. Aproximadamente 75% de la proteína tau en el cerebro humano es de tipo longitud completa y el resto es truncado; la vida media promedio de esta proteína es de 23 días y su tasa de producción es de 26 pg/mL/día.<sup>26</sup>

Recientemente, ha surgido una relación clave entre la interrupción del sueño y la patología relacionada con el Alzheimer. Los estudios clínicos de neuroimagen han demostrado que la interrupción del sueño durante toda la vida y la duración corta del mismo, están asociados con mayor carga de  $\beta$ -amiloide en el cerebro de personas de edad avanzada e incluso una noche de privación del sueño puede elevar los niveles de  $\beta$ -amiloide en el hipocampo de personas sanas. Se ha corroborado aún más el vínculo entre el sueño y la eliminación de desechos cerebrales por estudios del grupo Holtzman que muestran que la concentración de  $\beta$ -amiloide en el LCR es más baja durante el sueño y aumenta durante la vigilia.<sup>27-29</sup>

Otra forma común de demencia en los ancianos es la demencia y deterioro cognitivo vascular (VCID) que implica la patología de los pequeños vasos del cerebro en forma de arteriosclerosis cerebral y es la causa más común de accidente cerebrovascular lacunar y pérdi-

da de la sustancia blanca. Esta enfermedad se asocia con el agrandamiento de los espacios perivascuales en la resonancia magnética (T2 o T1) y clínicamente se interpreta como LCR «estancado» a lo largo de la vasculatura (principalmente arteriolas), lo que implica un transporte glinfático disfuncional.<sup>30,31</sup>

Otra área clínica de mayor interés actualmente implica el mayor riesgo de delirio perioperatorio y deterioro cognitivo en pacientes ancianos sometidos a cirugía, que se asocia con una importante morbimortalidad. El papel potencial del flujo del LCR, los desechos de solutos y el transporte glinfático subyacente a su fisiopatología. La dependencia de la función glinfática de la elección del régimen anestésico ha sido bien documentada, y esta característica está relacionada con la capacidad del fármaco anestésico para inducir actividad delta de onda lenta y también su capacidad para alterar el transporte perivascular del LCR al interferir con la vasomoción y las dimensiones físicas del PVS (por ejemplo, vasodilatación o vasoconstricción). Los diversos anestésicos utilizados también tienen efectos variables sobre la pulsatilidad vascular, la distensibilidad vascular (vasorreactividad cerebral) y vasomoción que son impulsores clave del flujo de LCR y del transporte glinfático en el PVS. Existen otras enfermedades que se encuentran en relación con la disfunción del SGC. Como lo hemos venido comentando a lo largo de esta revisión, el sistema glinfático contribuye a la eliminación de la  $\beta$ -amiloide soluble y la tau de una manera dependiente del estado de actividad cerebral (es decir,

del ciclo sueño-vigilia) y, por lo tanto, constituye una diana terapéutica alternativa y prometedoras para frenar la acumulación de proteínas neurotóxicas y prevenir el deterioro cognitivo (Figura 4).<sup>32-34</sup>

### Sistema glinfático cerebral en el paciente neurocrítico

En la Unidad de Cuidados Intensivos es frecuente el ingreso de pacientes con enfermedades neurológicas agudas, de las que destacan el traumatismo craneoencefálico (TCE), estado epiléptico, meningitis bacteriana, eventos vasculares cerebrales isquémicos y hemorrágicos, hemorragia subaracnoidea y pacientes con enfermedades neurológicas crónicas que se complican con un evento cerebral agudo. Cada una de las entidades ya mencionadas tienen diferente etiopatogenia, comportamiento clínico y tratamiento, pero tienen, como característica común, el cursar con disfunción significativa del SGC, edema cerebral de diferente grado, así como, acorde a la gravedad de lesión, alteraciones en la dinámica del flujo y depuración intersticial de agua, solutos y neurotoxinas, la perfusión cerebral y la dinámica del LCR.<sup>35</sup>

Diversos estudios han mostrado que el flujo del LCR al intersticio y su depuración por AQP4, localizada en los astrocitos perivascuales, disfunciona de manera significativa en las primeras 24 a 48 horas, tiene su acmé a los siete días y puede persistir hasta por un mes. La AQP4 disminuye significativamente su densidad y presenta una acentuada despolarización, eventos que condicionan su disfunción y la heterogénea resolución del edema cerebral. El edema en un inicio citotóxico progresa a vasogénico, el flujo intersticial del LCR se ve afectado, lo que se traduce en sobrecarga de agua intersticial y estancamiento de LCR en el intersticio, evento fisiopatológico que está relacionado con incremento de la presión intracraneana, isquemia, disminución de pulsatilidad arteriolar, inflamación, microtrombosis, colapso de las cisternas cerebrales y ensanchamiento de los espacios de Virchow-Rodin.<sup>35-39</sup>

En el modelo del ratón *knockout* que carece del gen del AQP4, posterior a diferentes modelos de lesión cerebral, en especial el traumatismo craneoencefálico, el edema cerebral es mayor, con una acentuada disminución del flujo y depuración intersticial y, por ende, acúmulo de agua y neurotoxinas en especial la proteína Tau y la  $\beta$ -amiloide. Este último proceso fisiopatológico está en relación con la disfunción cognitiva y la neurodegeneración que se presenta posterior a diferentes enfermedades agudas del SNC.<sup>40</sup>

### REFERENCIAS

- Ding Z, Fan X, Zhang Y, Yao M, Wang G, Dong Y, et al. The glymphatic system: a new perspective on brain diseases. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:117998. Doi: 10.3389/fnagi.2023.1179988
- Bohr T, Hjorth PG, Holst SC, Hrabetova S, Kiviniemi V, Lilus T, Nedergaard M. The Glymphatic System: Current Understanding and modeling. *iScience.* 2022;25(9):104987.
- Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid. *Sci Transl Med.* 2012;4(147):147ra111.
- Jessen NA, Munk AS, Lundgaard A, Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res.* 2015;40(12):2583-2599.
- Gouveia-Freitas K, Bastos-Leite AJ. Perivascular spaces and brain waste clearance systems: relevance for neurodegenerative and cerebrovascular pathology. *Neuroradiology.* 2021;63(10):1581-1597.
- Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat.* 1990;170:111-123.
- Bulat M. Dynamics and statics of the cerebrospinal fluid: the classical and a new hypothesis. In: Avezaat CJJ, van Eijndhoven JHM, Maas AIR, JThJ Tans, eds. *Intracranial Pressure VIII.* Springer; 1993. p. 726-730.
- Bulat M, Lupret V, Orekhovic D, Klarica M. Transventricular and transpial absorption of cerebrospinal fluid into cerebral microvessels. *Coll Antropol.* 2008;32(suppl 1):43-50.
- Igarashi H, Tsujita M, Suzuki Y, Kwee IL, Nakada T. Inhibition of aquaporin-4 significantly increases regional cerebral blood flow. *Neuroreport.* 2013;24(6):324-328.
- Yamada S, Kelly E. Cerebrospinal fluid dynamics and the pathophysiology of hydrocephalus: new concepts. *Semin Ultrasound CT MR.* 2016;37(2):84-91.
- Mogensen FL, Delle C, Nedergaard M. The glymphatic system during inflammation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7491-7502.
- Atchley TJ, Vukic B, Vukic M, Walters BC. Review of cerebrospinal fluid physiology and dynamics: a call for medical education reform. *Neurosurgery.* 2022;91(1):1-7.
- Lundgaard I, Lu ML, Yang E, Peng W, Mestre H, Hitomi E, et al. Glymphatic clearance controls state-dependent changes in brain lactate concentration. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(6):2112-2124.
- Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015;523(7560):337-341.
- Aspelund A, Anttila S, Proulx ST, Karlsen TV, Karaman S, Detmar M, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med.* 2015;212(7):991-999.
- Drieu A, Du S, Storck SE, Rustenhoven J, Papadopoulos Z, Dykstra T, et al. Parenchymal border macrophages regulate the flow dynamics of the cerebrospinal fluid. *Nature.* 2022;611(7936):585-593. doi: 10.1038/s41586-022-05397-3.
- Abbott NJ, Pizzo ME, Preston JE, Janigro D, Thorne RG. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a "glymphatic" system? *Acta Neuropathol.* 2018;135(3):387-407.
- Licastro E, Pignataro G, Iliff JJ, Xiang Y, Lo EH, Hayakawa K, et al. Glymphatic and lymphatic communication with systemic responses during physiological and pathological conditions in the central nervous system. *Commun Biol.* 2024;7(1):229-235.
- Bicker J, Alves G, Fortuna A, Falcao A. Blood-brain barrier models and their relevance for a successful development of CNS drug delivery systems: a review. *Eur J Pharm Biopharm.* 2014;87(3):409-432.
- Czigler A, Toth L, Szarka N, Szilágyi K, Kellermayer Z, Harci A, et al. Prostaglandin E (2) a postulated mediator of neurovascular coupling, at low concentrations dilates whereas at higher concentrations constricts human cerebral parenchymal arterioles. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2020;146:106389.
- Mestre H, Hablitz, LM, Xavier AL, Feng W, Zou W, Pu T, et al. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. *eLife.* 2018;7:e40070.

22. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):1016-1024.
23. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;342(6156):373-377.
24. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med.* 2016;8(6):595-608.
25. Chen GF, Xu TH, Yan Y, Zhou YR, Jiang Y, Melcher, K, et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol Sin.* 2017;38(9):1205-1235.
26. Sato C, Barthélemy NR, Mawuenyega KG, Patterson BW, Gordon BA, Jockel-Balsarotti J, et al. Tau kinetics in neurons and the human central nervous system. *Neuron.* 2018;97(6):1284-1298.e7.
27. Spira AP, Gamaldo AA, An Y, Wu MN, Simonsick EM, Bilgel M, et al. Self-reported sleep and  $\beta$ -amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurol.* 2013;70(12):1537-1543.
28. Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, Demiral SB, Guo M, Kim SW, et al.  $\beta$ -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci.* 2018;115(17):4483-4488.
29. Ooms S, Overeem S, Besse K, Rikkert MO, Verbeek M, Claassen JA. Effect of 1 night of total sleep deprivation on cerebrospinal fluid  $\beta$ -amyloid 42 in healthy middle-aged men: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2014;71(8):971-977.
30. Brown R, Benveniste H, Black SE, Charpak S, Dichgans M, Joutel A, Nedergaard M, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res.* 2018;114(11):1462-1473.
31. Wardlaw JM, Benveniste H, Nedergaard M, Zlokovic BV, Mestre H, Lee H, Doubal FN, et al. Perivascular spaces in the brain: anatomy, physiology and pathology. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(3):137-153.
32. Cunningham EL, McGuinness B, McAuley DF, Toombs J, Mawhinney T, O'Brien S, et al. CSF beta-amyloid 1-42 concentration predicts delirium following elective arthroplasty surgery in an observational cohort study. *Ann Surg.* 2019;269(6):1200-1205.
33. Benveniste H, Heerdt PM, Fontes M, Rothman DL, Volkow ND. Glymphatic system function in relation to anesthesia and sleep states. *Anesth Analg.* 2019;128(4):747-758.
34. Hablitz LM, Vinitzky HS, Sun Q, Stæger FF, Sigurdsson B, Mortensen KN, et al. Increased glymphatic influx is correlated with high EEG delta power and low heart rate in mice under anesthesia. *Sci Adv.* 2019;5(2):eaav5447.
35. Ji C, Yu Z, Xu W, Lenahan C, Tu S, Shao A. The role of glymphatic system in the cerebral edema formation after ischemic stroke. *Exper Neurol.* 2021;340:113685.
36. Liu K, Zhu J, Chang Y, Lin Z, Shi Z, Li X, et al. Attenuation of cerebral edema facilitates recovery of glymphatic system function after status epilepticus. *JCI Insight.* 2021;6(17):e151835.
37. Beltran-Ruiz JJ, Reyes-Bello JS, Restrepo-Lugo CM. Pathobiology of the Glymphatic System in the Traumatic Brain Injury: A Narrative Review. *Panam J Trauma Crit Care Emerg Surg.* 2022;11(2):82-87.
38. Quintin S, Barpujari A, Mehkri Y, Hernandez J, Luck W. The glymphatic system and subarachnoid hemorrhage: disruption and recovery. *Explor Neuroprot Ther.* 2022;2:118-130.
39. Oggioni MR, Koedel U. The Glymphatic System: a Potential Key Player in Bacterial Meningitis. *mBio.* 2022;13(6):e0235022.
40. Iliff J, Chen MJ, Plog BA, Zeppenfeld DM, Soltero M, Yang L et al. Impairment of Glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci.* 2014;34(49):16180-16193.

*Correspondencia:*

**Karen Itzel González Martínez**

**E-mail:** dra.karen.glz.medcrit@gmail.com