

# Revisión

Ricardo Jesús Martínez-Tapia,<sup>1</sup> Francisco Estrada-Rojo,<sup>2</sup> Alonso Alejandro Hernández-Chávez,<sup>3</sup> Antonio Barajas-Martínez,<sup>4</sup> Luis Arturo Flores-Avalos,<sup>5</sup> Anahí Chavarría,<sup>6</sup> Luz Navarro.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Neuroendocrinología. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México.

Posgrado en Ciencias Biomédicas, UNAM.

<sup>2</sup>Laboratorio de Neuroendocrinología. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México.

Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM.

<sup>3</sup>Laboratorio de Neuroendocrinología. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México.

<sup>4</sup>Laboratorio de Neuroendocrinología. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México. Posgrado en Ciencias Biomédicas, UNAM.

<sup>5</sup>Laboratorio de Neuroendocrinología. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México.

<sup>6</sup>Laboratorio de Neuroinmunología, Unidad de Medicina Experimental. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México.

<sup>7</sup>Laboratorio de Neuroendocrinología. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México.

## Una nueva vía de drenaje cerebral: el sistema glinfático. Revisión histórica y conceptual

*Lymphatic system: drainage cerebral pathway, historical and conceptual review.*

### Resumen

Por más de 100 años los trabajos realizados por Santiago Ramón y Cajal hicieron que los estudios del sistema nervioso se enfocaran en una sola célula, la neurona, generándose una visión de tipo “neurocéntrica” y provocando que se desviara la mirada de otros componentes celulares importantes del tejido nervioso como la neuroglia. Al mismo tiempo, avances importantes en el campo de la inmunología, terminaban por consolidar conceptos como el de barrera hematoencefálica que llevaron a considerar al sistema nervioso como un sitio “inmunológicamente privilegiado”, por lo que las investigaciones sobre la interacción entre estos sistemas quedaron en un plano secundario.

Actualmente el avance científico-tecnológico ha permitido mostrar que, si bien la neurona continúa siendo un componente importante, tanto morfológico como funcional, no es la única célula de la que depende el correcto funcionamiento del sistema nervioso. Recientemente se ha descubierto el sistema glinfático, una vía de drenaje cerebral que depende del adecuado funcionamiento de la neuroglia y en especial de los astrocitos. Este sistema de drenaje amerita prestarle gran atención si se quiere conocer de manera integral la forma en cómo funciona el sistema nervioso y su interacción con el sistema inmune.

Este trabajo pretende mostrar el actual estado del arte en lo que se refiere al conocimiento del sistema glinfático y cómo, por un lado, está cambiando los paradigmas de estudio, y por otro está dando a luz a varios cuestionamientos que estaban oscuros a raíz de este enfoque “neurocentrista”.

### Palabras clave

*Sistema glinfático, barrera hematoencefálica, unidad neurovascular, privilegio inmune.*

## Abstract

For more than 100 years the works carried out by Santiago Ramón y Cajal supported the nervous system studies to focus on a single cell, the neuron, resulting in a “neurocentric” perspective, averting the sight from other important cellular components of nervous tissue such as neuroglia. At the same time, significant advances were made in the field of immunology, consolidating concepts such as blood-brain barrier, generating the idea of the nervous system as an immunologically privileged site, thus relegating to the background the research between the interactions in these systems.

Nowadays the scientific and technological advance has enabled to show that the neuron, although an essential component both morphologically and functionally, is not the only actor in the functioning nervous system. Today the glymphatic system, a brain drainage system that relies on the adequate neuroglia functioning, particularly the astrocytes, must be paid attention if we want to know about the integral view of how the nervous system works and how it interacts with the immune system.

### Keywords

Glymphatic system, blood-brain barrier, neurovascular unit, immune privilege.

This paper aims to show the current state of the art regarding knowledge of the glymphatic system, and how this knowledge is changing paradigms of study and is also giving birth to several questions previously hidden by the “neurocentric” approach.

### Correspondencia:

Ricardo Jesús Martínez-Tapia

Laboratorio de Neuroendocrinología. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

Ciudad de México.

correo-electrónico: ricardo.mtapia@gmail.com

# Introducción

En las últimas décadas ha ido en aumento el interés por el estudio de la neuroglia, células que anteriormente se creía eran únicamente encargadas del soporte de la neurona, debido principalmente al enfoque “neurocentrista” generado a partir de los trabajos de Santiago Ramón y Cajal. Hoy en día, gracias a los avances de la tecnología y al desarrollo de una visión más integradora sabemos que las funciones de estas células son mucho más complejas llegándose a describir este, relativamente, “nuevo” sistema de drenaje cerebral.

A grandes rasgos, la neuroglia cumple varias funciones importantes en el sistema nervioso central (SNC), por ejemplo, los astrocitos brindan soporte metabólico a las neuronas promoviendo la captación de glucosa, se encargan de la recaptura de neurotransmisores y la amortiguación del K<sup>+</sup>, entre otras funciones; por otro lado, la microglia el macrófago residente del SNC se encarga durante el desarrollo de la “poda sináptica” y en estados patológicos de la remoción de debris celulares posterior a un daño. Por último, el oligodendrocito, encargado de la producción de mielina, coadyuva a la facilitación de la señalización entre las neuronas. En el presente trabajo se revisó desde un punto de vista histórico las investigaciones más relevantes que llevaron a que se generara esta perspectiva neurocéntrica y los conceptos que originaron la percepción de que el SNC fuera considerado un sitio inmunológicamente privilegiado. También se describe brevemente las estructuras principales en las que se encontró el funcionamiento del sistema glinfático.

## Perspectiva histórica

### Ausencia de circulación linfática

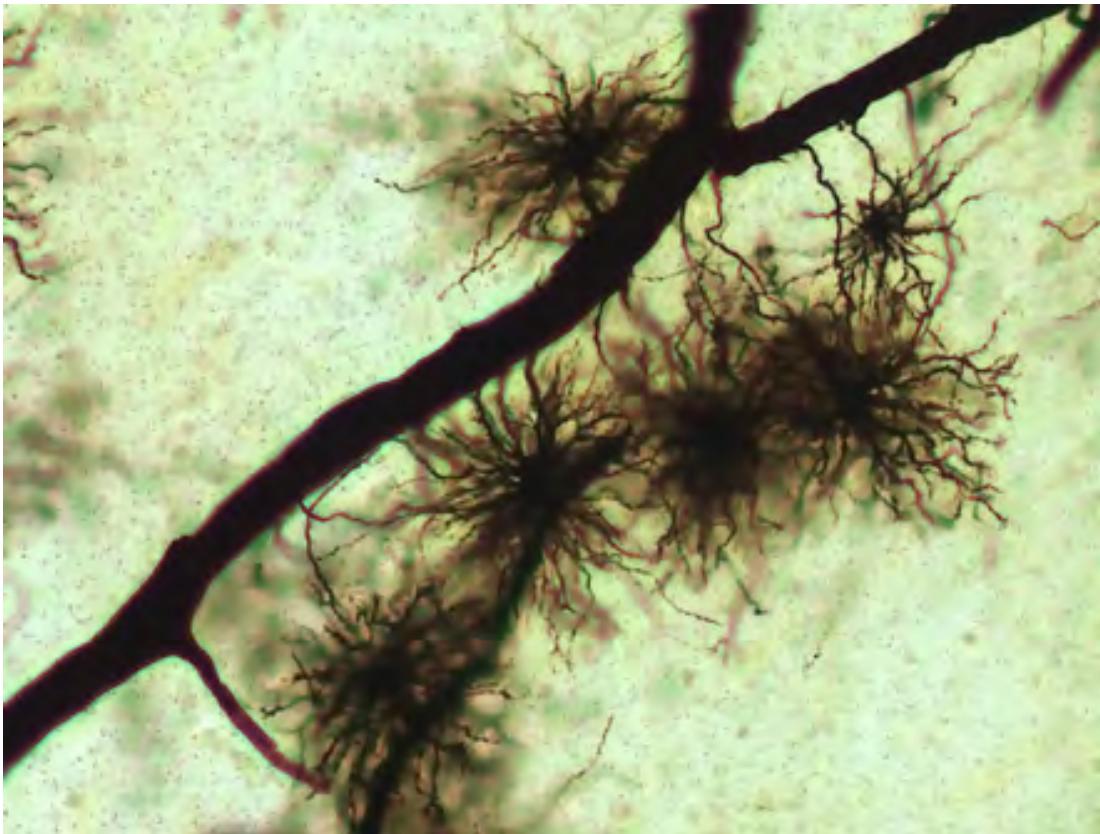
Durante el Siglo XVIII el médico y anatómico italiano Giovanni Paolo Mascagni (1755 - 1815) publicó en su obra “Vasorum lymphaticorum corporis

*humani Historia et Iconographia*”, la primera gran descripción sistemática sobre el sistema linfático donde se incluye la existencia de vasos linfáticos en las meninges y en la superficie del cerebro.<sup>1-3</sup> Aunque a raíz de este trabajo se intentó corroborar sus observaciones, no fue sino hasta el Siglo XIX que se concluyó la falta de circulación linfática en el cerebro.<sup>4</sup>

### Descripción de astrocitos y concepto de barrera hematoencefálica (BHE)

En el año de 1856 el científico alemán Rudolf Virchow describió e introdujo por primera vez el término “Nervenkitt” (neuroglia), quien lo concebía como un tipo de tejido conectivo que embebía a los elementos del sistema nervioso.<sup>5,6</sup> No fue hasta que en 1873 el médico italiano Camilo Golgi, quien, a través de sus técnicas de impregnación con nitrato de plata, realizó los primeros trabajos en los que describió que ciertas células gliales “proyectaban numerosas, largas, finas y arborizadas prolongaciones a las paredes de los vasos, incluyendo capilares y vasos de mediano tamaño”. Basado en estos descubrimientos, tuvo la teoría de que “las células gliales proporcionaban el puente entre el parénquima y la vasculatura”.<sup>7</sup> Sin embargo, fue hasta 20 años después, que el alemán Michael von Lenhossék fue el primero en acuñar el término “astrocitos”, considerándolos como “células de apoyo o espongicitos y que la forma más común en los vertebrados era la de células de araña o astrocitos, elementos pequeños que forman el sistema de apoyo de la médula espinal”.<sup>8</sup> Por la misma época, el médico español Santiago Ramón y Cajal publicaba su famosa obra “Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados” (1899 - 1904), en donde, utilizando las técnicas de impregnación metálica desarrolladas por Golgi (**Figura 1**), describe en detalle casi todas las partes del SNC. Sin embargo, al cuestionarse acerca de la función de las células gliales, deja sin resolver su pregunta sobre el funcionamiento de toda la neuroglia, atañiendo que el problema necesitaba de más trabajos para descubrirlo. Sin embargo, Cajal cita los trabajos previos de Andriezen quien en 1893, había publicado que “todo vaso delgado o grueso lleva consigo un acompañamiento de hebras neuróglicas dispuestas en haces

**Figura 1.** Astrocitos con sus pies astrocíticos proyectados hacia los vasos los cuales forman parte la barrera hematoencefálica. Técnica de impregnación argéntica Golgi-Kopsch en corteza de rata 10x. Fotomicrografía cortesía del Laboratorio de Impregnaciones Metálicas. Departamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina, UNAM.



irregulares, y constitutivas de un forro ya completo ya incompleto (adventicia neuróglica) y al mismo tiempo los clasificó en glía fibrosa (Langstrahler, o “proyectores largos”, que se encuentran en la sustancia blanca) y glía protoplasmática (Kurzstrahler, ó “proyectores cortos”, encontrados en sustancia gris).<sup>9-11</sup>

Algunos años antes, en 1885 el científico alemán Paul Ehrlich reportó de manera incidental que la inyección intraperitoneal de diversos colorantes en animales adultos, tenía prácticamente todos los órganos de los animales, exceptuando el cerebro y la médula espinal.<sup>12</sup> Posteriormente su alumno, Edwin Goldmann complementó estos experimentos inyectando azul de tripano directamente en el sistema intraventricular y observó que el cerebro del animal se coloreaba, sin embargo, el cuerpo

quedaba intacto. En experimentos subsecuentes ahora inyectándolo de manera intravenosa, encontró que el SNC no se teñía,<sup>13</sup> salvo por la presencia del colorante en el plexo coroideo y la glándula pineal.<sup>14</sup> Estos experimentos demostraron que la falta de tinción no era atribuible a la falta de afinidad del colorante para el tejido cerebral y por el contrario demostraban la clara existencia de una compartimentación del cerebro en comparación con el resto del organismo proponiendo la existencia de una “membrana limitante fisiológica”.<sup>15</sup> También se planteó la hipótesis de que el vehículo para transporte de sustancias en el cerebro era el líquido cefalorraquídeo (LCR), el cual tenía acceso al tejido nervioso a través de los plexos coroideos.<sup>12,16</sup>

Fue en 1900 que Max Lewandowsky en su obra ‘Zur Lehre der Zerebrospinalflüssigkeit’ describe

que la inyección intravenosa de ácido cólico o de ferrocianuro de sodio no tuvo efectos farmacológicos sobre el SNC, mientras que síntomas neurológicos se produjeron después de la aplicación intraventricular de las mismas sustancias<sup>12,16</sup> concluyendo que: "los capilares cerebrales tenían propiedades restrictivas muy específicas con respecto a algunos compuestos".<sup>17,18</sup> Revisiones históricas recientes sugieren que la primera vez que se emplea propiamente el término "barrera" es en el trabajo de Stern y Gautier en 1918, titulado "La barrera que se opone al movimiento en el LCR de sustancias en la sangre muestra diferencias notables en diferentes especies animales".<sup>18</sup>

Hasta ese momento, diversos estudios y revisiones proponían que, debido a la interacción de los astrocitos con los capilares cerebrales, la BHE como tal debía encontrarse en los pies de los astrocitos.<sup>19,20</sup> Sin embargo, fue hasta que en 1967 Reese y Karnovsky, utilizando microscopía electrónica junto con la inyección de peroxidasa de rábano delimitaron hasta qué punto se encontraba la BHE, encontrando que la peroxidasa penetraba hasta los espacios interendoteliales superiores. Entonces concluyen que es la presencia de uniones estrechas en el endotelio y no sólo los pies de los astrocitos, ni la membrana basal quienes constituyen la BHE.<sup>21</sup> Además, las células endoteliales presentan pocas vesículas pinocíticas en comparación con endotelios de vasos no cerebrales, por lo que afirmaron que era necesaria la presencia de "bombas metabólicas" para mantener un gradiente de concentración sangre-cerebro.<sup>12,15</sup>

### **Concepto de privilegio inmune**

Con el precedente de la supervivencia prolongada o indefinida de injertos de piel en el cerebro de animales no inmunizados, el equipo del científico británico Peter Brian Medawar, en 1948, abordó experimentalmente esta afirmación. Inmunizando previamente un conjunto de conejos, realizó homoinjertos de piel en tres ubicaciones: tejido subcutáneo, cámara anterior del ojo y cerebro, encontrando que, en las últimas dos estructuras, la destrucción del tejido del homoinjerto por

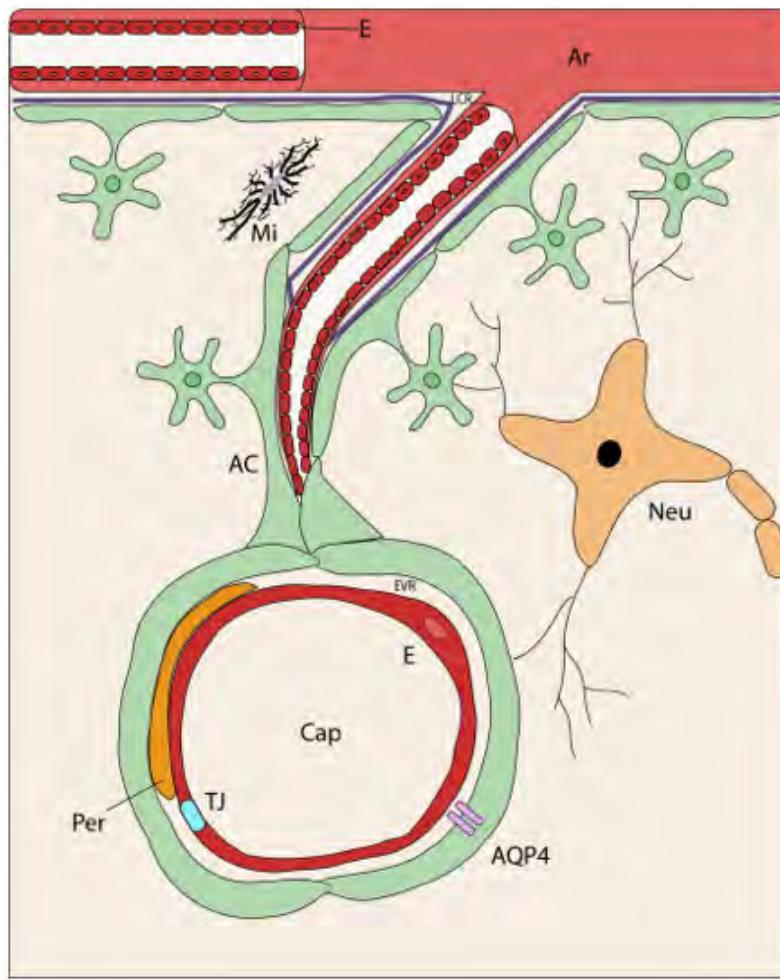
la respuesta inmune se retrasaba hasta que éste se transplantaba nuevamente a piel y se revascularizaba. Es entonces que concluye que "los homoinjertos de piel transplantados al cerebro se someten, pero no pueden provocar, una respuesta inmune".<sup>15,22</sup> Finalmente, fueron Barker y Billingham en 1967 quienes sugirieron el vínculo entre la existencia de la BHE y el concepto de privilegio inmune, analizando que la existencia de la BHE, de las uniones estrechas y la escasez de vesículas de transporte en los capilares cerebrales, podría restringir la diapedesis y por lo tanto la infiltración de linfocitos y el desarrollo de una respuesta inflamatoria en el cerebro, ya que esto perjudicaría la integridad de las conexiones funcionales entre las neuronas.<sup>15,23</sup>

## **Barrera hematoencefálica**

Actualmente se han propuesto diversas funciones que cumple la BHE, siendo una de las principales el mantenimiento de un medio estable ya que las concentraciones plasmáticas en sangre de diversas sustancias pueden variar dependiendo de diversos factores como la dieta, el metabolismo, enfermedades, la edad o el ejercicio.<sup>24</sup>

La BHE se había considerado principalmente como una barrera anatómica, sin embargo, este concepto se ha redefinido en épocas recientes como una barrera fisiológica o interface activa entre los capilares del SNC y el líquido extracelular de neuronas y glía (interface hemato-cerebral).<sup>25,26</sup> Esta barrera fisiológica está compuesta principalmente por: el endotelio capilar con uniones estrechas, los pericitos, la membrana basal compartida, un espacio perivascular (de Virchow-Robin), la membrana basal de los pies astrocíticos y la glía limitante (**Figura 2**). Todos estos componentes cumplen la función de restringir el transporte de sustancias potencialmente dañinas y elementos celulares de la sangre al cerebro, mediante una línea de defensa cuádruple:<sup>27</sup>

**Figura 2.** Conformación estructural de la barrera hematoencefálica. E: endotelio; AR: arteria; TJ: Tight junctions; Per: pericito; EVR: espacio perivascular de Virchow-Robin; AC: astrocito; Neu: neurona; Mi: microglia; AQP4: acuaporina-4; Cap: capilar.



a) Una fuerte barrera paracelular que limita el libre movimiento de solutos y elementos celulares entre células adyacentes y que está constituida principalmente por uniones estrechas que sellan la hendidura entre células endoteliales.

b) Barrera transcelular, que se caracteriza por los bajos niveles de endocitosis y transcitosis de las células endoteliales cerebrales.

c) Barrera enzimática, proporcionada por un complejo conjunto de enzimas que incluye la acetil colinesterasa, fosfatasa alcalina,

$\gamma$ -glutamil transpeptidasa, monoamino oxidasa, y otras enzimas metabolizadoras de diversos fármacos.

d) Transportadores de eflujo, siendo principalmente expresados en la membrana apical de las células endoteliales donde excretan diferentes xenobióticos del endotelio hacia el torrente sanguíneo. La más importante es la glicoproteína-P (P-gp), que contribuye al transporte de varias sustancias potencialmente dañinas como la proteína beta amiloide y también diferentes fármacos como antiepilepticos, psicotrópicos, antivirales y quimioterapéuticos.

Actualmente, una gran cantidad de trabajos sugieren que las funciones cerebrales están determinadas en gran medida por una compleja interacción de diferentes tipos de células que incluyen neuronas, células gliales, células endoteliales cerebrales y pericitos, lo que condujo al desarrollo del concepto de unidad neurovascular (UNV).<sup>28-31</sup>

## Sistema glinfático

El sistema glinfático (término acuñado por primera vez por Nedergaard M y cols. en el 2013), adquiere una gran importancia ya que se presenta como un complejo conjunto de estructuras cuya principal función es servir como drenaje y con ello contribuir a la homeostasis del cerebro y su vigilancia inmunológica. Esto cambia el concepto que se tenía del SNC como un sitio inmunológicamente privilegiado, ya que consideraba que la BHE inhibía el brazo entrante del sistema inmune (SI), bloqueando la migración de células como linfocitos al SNC, mientras que la ausencia de un drenaje linfático convencional, bloqueaba el brazo saliente al SI, al no drenarse los antígenos del SNC a los tejidos linfáticos periféricos.<sup>32</sup>

En este último punto, la ausencia de un sistema linfático, contrastaba radicalmente con lo que se sabía de la circulación linfática en órganos periféricos, ya que contribuye a la eliminación de proteínas extracelulares y el exceso de líquido intersticial (LI), papel fundamental para la homeostasis de los tejidos.<sup>33</sup> Por otro lado, también se había observado que la densidad de vasos linfáticos correlacionaba con la tasa del metabolismo tisular local,<sup>34</sup> por lo que se contraponía a lo que sucedía en SNC, ya que llega a requerir de un 15 – 25% del gasto cardiaco y llega a tener un promedio de uso de glucosa 10 veces mayor que el promedio corporal total.<sup>35,36</sup>

Es importante mencionar que en un principio se había propuesto que las moléculas que tuvieran transportadores específicos en la barrera eran rápidamente aclarados del cerebro,<sup>37</sup> mientras que otros compuestos que se encontraran en el

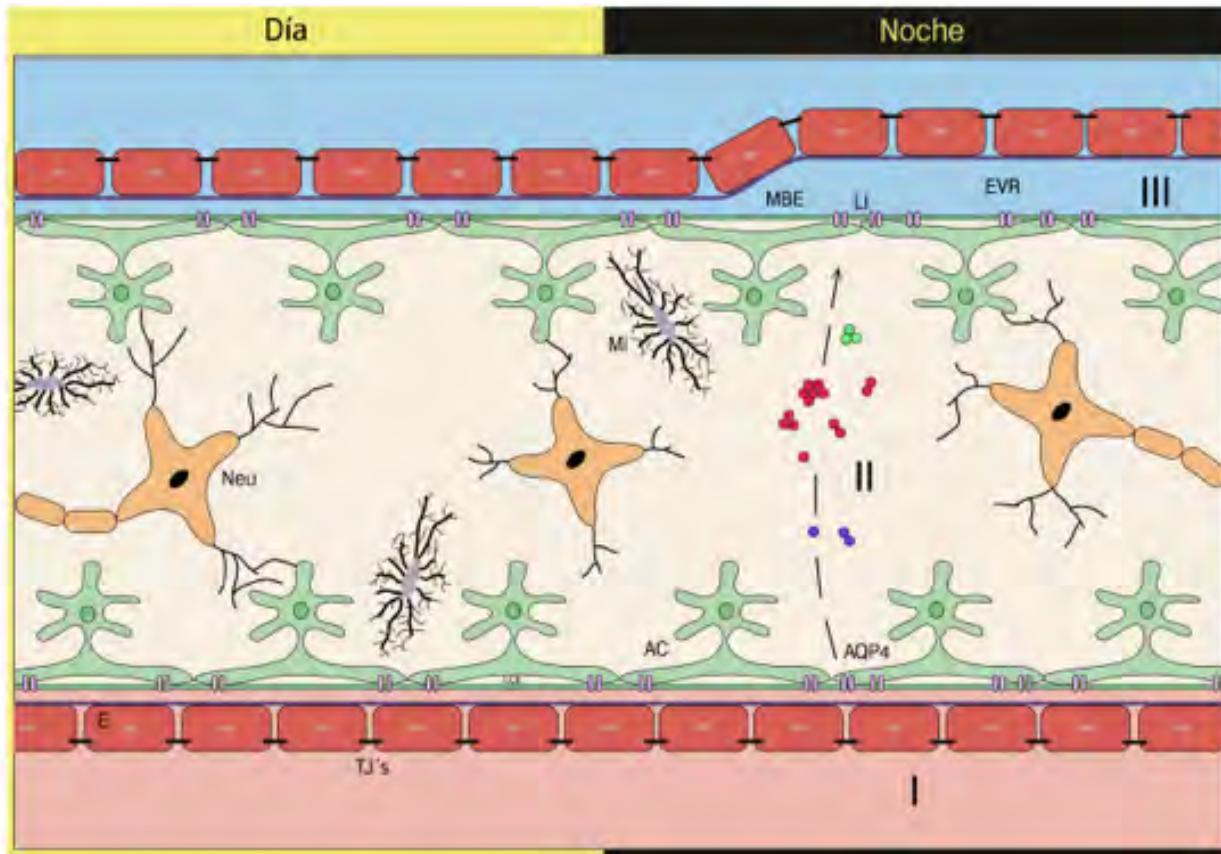
intersticio podían drenarse a través del LCR, los cuales terminaban siendo eliminados por el torrente sanguíneo en las vellosidades aracnoideas,<sup>38</sup> o finalmente drenados a vasos linfáticos periféricos a través de las prolongaciones de las meninges en nervios craneales.<sup>39,40</sup> Sin embargo, esto no terminaba por dejar en claro como era que gran parte del tejido cerebral en estructuras profundas, como por ejemplo los núcleos de la base o las capas más profundas de la corteza drenan a los compartimentos del LCR, principalmente debido a la gran distancia que existe entre ellos, por lo que la simple difusión no podía explicar cómo grandes moléculas como péptidos, proteínas y otros solutos disueltos en el LI cerebral podían ser eliminados.

Estudios recientes llevados a cabo por Iliff y Nedergaard definieron por primera vez una vía anatómica cerebral que facilita el intercambio y permite la eliminación de solutos entre el LCR y el LI. Esta vía consta de 3 elementos principales: I) una ruta de influjo para-arterial de LCR; II) una ruta de eliminación o aclaramiento para-venosa de LI; III) y una vía transparenquimatosa que depende del transporte astrocítico de agua a través del canal de acuaporina-4 (AQP4), también denominado vía de flujo masivo convectivo (movimiento colectivo de agua y solutos ya sea como resultado de la difusión y/o advección ([Figura 3](#)). Este último se refiere al movimiento en masa del fluido impulsado por cualquier combinación de gradientes de presión: hidrostática, por gravedad o de origen cardiovascular, osmóticos, oncóticos y de temperatura).<sup>33,41,42</sup>

Es a través del espacio perivascular de Virchow-Robin que el LCR entra en contacto con el LI por su continuidad con el espacio subaracnoidal, debido principalmente a una característica única de la vasculatura del SNC, en la que todas las arteriolas, capilares y vénulas dentro del parénquima cerebral están rodeadas por pies vasculares astrocíticos. Estos últimos crean la pared externa del espacio perivascular que asemeja un túnel en forma de rosca que rodea la vasculatura; a medida que las arteriolas penetrantes se estrechan más profundamente en el parénquima cerebral, el espacio de Virchow-Robin, que contiene el LCR,

**Figura 3.** Componentes principales del sistema glinfático. I) Ruta de influjo para-arterial de LCR; II) vía transparenquimatosa que depende del transporte astrocítico de la AQP4 y III) ruta de eliminación o aclaramiento para-venosa de LI.

E: endotelio; MBE: membrana basal endotelial; TJ's: Tight junctions; EVR: espacio perivascular de Virchow-Robin; AC: astrocito; Neu: neurona; Mi: microglia; LCR: líquido cefalorraquídeo; AQP4: acuaporina-4; LI: líquido intersticial



se vuelven continuo con la lámina basal. Debido a la estructura suelta de la matriz extracelular, la lámina basal proporciona una resistencia mínima al flujo de LCR, el cual fluirá desde el espacio de Virchow-Robin a lo largo del espacio peri-arterial, entrará en la lámina basal que rodea los capilares y saldrá a lo largo del espacio perivenoso.<sup>42</sup>

Este transporte es un proceso que requiere energía, para lo cual entran en juego múltiples mecanismos, entre los que se pueden resaltar dos principales: el primero, la constante producción de LCR crea una presión que dicta la dirección del flujo de fluido a través del sistema ventricular hacia el espacio subaracnoidal. El segundo, recientemente descrito, se debe a la pulsación generada por las células del músculo liso que crea ondas a lo largo

de toda la longitud de la arteria pial y las arterias penetrantes que se sumergen en el cerebro desde la superficie cortical, lo que impulsa la entrada de LCR específicamente en el espacio perivascular arterial y no en el venoso.<sup>42</sup>

Ambos procesos dejan en claro que este sistema, establece un flujo en el cerebro capaz de “lavarlo” de varias sustancias, además de contribuir a la distribución de componentes importantes como los iones, la glucosa y los lípidos, ayudando al buen funcionamiento cerebral.

Por último, pero no menos importante, hay que resaltar la función que tiene en este sistema la AQP-4. Se ha observado que la glía limitante presenta una permeabilidad al agua 4 veces mayor que el

endotelio de la BHE, debido principalmente a la presencia de esta proteína que se llega a expresar en cerca del 40% de su superficie.<sup>43,44</sup> También, otros trabajos han observado que la delección de la AQP-4 disminuye el movimiento de solutos al sistema glinfático en más de un 60%.<sup>45</sup> Así, este sistema proporciona una explicación novedosa a la localización paradójica de la AQP-4, que sólo se expresa sobre los pies astrocíticos contiguos a la pared del vaso, mientras que en el endotelio está completamente desprovisto de aquaporinas.<sup>41</sup>

## La variación en la actividad del sistema glinfático

Una condición fundamental para el funcionamiento del sistema glinfático, es que su actividad depende de la hora del día, ya que se ha demostrado que durante el sueño la actividad de este sistema mejora drásticamente, mientras que durante la vigilia se suprime.

La diferencia entre el sueño y la vigilia en el flujo glinfático se correlacionó con la fracción volumétrica del espacio intersticial (EI), que fue del 13-15% en el estado despierto y se expandió a un 22-24% tanto en ratones dormidos como anestesiados, lo que indica que el estado de sueño conduce a flujos convectivos de fluidos y por lo tanto a la eliminación de metabolitos. Esto sugiere que una función principal del sueño sería incrementar la actividad del sistema glinfático, promoviendo que el cerebro aclare productos de desecho neurotóxicos producidos durante el estado de vigilia, como el beta-amiloide.<sup>45-47</sup>

## Estudio a futuro del sistema glinfático

Estudios recientes demuestran que durante procesos patológicos como la isquemia o posterior a un traumatismo craneoencefálico (TCE) se desatan cascadas fisiopatológicas que involucran el aumento de varias sustancias, las cuales podrían ser utilizadas como biomarcadores de daño o inclusive de neuroprotección, sin embargo, en su función de drenaje el sistema glinfático podría estar aclarando estas sustancias, lo que impediría su correcta medición. No obstante, si pensáramos

en aplicar algún bloqueador de este sistema, estos biomarcadores podrían mantenerse en el cerebro, ser detectados y medidos de manera objetiva.<sup>42</sup>

Lo anterior podría tener una gran relevancia clínica ya que permitiría establecer mejores procesos terapéuticos, por ejemplo, recientemente se han descrito al menos cuatro mecanismos por los cuales se puede bloquear al sistema glinfático, incluyendo el uso de acetazolamida para inhibir la producción de LCR, la punción de la cisterna magna, la delección genética de la AQP448 y finalmente un proceso mucho más práctico como la privación de sueño. Aunque se pudiera pensar de primera instancia que esto ocasionaría la inhibición del sistema, nuestro grupo ha reportado que en un modelo de TCE en rata, dos aspectos importantes, el primero, es que la privación de sueño total por períodos cortos (de 24 hrs) en ratas sometidas a un TCE, promueve una mejor recuperación.<sup>49</sup> Una posible explicación es que, al inhibir el sistema glinfático, permitiría la retención de varias sustancias, entre ellas algunas que producen efectos neuroprotectores como el ácido γ-amino butírico (GABA), neurotransmisor que se opone a la acción excitotóxica del glutamato, o inclusive de algunas citocinas antiinflamatorias, o factores de crecimiento, fundamentales para la recuperación del tejido.

Otro aspecto importante que nuestro grupo ha documentado, es que la hora del día en la que ocurre el trauma es fundamental para la recuperación o no del individuo, ya que hemos encontrado una mayor recuperación si el TCE ocurre durante las horas de oscuridad en comparación con las horas de luz.<sup>50</sup> La explicación de este hallazgo con base en el funcionamiento del sistema glinfático se muestra evidente, ya que como mencionamos, durante la noche el sistema se encuentra activo y por lo tanto contribuye al lavado de productos como el glutamato que se produce en exceso luego de un TCE causando daño por excitotoxicidad, por lo que sí este neurotransmisor es drenado esto aminoraría el daño. Sin embargo, para ambos casos, en los que tanto la privación de sueño posterior al TCE como la hora del trauma en la que sucede el mismo, las hipótesis del posible papel benéfico del

sistema glinfático aún necesitan ser corroboradas mediante experimentos dirigidos a la observación directa en este estado patológico.

Por otro lado, el conocimiento de su funcionamiento podría contribuir a mejorar la manipulación del flujo del LCR según convenga y con ello podría ser utilizado con el fin de promover la retención de fármacos o para el lavado de sustancias nocivas del cerebro, lo que tendría implicaciones en diversos procesos patológicos como el cáncer, enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o de Parkinson, enfermedades vasculares cerebrales (EVC), TCE, etc.<sup>51</sup>

Por otro lado, permitiría controlar el metabolismo cerebral al estar contribuyendo a la distribución de iones, glucosa y lípidos por todo el cerebro.<sup>52,53</sup>

## Conclusiones

El enfoque, establecido por Santiago Ramón y Cajal, de tipo “neurocéntrico”, aunque por un lado propició grandes avances en el entendimiento de la neurona, dejó de lado la investigación en otros componentes del SNC, como es el caso de la neuroglia, que, aunque ya se había vislumbrado su existencia, evidentemente a la par de la neurona, la investigación sobre sus funciones quedó relegada durante mucho tiempo.

Hace poco más de un siglo, al consolidarse las bases para el desarrollo de las neurociencias modernas, es cuando el conocimiento de estructuras como la BHE, las meninges y por supuesto la neuroglia logra un avance, de tal manera que hoy en día se logra concebir el concepto de este sistema glinfático.

Debemos destacar que el conocimiento de este sistema, en buena parte se debió al gran avance tecnológico, en los años 60 del siglo XX gracias a la microscopía electrónica, cuando Reese y Karnofsky observan y describen la estructura de la BHE.

Por otro lado, durante años se preservó el concepto de “privilegio inmune” el cual, con los trabajos de Medawar durante los años 40, mantuvo la visión de que en el SNC no se podía montar una respuesta inmune como las que se presentaban en tejido periférico como la piel.

En el caso de la neuroglia, son los trabajos de Virchow, a partir de los cuales se desarrolla el concepto y con ello se avanza en el conocimiento, hasta cierto punto, de las múltiples funciones que hoy se reconocen en ese tejido.

Actualmente el descubrimiento del sistema glinfático, explicaría como el cerebro controla el flujo del LCR y con ello el aclaramiento de varias sustancias como los neurotransmisores en exceso o los antígenos y al mismo tiempo estableciendo una adecuada distribución de lípidos, iones, glucosa y aminoácidos. Finalmente podemos resaltar la participación de este sistema en diversas enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson, la esclerosis múltiple, el cáncer y múltiples enfermedades neurológicas, en fin, las posibilidades son enormes.

## Agradecimientos

Agradecemos la ayuda de la Dra. Marcela Ramírez Escoto quien nos proporcionó las laminillas con impregnaciones argénticas, de donde se tomó la fotografía del presente trabajo.

Esta investigación es realizada gracias al Programa UNAM-DGAPA-PAPIIT IN223417.

### Conflicto de intereses

Se aclara que no existen conflictos de interés por parte de ninguno de los autores, para este informe científico.

### Fuentes de financiamiento

Los autores declaran ninguna fuente de financiamiento para este informe científico.

# Referencias

1. Mascagni P, Bellini GB. *Istoria Completa Dei Vasi Linfatici*. Vol. II Florence: Presso Eusebio Pacini e Figlio. 1816: p. 195.
2. Lukić IK, Glunčić V, Ivkić G, Hubenstorf, Marušić A. Virtual dissection: a lesson from the 18th century. *Lancet*. 2003; 362(9401): 2110–2113.
3. Di Matteo B, Tarabella V, Filardo G, Viganò A, Tomba P, Kon E, Marcacci M. Art in Science: Giovanni Paolo Mascagni and the Art of Anatomy. *Clin Orthop Relat Res*. 2015; 473(3): 783–788.
4. Key A, Retzius, G. *Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes*. Stockholm: Samson och Wallin. 1875.
5. Virchow, R. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt a. M: Meidinger. 1856.
6. Somjen GG. Nervenkitt: Notes on the history of the concept of neuroglia. *Glia*. 1988; 1(1): 2–9.
7. Golgi C. Contribuzione alla fina Anatomia degli organi centrali del sistema nervosos. *Riv Clin di Bol*. 1871 Vol. II, 11: 371–380.
8. Lenhossék M. Der feinere Bau des Nervensystems im Lichte neuester Forschungen. *Fischer's Medicinische Buchhandlung*. 1893.
9. Andriezen WL. The Neuroglia Elements in the Human Brain. *Br Med J*. 1893; 2(1700): 227–230.
10. Andriezen WL. On a system of fibre-like cells surrounding the blood vessels of the brain of man and mammals, and its physiological significance. *Int Monatsschr Anat Physiol*. 1893; 10: 532–540.
11. Ramón y Cajal S. Capítulo VIII Neuroglia. In: Ramón y Cajal S, ed. *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. Gobierno de Aragón. Departamento de Cultura y Turismo 2002: 176–195.
12. Ribatti D, Nico B, Crivellato, E, Artico M. Development of the blood-brain barrier: A historical point of view. *Anat Rec B New Anat*. 2006; 289(1): 3–8.
13. Goldmann E. Die äussere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der 'vitalen Färbung'. *Beitr Klin Chirurz*. 1909; 64: 192–265.
14. Goldmann E. Vitalfärbung am Zentralnervensystem. Beitrag zur Physioathologie des Plexus Chorioideus und der Hirnhäute. *Abh Preuss Akad Wissensch, Physkol Mathem Klasse*. 1913; 1: 1–60.
15. Bechmann I, Galea I, Perry VH. What is the blood-brain barrier (not)? *Trends Immunol*. 2007; 28: 5–11.
16. Liddelow SA. Fluids and barriers of the CNS: a historical viewpoint. *Fluids Barriers CNS*. 2011; 8: 1–16.
17. Lewandowsky M. Zur lehre der cerebrospinal flüssigkeit. *Z Klin Medizin*. 1900; 40: 480–494.
18. Saunders NR, Dreifuss JJ, Dzięgielewska KM, Johansson PA, Habgood MD, Møllgård K, Bauer HC. The rights and wrongs of blood-brain barrier permeability studies: A walk through 100 years of history. *Front Neurosci*. 2014; 8(404): 1–26.
19. De Robertis E, Gerschenfeld HM. Submicroscopic Morphology and Function of Glial Cells. *Int Rev Neurobiol*. 1961; 3: 1–65.
20. Gray EG. Ultra-structure of synapses of the cerebral cortex and of certain specializations of neuroglial membranes. *The Electron Microscope in Anatomy*. (1961) Eds. Boyd JD, Johnson FR, Lever JD. London: Edward Arnold.
21. Reese TS, & Karnovsky MJ. Fine structural localizatin of blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol*. 1967; 34(1): 207–217.
22. Medawar PB. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol*. 1948; 29(1): 58–69.
23. Barker CF, Billingham RE. Immunologically privileged sites. *Adv Immunol*. 1977; 25: 1–54.
24. Abbott NJ, Romero IA. Transporting therapeutics across the blood-brain barrier. *Mol Med Today*. 1996; 2(3): 106–113.
25. Chow BW, Gu C. The molecular constituents of the blood-brain barrier. *Trends Neurosci*. 2015; 38(10): 598–608.
26. Banks WA. From blood-brain barrier to blood-brain interface: new opportunities for CNS drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*. 2016; 15(4): 275–292.
27. Krizbai I, Wilhelm I, Bauer HC, Bauer H. The role of glia in the formation and function of the Blood-Brain barrier. In: Kettenmann H. & Ransom BR, eds. *Neuroglia*. 3rd ed. Oxford, England Oxford UniversityPress 2013: 417–429.

28. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev.* 2005; 57(2): 173–185.
29. Leclerc C, Hamel E. The neurovascular unit in brain function and disease. *Acta Physiol. (Oxf).* 2011; 203(1): 47–59.
30. Muoio V, Persson PB, Sendeski MM. The neurovascular unit – concept review. *Acta Physiol. (Oxf).* 2014; 210(4): 790–798.
31. Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron.* 2017; 96(1): 17–42.
32. Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nat Immunol.* 2017; 18: 123–131.
33. Iliff JJ & Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system? *Stroke.* 2013; 44: S93–5.
34. Loukas M, Bellary SS, Kuklinski M, Ferraioli J, Yadav A, Shoja MM, et al. The lymphatic system: a historical perspective. *Clin Anat.* 2011; 24(7): 807–816.
35. Jaramillo-Magaña JJ. Metabolismo cerebral. *Anestesiol en Neurocir.* 2013; 36: 183–185.
36. Glasby MA & Myles LM. Applied physiology of the CNS. *Surg.* 2005; 23: 7–12.
37. Sykova E & Nicholson C. Diffusion in brain extracellular space. *Physiol Rev.* 2008; 88: 1277–1340.
38. Koh L, Zakharov A, Johnston M. Integration of the subarachnoid space and lymphatics: is it time to embrace a new concept of cerebrospinal fluid absorption? *Cerebrospinal Fluid Res.* 2005; 2, 6: 1–11.
39. Cserr HF, Harling-Berg CJ, Knopf PM. Drainage of brain extracellular fluid into blood and deep cervical lymph and its immunological significance. *Brain Pathol.* 1992; 2: 269–276.
40. Cserr HF, Knopf PM. Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain: a new view. *Immunol Today.* 1992; 13: 507–512.
41. Thrane AS, Rangroo Thrane V, Nedergaard M. Drowning stars: reassessing the role of astrocytes in brain edema. *Trends Neurosci.* 2014; 37(11): 620–628.
42. Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res.* 2015; 40: 2583–2599.
43. Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiol Rev.* 2013; 93(4): 1543–62.
44. Haj-Yasein NN, Vindedal GF, Eilert-Olsen M, Gundersen GA, Skare Ø, Laake P, et al. Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (Aqp4) reduces blood-brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet. *Proc Natl Acad Sci. U S A.* 2011; 108(43): 17815–20.
45. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plog 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 beta. *Sci Transl Med.* 2012; 4(147): 147ra111.
46. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013; 342(6156): 373–377.
47. Mendelsohn AR, Lerrick JW. Sleep facilitates clearance of metabolites from the brain: glymphatic function in aging and neurodegenerative diseases. *Rejuvenation Res.* 2013; 16(6): 518–523.
48. Plog BA, Dashnow ML, Hitomi E, Peng W, Liao Y, Lou N, et al. Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system. *J Neurosci.* 2015; 35(2): 518–526.
49. Martínez-Vargas M, Estrada-Rojo F, Tabla-Ramón E, Navarro-Argüelles H, Ortiz-Lailzon N, Hernández-Chávez A, et al. Sleep deprivation has a neuroprotective role in a traumatic brain injury of the rat. *Neurosci Lett.* 2012; 529(2): 118–122.
50. Morales Gómez, J. J. Papel del sistema canabinérgico en la variación diurna de la neuroprotección frente a un traumatismo craneoencefálico. (*Tesis de Maestría en Ciencias Biológicas*) 2013. Universidad Nacional Autónoma de México Ciudad de México.
51. Yang L, Kress BT, Weber HJ, Thiagarajan M, Wang B, Deane R, et al. Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer. *J Transl Med.* 2013; 11: 107.
52. Rangroo Thrane V, Thrane AS, Plog BA, Thiagarajan M, Iliff JJ, Deane R, et al. Paravascular microcirculation facilitates rapid lipid transport and astrocyte signaling in the brain. *Sci Rep.* 2013; 3: 2582.
53. Lundgaard I, Li B, Xie L, Kang H, Sanggaard S, Haswell JD, et al. Direct neuronal glucose uptake heralds activity-dependent increases in cerebral metabolism. *Nat Commun.* 2015; 6: 6807.