

Metabolismo cerebral

Dr. José J Jaramillo-Magaña*

* Departamento de Neuroanestesiología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, D.F.

El tejido cerebral es altamente dinámico en términos de actividad eléctrica y demanda de energía. De esta manera, el cerebro es el órgano que consume más energía y usa grandes cantidades de energía metabólica para el proceso de la información, basado únicamente en la participación de dos sustratos: la glucosa y el oxígeno. El mantenimiento de la actividad metabólica cerebral es altamente costoso y no existen reservas suficientes para mantener esta alta actividad metabólica. Un incremento en la actividad sináptica interneuronal consume grandes cantidades de energía, un hallazgo que se ha aprovechado en experimentos de imagen de resonancia magnética funcional (iRMf) y tomografía por emisión de positrones (PET)⁽¹⁾.

El oxígeno y la glucosa son los principales componentes involucrados en la producción de trifosfato de adenosina (ATP), el cual se utiliza en la energética celular y su velocidad o tasa de utilización proporciona una medida útil del metabolismo cerebral. Las neuronas y la glía difieren metabólicamente tanto como ellas difieren en su funcionalidad, pero poco se sabe acerca de los subtipos de neuronas y de los astrocitos en su interacción con los oligodendrocitos. Las variaciones regionales en el metabolismo en diferentes regiones cerebrales o tipos celulares en el cerebro pueden ayudar a explicar la susceptibilidad a la neurodegeneración⁽²⁾.

El promedio de utilización de la glucosa en la materia gris humana es diez veces más que el promedio corporal total. Con este valor y la estequiometría conocida de la oxidación de la glucosa ($C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O$), y sus reacciones acopladas es posible obtener un flujo estimado en diferentes puntos de la cadena metabólica. Conforme la glucosa pasa hacia la glucólisis y el ciclo de Krebs, su energía liberada se fracciona en paquetes pequeños y aumenta su flujo molar, alcanzando un máximo de 31 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa que se consume (Figura 1).

La dinámica metabólica se determina, además, por la concentración, de tal forma que a menor concentración mayor es el impacto de un flujo determinado sobre la poza metabólica. La relación entre la concentración y el flujo se conoce como el tiempo de recambio y es un parámetro de gran utilidad de qué tan dinámico es un metabolito. El tiempo de recambio puede definirse como el tiempo que dura la poza del metabolito en caso de que su producción se detenga mientras que el consumo permanece constante. En el tejido cerebral, la glucosa y el lactato tienen tiempos de recambio del orden de dos minutos; para el ATP y el oxígeno es de pocos segundos, mientras que

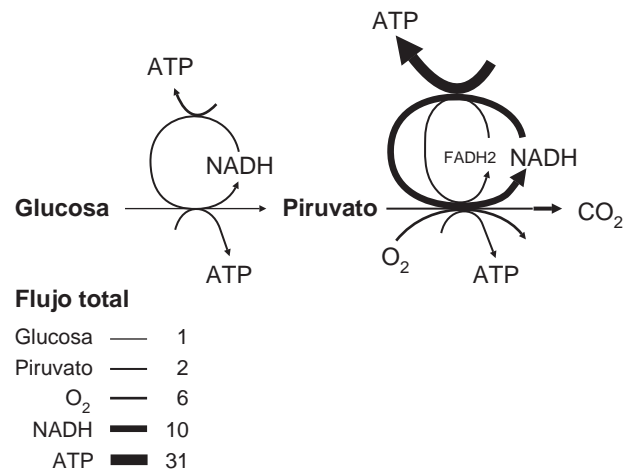


Figura 1. Estequiometría de la oxidación de la glucosa. El esquema representa la oxidación de la glucosa a CO₂; la amplitud (anchura) de las flechas es proporcional al flujo. Se presume que el NADH citosólico transfiere sus electrones a la mitocondria a través del transportador de maleato-aspartato (tres moléculas de ATP por NADH) y a través del transportador glicerol fosfato (dos moléculas de ATP por NADH).²

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

para el nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) es de tan sólo 7 ms. El tiempo de recambio refleja la sensibilidad de una poza de metabolito determinado a la perturbación en el flujo. Un incremento en un 100% de la tasa de consumo reducirá las respectivas pozas cerebrales de metabolitos, con una vida media de un minuto para la glucosa y lactato, 1.5 s para el ATP, 0.3 s para el oxígeno y 5 ms para el NADH. Esto explica el por qué una disminución en el aporte de oxígeno y glucosa se traduce, en términos clínicos, con inconciencia y la muerte eventual del individuo.

Todas las células de los mamíferos metabolizan glucosa (importadoras de glucosa) pero difieren en el manejo del lactato. Algunas células son exportadoras de lactato mientras que otras son importadoras de lactato. La concentración de un metabolito, absoluto o relativo, puede ser interesante, ya que informa acerca del balance entre la producción y el consumo. Sin embargo, la concentración no informa acerca del flujo. Las células normales oxidan más de la glucosa que captan y exportan o importan pequeñas cantidades de lactato. Las células cancerosas tienen mitocondrias deficientes y un fuerte flujo glucolítico, por lo que exportan mucho más lactato que las células normales, un fenómeno conocido como efecto Warburg. El lactato generado por la glucólisis anaeróbica refleja una discordancia ente perfusión, oxigenación y metabolismo y se ha demostrado que el lactato es un precursor metabólico importante en la gluconeogénesis cerebral. En este contexto, el lactato es el compuesto energético preferido que se refleja por un incremento en la captación neuronal y glial del lactato, el metabolismo a través del ciclo del ácido tricarbóxico y mejoría en la regeneración de ATP. Después de su captación cerebral, el lactato se metaboliza predominantemente en las neuronas de manera comparable a la glucosa, lo que demuestra la utilización de lactato como fuente de energía en el cerebro a través del ciclo del ácido tricarbóxico. Bajo condiciones de isquemia cerebral, los astrocitos muestran una mayor resistencia debido a que tienen grandes reservas de glucógeno y mantienen la síntesis glucolítica por mucho mayor tiempo que las neuronas. Los astrocitos convierten este glucógeno a lactato, el cual se transfiere a las neuronas cuando éstas incrementan sus requerimientos de energía o durante escasa disponibilidad de glucosa. Sin embargo, la cantidad de mitocondrias de los astrocitos es infinitamente menor que las mitocondrias de las neuronas y la cantidad de ATP generada por cada molécula de lactato es de 10 mM, alrededor de 17 moléculas de ATP por molécula de lactato consumido⁽³⁾.

Diversos estudios han sugerido que la glucosa se acumula primariamente en los astrocitos y se libera ya sea como glucosa o lactato para metabolismo adicional a nivel neuronal cuando se incrementa la demanda metabólica⁽⁴⁾. Se ha estudiado extensivamente el efecto de la hiperventilación sobre el metabolismo energético cerebral y el estado redox. Los datos demuestran que en condiciones de hipocapnia severa

se induce un grado moderado de hipoxia tisular que se manifiesta por la acumulación de lactato, incremento en la relación lactato/piruvato, reducción en la relación NAD reducida/NAD oxidada y perturbación moderada del estado energético. Sin embargo, los estudios de microdiálisis cerebral sugieren que estas alteraciones pueden estar dentro del rango normal y deben interpretarse como dentro de los rangos fisiológicos. En este sentido, la cantidad de estudios realizados no son suficientes para obtener conclusiones adecuadas al respecto⁽⁴⁾.

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el cerebro. A concentraciones bajas virtualmente excita todas las neuronas en el SNC. La activación excesiva de los receptores del glutamato por el glutamato ocasiona diferentes condiciones patológicas que pueden llevar a la muerte celular⁽⁵⁾.

La mayoría del glutamato liberado es captado por la astroglija de la corteza cerebral y subsecuentemente se convierte a glutamina por la glutamina sintetasa, la cual se localiza exclusivamente en las células gliales o es oxidizado por asimilación al ciclo de Krebs en las mitocondrias de las células astrogliales (Figura 2). Aunque el glutamato es sintetizado rápidamente desde la glucosa en el tejido neural, el proceso de relleno del neurotransmisor después de su liberación involucra el ciclo glutamina-glutamato. La glutamina formada

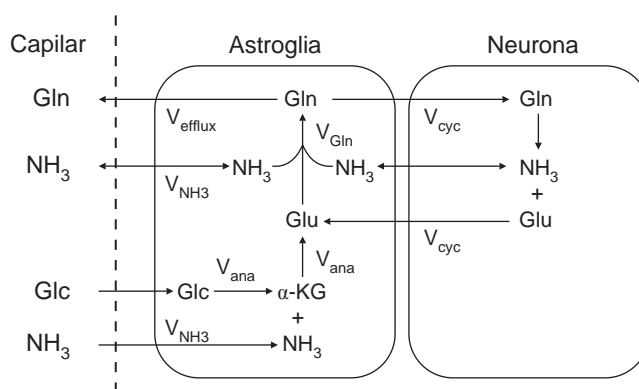


Figura 2. Representación esquemática del ciclo glutamato-glutamina entre las neuronas y la astroglija y la vía de detoxificación del amonio. El glutamato (Glu) liberado es transportado desde la hendidura sináptica a los procesos terminales de la astroglija adyacente, el glutamato se convierte a glutamina (Gln) por la glutamina sintetasa. La glutamina es liberada por la astroglija, transportada a las neuronas y convertida a glutamato por la glutaminasa para completar el ciclo. La tasa neta de la síntesis de glutamina refleja tanto el ciclo de neurotransmisión glutamato-glutamina (V_{cyc}) y anaplerosis* (V_{ana}). NH_3 : amonio; V_{NH_3} : fijación del amonio; V_{gln} : síntesis de la glutamina; Glc: glucosa; α -KG: α cetoglutarato⁽⁵⁾.

*Anaplerosis: serie de reacciones enzimáticas o procesos para reponer los intermediarios metabólicos en el ciclo del ácido tricarbóxico.

Cuadro I. Metabolitos cerebrales detectados mediante microdiálisis cerebral.

	Glucosa (mmol/L)	Lactato (mmol/L)	Piruvato (μ mol/L)	Índice L/P	Glicerol (μ mol/L)	Glutamato (μ mol/L)
Paciente despierto	0.9 \pm 0.6	1.4 \pm 0.9	103 \pm 50	21 \pm 6	42 \pm 29	7 \pm 5
Paciente anestesiado	1.2 \pm 0.6	1.2 \pm 0.6	70 \pm 24	22 \pm 6	28 \pm 16	17 \pm 12
Isquemia cerebral	0.1 \pm 0.2	8.9 \pm 6.5	31 \pm 46	> 23 \pm 4	570 \pm 430	380 \pm 240

Modificado de (6). Los valores se obtuvieron en nueve pacientes neuroquirúrgicos con tumores benignos (seis meningiomas, dos neurinomas del acústico y un ependimoma). Los valores aquí señalados representan los metabolitos o sustratos metabólicos obtenidos a una velocidad de perfusión de 1 μ L/minuto).

por la amidización del glutamato se descarga rápidamente de la astrogliya por difusión facilitada a través de los sistemas N transportadores Na⁺ y H⁺ electroneurales. La glutamina entra con rapidez a las terminales nerviosas principalmente a través de los sistemas – A de transportadores electrogénicos, donde se convierte de nuevo en glutamato, el cual puede ser usado nuevamente en la transmisión neuronal o asimilarse dentro del ciclo de Krebs neuronal. Los niveles corticales de glutamato en estado estable se incrementan durante la anestesia general, excepto bajo anestesia con isoflurano, ya que este anestésico atenúa la liberación de glutamato de las terminales nerviosas e incrementa su captación⁽⁴⁾.

Después de la anestesia y extubación se produce un incremento en los niveles de lactato con una duración de hasta seis horas. Durante este período también se incrementa el piruvato

y la relación moderada en el incremento de la relación lactato/piruvato. Estos cambios pueden interpretarse como una indicación del incremento en la tasa glucolítica. Durante este período también se incrementan los niveles de glicerol, lo que puede ser secundario al incremento de la lipólisis inducida por las catecolaminas, aunque es más probable que se deba a un incremento en la vía glucolítica y a diferentes cambios en el estado redox. Adicionalmente, estos niveles elevados de glicerol pueden ser la consecuencia de un aumento en la actividad de las fosfolipasas que perturban el metabolismo energético mediante un incremento en la degradación de los glicerofosfolípidos. El cuadro I resume los cambios en los metabolitos cerebrales mediados con técnica de microdiálisis en pacientes despiertos, anestesiados y bajo condiciones de isquemia cerebral^(4,6).

REFERENCIAS

1. Karbowski J. Global and regional brain metabolic scaling and its functional consequences. *BMC Biol.* 2007;5(1):18.
2. Barros LF. Small is fast: astrocytic glucose and lactate metabolism at cellular resolution. 2013;21:1-8.
3. Magistretti PJ, Pellerin L. Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1999;354(1387):1155-1163.
4. Reinstrup P, Ståhl N, Mellergård P, Uski T, Ungerstedt U, Nordström CH. Intracerebral microdialysis in clinical practice: baseline values for chemical markers during wakefulness, anesthesia, and neurosurgery. *Neurosurgery.* 2000;47(3):701-709; discussion 709-710.
5. Shen J. Modeling the glutamate-glutamine neurotransmitter cycle. *Fron Neuroenergetics.* 2013;1-13. doi: 10.3389/fne-ne.2013.00001
6. Revuelto-Rey J, Egea-Guerrero JJ, Muñoz-Sánchez MA, Murillo-Cabezas F. La microdiálisis cerebral en el ámbito clínico actual. *Medicina Intensiva. SEGO;* 2011;1-7.