



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Academia Nacional de Medicina de México

Acta de la Sesión

Neuroinflamación en enfermedades neurológicas

Ciudad de México a 03 de julio del 2019

Bajo la coordinación del Dr. Miguel Ángel Celis López y como ponentes: Dra. Mayela Rodríguez Violante, Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz, Dr. Antonio Arauz Góngora, Dr. José Luis Soto Hernández.

Dra. Mayela Rodríguez Violante, “Alfa-sinucleína y neuroinflamación en la enfermedad de Parkinson”

La alfa-sinucleína, es una proteína citosólica, la cual tiene una estructura de 140 aminoácidos, con alrededor de 14 kDa y tiene 3 partes importantes: 1) N terminal, que es la que modula la interacción con las membranas, 2) la parte hidrofóbica, que contiene el componente “no amiloide”, siendo este el que tiene más interacción con la agregación y 3) la parte terminal, que es la que conforma esta alfa-sinucleína, por lo que es importante que esa localización de la alfa-sinucleína, debido a que va a ser en estas terminales pre-sinápticas, misma que está asociada con la reserva distal de vesículas sinápticas.

En 1988 se descubre la alfa-sinucleína por medio de una mantarraya, por lo que se obtuvo el nombre de “syn” de sinapsis y “nuclein” por núcleo, sin embargo, no es hasta 1997, que es identificado como el principal componente de los cuerpos y neuritas de Lewy por el grupo de “Spillantini”, por lo que ellos años antes también detectan estas mismas proteínas en dos tipos: sinucleína de 140 aa, a la que llamaban perfectina (Alfa) y la sinucleína de 134 aa “imperfectina” (Beta), por lo que dicho grupo hace una búsqueda en donde visualizan que era relacionada con estos cuerpos de Lewy.

Existen varias formas de encontrar la sinucleína y una de ellas es en forma de multimeros, misma que sería con la parte fisiológica, la cual va a tener función con las vesículas sinápticas, sin embargo, se sabe que puede tener conformaciones patológicas y derivado de ello se va a tener una aplicación “beta” que puede formar fibrillas y que es donde se tiene ya la parte de cuerpos de Lewy involucrada, ya que si se tienen estas proteínas mal plegadas se forman



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

oligómeros y entonces la parte de la sinapsis va a tener una complicación, ya que se tendrá: daño mitocondrial, estrés oxidativo, daño al complejo 1, afectando no solamente esto, sino también los lisosomas, así como una serie organelos.

La forma de la alfa-sinucleína nativa, misma que puede tener una conformación normal y hace una función fisiológica o también una función anormal con oligómeros, mismos que forman agregados y esto lo que hace es que si su función a través de las vesículas empiezan a alterarse, provoca que se altere toda la función celular en prácticamente todos los organelos, lo que arroja la toxicidad y la muerte neuronal.

Está sinucleína da lugar a lo que son las alfa-sinucleinopatías y de ellas las más conocidas son: “enfermedad de Parkinson (EP)”, “demencia por cuerpos de Lewy” y la “atrofia de sistemas múltiples”, por lo que durante los últimos años se ha tratado de poner en este grupo el “trastorno conductual del sueño rem”.

Con respecto a la “enfermedad de Parkinson”, se sabe que tiene un acúmulo de alfa-sinucleína dentro de los cuerpos de Lewy y en los oligodendrocitos sería en la atrofia de sistemas múltiples y a esto se le llaman sinucleinopatías.

En los últimos años se ha propuesto que todas estas proteíno-patías tienen que ver con la inflamación y esto es lo que podría dar respuesta a todo este daño que se está haciendo, debido a que en condiciones habituales de un patógeno o una lesión traumática, se tiene todo un sistema inflamatorio activado, a través de linfocitos T y linfocitos B, así como de la reacción de la microglia, sin embargo, cuando se tienen proteínas mal plegadas conocidas como DAMPs, pues esta agregación de proteínas mal plegadas despierta una respuesta inmunológica a través de linfocitos T, mientras que la respuesta de linfocitos B todavía no ha quedado completamente clara, aunque ya algunos tratamientos van encaminados a ella, por lo que se tiene una respuesta distinta de la microglia y esto es lo que va a dar lugar a estas enfermedades neurodegenerativas.

El complejo mayor de histocompatibilidad tiene que ver con estas enfermedades, por lo que se han hecho algunas detecciones para la enfermedad de Parkinson, en donde algunas mutaciones que se han encontrado en este complejo de histocompatibilidad, misma que va a dar lugar a toda esta respuesta inmune que se tiene en la enfermedad de Parkinson.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

En relación a los macrófagos (receptores de dopamina), lo que se debe de revisar, ya que estos están presentes en estas células inflamatorias, en estas repuestas, debido a que se tienen los monocitos y los macrófagos que van a tener los cinco tipos de receptores de dopamina y que estos van a interactuar a nivel del sistema nervioso central de forma muy importante, en virtud de que todos ellos van a tener receptores de dopamina, por lo que estos llevan a estas respuestas hasta los complejos mayores de histocompatibilidad, por tal motivo se tienen que estar revisando.

La respuesta de la microglia en condiciones normales, cuando no está ésta activada, tiene sus funciones fisiológicas, su soporte neuronal, da los factores tróficos, está en la sinapsis y en los fagositos, lo que quiere decir que está sin activar, pero cuando se activa y va a responder hacia cualquier lesión del sistema nervioso central, entonces, el problema es cuando esta respuesta se vuelve patológica y se habla de patológica cuando se tiene: una activación crónica, una inflamación crónica, que se tenga un aumento de citocinas inflamatorias con mayor producción de radicales libres y mayores alteraciones dentro del metabolismo de las células, lo que va a perpetuar un círculo donde se está intentando la homeostasis entre la parte no activada con la activada de la microglia y que al final va ganando la inflamación, la degeneración, (la degeneración va a dar inflamación), por lo que se convierte en un gran círculo vicioso.

De tal manera, que lo que se visualiza es la alfa-sinucleína y que serían todos los agregados, mismos que están haciendo un daño a la célula, lo que da como resultado que la microglia, responda directamente a estos agregados de alfa-sinucleína, lo que va a provocar que tenga ésta una mala adaptación y mala función y que va a responder a la disfunción neuronal, así como a la toxicidad neuronal con la interacción de alfa-sinucleína y ello dará la muerte neuronal, por lo que se tienen a todas éstas interactuando al mismo tiempo, donde da esta respuesta de la microglia, por lo que se tendría que buscar la doble respuesta de ésta, en donde se localiza el fenotipo M1 y M2, correspondiendo al M2 el antiinflamatorio, sin embargo en la EP el que se sabe que está alterado es el fenotipo M1, donde es pro-inflamatorio, por lo que se entiende este aumento de interleucinas de factor de: necrosis tumoral, radicales libres, el complejo mayor y todo esto va a dar el daño y toxicidad neuronal.

Sobre el impacto de las “células T” en estas enfermedades neurodegenerativas, llama la atención que en “esclerosis múltiple” la inflamación da la degeneración, sin embargo, en enfermedades como “Alzheimer y Parkinson”, la degeneración va



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

a dar la inflamación, por lo que estas “células T” van a estar alteradas en este tipo de pacientes, pues si se compara con las distintas enfermedades se va a tener: una CD4 y CD8 reducidas, con respuesta T1 reducida, así como un T regulador con alteración en la función en algunos casos, por lo que toda esta respuesta inmunológica va a estar alterada.

Del mismo modo, cuando se ven los receptores de tipo “toll-like” mismos que se saben que son cruciales de reconocimiento de patrones (PPR) involucrados en la identificación de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), y que van a estar hiperactivados y que también van a ocasionar este daño a la microglia que se tiene, por un lado las citocinas, interleucinas aumentadas, el complejo mayor y toda la respuesta que viene con ella.

A esto se le podría dar una posibilidad biológica, ya que tiene que ver con las teorías que se tienen de esta propagación de la alfa-sinucleína, debido a que a través de lo que es el intestino, el sistema nervioso entérico probablemente se tenga ésta mala función y un aumento de permeabilidad en el intestino, que provoque una inflamación y que dé el paso de las citocinas y de todo lo que es la inflamación y a través del “nervio vago” vaya ascendiendo y sea ésta la alteración tipo priónica que se tenía contemplada y lo mismo sucedía con la inflamación, por lo que se está haciendo es propagar la inflamación desde el intestino hacia el cerebro.

Toda la parte de inmunidad en la EP, donde probablemente algo lo altera hasta que se rompan las barreras y que vayan recorriendo desde el intestino con las disbiosis, la inflamación, el acúmulo de alfa-sinucleína, se activa la inmunidad, hay daño neuronal y entonces se tiene lo que es la EP.

Esto se ha demostrado en algunos casos, por ejemplo: en pacientes que tienen síntomas pre-motores como es el “trastorno conductual del sueño rem”, donde en este grupo de Barcelona hicieron este seguimiento de los pacientes con “trastorno conductual del sueño rem” y a través de un PET que marcaba esta activación de la microglia, en esta activación de la inflamación, muestran que ya en estos pacientes que podrían ser hasta 20 años antes de que empiece la enfermedad, ya hay activación de estos sistemas y que esto da toda esta relación de tiempo y de posibilidad biológica.

Toda esta teoría de inflamación de la inmunidad en EP, se ha visto a través de estudios “postmortem” donde se han encontrado células CD4 y CD8 en la parte



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

sanguínea de los pacientes, de igual manera se tienen: evidencias de inflamación por imagen, genes relacionados a inflamación, existen modelos animales a través MTPT, donde también se demuestra que la inflamación tiene todo un concepto y que se podrían medir a través del líquido cefalorraquídeo, pudiendo tener la evidencia a través de sangre periférica o de la parte epidemiológica, donde como se sabe, hace muchos años se decía que uno de los factores protectores era la toma crónica de los antiinflamatorios no esteroideos y que tendría que ver con toda esta alteración de la inflamación.

Actualmente se están estudiando como inhibir la agregación de la alfa-sinucleína, a través de que la quelación de hierro está en la fase II, como aumentar la autofagia, también se está intentando a través de estimular la glucocerebrosidasa.

El “Spark”, que se encuentra en la fase I, con el que se está intentando disminuir los anticuerpos y la “inmunización activa”, en donde se está iniciando y donde incluso hay uno para Alzheimer, el cual indica puede ser tolerado y efectivo y que puede ser una esperanza en la EP, por lo que si se resume en que se tiene de tratamiento encaminados a las nuevas líneas de tratamiento, se tiene mediante la inmunomodulación mediada por células se han hecho estos estudios con “sargramostim”, en donde se ha visto que pueden mantener en la fase 2 donde parece ser si se puede cambiar la inmunidad de estos pacientes con EP, sin embargo todavía no se sabe el resultado.

Conclusiones

1) La respuesta inmune observada en los pacientes con EP, ha adquirido un papel más relevante a través del tiempo, dejando la posibilidad de que esta sea una de las causas y no consecuencia de la muerte neuronal, 2) La patología de alfa-sinucleína inicia en la periferia a través del sistema nervioso entérico, 3) La inflamación sostenida afecta la barrera hemato-encefálica aumentando su permeabilidad, 4) La acumulación y la propagación de alfa-sinucleína, la microgliosis y la presentación de antígeno, pueden ayudar a reclutar y atraer células T específicas, 5) CD4+ y CD8+, pueden reconocer péptidos específicos ligados al CMH-II en la microglia y CMH-1 en las neuronas dopaminérgicas, 6) Nuevos biomarcadores, herramientas diagnósticas y tratamientos de acuerdo a esta hipótesis se están desarrollando.

Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz, “neuroinflamación en las demencias más frecuentes”



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

La enfermedad de Alzheimer (EA), es la demencia más frecuente y como se sabe ocurre en el 70% de los casos y es en el tipo de demencia en el cual hay más estudios respecto a este tema.

Las pistas para pensar en estos procesos inflamatorios las dio “Alois Alzheimer” hace más de 100 años, en donde además de describir las lesiones características de la enfermedad de Alzheimer, describió que había alrededor de ellos “células gliales”, principalmente microglia y astrocitos, acumuladas alrededor de estas placas.

A inicio del año 2000, hubo un estudio epidemiológico, en el cual se percibió que había una asociación entre el consumo de antiinflamatorios para pacientes con artritis reumatoide, mismos que presentaban con menor frecuencia enfermedades de tipo Alzheimer degenerativa, en particular, por lo que esto hace que haya una esperanza importante sobre la posibilidad de que pudiera ser un factor protector, sin embargo, se realizaron algunos ensayos clínicos en pacientes con deterioro cognitivo leve y con enfermedad de Alzheimer incipiente y no se obtuvieron resultados, lo que ocasionó, que por algún tiempo se dejara olvidada esta teoría, pero con los nuevos avances en la biología molecular, se ha reactivado el interés en la neuroinflamación de las enfermedades neurodegenerativas.

Es difícil deslindar este mecanismo de las enfermedades que son factores agresores para la integridad biológica.

Hoy en día se considera que la enfermedad de Alzheimer no solo consecuencia de una disfunción neuronal, sino que también involucra mecanismos neuroinflamatorios dependientes de la microglia, durante mucho tiempo se pensó solo en las neuronas y hoy se sabe que la glía ocupa más del 50% del peso de nuestro cerebro.

Dentro de las respuestas de la glía, ya se había mencionado la participación de la microglia y de los astrocitos una respuesta inmune y como se sabe hay dos tipos de respuesta inmune, la innata o primaria y la adquirida y aquí se tiene una ventaja en relación a las líneas de investigación sobre la enfermedad de Alzheimer, donde está vinculando básicamente a la “respuesta inmune innata”, en la EP, se está ligando a ambas y en la “esclerosis múltiple” más a la inmunidad adaptativa, sin embargo, son líneas de investigación que no son definitivas pero van trazando algunos caminos.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Una célula puede tener diferentes fenotipos y en un momento dado puede tener un rol antiinflamatorio y esa misma célula tener un rol pro-inflamatorio, lo que resulta bastante complejo, por lo que se tiene que conocer más a fondo, en cuanto a cómo puede proteger y como puede ser tóxica en lo que a reacción o activación se refiere de esta microglía.

Algo muy interesante que se ha encontrado en relación a la enfermedad de Alzheimer, es que en estudios longitudinales estos picos de activación de la micología, ya que antecede incluso al depósito del β -miloide que ya ocurre 20 años antes del inicio de la enfermedad y estos son biomarcadores pre-clínicos, por lo que pareciera que este es un marcador todavía más temprano y es por ello que tiene esta activación en el periodo en que la cognición está normal y donde además hay otra serie de biomarcadores que se disminuyen en la etapa del deterioro cognitivo leve y que se incrementa nuevamente una vez que está establecida la demencia, de tal manera que este es un mecanismo muy interesante que se tendrá que entender, ya que si se abate aquí esta reacción inflamatoria, se podría modificar el curso de la enfermedad y que es ahí donde están actualmente algunos de los ensayos clínicos.

Algunas vías astrocíticas, mismas que mediante algunas proteínas actúan en los mecanismos de inflamación y neurodegeneración, sin embargo no se puede omitir cuando se habla de la demencia de la enfermedad de Parkinson, ya que se habla de la población en riesgo y que son los “adultos mayores”, por lo que la sola edad y una serie de patologías en las que está más expuesto el adulto mayor, causan la inflamación sistémica de hecho una de las teorías del envejecimiento es la teoría inflamatoria, por tal motivo en los “adultos mayores” las infecciones y las enfermedades crónicas, son más frecuentes y esto hace que mediante los vasos, se transmitan citocinas y este tipo de reacción inflamatoria llega a cruzar la barrera hematoencefálica, lo que implica que haya una serie de activación de: los astrocitos y de la microglía, van asociadas hiperfosforilación de la proteína innata y a la hiperfosforilación de la β -miloide, con la activación de la inflamósoma.

¿Qué pasa con los eventos inflamatorios en la población joven y en los adultos mayores?, esto se refiere a que cuando se está en la homeostasis, se tiene la barrera hematoencefálica sellada, sin embargo, en el “adulto mayor” aunque estén homeostasis ya la barrera hematoencefálica esta degradada, cuando hay un evento inflamatorio se percibe que hay células como los monocitos que se activan igual que en el adulto mayor y de igual manera se visualiza que la microglía actual en el “adulto mayor” pues en este, ya se pierde la permeabilidad de la barrera



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

hematoencefàlica y se dan unas formas de activación de la microglia que es diferente a la activación en poblaciones más jóvenes.

Todos los fenómenos fisiopatológicos a la enfermedad de Alzheimer, se han vinculado a los fenómenos inflamatorios.

Mediante un esquema se puede visualizar algo que es muy interesante y que corresponde a 20 años antes del desarrollo de la enfermedad, de cómo el proceso de las placas de β -amiloide de la hiperfosforilación de tau, ir a la muerte neuronal, presentan este tipo de evolución en donde primero se tiene el depósito de β -amiloide y la inflamación, después se tiene el depósito de β -amiloide y es aquí donde se empiezan a ver los mecanismos de tau, mismos que pueden ser considerados también como biomarcadores y al final de esto, el color que se asocia a la inflamación, es el que se ve con más claridad y de esta manera es como se van dando estos tres mecanismos a lo largo de la enfermedad.

En cuanto a la inflamación sistémica y que corresponde a otro tipo de patología, mismo que se refiere a: las infecciones y los traumatismos, arroja una exposición de una activación desproporcionada de mediadores inflamatorios, mismos que van a contribuir también a la: disfunción, muerte neuronal y a una activación anormal de la microglia que es tóxica para el sistema nervioso, por lo que cuando se tiene esta reacción inflamatoria periférica, esto puede potencializar aún más el daño neuronal.

Estas comorbilidades, contribuyen a la progresión de la demencia y de ahí la importancia de las enfermedades, que además de ser factores de riesgo, también son factores que empeoran el pronóstico de los pacientes, por lo que se propone, que si bien, estos fenómenos suceden acompañados, en los primeros ensayos que se hagan para tratar de ver la reacción inflamatoria o bien innata, se trate de evitar a estos pacientes que tienen problemas a nivel de inflamación sistémica.

Se tiene que hacer énfasis en la importancia del manejo integral de los pacientes, en relación a las comorbilidades inflamatorias, así como el buscar controlar los factores de riesgo e incidir sobre la velocidad de progresión del deterioro cognitivo y poder identificar blancos terapéuticos, para esto se necesitan utilizar biomarcadores para poder ver el curso de la enfermedad y para poder ver la respuesta al tratamiento.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Se cuenta con el PET-TSPO que cuenta con la ventaja de poder identificar o marcar la inflamación, esto debido a que se expresa a través de la microglia y los astrocitos activados, sin embargo no es un biomarcador perfecto, pero existe una diferencia evidente en los marcadores inflamatorios en relación de un sujeto control y en un sujeto con enfermedad.

Están en puerta varios estudios proteómicos, que buscan vías de inflamación asociadas a la enfermedad de Alzheimer, que pudieran ser desde: puntos blancos, biomarcadores y también se está proponiendo el estudio de “exosomas circulantes”, mismos que llevan consigo la patología propia de la enfermedad de Alzheimer.

Dr. Antonio Arauz Góngora, “neuroinflamación y microglía en el infarto cerebral”

La enfermedad vascular cerebral es de las primeras causas de muerte en el mundo, de ellas el infarto cerebral es el más frecuente a las enfermedades cerebrovasculares, hay muchos datos sobre el impacto que tiene la enfermedad, no solamente en la mortalidad global, sino en la morbilidad que tienen estos enfermos.

Ha habido un avance en los últimos años, en cuanto a la prevención primaria y secundaria, especialmente en el tratamiento agudo, por lo que los aspectos más importantes en los que se han avanzado en los últimos años, son: cuando se ocluye un vaso, inicialmente un centro de isquemia cerebral que está rodeado por lo que se conoce como penumbra isquémica y ente en realidad ha sido un término teórico que se ha manejado durante muchos años, pero que en los últimos años se ha podido llevar a la práctica y con ello medirlo por medio de estudios de imagen.

Uno de los conceptos importantes que se tiene en el infarto cerebral actualmente, es el concepto de penumbra, el cual se refiere a: que cuando disminuye el flujo sanguíneo cerebral hay una alteración en donde existe un daño irreversible, sin embargo, también se tiene un área cerebral donde se puede tener reversión de la isquemia y con ello mejorar el pronóstico que tiene un paciente.

En las zonas que están hipoperfundidas se tienen algunos conceptos importantes como: la oligohemia, misma que se encuentra en pacientes que habitualmente están asintomáticos, en los que se puede empezar a medir por medio de estudios de imagen, en la zona de isquemia, se puede tener la zona de penumbra



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

isquémica, siendo está una zona que es reversible de la isquemia y la zona que es un centro isquémico, el cual ahora se evaluar por medio del neruoimagen, por lo que esta es la aplicación que se tiene y estos son los mapas que se hacen en las perfusiones.

Para tratamientos agudos de la isquemia cerebral, se seleccionan a los pacientes, de acuerdo al tiempo de evolución y a los estudios de imagen que se puedan tener, definiendo con esto, si tienen o no, penumbra isquémica, si se ve de acuerdo al tiempo se tienen 4 hrs con 30 min, sin embargo, se puede extender la ventana terapéutica hasta por más del tiempo mencionado, para de este modo revisar si se tienen algunos otros estudios que permitan establecer si el paciente tiene áreas de penumbra isquémica o áreas salvables, sin embargo, en muchos de estos pacientes a pesar de que se administren diferentes tratamientos no se va a tener una respuesta adecuada.

Por lo que esto es seguramente por la inflamación y por otros conceptos que se empezaron a aplicar en la clínica y que anteriormente solo se veían en la teoría y uno de estos el: el daño por repercusión, por esta razón muchos enfermos en lo que se administra trombolisis o en los que se realiza trombectomia mecánica, empiezan a tener deterioro y este daño por repercusión, es un daño que está mediado prácticamente por inflamación.

Se tienen dos aspectos: daño cerebral isquémico y daño por repercusión, en cualquiera de los dos casos, hay dos mecanismos que se activan y uno es por radicales libres y otras por medio de nitrógeno, en donde se va a tener daño por repercusión.

También se tienen dos vías que pueden perpetuar el daño cerebral, y uno de ellos es: La sobre-expresión de algunos genes, sobre todo de algunos polimorfismos, mismos que se han venido estudiando para tratar de detectar la fase inicial y con ello tener algunos marcadores para determinar si el pronóstico del paciente va a ser peor o mejor y la activación del endotelio que viene después del daño por repercusión, por lo que esta activación del endotelio dará una disrupción de: la barrera hematoencefálica, aumento de la producción de citosinas, edema y transformación hemorrágica, es decir todas las complicaciones que se ven en un paciente que tiene un infarto cerebral, se pueden predecir si se logran determinar estas alteraciones en la fase aguda.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Lo que sucede en la inflamación es similar a lo que se presenta en la EP, ya que el daño cerebral hace una activación del complemento, hay una disrupción de la barrera hematoencefálica, por lo que existen dos puntos importantes de la microglia y que son destacables, debido a que son puntos terapéuticos actuales en el infarto cerebral, como son: 1) la activación de la microglia que no es otra cosa que la pérdida de la morfología que se va teniendo, 2) la formación de algunas citosinas que son pro-inflamatorias y que perpetúan en la inflamación en el sistema nervioso después de un infarto cerebral.

Los cambios de la microglia en el daño cerebral, como ya fue mencionado se deriva de la activación de la microglia y que puede ser crónica en la EP y Alzheimer, por lo tanto, en el infarto cerebral se percibe en las fases agudas y el cambio que va teniendo es que va perdiendo su morfología, adoptando una morfología totalmente diferente denominada “ameboide”, por lo que estas son las características que se van viendo de la microglia, uno de los targets terapéuticos que se tienen, es el de actuar sobre la activación de la microglia, en virtud de que esto genera liberación de citocinas y más sustancias pro-inflamatorias.

Es importante recordar las funciones de la microglia, debido a que en diferentes enfermedades ya mencionadas juegan un papel muy importante y estas son: 1) las principales células inmunes de defensa contra el daño cerebral, mismo que puede tener un rol neuroprotector, pero cuando se sobre-expresa libera sustancias pro-inflamatorias que perpetúan la inflamación, 2) su morfología y cambios funcionales se correlacionan con los cambios inducidos por la isquemia, etc.

Los cambios de la microglia en EVC, se refieren a los cambios morfológicos en relación a la activación de la microglia y esta activación permite la liberación de citocinas inflamatorias.

Hay una serie de citocinas pro-inflamatorias denominados DAMPs y que son muy importantes en la inflamación en el infarto cerebral, como son: los neutrófilos, los macrófagos, las células dendríticas, la microglia, los linfocitos e inclusive los linfocitos periféricos.

Los targets terapéuticos que se podrían tener desde este punto de vista de la microglia son: 1) antiinflamatorio: que es a través de las citocinas, ya sea apoyando la liberación de M2 o inhibiendo la liberación de M1 para con ello disminuir la inflamación con factores remodeladores y el objetivo final es que se disminuya la inflamación y se tenga una recuperación del tejido sanguíneo.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

La inflamación sistémica también juega un papel importante en el infarto cerebral, ya que existen varios mecanismos que vinculan a la inflamación sistémica con la inflamación que ocurre después de un infarto cerebral, como son: el incremento de neutrófilos en la corteza cerebral, la alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, el defecto en la perfusión tisular, el incremento en activación plaquetaria y coagulación micro-vascular, así como la lesión cerebral dependiente del complemento.

Los fármacos que se han venido utilizando con antiinflamación en el infarto cerebral agudo, muchos de ellos se han utilizado con trombolisis intravenosa, mismo que es el tratamiento estándar para los pacientes que tienen un infarto cerebral, por lo que en el 100% de los casos se administra trombolisis intravenosa y adicionalmente se utiliza algún otro fármaco como parte de un ensayo clínico, la mayoría de estos ensayos han incluido pocos pacientes, ya que son estudios pilotos aún.

Otro de los estudios es el que se realiza con “natalizumab”, ya que también es un fármaco que se utiliza como fármaco-modificador en la enfermedad de la “esclerosis múltiple”, mismo que cuenta con varios aspectos importantes e interesantes, ya que pueden influir en la inflamación después de un infarto cerebral, en virtud de que es un anticuerpo humanizado, pues bloquea la integrina y a través de receptores de membrana, tiene un efecto sobre las células T, por lo que en el infarto cerebral se ha utilizado con una ventana terapéutica de 9 hrs y lo que se ve en estudios repetidos de lesión cerebral, es si se extiende o no el infarto cerebral, así como el edema, de igual manera se ha combinado con trombolisis intravenosa y los resultados aunque es un estudio piloto son promisorios.

Otro aspecto importante que se tiene que insistir en que la enfermedad vascular cerebral, sin duda se asocia a comorbilidades que todas son inflamatorias, por lo tanto los pacientes que: fuman, tienen obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes, aterosclerosis y la misma edad, provocan un estado inflamatorio.

Por lo anterior los pacientes que se ven con infarto cerebral agudo tienen una inflamación aguda por el daño que tienen en el cerebro, pero también tienen una condición inflamatoria predisponente y crónica, por lo que se tiene que tomar en cuenta para dar algún tratamiento.

Conclusiones:



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

1) La inflamación, juega un papel importantes en el daño cerebral por isquemia y en perfusión, 2) La microglia juega un papel importante en la inflamación, 3) existen varios potenciales blancos terapéuticos, que podrían contribuir a mejorar el pronóstico de pacientes con infarto cerebral agudo.

Dr. José Luis Soto Hernández, “relación entre encefalitis autoinmune y encefalitis viral”

El problema es que las encefalitis producen una morbilidad y mortalidad importantes en todo el mundo, ya que las etiologías específicas se siguen identificando en menos del 50% de los casos, en parte debido a la falta de consenso sobre la definición de caso y enfoques diagnósticos estandarizados.

La codificación de egreso de encefalitis viral puede ser muy escurridizo, en virtud de que en Houston se revisaron 1,241 expedientes de pacientes que tenían la codificación de ICD-9 de encefalitis viral y lo que encontraron es que solamente el 19% de los pacientes tenían encefalitis viral y lo más relevante es que casi la mitad el 46.6% tenían otra cosa diferente a la encefalitis, y esta era encefalopatía por sepsis, de igual manera hubieron pacientes que tuvieron diagnóstico de egreso final comprobado de meningitis de diversas etiologías, lo que quiere decir que los que la codificación de los egresos, no es confiable.

En el 2005 se publicó un artículo en una revista española de neurología, en el cual se definió la encefalitis viral como un padecimiento agudo, de curso progresivo, en sujetos previamente sanos, con signos clínicos de alteración difusa del sistema nervioso central, EEG anormal y LCR inflamatorio, se excluyeron pacientes con epilepsia previa, seropositivos a VIH y casos compatibles con encefalitis herpético por datos EEG o de imagen focalizada en regiones temporales o frontales o prueba de ADN positiva para VHS en LCR.

Se incluyeron a 83 pacientes. Se registraron los signos y síntomas psiquiátricos manifestados durante la fase aguda y un año después del alta hospitalaria.

Los resultados fueron que las alteraciones psiquiátricas en la fase aguda fueron: agitación psicomotora 67%, somnolencia 55%, desorientación 47%, alucinaciones visuales 43% y agresividad 34%.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Un año después de la hospitalización, en 70 pacientes en control clínico, hubo: alteraciones de la memoria 16%, agresividad 9%, afasia 8%, alucinaciones visuales 8%, y alucinaciones auditivas 7%, la mortalidad fue del 6%.

Los pacientes acuden básicamente a atención médica por un estado mental alterado (disminución o alteración del nivel de conciencia, letargo o cambio de personalidad), con duración de 24 hrs sin identificar ninguna causa alternativa, con 2 criterios posible y con 3 criterios probable encefalitis, los criterios son: fiebre, convulsiones generalizadas o parciales no atribuibles a enfermedad convulsiva pre-existente, nuevos datos focales, líquido inflamatorio, anormalidad de neuroimagen y anomalía en EEG consistente con encefalitis y no atribuible a otra causa.

¿Cuál es la relación entre encefalitis infecciosa y encefalitis autoinmune?, se estudiaron 2 cortes, una prospectiva de 51 pacientes y otra retrospectiva de 48 y en los primeros 51 pacientes con EVHS seguidos prospectivamente 14 (27%) desarrollaron EAI sintomática en una mediana de 32 días, de estos, 9 (17%), tenía auto-anticuerpos (AAC) NMDAR (8 en suero y LRC, uno LRC), uno más Ac GABA simultáneos y 5 pacientes tenían AAC contra antígenos neuronales desconocidos, la expresión clínica en niños y adultos, en niños menores predominó coreoatosis/D el deterioro de la conciencia y las crisis, mientras que en niños mayores y adultos tuvieron síntomas psiquiátricos, todos eran negativos al principio para anticuerpos neuronales y algunos que tenían auto-anticuerpos lo hicieron antes de tener manifestaciones clínicas de encefalitis.

En la cuarta retrospectiva, se incluyeron pacientes que ya tenían datos clínicos de encefalitis autoinmune, por lo tanto el porcentaje de positividad fue mayor y de estos receptores de NMDAR fueron el 77%, mientras que el 23% fueron de antígenos desconocidos.

También en la Cohorte A, de pacientes que no desarrollaron clínicas de encefalitis autoinmune un 30% tuvieron auto-anticuerpos, por lo que en síntesis 1 de cada 3 pacientes tiene EVHS presenta encefalitis auto inmune sintomática en los primeros 30/60 días, mientras que en los adultos se manifestará con síntomas conductuales/psiquiátricos.

Esto es importante, debido a que si la encefalitis autoinmune representa un empeoramiento o una recaída, un agravante de la evolución clínica el tratamiento inmuno-modulador podrá servir para evitar el daño, sobre todo en adolescentes y adultos, probablemente en los niños la evolución tiende a ser más agresiva.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Los mecanismos postulados son: mimetismo molecular, el cual se refiere a la liberación de proteínas antigénicas por lesión neuronal que se vuelve auto-inmune.

Es relativamente fácil de identificar encefalitis por herpes (EVHS), cuando este es grave, ya que tiene ciertas características: la necrosis hemorrágica de los lóbulos temporales y frontales focalizada, de manera que esto permite abrir una ventana para ver lo que pasa después.

Otras formas de encefalitis en donde no existe necrosis hemorrágica, debido a que la imagen es normal, el EEG es anormal y la inflamación parece ser poca, es aquí en donde va a ser más difícil establecer si aparece o no encefalitis autoinmune después de encefalitis infecciosa.

Existe la necesidad de determinar factores de riesgo genético y sobre todo si quien desarrolló encefalitis herpética, inicialmente tenga por ese solo hecho ya una anomalía inmunológica o una constitución genotípica que lo predisponga a desarrollar esta enfermedad.

Existen estudios de población sobre la epidemiología de encefalitis autoinmune y encefalitis infecciosa, esta comunidad de Olmsted, Minnesota es una comunidad donde hay poco movimiento de población y donde todos los pacientes acuden a la clínica mismos que cuentan con un expediente electrónico, lo que permite hacer estudios epidemiológicos.

La prevalencia de encefalitis autoinmune al periodo de corte de este estudio, prácticamente es la misma que la de encefalitis infecciosa, las tasas de incidencia 0.8 por 100mil y 1 por 100mil también son similares, sin embargo, el número de recaídas, hospitalizaciones recurrentes es mayor, para encefalitis autoinmune que, para encefalitis infecciosa, la incidencia aumentó con el tiempo pero esto se atribuye a la mayor detección de los casos con auto-anticuerpos positivos y parece ser que los afroamericanos tienen mayor incidencia y prevalencia que los caucásicos.

Se cuenta ya con un modelo murino, en donde se inoculó por vía intranasal a 6 ratones con VHS1 y se trataron 2 semanas con Aciclovir, se buscaron Ac anti NMDAR (suero) a 3, 6 y 8 semanas post-inoculación (PI), a 8 semanas PI, se sacrificaron, los cerebros fueron inmunoteñidos con Ac contra PSD 95 y NMDARs, se cuantificó co-localización de acúmulos de AcNMDAR y GAD65 por imagen confocal y WB.

Conclusiones:



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretario General

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Aparentemente la encefalitis ocurre en 1 de cada 3 pacientes con herpes, por lo que es importante identificarla tempranamente, manejarla con inmunomoduladores, ya que esto está abriendo el camino para que cada día muchas formas de enfermedad inflamatoria, puedan identificarse mediante la caracterización de nuevos anticuerpos y esto permita mejorar la evolución de los pacientes y lograr que se recuperen con mejores resultados.

La **Dra. Teresita Corona Vázquez**, agradece la presencia del Dr. Miguel Ángel Celis López, Dra. Mayela Rodríguez Violante, Dra. Ana Luisa Sosa Ortiz, Dr. Antonio Arauz Góngora, Dr. José Luis Soto e invita a la próxima sesión del miércoles 10 de julio, correspondiente al **simposio**, con el tema "**Biobancos en México: del Laboratorio Nacional Biobanco a la Red Mexicana de Biobancos**",

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante
Secretaria Adjunta

Para visualizar la sesión completa con su discusión favor de acceder al sitio www.anmm.org.mx