

Paco Israel Zapata-Quishpe; Piedad Elizabeth Acurio-Padilla

<https://doi.org/10.35381/s.v.v8i1.3822>

Rol de la acuaporina 4 en el edema citotóxico por traumatismo craneoencefálico grave

Role of aquaporin 4 in cytotoxic edema due to severe traumatic brain injury

Paco Israel Zapata-Quishpe

pacoq78@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador

<https://orcid.org/0009-0007-0933-4284>

Piedad Elizabeth Acurio-Padilla

ua.piedadacurio@uniades.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador

<https://orcid.org/0000-0003-2274-5444>

Recibido: 15 de octubre 2023

Revisado: 10 de diciembre 2023

Aprobado: 15 de enero 2024

Publicado: 01 de febrero 2024

Paco Israel Zapata-Quishpe; Piedad Elizabeth Acurio-Padilla

RESUMEN

Objetivo: Analizar el rol de la acuaporina 4 en el edema citotóxico por traumatismo craneoencefálico grave. **Método:** Descriptiva documental, se revisaron 15 artículos científicos relacionados al tema, ubicados en PubMed, Scielo, Latindex 2.0. **Conclusión:** La AQP-4 puede servir como blanco terapéutico ya que si se potencializa su funcionamiento reduce de manera significativa el edema citotóxico. El proceso inflamatorio que se genera en el TCE grave se ve aumentado debido a condiciones patológicas que aumentan este proceso lo que genera un mayor edema.

Descriptores: Encefalopatías; edema encefálico; neoplasias encefálicas. (Fuente: DeCS).

ABSTRACT

Objective: To analyze the role of aquaporin 4 in cytotoxic edema due to severe traumatic brain injury. **Method:** Descriptive documentary, 15 scientific articles related to the subject were reviewed, located in PubMed, Scielo, Latindex 2.0. **Conclusion:** AQP-4 can serve as a therapeutic target because if its function is potentiated it significantly reduces cytotoxic edema. The inflammatory process generated in severe TBI is increased due to pathological conditions that increase this process which generates greater edema.

Descriptors: Brain diseases; brain edema; brain neoplasms. (Source: DeCS).

Paco Israel Zapata-Quishpe; Piedad Elizabeth Acurio-Padilla

INTRODUCCIÓN

La inflamación es una respuesta fisiológica del sistema inmunitario innato y adaptativo, con mayor frecuencia regulada epigenéticamente y, por lo tanto, desencadenada por la estimulación de patógenos fisicoquímicos, infecciosos e incluso autoinmunes. El propósito principal de la inflamación es proteger los sistemas celulares de sustancias potencialmente dañinas, controlar el daño tisular y activar las respuestas de reparación celular ^{1 2}.

Para realizar esta función, se desencadenan una serie de reacciones que involucran a las células que reciben y transmiten mensajeros primarios, citocinas, componentes de la matriz extracelular de los tejidos y tres sistemas: complemento, quininas y coagulación ³. Debido a las funciones y la diversidad de los interactores celulares involucrados en el proceso inflamatorio, este proceso puede ser agudo o crónico.

Dentro de los pilares de la fisiopatología del proceso inflamatorio se encuentra la tumefacción o edema localizado, el cual es una reacción ante un estímulo físico químico que altera la homeostasis del cuerpo, este proceso también se lo considera como la inflamación de los tejidos blandos, secundario a una acumulación de líquido en el intersticio celular que generalmente es agua, sin embargo, éste puede estar lleno de células muertas y proteínas en caso de que exista un foco infeccioso. ^{4 5 6}

En el cerebro se desarrolla un edema especial por así decirlo, conocido como edema citotóxico llamado así gracias a Igor Klantzo el cual en 1960 observó este fenómeno como respuesta al envenenamiento experimental con neurotoxinas en animales de experimentación, gracias a ello separó al edema cerebral en un edema de tipo vasogénico y citotóxico, este último se manifiesta como una acumulación de líquido intracelular fuera de lo normal sin ningún cambio en la permeabilidad de la Barrera hematoencefálica (BHE) la cual es una red de vasos sanguíneos y tejido formada por células densamente agrupadas para evitar la entrada de sustancias nocivas al cerebro, sustancias como el agua, oxígeno, el dióxido de carbono y anestésicos pueden ingresar al cerebro a través de la BHE. ^{7 8 9 10 11}

Paco Israel Zapata-Quishpe; Piedad Elizabeth Acurio-Padilla

Se tiene por objetivo analizar el rol de la acuaporina 4 en el edema citotóxico por traumatismo craneoencefálico grave.

MÉTODO

Descriptiva documental.

Se revisaron 15 artículos científicos relacionados al tema, ubicados en PubMed, Scielo, Latindex 2.0.

Se aplicó análisis de contenido como técnica analítica documental.

RESULTADOS

Las acuaporinas (AQP) son un conjunto de proteínas integrales de membrana que ayudan al transporte rápido y altamente selectivo de moléculas de agua a través de la membrana de las células plasmáticas. Hay 14 tipos de los cuales 8 llevan únicamente agua y el resto acuaglicoceroporinas, como glicerol y otros solutos polares. Todos comparten una estructura molecular común y sus mutaciones genéticas dan lugar a procesos fisiopatológicos, se han detectado in vitro 3 tipos de acuaporinas en las células cerebrales la AQP-1, AQP-4 y AQP-9.^{12 13}

La AQP-1 participa en la formación del líquido cefalorraquídeo (LCR) y se encuentra en altas concentraciones en la membrana plasmática de las células del epitelio del plexo coroideo, tercer y cuarto ventrículos. También se localiza en las células del endotelio vascular de todo el cuerpo, curiosamente se encuentra ausente en el endotelio vascular cerebral a excepción de las estructuras peri-ventriculares como la eminencia media, la cresta supraóptica, el órgano subfornical, el órgano subcomisural, los plexos coroideos, la glándula pineal y la neuro-hipófisis.¹³

La AQP-9 se cree que está involucrada en los procesos del metabolismo para conseguir energía que facilita la difusión del lactato desde los astrocitos hacia las neuronas, además está involucrada en la eliminación del lactato a nivel cerebral.¹³ De las AQP mencionadas la AQP-4 es la que se encuentra en mayor cantidad, a nivel de

Paco Israel Zapata-Quishpe; Piedad Elizabeth Acurio-Padilla

los astrocitos y su función es controlar el movimiento del agua en el encéfalo, también se cree que está relacionada con la migración de los astrocitos, la actividad neuronal, la adhesión intracelular y el edema cerebral.¹³

Otra de las propiedades de la AQP-4 es que regula la permeabilidad de la BHE a través de la formación de uniones estrechas relacionadas con los astrocitos y el transporte de agua en el cerebro, además existe evidencia que demuestra una relación astrocito-AQP-4 que contribuye a la estabilidad gliovascular y asegura la integridad de los microvasos.¹⁴

Por último, la AQP-4 mantiene una distribución polarizada dentro de la membrana celular y se conoce que se encuentra presente en altas concentraciones en los podocitos de los astrocitos específicamente en el compartimento luminal. Esta alta concentración se debe a múltiples mecanismos de anclaje, incluida la interacción con los complejos de glucoproteínas asociadas a la distrofina (DAPC) como por ejemplo la α -sintrofina, la α -distrobrevina y el α -distoglicano.¹³

Los diferentes tipos de edema pueden interactuar dinámicamente, por mencionar al edema vasogénico que provoca un aumento de la PIC, reduce la perfusión tisular y genera hipoxia, esta última actúa como desencadenante de los mecanismos de desarrollo del edema citotóxico. Desde el punto de vista inmunológico se debe considerar el daño del proceso de homeostasis en el cerebro, lo que genera activación de varias vías para poder reparar de manera adecuada la lesión que fue causada por el TCE. Lo primero en activarse es la inmunidad innata la cual reconocerá el daño en el endotelio. Luego de esto se va a producir una liberación de histamina por medio de la degranulación de los mastocitos, además de la activación de los factores del complemento los cuales inician un proceso local de inflamación que da lugar a la generación de leucotrienos.¹

Dentro de esta cascada inflamatoria entran en juego varias células que actúan simultáneamente sobre el endotelio, las más importantes son las quimioquinas, las cuales son moléculas especializadas que atraen a las células del sistema inmune,

Paco Israel Zapata-Quishpe; Piedad Elizabeth Acurio-Padilla

expresan su receptor y además refuerzan la acción quimiatractante de los factores del complemento C3a, C5a y del leucotrieno B₄.¹

Todo esto se desarrolla gracias a la activación de los receptores tipo Toll (TLRs) que detecta las señales de alarma enviadas por las otras células, además que están relacionados con la cascada de la respuesta inmune innata, particularmente en el reconocimiento de moléculas presentes en la superficie tanto de patógenos como de moléculas intracelulares conocidas como alarminas las cuales son liberadas por el tejido necrótico. Tras esta estimulación los TLR desencadenan respuestas inmunitarias, incluidos procesos inflamatorios mediados por la vía TLR/Interleuquina 1(IL-1).^{14 15}

CONCLUSIONES

Existe una interacción directa de la AQP-4 en el edema citotóxico en pacientes con TCE grave.

La AQP-4 no puede eliminar todo el líquido intersticial y genera una disregulación en la homeostasis del astrocito.

La AQP-4 puede servir como blanco terapéutico ya que si se potencializa su funcionamiento reduce de manera significativa el edema citotóxico.

El proceso inflamatorio que se genera en el TCE grave se ve aumentado debido a condiciones patológicas que aumentan este proceso lo que genera un mayor edema.

Todos los procesos antes mencionados generan un proceso hipóxico e isquémico dando como resultado la necrosis y muerte celular programada.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés en la publicación de este artículo.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

Paco Israel Zapata-Quishpe; Piedad Elizabeth Acurio-Padilla

AGRADECIMIENTO

A todos los actores sociales involucrados en el desarrollo de la investigación.

REFERENCIAS

1. Yeung YT, Aziz F, Guerrero-Castilla A, Arguelles S. Signaling Pathways in Inflammation and Anti-inflammatory Therapies. *Curr Pharm Des.* 2018;24(14):1449-84.
2. Schmid-Schönbein GW. Analysis of inflammation. *Annu Rev Biomed Eng.* 2006;8:93-151.
3. León Regal M, Alvarado Borges A, de Armas García J, Miranda Alvarado L, Varens Cedeño J, Cuesta del Sol J. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares: cifras alarmantes [Acute inflammatory response. Biochemical and cellular considerations: alarming numbers]. *Revista Finlay.* 2015;5(1):47-62.
4. Mestre H, Hablitz LM, Xavier AL, Feng W, Zou W, Pu T, Monai H, Murlidharan G, Castellanos Rivera RM, Simon MJ, Pike MM, Plá V, Du T, Kress BT, Wang X, Plog BA, Thrane AS, Lundgaard I, Abe Y, Yasui M, Nedergaard M. (2018). Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. *eLife*, 7,e40070. <https://doi.org/10.7554/eLife.40070>
5. Nagelhus EA, Ottersen OP. (2013). Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiological reviews*, 93(4):1543-1562. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2013>
6. Kitchen P, Salman MM, Halsey AM, Clarke-Bland C, MacDonald JA, Ishida H, Vogel HJ, Almutiri S, Logan A, Kreida S, Al-Jubair T, Winkel Missel J, Gourdon P, Törnroth-Horsefield S, Conner MT, Ahmed Z, Conner AC, Bill RM. (2020). Targeting Aquaporin-4 Subcellular Localization to Treat Central Nervous System Edema. *Cell*, 181(4):784-799.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.037>
7. Nigri W, Godoy D, Recalde R. Fisiopatología del edema cerebral [Pathophysiology of cerebral edema]. *Rev. argent. neurocir.* 1998;12(12):155.
8. Esqueda-Liquidano MA, Gutiérrez-Cabrera JJ, Cuéllar-Martínez S, et al. Edema cerebral I: fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y monitoreo

Paco Israel Zapata-Quishpe; Piedad Elizabeth Acurio-Padilla

- neurológico [Cerebral edema I: pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and neurological monitoring]. *Med Int Mex.* 2014;30(5):584-590.
9. Liotta EM. (2021). Management of Cerebral Edema, Brain Compression, and Intracranial Pressure. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 27(5):1172-1200. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000988>
 10. Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. (2016). Molecular pathophysiology of cerebral edema. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(3):513-538. <https://doi.org/10.1177/0271678X15617172>
 11. Jha RM, Kochanek PM, Simard JM. (2019). Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. *Neuropharmacology*, 145(Pt B):230-246. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.08.004>
 12. Aldrich CC. (2019). Central Nervous System-Related Pathogens. *ACS infectious diseases*, 5(12):1975. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.9b00445>
 13. López-Hernández S, Rodríguez-Arias CA. Las aquaporinas y el sistema nervioso central [Aquaporins and system nervous central]. *Rev Ecuat Neurol.* 2019;28(2):75-82.
 14. Lu Q, Xiong J, Yuan Y, Ruan Z, Zhang Y, Chai B, Li L, Cai S, Xiao J, Wu Y, Huang P, Zhang H. (2022). Minocycline improves the functional recovery after traumatic brain injury via inhibition of aquaporin-4. *International journal of biological sciences*, 18(1):441-458. <https://doi.org/10.7150/ijbs.64187>
 15. Echeverri NP, Mockus I. Factor nuclear kb (nf-kb): signalosoma y su importancia en enfermedades inflamatorias y cáncer [nuclear factor kb (nf-kb): signalosome and its importance in inflammatory diseases and cancer]. *rev.fac.med.* 2008;56(2):133-146.