
Fisiopatología de las células gliales en la isquemia cerebral

J.M. Pascual; F. González-Llanos; S. Cerdán*; F. Carceller y J. M. Roda

Unidad de Investigación Cerebrovascular, Hospital Universitario La Paz. * Instituto de Investigaciones Biomédicas C.S.I.C.

Resumen

Se revisa el papel que desempeñan los astrocitos en la progresión del daño cerebral isquémico. Evidencias recientes obtenidas con cultivos de astrocitos han revelado que estas células se encargan de amortiguar las tres alteraciones principales del medio extracelular inducidas por la isquemia: i) la elevación del K^+ que impide una transmisión adecuada de los potenciales de acción, ii) la elevación hasta niveles neurotóxicos del glutamato que desencadena la muerte neuronal y iii) la acidosis que interfiere negativamente en el metabolismo neuronal. La hiperactividad de estos mecanismos de compensación durante la isquemia origina un edema citotóxico glial. A pesar de ello, los astrocitos resisten mejor el insulto isquémico que las neuronas permaneciendo viables y metabólicamente activos durante un periodo más prolongado. Las interacciones metabólicas entre neuronas y células gliales en el foco isquémico resultan esenciales en la supervivencia neuronal. Recientemente ha sido posible explorar estas interacciones empleando la espectroscopía de resonancia magnética de ^{13}C . Los resultados obtenidos "in vivo" son consistentes con el mantenimiento del edema citotóxico glial y un mayor consumo del exceso de glutamato durante las primeras veinticuatro horas del insulto isquémico. Estos datos revelan un papel fundamental de las células gliales en la fisiopatología de la isquemia cerebral.

PALABRAS CLAVE: Isquemia cerebral. Astrocitos. Metabolismo cerebral. Interacciones. Neurona-glía. Espectroscopía de Resonancia Magnética ^{13}C .

Physiopathology of glial cells in cerebral ischemia

Summary

The role played by astrocytes in the development of ischemic brain damage is reviewed. Recent eviden-

ces obtained with astrocytes in culture reveal that these cells buffer the three major changes in the extracellular fluid occurring during the ischemic injury: i) the rise in K^+ concentration which hamper adequate transmission of action potentials, ii) the increase in glutamate concentration up to neurotoxic levels inducing neuronal death and iii) the increased acidosis which interferences negatively in neuronal metabolism. Hyperactivity of these compensatory mechanisms during ischemic episodes causes glial swelling. In spite of this, astrocytes show better resistance to ischemic damage than neurons, remaining viable and metabolically active during a longer period. Metabolic interactions between neurons and glial cells in the ischemic area are essential to maintain neuronal survival. Recently, it has been possible to explore these interactions in vivo using ^{13}C magnetic resonance spectroscopy. Results obtain "in vivo" are consistent with glial swelling caused by increased glutamate metabolism is maintained during the first twenty four hours after the ischemic insult. Present data reveal a fundamental role of glial cells in the pathophysiology of cerebral ischemia.

KEY WORDS: Cerebral ischemia. Astrocytes. Brain metabolism. Neuronal-glial interactions, ^{13}C NMR spectroscopy

Introducción

Desde las pioneras investigaciones histológicas de Santiago Ramón y Cajal, la neurona se considera la unidad morfológica y funcional del sistema nervioso⁵². En la actualidad se estima que el cerebro humano adulto contiene aproximadamente 100.000 millones de neuronas²⁴. Sin embargo, no es éste su único componente celular; hay también una enorme población de células no excitables, dispuestas entre las neuronas y sus ramificaciones, que constituyen más de la mitad del volumen cerebral, con un número próximo al billón de elementos^{24,33}. Estas células fueron identificadas por Virchow en 1846, quién las agrupó bajo el término de Neuroglía o "pegamento de nervios"⁶⁹. Posteriormente,

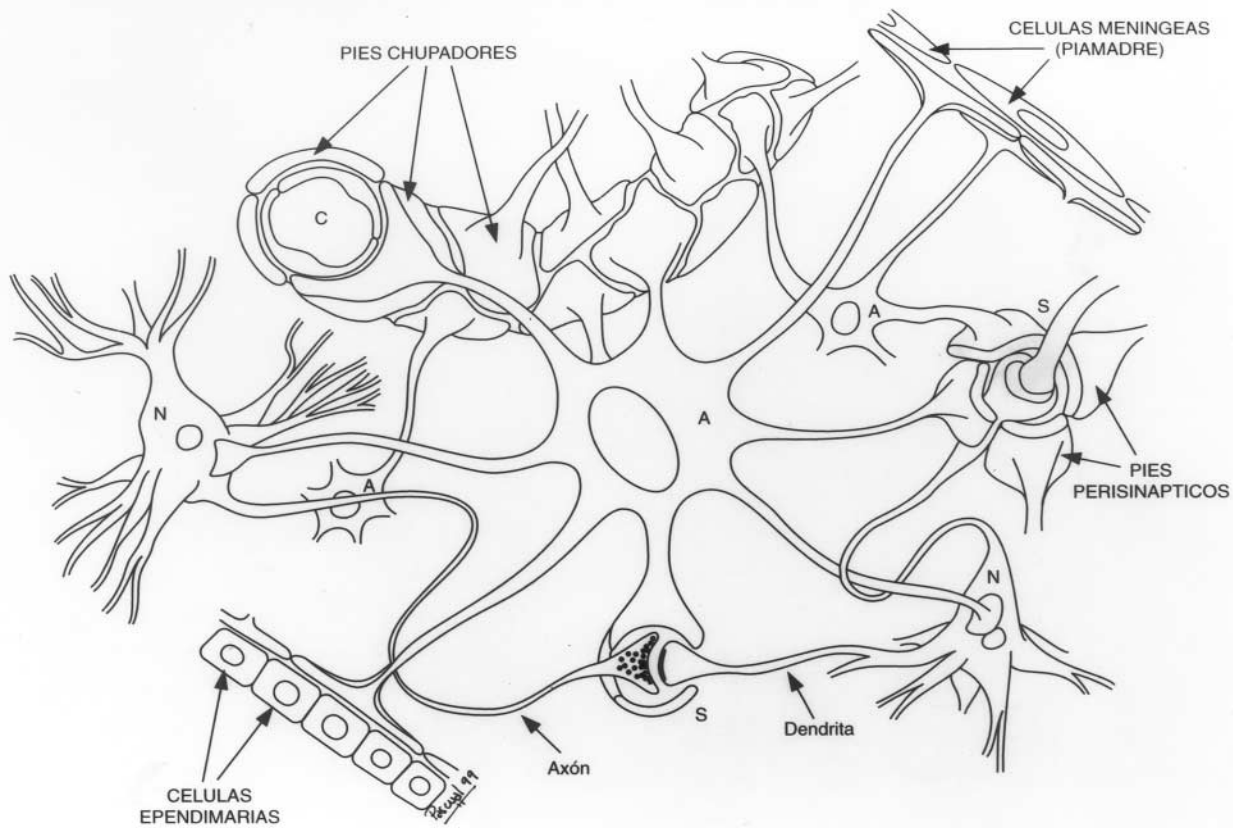


Figura 1. Relaciones morfológicas de los astrocitos corticales. A: astrocito; N: neurona; S: complejo sináptico; C: capilar.

Cajal y su discípulo Río Hortega realizaron la primera clasificación exhaustiva de las células glias, describiendo los tres tipos principales conocidos: astrocitos, oligodendrocitos y células de Schwann. Es interesante comprobar cómo desde su descubrimiento, se asignó a las células glias la función de soporte estructural de las neuronas, concepto que ha permanecido vigente durante más de un siglo. No fue hasta el desarrollo de la microscopía electrónica, y con la observación precisa de las relaciones morfológicas de las células glias con las sinapsis y los capilares de la corteza cerebral, cuando se intuyó la importancia funcional de estas células³⁸. Hoy en día se conoce con certeza la participación de las células glias en múltiples funciones del sistema nervioso^{19,33,38}.

En este trabajo revisamos el papel que desempeñan los astrocitos en la regulación del metabolismo energético de la corteza cerebral y la homeostasis de su espacio extracelular. En particular nos centraremos en las alteraciones de la función glial de homeostasis extracelular durante procesos patológicos como la isquemia o el trauma cerebral. Estos aspectos han comenzado a comprenderse mejor durante las últimas dos décadas, gracias fundamentalmente a los estudios experimentales realizados sobre cultivos de células glias³⁵. Sin embargo, los resultados obtenidos en las

investigaciones “in vitro”, con cultivos de células glias, no permiten extraer conclusiones directas acerca del comportamiento de las células glias “in vivo”. Ello se debe a que las células aisladas en los cultivos pierden sus relaciones morfológicas con neuronas y vasos sanguíneos, además de tratarse de células inmaduras metabólicamente, pues se obtienen de embriones, animales recién nacidos o líneas tumorales¹². Por lo tanto se hace imprescindible, sobre la base de los conocimientos adquiridos “in vitro”, estudiar las alteraciones fisiopatológicas glias durante la isquemia cerebral con procedimientos experimentales “in vivo”, realizados sobre el animal adulto.

La espectroscopía de resonancia magnética con carbono 13 (¹³C ERM), constituye una sofisticada técnica de estudio del metabolismo celular, que especialmente en el caso del sistema nervioso, permite analizar las interacciones metabólicas entre neuronas y células glias, así como la selección de sustratos energéticos realizada por cada tipo celular^{13,39}. Nuestro grupo de investigación ha dedicado los últimos años al estudio de las alteraciones producidas por la isquemia cerebral sobre las interacciones metabólicas entre neuronas y células glias, aplicando la espectroscopía de ¹³C RM a un modelo experimental de isquemia cerebral focal⁴⁹. Los resultados obtenidos permiten conocer la evo-

lución temporal del daño metabólico de neuronas y células glias durante la isquemia, y de este modo, evaluar por vez primera “in vivo” la diferente respuesta fisiopatológica de los dos tipos celulares.

Comenzaremos esta revisión exponiendo las bases morfológicas y funcionales de las interacciones de los astrocitos corticales con las neuronas y el espacio extracelular cerebral. Posteriormente, describiremos cual es la respuesta fisiopatológica glial frente al insulto isquémico y qué alteraciones la desencadenan. Por último, confrontaremos los resultados de nuestros experimentos con las investigaciones previas tanto “in vitro” como “in vivo”, resaltando las nuevas aportaciones que ofrecen a las hipótesis ya establecidas de progresión del daño metabólico en la isquemia.

Bases morfológicas de la fisiología celular glial

Las células glias del córtex cerebral con mayor importancia desde un punto de vista funcional y metabólico son los astrocitos protoplasmáticos²³. Estos se caracterizan por su morfología estrellada e irregular, que se adapta a los intrincados espacios existentes entre las prolongaciones dendríticas y axónicas neuronales (Figura 1). En un astrocito puede distinguirse un cuerpo celular, con un amplio citoplasma rico en mitocondrias, y múltiples prolongaciones citoplasmáticas, dispuestas radialmente, que finalizan en unas expansiones aplanadas cuya superficie envuelve los capilares^{24,33,38}. Estas estructuras se han denominado “pies perivasculares” o “pies chupadores”, asignándoseles una función metabólica de control de los intercambios de metabolitos e iones con el flujo sanguíneo cerebral⁶⁷. También se pensó inicialmente que los pies astrocitarios eran el correlato morfológico de la barrera hematoencefálica, una propiedad de los vasos cerebrales que en realidad se debe a las uniones estrechas de las células endoteliales^{22,48}. La importancia funcional de los astrocitos dentro del metabolismo cerebral comenzó a sospecharse cuando se observó, mediante microscopía electrónica, que los pies chupadores no sólo envolvían los capilares cerebrales, sino también las sinapsis del neuropilo*. Se supuso que la disposición de los astrocitos, a modo de interfase celular entre las sinapsis y los capilares cerebrales implicaba una función de regulación del metabolismo neuronal, al mediar estas células entre la fuente de substratos energéticos (los capilares) y el área de transmisión del impulso nervioso (la sinapsis)^{12,38}.

Fisiología de los astrocitos: su función en la homeostasis del medio extracelular cortical.

Los astrocitos son células inexcitables y, por lo tanto,

* Se entiende por neuropilo el entramado de terminaciones neuronales dendríticas y axonales.

incapaces de generar potenciales de acción³⁸. Sin embargo, su extensa dotación enzimática, su elevado contenido en mitocondrias y la gran variedad de canales iónicos y transportadores de diversos metabolitos presentes en sus membranas, los capacitan para realizar una función primordial en el sistema nervioso central: el control de la homeostasis del medio extracelular^{33,38}. La transmisión del potencial de acción neuronal produce cambios muy significativos en el espacio extracelular circundante a la neurona. Entre ellos pueden destacarse: a) una elevación de la concentración extracelular de K^+ , que sale de la neurona durante la despolarización producida durante la transmisión del impulso nervioso¹²; b) una elevación del contenido de neurotransmisores liberados por la terminal presináptica en la hendidura sináptica con cada transmisión del potencial de acción y c) una elevación del contenido extracelular de CO_2 , que generado con la síntesis de ATP neuronal, difunde pasivamente a través de la membrana celular^{24,33,38}. Vamos a ver cómo el diseño estructural y el metabolismo de los astrocitos tiene por objetivo el lograr una homeostasis de la composición iónica, contenido de neurotransmisores y pH del medio extracelular, antes que conseguir la homeostasis de su propio medio intracelular^{36,37,38}. Considerando las alteraciones del medio extracelular producidas durante la transmisión del potencial de acción, la función glial de homeostasis involucra tres aspectos principales: i) amortiguación del aumento de K^+ extracelular, ii) amortiguación del aumento extracelular de neurotransmisores y iii) amortiguación de la acidosis metabólica extracelular.

i) Amortiguación del aumento de K^+ extracelular.

El potencial de membrana en reposo de las células glias es de $-90mV$ (algo más negativo que el de las neuronas, de $-70mV$), lo que se corresponde exactamente con el potencial de equilibrio del ión K^+ según la ecuación de Nernst^{37,38}. Los astrocitos son muy permeables a este ión, debido a la presencia de multitud de canales de K^+ en su membrana, sobre todo a nivel de los pies perivasculares⁴⁵. Se ha demostrado experimentalmente que la elevación de la concentración extracelular de K^+ , durante la generación del potencial de acción de una neurona, se asocia a una despolarización de las células glias adyacentes, debida a la entrada masiva de K^+ en estas células: es lo que se denomina acoplamiento eléctrico-iónico neurona-glia^{33,38}. Por este mecanismo la célula glial capta el exceso de K^+ extracelular, que es fácilmente eliminado a nivel de los pies perivasculares, en el polo opuesto de la célula (figura 2, ciclo A). Además existe un acoplamiento eléctrico-metabólico neurona-glia, ya que la captación de K^+ y la concomitante despolarización del astrocito se manifiesta metabólicamente por una mayor captación de glucosa y por la síntesis de glucógeno y aminoácidos en estas células⁵¹.

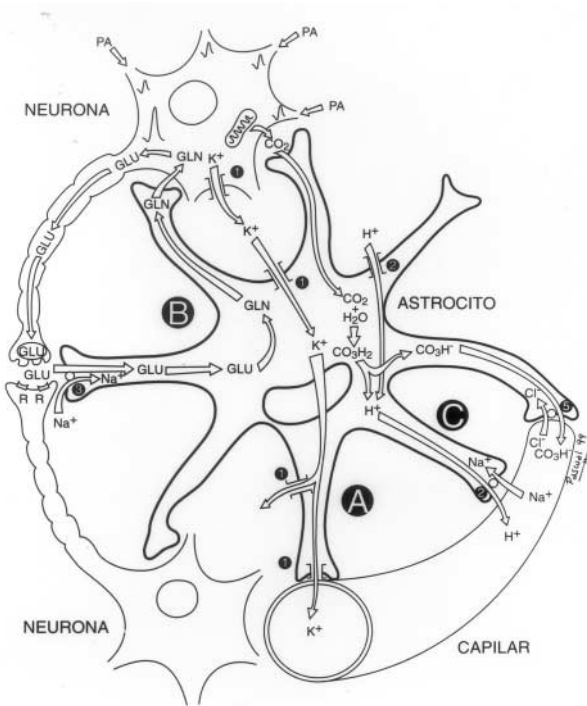


Figura 2. Mecanismos fisiológicos de homeostasis del medio extracelular realizados por las células de glia. A: Amortiguación del exceso de potasio extracelular; B: Amortiguación del exceso de glutamato extracelular: ciclo glutamato-glutamina; C: amortiguación del CO_2 y del pH ácido. GLU: glutamato; GLN: glutamina; 1 canales de potasio; 2 canales de protones; 3 transportador glial de glutamato; 4 antitransportador sodio/protón; 5 antitransportador bicarbonato/cloruro

Se cree que este acoplamiento es el modo por el que la neurona comunica a las células gliales la pérdida de neurotransmisores sufrida con la transmisión del potencial de acción, demandando así la síntesis y cesión glial de sus precursores metabólicos.

ii) Amortiguación del incremento extracelular de neurotransmisores: ciclo Glutamato-Glutamina-GABA.*

Para que los potenciales de acción neuronales se transmitan adecuadamente, evitando la acumulación de neurotransmisores, es necesario que éstos sean eliminados del espacio extracelular, una vez que se han vertido en la hendidura sináptica. Los astrocitos poseen sistemas de recaptación de alta afinidad para algunos de estos neurotransmisores, como el glutamato, la alanina o el GABA, con la presencia de transportadores específicos en su membrana⁶. Por otro lado, los astrocitos disponen del enzima

* GABA: ácido γ -aminobutírico.

glutamato-sintetasa⁴⁶, que transforma el glutamato, un aminoácido potencialmente excitotóxico, en glutamina, un aminoácido sin actividad neurotransmisora. Noremborg y Martínez Hernández demostraron en 1977 la localización exclusivamente glial de este enzima⁴², una aportación que permitió diseñar nuestra concepción actual del ciclo metabólico glutamato-glutamina-GABA entre neuronas y astrocitos (figura 2, ciclo B)^{4,42,60,61}. En este ciclo, los astrocitos captan el glutamato liberado en la hendidura sináptica con el potencial de acción y lo transforman en glutamina, que es cedida a las neuronas para su nueva transformación en glutamato. Un ciclo similar se produciría en el caso del GABA, liberado por neuronas inhibitorias. Los propósitos fundamentales del ciclo glutamato-glutamina-GABA serían:

1) Mantener una baja concentración de glutamato en el espacio extracelular sináptico, para evitar una activación excesiva de los receptores de glutamato postsinápticos, que tendría efectos neurotóxicos. En el caso de sinapsis gabaérgicas, impediría la sobreestimulación de los receptores inhibitorios postsinápticos⁷⁰.

2) Permitir una reposición neuronal del glutamato liberado en las sinapsis, mediante la transferencia de un metabolito glial inactivo sinápticamente, como es la glutamina⁷⁰.

Diversos estudios experimentales, tanto "in vitro" como "in vivo", han confirmado la presencia de este ciclo dentro de las interacciones metabólicas neurona-glía^{60,65,70}. Sin embargo se desconoce su importancia fisiológica y el papel que puedan desempeñar sus alteraciones en diversas patologías, como la epilepsia o la progresión del daño isquémico.

iii) Amortiguación de la acidosis metabólica extracelular.

Se ha comprobado "in vitro", sobre cultivos primarios de células gliales aisladas, que los astrocitos son células muy resistentes a la acidosis metabólica, pudiendo permanecer viables en medios con valores de pH tan bajos como 5,6^{30,66}. Esta propiedad, que no muestran las neuronas, se debe principalmente a la presencia en los astrocitos del enzima anhidrasa carbónica (un marcador de las células gliales, encargado de metabolizar el exceso de ácido carbónico), y a su dotación de antitransportadores H^+/Na^+ de membrana, lo que les permite intercambiar con facilidad el exceso intracelular de H^+ con iones Na^+ extracelulares (figura 2, ciclo C)¹⁶. Hay que señalar que en este proceso, el gradiente osmótico del Na^+ determina la entrada de agua en el astrocito, incrementándose su volumen celular. El exceso de agua puede eliminarse secundariamente mediante la apertura de canales iónicos de membrana. Se ha observado que fisiológicamente los astrocitos sufren periodos recurrentes de "hinchamiento" y "deshinchamiento" celular, que pueden estar correlacionados con los procesos de

homeostasis iónica y de pH del espacio extracelular⁹.

Fisiopatología de las células glias en la isquemia cerebral.

¿Cuál es la importancia que en la isquemia cerebral van a tener todos estos mecanismos de amortiguación del medio extracelular mediados por los astrocitos corticales? Durante la isquemia cerebral se produce una reducción del flujo sanguíneo cerebral por debajo de un umbral crítico²⁰. Esta reducción impide el aporte necesario de los dos substratos energéticos principales para el metabolismo y función del tejido nervioso: el O₂ y la glucosa^{40,65}. Se desencadenan dos tipos de alteraciones; (i) funcionales, por afectación de la transmisión del impulso nervioso neuronal y (ii) metabólicas, por afectación del metabolismo energético, tanto en neuronas como en células glias. La alteración funcional neuronal deriva directamente del daño metabólico, que impide a estas células repolarizar su potencial de membrana en reposo^{40,63}. ¿Qué sucede con las células glias en esta situación? ¿Se dañan de manera paralela a las neuronas? Si es así, ¿qué tipo de daño sufren y de qué modo influye en la progresión hacia la necrosis del foco isquémico? estas cuestiones, ni siquiera planteadas en la mayoría de las investigaciones sobre fisiopatología de la isquemia cerebral, han comenzado a ser respondidas en la última década, con el aislamiento de células glias “in vitro”, y el estudio de su reacción frente a la privación de substratos energéticos. La base de estos trabajos ha sido la exposición de los astrocitos a medios de cultivo que simulan las alteraciones propias de la isquemia cerebral “in vivo”.

Alteraciones del medio extracelular durante la isquemia cerebral.

Se han podido analizar “in vivo” las variaciones de composición y pH producidas en el espacio extracelular del área isquémica, tomando muestras del fluido extracelular mediante técnicas de microdiálisis. Las tres principales alteraciones descritas han sido:

- 1) Un descenso del pH extracelular. Este puede llegar a situarse en un valor inferior a 6, debido al acúmulo (20-30 mM) de ácido láctico extracelular, derivado del metabolismo anaeróbico de neuronas y células glias^{26,62}.
- 2) Una elevación del contenido extracelular de neurotransmisores excitatorios, como el glutamato^{20,63}. El déficit de O₂ causa una despolarización anóxica neuronal, que libera las vesículas sinápticas cargadas con neurotransmisores. En particular, la concentración de glutamato extracelular se eleva de este modo desde 1 a 200 μM^{3,12}. Esta elevada concentración puede resultar neurotóxica, contribuyendo así a la progresión del daño neuronal^{10,58,59}.
- 3) Un aumento de la concentración extracelular de K⁺.

Debido a la lisis neuronal se libera el contenido intracelular de K⁺, elevándose su concentración extracelular hasta niveles próximos a 80 mM¹⁷.

Se conoce que la acción combinada de estas tres alteraciones constituye la causa principal de la progresión del daño isquémico cerebral “in vivo”, durante las primeras 3 a 6 horas posteriores a la inducción de la isquemia^{25,63}. Dado que la función primordial de los astrocitos corticales parece ser el control de la homeostasis extracelular, activando los mecanismos amortiguadores de la acidosis, la hiperpotasemia y la excitotoxicidad glutamatérgica, cabe preguntarse el efecto que esta alteración tan importante del espacio extracelular ejerce sobre la fisiología de estas células.

Respuesta de las células glias frente a la isquemia: el edema citotóxico glial

El primer efecto morfológico que puede evidenciarse en los modelos experimentales de isquemia cerebral es la aparición de un edema intracelular en los astrocitos corticales^{27,32,35}. Este edema es de tipo citotóxico (sin rotura de la barrera hematoencefálica)³¹ y se ha observado con microscopía electrónica que se produce más precozmente en los procesos pericapilares y perisinápticos de estas células³. Sin embargo los cuerpos neuronales no sufren edema citotóxico, sino que se muestran comprimidos por los astrocitos edematizados adyacentes. El edema citotóxico glial puede visualizarse precozmente “in vivo”, mediante la imagen de RM potenciada en difusión¹¹. Los procesos fisiopatológicos por los que se desarrolla son múltiples y complejos. Se ha comprobado que no se debe a una disfunción de las ATPasas Na⁺/K⁺ por el déficit de oxígeno, ya que las células glias sometidas a anoxia “in vitro” durante dos horas no desarrollan edema citotóxico, ni tampoco se produce éste tras inhibir con ouabaina las ATPasas Na⁺/K⁺ de la membrana celular glial^{28,29,41}. Por ello, se cree en la actualidad que el edema citotóxico corresponde a una hiperactividad de los mecanismos glias de amortiguación de las alteraciones del espacio extracelular, expuestas en el apartado previo.

La figura 3 resume los canales iónicos y transportadores de membrana involucrados en la generación del edema para cada alteración del medio extracelular. Obsérvese como frente a cada tipo de alteración isquémica, la célula glial responde tratando de recobrar la homeostasis del espacio extracelular, con preferencia a su propio espacio intracelular, aun a costa de sufrir edema. Este comportamiento tan sorprendente ha sido comprobado “in vitro”, sometiendo a las células glias a cada una de las alteraciones que se producen en el medio extracelular durante la isquemia^{28,34}. En estos estudios, las células no consiguen restaurar a valores fisiológicos ni el pH, ni las concentraciones extracelulares

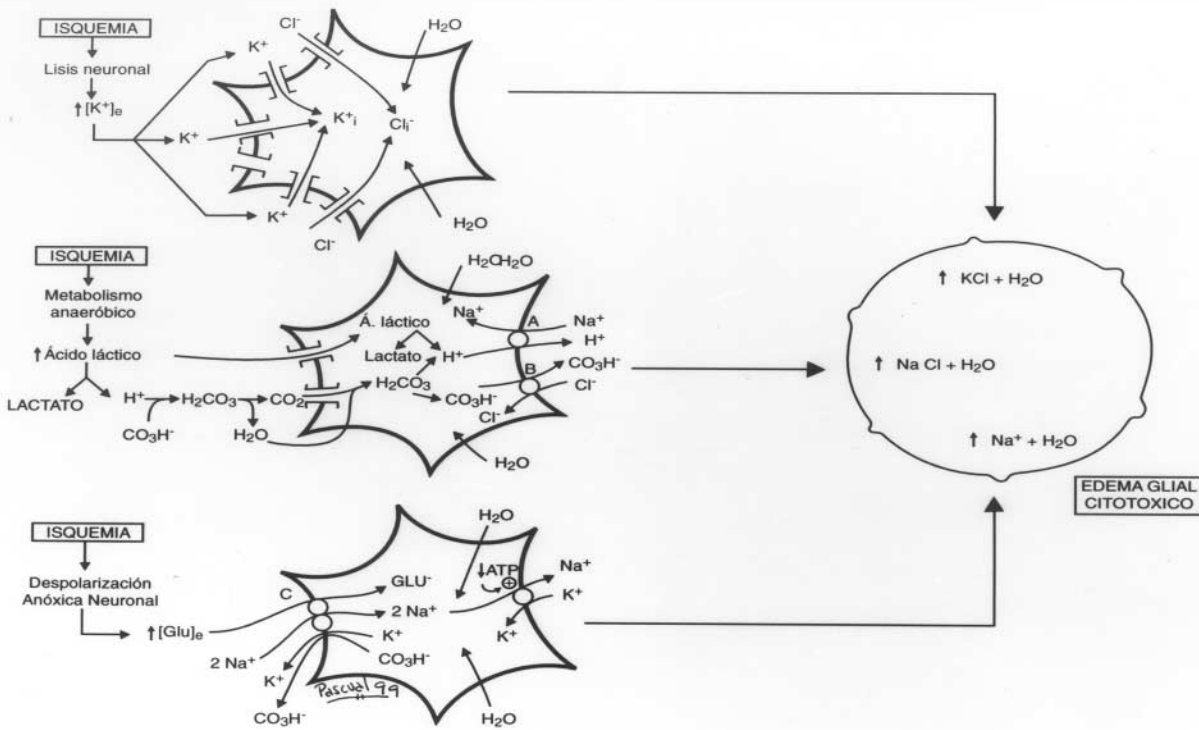


Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos del edema citotóxico glial durante la isquemia. Superior: Edema glial por amortiguación del potasio extracelular. Medio: Edema glial por amortiguación del ácido láctico extracelular. Inferior: Edema glial por amortiguación del exceso de glutamato extracelular. A: antitransportador sodio/protón; B: antitransportador bicarbonato/cloruro; C: transportador de glutamato.

de K^+ o de glutamato. Esto se debe a la limitada capacidad de tamponamiento de estas células y a que el volumen extracelular en el cultivo es muy grande en comparación con el espacio extracelular que existe “in vivo”. Como consecuencia los astrocitos en cultivo permanecen edematizados mientras se mantengan las condiciones del insulto. Notablemente, la viabilidad de estas células gliales no se ve afectada por el edema citotóxico y resisten bien el cambio de volumen intracelular, que retorna a la normalidad al restaurar las condiciones fisiológicas del espacio extracelular³⁵.

Resistencia metabólica de las células gliales frente a la isquemia

Se ha comprobado que las neuronas aisladas en cultivo son muy sensibles a la hipoxia, produciéndose con rapidez su muerte ante una privación brusca de O_2 ⁶⁴. Sin embargo, los astrocitos en cultivo son muy resistentes tanto a la hipoxia como a la privación aislada de glucosa, por lo que deben someterse a la privación conjunta de ambos substratos energéticos para poder observar su muerte¹⁸. Por

otro lado la mortalidad de una población de células gliales sometidas a simulación de isquemia “in vitro”, se produce mucho más tardíamente que la neuronal. Este comportamiento parece ser debido a la mayor resistencia metabólica de las células gliales, por su capacidad de mantener en el tiempo un metabolismo anaerobio y de amortiguar, con sus antitransportadores H^+/Na^+ de membrana, la acidosis metabólica resultante⁶⁴.

Efectos de la isquemia sobre cocultivos neurona-glia: protección glial frente a la neurotoxicidad del glutamato

La exposición de un cultivo puro de neuronas a una privación de O_2 y glucosa produce una elevación progresiva de la concentración de glutamato en el medio de cultivo^{10,58,64}. Este aminoácido es liberado de las terminales presinápticas de forma masiva con la despolarización anóxica neuronal⁴⁷. Al extraer el glutamato del medio de cultivo se reduce la mortalidad de la población de neuronas, deduciéndose que una de las causas de la mortalidad neuronal postisquémica es la excitotoxicidad glutamatér-

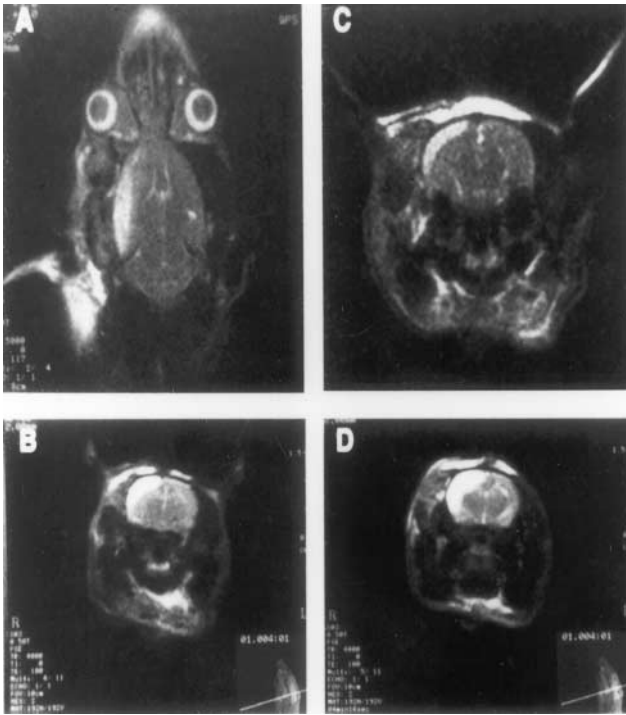


Figura 4. Imágenes de resonancia magnética potenciadas en T_2 (0.5 Tesla, TR: 4000 s, TE: 100 ms, sección 2mm) de un área cortical isquémica en cerebro de rata. Las imágenes se obtuvieron a las 24 horas de la inducción de la isquemia cerebral focal. A y C: sección axial y coronal del área isquémica hiperintensa, correspondientes a un mismo animal. B y D: secciones coronales adyacentes del cerebro de otro animal mostrando el área de corteza isquémica hiperintensa

gica¹⁰. También se ha observado que al extraer la glutamina del medio de cultivo disminuye la mortalidad de neuronas sometidas a simulación de isquemia, lo que se atribuye al hecho de ser la glutamina el precursor metabólico del glutamato neuronal⁴⁴.

Al someter a un cocultivo de neuronas y astrocitos a simulación de isquemia cerebral se observa una reducción significativa de la mortalidad neuronal⁶⁸. Este sorprendente resultado se produce a pesar de que se mantiene la aparición de glutamato en el medio de cultivo, liberado de las neuronas tras la simulación del episodio isquémico. Otros estudios “in vitro” han confirmado que la mortalidad neuronal por excitotoxicidad glutamatérgica se reduce entre 30 y 100 veces al introducir astrocitos en el medio de cultivo neuronal^{56,57,68}. Los astrocitos sufren en estos experimentos un edema citotóxico por captación del glutamato extracelular, que no afecta a su viabilidad.

Por los estudios “in vitro” parece concluirse que el factor más determinante en la generación del edema citotóxico glial durante la isquemia cerebral es la hipercaptación y

ulterior metabolismo del glutamato extracelular llevado a cabo por los astrocitos^{43,64,68}. Cuando se incuban astrocitos en un medio hiperpotasémico o en un medio hiponatémico, situaciones propias del medio extracelular en la isquemia, estas células se edematizan inicialmente, pero tras un periodo corto de tiempo restablecen su volumen intracelular normal^{34,35}. Esta respuesta de regulación del volumen celular, que se cree debida a la liberación glial de iones y moléculas con carga osmótica (como el glutamato), no se observa en la isquemia cerebral “in vivo”, donde el edema citotóxico astrocitario permanece al menos 24 horas después del insulto³⁵. Esta circunstancia resulta ventajosa pues de no ser así, la liberación del glutamato desde las células gliales contribuiría adicionalmente al daño neuronal por excitotoxicidad.

Fisiopatología glial durante la isquemia cerebral “in vivo”

La progresión del daño morfológico neuronal y glial durante la isquemia “in vivo”, ha podido abordarse en las últimas décadas gracias al desarrollo de modelos experimentales de isquemia cerebral^{14,55}. De todos ellos, los modelos de isquemia cerebral focal, es decir, aquellos procesos que inducen una isquemia limitada a un área concreta de la corteza cerebral, son los que con mayor fiabilidad reproducen los accidentes cerebrovasculares observados en clínica humana. En los estudios experimentales de isquemia cerebral, la rata es el animal más empleado, por su bajo coste y pequeño tamaño. Esto facilita la realización de un elevado número de experimentos y la obtención de resultados con significación estadística.

La figura 4 muestra imágenes por RM de un infarto cortical inducido en nuestro laboratorio sobre rata Long-Evans, 24 horas después de la evolución del daño isquémico, cuando ya se ha establecido la necrosis del área cortical isquémica. La muerte de las neuronas del área isquémica no ocurre de forma sincrónica y homogénea, sino que se produce una necrosis neuronal parcheada. Esta situación evoluciona hacia la formación del infarto cortical definitivo por la confluencia progresiva de pequeños focos de necrosis neuronal dispersos¹⁵. La causa es la existencia de un gradiente de flujo sanguíneo entre el centro y la periferia del área isquémica, por el que el aporte de O_2 y glucosa se hace progresivamente mayor al alejarse del centro del foco isquémico, gracias al aporte sanguíneo de la circulación periférica colateral^{15,20}. Esto permite que durante un tiempo limitado haya un área del tejido isquémico cuyas neuronas sólo han sufrido alteraciones funcionales y metabólicas, sin iniciar el daño estructural irreversible que conduce a su necrosis: es el área de penumbra isquémica^{15,20}. Este área puede teóricamente recuperarse o ser salvada del proceso de necrosis mediante el restablecimiento del flujo

sanguíneo normal, o por la acción de agentes terapéuticos que interfieran con los daños fisiopatológicos desencadenados^{53,54}.

Todos estos nuevos conceptos sobre la progresión del daño isquémico “in vivo”, se han centrado en el patrón temporal de las alteraciones sufridas por las neuronas. ¿Qué sucede con las células gliales? La primera alteración morfológica que puede detectarse en un foco de isquemia cerebral es el edema citotóxico glial, que aparece en pocos minutos y va aumentando progresivamente hasta las 24 horas de evolución del daño isquémico^{21,35}. Esta respuesta glial es diferente a la observada en neuronas, que sufren una necrosis progresiva desde las 3 horas del comienzo de la isquemia^{21,25}. Como el mantenimiento del edema depende de la actividad de los diversos mecanismos de homeostasis extracelular glial, podemos deducir que las células gliales permanecen viables y funcionalmente activas durante todo el tiempo de la progresión del daño isquémico. No sufren necrosis de forma paralela a la población neuronal y por lo tanto deben disponer de una mayor capacidad para obtener ATP en condiciones anaerobias a partir de sustratos energéticos alternativos a la glucosa.

Alteraciones del metabolismo energético glial durante la isquemia “in vivo”

¿Qué se ha averiguado acerca de las alteraciones del metabolismo energético glial durante la isquemia “in vivo”? En unos recientes experimentos de isquemia cerebral focal, se ha observado que durante la evolución del daño isquémico, se produce en los astrocitos corticales un aumento progresivo del número de mitocondrias y de su contenido de gránulos de glucógeno. Sin embargo, a las 24 horas de isquemia hay una reducción brusca del glucógeno glial²¹. Estos resultados se han explicado sugiriendo que el déficit de oxígeno produce una serie de alteraciones del transporte electrónico mitocondrial, que tratan de compensarse incrementando la población de mitocondrias^{1,2}. Por otro lado se piensa que la acidosis láctica del foco isquémico estimularía la síntesis de glucógeno glial a partir de lactato, frenando así la glucólisis anaerobia y reduciendo la producción neta de ácido láctico²¹. No se conoce el porqué el glucógeno glial comienza a degradarse a las 24 horas de la isquemia, pero quizás esté relacionado con la rotura de la barrera hematoencefálica y el desarrollo del edema vasogénico masivo que se produce en ese momento en el foco isquémico²¹.

En cualquier caso, parece paradójico que ante el déficit de O₂ y la ineficiencia energética mitocondrial, las células gliales puedan utilizar la glucosa ó el lactato para la síntesis de una molécula de reserva energética como es el glucógeno, en vez de degradarla anaeróbicamente y obtener energía a cambio. Se plantea el interrogante de si durante

la isquemia, otros sustratos energéticos deben ser metabolizados prioritariamente por las células gliales. Este podría ser el caso del glutamato que, como hemos visto, aumenta de forma masiva en el espacio extracelular del foco isquémico y es uno de los principales causantes del edema glial.

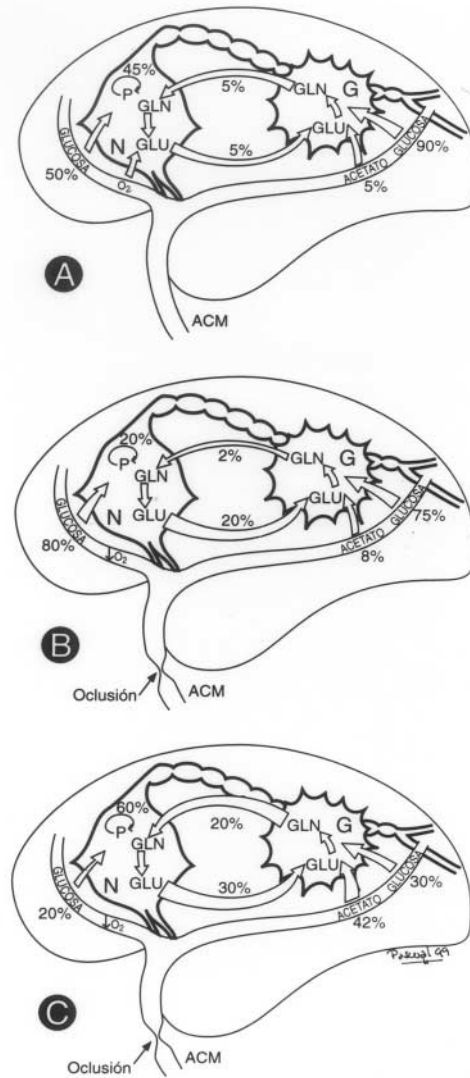


Figura 5. Representación esquemática de los cambios en las interacciones metabólicas neurona-glia durante la evolución del daño isquémico. Los valores numéricos representan los flujos relativos de metabolismo de los diversos sustratos en cada compartimento. Se asigna un valor del 100% a la suma de todos los flujos que convergen en un determinado compartimento. A: cerebro normóxico, B: cerebro isquémico una hora después del insulto, C: cerebro isquémico veinticuatro horas después del insulto. ACM: arteria cerebral media. Obsérvese el aumento progresivo del metabolismo glial de glutamato y acetato.

Alteraciones metabólicas en neuronas y células glias durante la isquemia cerebral focal detectadas “in vivo” por espectroscopía de ¹³C RM

El origen de nuestras investigaciones sobre el metabolismo de las células glias en la isquemia cerebral parte del interés por conocer las alteraciones que la isquemia produce sobre el ciclo metabólico glutamato-glutamina-GABA existente entre neuronas y astrocitos corticales.

El funcionamiento de este ciclo “in vivo” se puede estudiar empleando una metodología desarrollada recientemente: la espectroscopía de ¹³C RM^{7,39}. Los experimentos comienzan con la infusión endovenosa de un sustrato cerebral marcado con ¹³C, que actúa como trazador metabólico. Durante el metabolismo cerebral, el átomo de ¹³C del sustrato sustituye a los átomos de ¹³C, que se encuentran de forma natural en el cerebro, haciéndose detectable por ¹³C

RM. Así el ¹³C va marcando sucesivamente los diversos metabolitos neuronales y glias. Se puede medir el marcaje en ¹³C de cada metabolito en los espectros ¹³C RM, ya que cada carbono marcado con ¹³C de cada metabolito específico origina una señal de ¹³C RM en una localización concreta del espectro. Una descripción más detallada de la aplicación de esta tecnología al estudio del metabolismo cerebral se puede encontrar en las referencias^{7,13 y 39}.

Nuestro grupo ha investigado recientemente con espectroscopía de ¹³C RM las alteraciones del ciclo metabólico glutamato-glutamina-GABA durante la isquemia cerebral focal^{8,49,50}. En estos experimentos se infundieron los animales con (1,2-¹³C₂) acetato. Se ha utilizado este sustrato energético por ser metabolizado únicamente en las células glias, de modo que los astrocitos lo transforman en glutamina marcada, que se transfiere posteriormente a las neuronas, donde se sintetizan glutamato y GABA marcados con

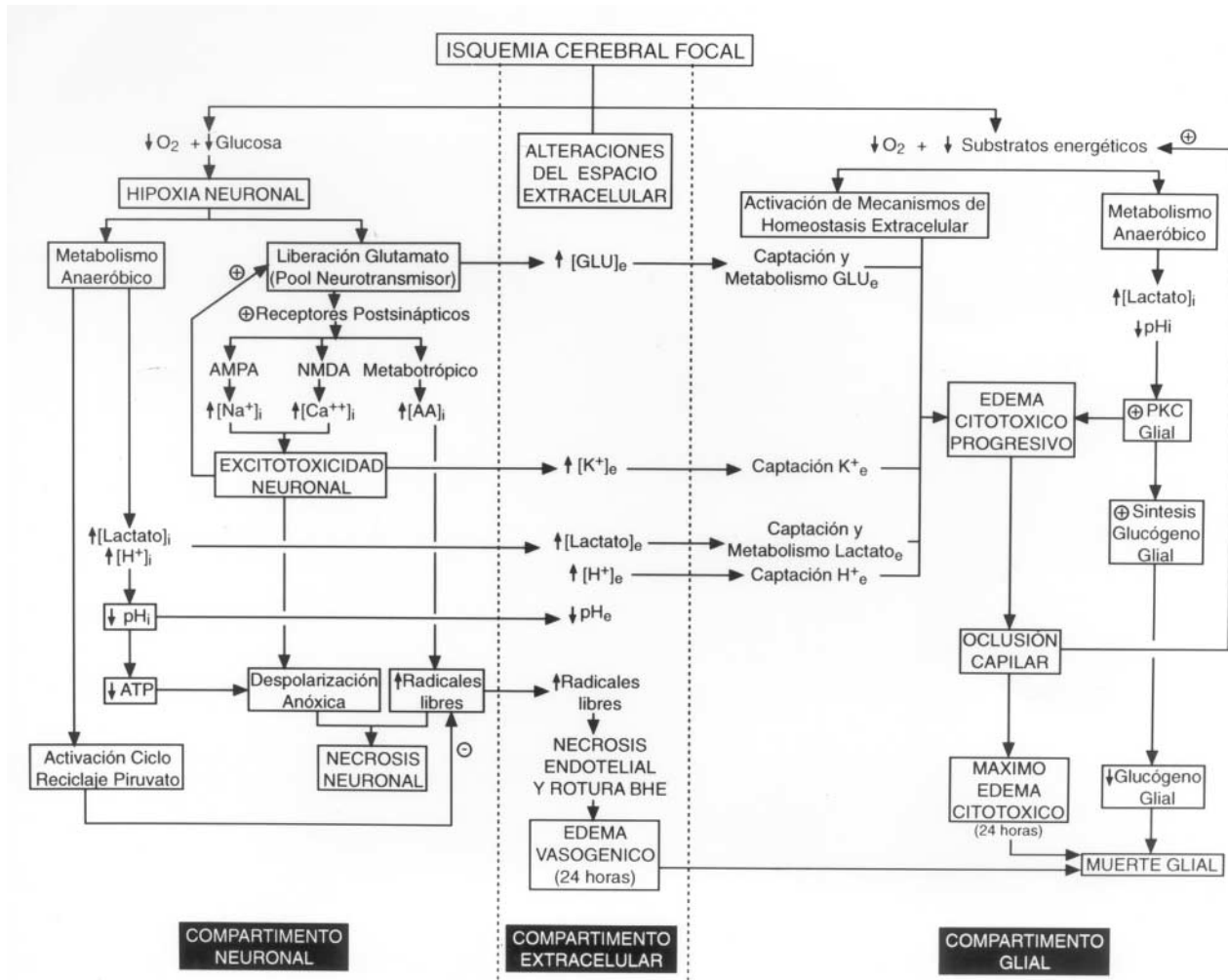


Figura 6. Modelo tricompartmental de los procesos fisiopatológicos principales en la evolución del daño isquémico cerebral. AA: ácido araquidónico, PKC: protein kinasa C, BHE: barrera hematoencefálica. El resto de las abreviaciones son las de la Figura 2.

^{13}C . El análisis de las resonancias de ^{13}C de estas moléculas, en espectros obtenidos a diferentes tiempos de la evolución del daño isquémico, permite conocer los cambios que sufre el ciclo glutamato-glutamina-GABA durante la isquemia cerebral (figura 5).

Brevemente, los resultados muestran que durante la progresión del daño isquémico, se produce un incremento mantenido de la captación y metabolismo del glutamato en los astrocitos del foco isquémico. Simultáneamente, se detecta un cambio en la selección de sustratos energéticos de los astrocitos, de forma que una hora después de la inducción de la isquemia, la captación glial de acetato marcado es mínima, mientras que a las 24 horas se observa un elevado metabolismo de acetato en estas células⁴⁹. Estos resultados indican que las células glias "in vivo" mantienen su actividad metabólica a lo largo de la evolución del daño isquémico. Se confirman así las observaciones realizadas sobre cultivos celulares, que predecían, ante el insulto isquémico, una mayor resistencia metabólica de los astrocitos en comparación con las neuronas⁶⁴. Los astrocitos "in vivo" continúan metabolizando el exceso de glutamato extracelular, que resulta dañino para las células viables del área de penumbra isquémica, y en consecuencia sufren un edema citotóxico progresivo. Sin embargo, "in vivo" no se produce una respuesta de regulación del volumen intracelular glial como la detectada "in vitro", en cultivos de astrocitos sometidos a alteraciones de la composición iónica del medio extracelular^{29,35}. Si ésta se produjera, eliminaría el exceso de agua intracelular junto al glutamato captado previamente, y los astrocitos contribuirían a la excitotoxicidad del foco isquémico. Por lo tanto, el metabolismo del glutamato extracelular parece constituirse en el factor principal que determina la fisiopatología de los astrocitos en la isquemia, mediante un aumento de la actividad del ciclo glutamato-glutamina-GABA. Sin embargo, este incremento podría no estar exento de aspectos negativos, ya que provoca el mantenimiento del edema citotóxico glial, una respuesta que limitaría la difusión de sustratos procedentes de la circulación colateral a través del espacio extracelular. Así, la respuesta astrocitaria a la isquemia podría incluir simultáneamente aspectos beneficiosos y perjudiciales. La figura 6 resume la progresión de las alteraciones metabólicas de neuronas, espacio extracelular y células glias durante la isquemia cerebral.

Finalmente, las evidencias descritas en este trabajo indican que las alteraciones metabólicas inducidas por la isquemia cerebral no afectan exclusivamente a las neuronas, sino particularmente a los astrocitos y muy especialmente a las interacciones metabólicas entre neuronas y células glias. Este es un aspecto importante, puesto que indica que los procedimientos terapéuticos clásicos dirigidos exclusivamente a preservar la funcionalidad neuronal podrían resultar incompletos. Así, una terapia racional del insulto

isquémico debería incluir tanto fármacos protectores contra la excitotoxicidad del glutamato como fármacos correctores del edema glial. Proponemos que estas combinaciones terapéuticas podrían mejorar significativamente los resultados obtenidos con los tratamientos basados en combatir exclusivamente el daño neuronal.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento al Dr. Pérez-Higueras de la Fundación Jiménez-Díaz por su colaboración en la obtención de las imágenes de RM del cerebro isquémico de rata. Este trabajo ha sido financiado en parte con fondos de la Comunidad Autónoma de Madrid 08.1/0023/97.

Bibliografía

1. Abe, K., Aoki, M., Kawagoe, J., Yoshida, T., Hattori, A., Kogure, K., Itoyama, Y.: Ischemic delayed neuronal death. A mitochondrial hypothesis. *Stroke* 1995; 26: 1478-1489.
2. Allen, K.L., Almeida, A., Bates, T.E., Clark, J.B.: Changes of respiratory chain activity in mitochondrial and synaptosomal fractions isolated from the gerbil brain after graded ischaemia. *J Neurochem* 1995; 64: 2.222-2.229.
3. Barron, K.D., Dentinger, M.P., Kimelberg, H.K., et al.: Ultrastructural features of a brain injury model in cat. I. Vascular and neuroglial changes and the prevention of astroglial swelling by a fluorenyl (aryloxyl) alkanolic acid derivative (L-644,711). *Acta Neuropathol.* 1988; 75: 295-307.
4. Benjamin, A.M., Quastel, J.H.: Fate of L-glutamate in the brain. *J. Neurochem.* 1974; 23: 457-464.
5. Benveniste, H., Drejer, J., Shousboe, A., Diemer, N.: Elevation of extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J. Neurochem.* 1984; 43: 1369-1374.
6. Bouvier, M., Szatkowski, M., Amato, A., Attwell, D.: The glial cell glutamate uptake carrier countertransports pH-changing anions. *Nature* 1992; 360: 471-474.
7. Cerdán, S., Künnecke, B., Seelig, J.: Cerebral metabolism of (1,2 - $^{13}\text{C}_2$) acetato as detected by in vivo and in vitro ^{13}C RMN. *J Biol. Chem.* 1990; 265: 1.2916-12.926 .
8. Cerdán, S., Pascual, J.M., Carceller, F., Roda, J.M.: Neuronal-Glial interactions in both hemispheres of rat brain after focal cerebral ischemia. 16th meeting of International Society of Neurochemistry, Boston, Massachusetts, U.S.A. *En J. Neurochem.*, 1996; 69 (suppl) S277 (Abstract).
9. Chang, R.C.C., Plesnila, N., Staub, F., Peters, J., Haberstok, J., Baethmann, A.: Glial cell volume and pH-response to acidosis-underlying mechanisms. *J Cereb. Blood Flow Metab.* 1997; 15 (Suppl 1) : 570.

10. Choi, D.W.: Excitotoxic cell death. *J Neurobiol.* 1992; 23: 1261-1276.
11. Ebisu, T., Naruse, S., Horikawa, Y., et al.: Discrimination between different types of white matter edema with diffusion-weighted MR imaging. *J Magn. Res. Imag.* 1993; 3: 863-868.
12. Erecinska, M., Silver, I.A.: Metabolism and role of glutamate in mammalian brain. *Progress in Neurobiol.* 1990; Vol 35: 245-296.
13. Gadian, D.G., Williams, S.R., Bates, T.E., Kauppinen, R.A.: NMR spectroscopy : current status and future possibilities. *Acta Neurochir.* 1993 ; 57 : 1-8 .
14. Ginsberg, M.D., Busto, R.: Rodent models of cerebral ischemia. *Stroke.* 1989; 20: 1627-1642.
15. Ginsberg, M.D.: The new language of cerebral ischemia. *AJNR* 1997; 18: 1.435-1.445.
16. Grinstein S., Rothstein, A.: Mechanisms of regulation of the NA^+/H^+ exchanger. *J Membr Biol.* 1986; 90 : 471-477.
17. Hansen, A.J.: Effect of anoxia on ion distribution in the brain. *Physiol. Rev.* 1985; 65: 101-148.
18. Haun, S., Murphy, E., Bates, C., Horrocks, L.: Extracellular calcium is a mediator of astroglial injury during combined oxygen-glucose deprivation. *Brain Res.* 1992; 593: 45-50.
19. Hertz, L.: Astrocytes. En *Handbook of Neurochemistry*, editado por Abel Lajtha. Plenum Press, 1982.
20. Hossmann, K.A.: Viability Thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann. Neurol.* 1994; 36: 557-565.
21. Ito U, Hanyu S, Hakamata Y, Nakamura M, Arima K. Ultrastructure of astrocytes associated with selective neuronal death of cerebral cortex after repeated ischemia. *Acta Neurochir.* 1997; (Suppl) 70 : 46-49.
22. Jancer, R.C., Raff, M.C.: Astrocytes induce blood-brain barrier properties in endothelial cells. *Nature* 1987; 325 : 253-257.
23. Jones, E.G.:The nervous tissue. In L. Weiss (ed), *Cell and Tissue Biology: a textbook of Histology*, 6th ed. Baltimore: Urban and Schwarzenberg, pags 277-351.
24. Kandel, E.R.: Nerve cells and behavior. En Kandel E.R, Schwartz J.H., Jessell T.M. (ed). *Principles of neural science*. Third edition. Appleton and Lange, East Norwalk, Connecticut. 1991; pp 18-32.
25. Kaplan, B., Brint, S., Tanabe, J., et al.: Temporal thresholds for neocortical infarction in rats subjected to reversible focal cerebral ischemia. *Stroke* 1991; 22: 1032-1039.
26. Katsura, K., Ekholm, A., Asplund, B., Siesjö, B.K.: Extracellular pH in the brain during ischemia : relationship to the severity of lactic acidosis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991; 11: 597-599.
27. Kempinski, O., Zimmer, M., Neu, A., Rosen, F., Baethmann A.: Control of glial cell volume in anoxia. *Stroke* 1987; 18 : 623-628.
28. Kempinski O., Zimmer, M., Neu, A., Rosen, F., Jansen, M., Baethmann, A.: Control of glial cell volume in anoxia : In vitro studies on ischemic cell swelling. *Stroke* 1987; 18 : 623-628.
29. Kempinski, O., Staub, F., vRosen, F., Zimmer, M., Neu, A., Baethman, A.: Molecular mechanisms of glial swelling in vitro. *Neurochem. Pathol.* 1988; 9: 109-125.
30. Kempinski, O., Staub, F., Jansen, M., Schödel, F., Baethmann, A.: Glial swelling during extracellular acidosis in vitro. *Stroke* 1988; 19: 385-392.
31. Klatzo, I.: Evolution of brain edema concepts. *Acta Neurochir.* 1994; (suppl) 60: 3-6.
32. Kimmelberg, H.K., Ransom, B.R.: Physiological and pathological aspects of astrocytic swelling. En Fedoroff S., Vernadakis A. (eds): *Astrocytes*. Orlando, Fla: Academic Press, 1986, pp., 129-166.
33. Kimelberg, H.K., Norenberg, M.D.: Astrocytes. En *Libros de Investigación y Ciencia: Función Cerebral*. Prensa Científica S.A. (ed) 1991; pp., 18-27.
34. Kimmelberg, H.K., Rutledge, E., Goderie, S., Charniga, C.: Astrocytic swelling due to hypotonic or high K^+ medium causes inhibition of glutamate and aspartate uptake and increases their release. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1995; 15: 409-416.
35. Kimmelberg, H.K.: Current concepts of brain edema. *J. Neurosurg.* 1995; 83: 1051-1059.
36. Kuffler, S.W., Potter, D.D.: Glia in the leech central nervous system: Physiological properties and neuron-glia relationship. *J. Neurophysiol.* 1964 ; 27: 290-320.
37. Kuffler, S.W., Nicholls, J.G., Orkand, R.K.: Physiological properties of glial cells in the central nervous system of amphibia. *J. Neurophysiol.* 1966; 29: 768-787.
38. Kuffler, S.W., Nicholls, J.G., Martin, A.R.: Physiology of neuroglial cells. En *From Neuron to Brain: a cellular approach to the function of the Nervous System*. Sinauer Associates Inc. Publishers, Sunderland, Massachusetts. 1984. Chapter 13 : 323-360.
39. Künnecke, B.: Application of ^{13}C NMR spectroscopy to metabolic studies on animals. In *Carbon- ^{13}C NMR spectroscopy of biological systems* (Beckman N Ed). New York, NY: Academic Press 1995; pp., 159 - 267.
40. LaManna, J.C., Lust, D.W.: Nutrient consumption and metabolic perturbations. En *Neurosurgery clinics of North America*. Saunders (ed). *Brain Attack* 1997; 8: 145-163.
41. Macknight, A.D.C., Leaf, A.: Regulation of cellular volume. *Physiol. Rev.* 1977; 57 : 510-573.
42. Martínez-Hernández, A., Bel, K.P., Norenberg, M.D.: Glutamine synthetase: glial localization in brain. *Science* 1977; 195: 1356-1358.
43. Maxwell, W.L., Bullock, R., Landholt, H., Fujisawa,

H.: Massive astrocytic swelling in response to extracellular glutamate- a possible mechanism for post-traumatic brain swelling?. *Acta Neurochir.* 1994; (suppl) 60: 465-467.

44. Monyer, H., Choi, D.W.: Glucose deprivation neuronal injury in vitro is modified by withdrawal of extracellular glutamine. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 1990; 10 : 337-342.

45. Newman, E.A.: High potassium conductance in astrocyte endfeet. *Science* 1986; 237: 896-898.

46. Norenberg, M.D., Martínez-Hernández, A.: Fine structural localization of glutamine synthetase in astrocytes of rat brain. *Brain Res.* 1979; 69: 303-310.

47. Obrenovitch, T.P., Richards, D.A.: Neurotransmitter changes in the extracellular fluid in cerebral ischaemia. *Cerebrovasc. Brain Metabol. Rev.* 1995; 7 : 1-54.

48. Pardridge, W.M.: Brain metabolism: A perspective from the blood brain barrier. *Physiol. Rev.* 1983; 63: 1481-1535.

49. Pascual, J.M., Carceller, F., Roda, J.M., Cerdán, S.: Glutamate, glutamine and GABA as substrates for the neuronal and glial compartments after focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1998; 29: 1048-1057.

50. Pascual, J.M., Carceller, F., García-Martín, M.L., Roda, J.M., Cerdán, S.: Neuronal-Glial Interactions in the adult brain during ischemia. A multinuclear NMR approach. *En J. Neurochem.*, 1999; en prensa (Abstract).

51. Pentreath, V.M., Kai-Kai, M.A.: Significance of the potassium signal from neurones to glial cells. *Nature* 1982; 295: 59-61.

52. Ramón y Cajal, S.: *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés.* Maloine, París, 1909-11.

53. Roda, J.M., Carceller, F., Díez-Tejedor, E., Avendaño, C.: Reduction of infarct size by intraarterial nimodipine administration at reperfusion in a rat model of partially reversible focal ischemia. *Stroke* 1995; 26: 1888 - 1892.

54. Roda, J.M., Carceller, F., Pascual, J.M., Herguido, M.J., Avendaño, C.: Neuroprotección cerebral desde la perspectiva del animal de experimentación. *Farmacología del SNC* 1996; 10: 133-142.

55. Roda, J.M., Carceller, F., Pascual, J.M. et al.: Modelos experimentales en isquemia cerebral. *Neurología* 1998; 13: 427-430.

56. Rosenberg, P.A., Aizenman, E.: Hundred fold increase in neuronal vulnerability to glutamate toxicity in astrocyte poor cultures of rat cerebral cortex. *Neurosci. Lett.* 1989; 103 : 162-168.

57. Rosenberg, P.-A., Amin, S., Leitner, M.: Glutamate uptake disguises neurotoxic potency of glutamate agonists in cerebral cortex in dissociated cell culture. *J. Neurosci.* 1992; 12 : 56-61.

58. Rothman, S.: Synaptic activity mediates death of hypoxic neurons. *Science* 1983; 220: 536-537.

59. Rothman, S.M., Olney, J.W.: Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann. Neurol.* 1986; 19: 105-111.

60. Schousboe, A., Westegard, N., Hertz, L.: Neuronal-astrocytic interactions in glutamate metabolism. *Biochem. Soc. Trans.* 1993; 21: 49-53.

61. Shank, R.P., Aprison, M.H.: Present status and significance of the glutamine cycle in neural tissues. *Life. Sci.* 1981; 28: 837-842.

62. Siesjö, B.K., Katsura, K., Møllergaard, P., Ekholm, A., Lundgren, J., Smith, M.L.: Acidosis-related brain damage. *En Kogure K, Hossmann KA, Siesjö BK, Welch FA (eds). Prog. in Brain Res* 1985; 63: 23-48.

63. Siesjö, B.K.: Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I : Pathophysiology. *J Neurosurg.* 1992; 77: 169-184.

64. Sochocka, E., Juurlink, B.H.J., Code, W.E., Hertz, V., Peng, L., Hertz, L.: Cell death in primary cultures of mouse neurons and astrocytes during exposure to and "recovery" from hypoxia, substrate deprivation and simulated ischemia. *Brain Res.* 1994; 638 : 21-28.

65. Sokoloff, L.: The brain as a chemical machine. *Prog. in Brain Res.* 1992; 94: 19-33.

66. Staub, F., Baethmann, A., Peters, J., Weigt, H., Kempfski, O.: Effects of lactacidosis on glial cell volume and viability. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1990; 10 : 866-876.

67. Tsacopoulos, M., Magistretti, J.P.: Metabolic coupling between glia and neurons. *J. Neurosci.* 1996; 16: 877-885.

68. Vilbusreth, S., Hefti, F., Ginsberg, M.D., Dietrich, W.D., Busto, R.: Astrocytes protect cultured neurons from degeneration induced by anoxia. *Brain Res.* 1987; 422 : 303-311.

69. Virchow, R.: *Cellularpathologie.* Hirschwald, Berlín 1859.

70. Yudkoff, M., Nissim, I., Hertz, L., Pleasure, D., Erecinska, M.: Nitrogen metabolism: neuronal-astroglial relationships. *Prog. in Brain Res.* 1992; 94: 213-224.

Pascual, J.M.; González-Llanos, F.; Cerdán, S.; Carceller, F.; Roda, J.M.: Fisiopatología de las células gliales en la isquemia cerebral. *Neurocirugía* 2000; 11: 247-259

Comentario al artículo Fisiopatología de las células gliales en la isquemia cerebral

El trabajo de Pascual y col. es una excelente y actualizada revisión del papel relevante que las células de la glía juegan en la fisiopatología de la isquemia cerebral. A pesar de la complejidad de los conceptos que se introducen, éstos se exponen de una forma clara y concisa. La lectura de este trabajo es amena y fácilmente comprensible para el lector poco iniciado en el tema. Para los conocedores del mismo, este trabajo es una excelente puesta al día. Los esquemas que se acompañan complementan de una forma clara el texto, tienen un diseño excelente y son muy didácticos.

La importancia de las células gliales en el mantenimiento de la homeostasis cerebral ha sido puesta de manifiesto en múltiples modelos experimentales (in vitro e in vivo) de isquemia cerebral. Las células de la glía han pasado de ser consideradas como estructuras con funciones de mero soporte a un grupo celular extremadamente activo y responsable de activar sistemas de protección cerebral de extrema complejidad. Entre sus funciones neuroprotectoras demostradas, se sabe que las células gliales facilitan la reducción de la acidosis cerebral, que intervienen en el bloqueo de los fenómenos de excitotoxicidad y que neutralizan en parte la salida masiva de potasio al espacio extracelular. Todos estos fenómenos, están directamente implicados en la fisiopatología de la isquemia/infarto cerebral. En los últimos años, algunos autores han sugerido la hipótesis de que

la células gliales podrían servir también como un depósito de ácido láctico en las situaciones de isquemia. Tradicionalmente se ha considerado al ácido láctico como un producto exclusivo del metabolismo anaerobio y como un factor que contribuye a la progresión de la lesión isquémica. Autores como Shurr cuestionan este hecho y apoyan la hipótesis de que el ácido láctico acumulado en las células gliales es devuelto a la neurona en las fases iniciales de la reperfusión del tejido isquémico mediante un sistema de transporte glio-neural. Una vez en la neurona, este producto del metabolismo anaerobio será metabolizado mediante el paso a piruvato y su entrada en el ciclo del ácido tricarbóxico^{1,2}. Esta hipótesis, aunque es todavía un motivo de controversia, rescata de nuevo el papel relevante de las células gliales como estructuras con función neuroprotectora en los mecanismos de isquemia cerebral.

Bibliografía

1. Schurr, A., Payne, R.S., Miller, J.J., Rigor, B.M.: Glia are the main source of lactate utilized by neurons for recovery of function posthypoxia. *Brain Res.* 1997; 774: 221-224.
2. Schurr, A., Rigor, B.M.: Brain anaerobic lactate production: a suicide note or a survival kit? *Dev. Neurosci.* 1998; 20: 348-357.

J. Sahuquillo
Barcelona