

## Prometeo, regeneración tisular, pifias de la naturaleza y esperanzas de la ciencia\*

Dr. Rafael Muci-Mendoza\*\*

### RESUMEN

*En el novísimo campo de las células troncales ("stem cell") y la medicina regenerativa, la búsqueda del Santo Grial de la investigación científica, es la recreación o la inducción del renacimiento de un órgano funcional, llámese hígado, retina o riñón. En un extremo el hígado de Prometeo, de inherente capacidad para regenerarse, la demanda del órgano excede en mucho la disponibilidad de donantes. En Estados Unidos de América, 9 % de los pacientes con insuficiencia hepática fallecen a la espera de un trasplante, así que la investigación en tratamientos regenerativos nunca ha tenido más fundamento y adquirido más énfasis que en estos tiempos. En el otro extremo, la retina, inexplicable olvido de la naturaleza, como otras neuronas del sistema nervioso incapaz de regenerarse a sí misma y hasta ahora, inmune a la neuroprotección y reparación después de una injuria. No obstante en un futuro no muy lejano será posible preservar y restaurar la visión en personas en las que se encuentre amenazada o se haya perdido por enfermedad o injuria del nervio óptico.*

**Palabras clave.** *Células troncales. Prometeo. Hígado. Retina neural. Neuroprotección. Neurorreparación.*

### SUMMARY

*In the newest field of stem cells and regenerative medicine, the quest for the Holy Grail of scientific research is the recreation or induction of rebirth of a functional organism, such as the liver, retina or kidney. At one end the liver of Prometheus with its inherent*

*capacity to regenerate, has a demand that greatly exceeds the availability of donors. In the United States of America, 9 % of patients with liver failure die waiting for a transplant, so research in regenerative treatments has never had more importance or acquired greater emphasis than at this time. At the other end, the retina, inexplicable oblivion of nature, is, as other neurons of the central nervous system, unable to regenerate itself and so far, immune to neuroprotection and repair after an injury. Nevertheless, in the future it will be possible, however, to preserve and restore vision in people whose optic nerve are threatened or have been lost due to illness or injury.*

*Key words: Stem cells. Prometheus. Liver. Neural retina. Neuroprotection. Neurorreparation.*

### INTRODUCCIÓN

En el poema de Hesíodo, Teogonía –génesis de la mitología griega, siglo VIII A.C.–, se hace la primera mención a la tortura de Prometeo (1). Cuando el gran titán griego, transgredió las leyes de los antiguos dioses y robó el fuego secreto para legarlo a la humanidad, enseñarles la civilización y las artes prácticas y estéticas, y engañó a los dioses haciendo que recibieran la peor parte de cualquier animal sacrificado y los humanos la mejor, recibió un brutal castigo. Zeus le hizo encadenar en áspera roca a una vertiente del Monte Cáucaso, donde montaría guardia siempre de pie, sin dormir, sin doblar la rodilla y donde un buitre llamado *Kaukasios* o *Ethon* diariamente le devoraría el hígado, siendo que este

\* Conferencia dictada en la Reunión Ordinaria de la Academia Nacional de Medicina correspondientes al jueves 22 de octubre de 2009.

\*\* Individuo de Número, Sillón IV.

se renovaba durante la noche. Así, su castigo fue el peor suplicio jamás ejecutado, considerando que era continua e interminable por los siglos de los siglos. El tormento era inacabable, ya que el órgano no sufría una lesión definitiva y se regeneraba eternamente. Es por ello que en medicina regenerativa, se acepta el carácter primigenio de este experimento "humano" llevado a cabo en un risco de la elevada montaña. °Eso sacó Prometeo de su inclinación hacia la humanidad! Chen y Chen arguyen que la verdadera lógica tras el mito presupone que los griegos tenían conocimiento de la regeneración hepática (2).



Figura 1. Prometeo roba el fuego sagrado de los dioses, redime la oscurana del hombre mortal y paga su osadía con cruel y prolongado tormento.

Nosotros, meros mortales, poseemos hígados con una inherente y prodigiosa capacidad regenerativa capaz de restaurarse totalmente luego de una pérdida tisular significativa. Siendo así, el mito captura muy bien el increíble potencial para recuperarnos espontáneamente, aún en ignorancia de que una noxa nos haya hecho daño. Por su capacidad de reconstitución espontánea luego de una considerable pérdida tisular (daño agudo o hepatectomía parcial), el hígado deviene en paradigma regenerativo, en un órgano de características extraordinarias; así, en animales de experimentación y en humanos, está garantizada su regeneración luego de una resección hasta de un 70 % de su volumen. Mucha literatura científica y disertaciones suelen iniciarse con menciones al mito de Prometeo, surgiendo entonces la pregunta de si los antiguos griegos habían intuido la portentosa capacidad regenerativa del hígado. En apoyo de esta creencia se esgrimen las referencias y la iconografía sobre el arte de la hepatoscopia en

animales como importante forma de adivinación. El modelo clásico de regeneración hepática es la hepatectomía parcial en la cual más del 70 % de la glándula es reseca. Los lóbulos remanentes crecen y reconstituyen el tamaño original del órgano. La cicatrización de las heridas comprende el reclutamiento y proliferación de células capaces de restaurar tejidos y aún órganos a su forma y función originales. Para que ello ocurra, estas células deben retener una memoria colectiva del complejo proceso de desarrollo mediante el cual el tejido fue primariamente construido. Afortunadamente para Prometeo, cuyo nombre significa promesa, su hígado fue bien proveído para su diaria renovación, precisamente porque es uno de los que tiene la mayor capacidad de preconstitución de todos los órganos del cuerpo humano (3).

De estas observaciones se deduce que la regeneración hepática es un fenómeno bien orquestado, finamente regulado mediante señales procedentes del organismo que ejercen efectos moduladores positivos o negativos hasta que el tamaño óptimo es alcanzado. Los hepatocitos juegan importante rol en el proceso regenerativo, así como otros factores que incluyen la progresión del ciclo celular, la presencia de factores de crecimiento o citocinas (estimuladoras e inhibitorias), el control transcripcional de genes que gobiernan la regeneración hepática y la influencia de la matriz hepática extracelular. Durante el proceso de regeneración hepática se espera que la mayoría de los hepatocitos se repliquen una o dos veces (3-5).

¿Y qué determina el potencial sanador de un tejido lesionado? Si el buitre de Prometeo hubiera escogido un órgano diferente en el cual saciar su apetito —por ejemplo, la retina, el riñón o el corazón—, el titán hubiera quedado cegado, anúrico o encharcado en líquido y no hubiera sobrevivido a su penitencia. Hasta hace poco, se presumía que las poblaciones celulares de elementos indiferenciados y auto-regeneradoras progenitoras originarias, contribuían exclusivamente a la regeneración del órgano donde residían. Esta restricción de la actividad celular de la célula progenitora explicaría claramente por qué algunos órganos no pueden regenerarse tan bien como otros: Simplemente no mantienen una población suficientemente robusta de células progenitoras. Estos conceptos nos introducen en el cerebro y en la retina, en el órgano de la visión, el más importante de los cinco sentidos, donde las tendencias reparadoras de las *vis medicatrix naturae*, paradójicamente se expresan con poca o ninguna fuerza.

La cita textual del siguiente párrafo de Don

Santiago Ramón y Cajal escrita en 1913, a la vez que lapidaria, es y seguirá siendo inspiradora "... una vez que el desarrollo ha terminado, las fuentes de crecimiento y regeneración de axones y dendritas se secan en forma irrevocable. En centros maduros, las vías nerviosas son fijas, terminales, inmutables. Todo debe morir, nada debe regenerarse. Pertenece a la ciencia del futuro cambiar, si es posible, este riguroso mandato. Inspirado en estos elevados ideales, se debe trabajar para impedir o moderar la ruina gradual de las neuronas, rendir la casi invencible rigidez de sus conexiones, para así reestablecer las vías nerviosas normales, cuando la enfermedad ha dañado los centros a los cuales están íntimamente asociados..." (6).

### Las células ganglionares de la retina (CGR)

Las células ganglionares retinianas (CGR) son tipos de neuronas muy especializadas localizadas en la superficie interna de la retina (capa de células ganglionares). Reciben la información visual de los fotorreceptores (conos y bastones) por vía de neuronas intermediarias de dos tipos: células bipolares y células amacrinas, y en forma colectiva la transmiten a través de las fibras o axones ópticos a varias regiones en el tálamo, hipotálamo y mesencéfalo (Figura 2).

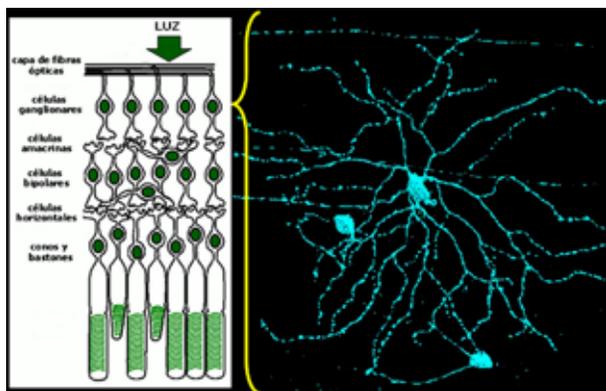


Figura 2. Estratificación de las capas de la retina. Células ganglionares, segunda neurona de la vía óptica. A la derecha célula ganglionar de un ratón transgénico.

Todas las células, incluidas las CGR, mueren por dos mecanismos fundamentales, (a). Por necrosis: Un proceso relativamente pasivo iniciado por el rápido y severo fracaso en el mantenimiento de la homeostasis intracelular; mediante la misma, la célula se destruye de manera caótica liberando su contenido y conduciendo a una reacción inflamatoria local.

Son ejemplos entre otros, los traumas mecánicos, las quemaduras, las lesiones por químicos y la hipoxia; y (b). Por apoptosis —del griego, *apoptein*, caer—, Una célula saludable requiere de información del ambiente donde se encuentra que le diga que todavía es necesaria, es decir, necesita de un "feed-back" positivo que se contraponga y balancee con la información negativa que recibe. La apoptosis es un proceso fisiológico programado de muerte celular simple no acompañada de inflamación y mediada por vías intrínsecas activas que requiere de una compleja interacción de proteínas específicas, enzimas llamadas caspasas y otras sustancias. El proceso se compara con las hojas que caen de un árbol durante el otoño. En condiciones normales solo ocurre cuando la célula ha perdido su juventud o se ha tornado superflua; así, recibe la orden de que debe morir y se suicida sin afectar otras áreas cercanas. Por ejemplo, en el glaucoma, al afectarse el flujo axoplásmico, las células ganglionares comienzan a perder sus dendritas reduciendo su contacto con células cercanas lo que produce inicialmente un trastorno funcional y posteriormente su muerte. Cada célula tiene pues, el potencial de iniciar su propia apoptosis. Puede ser prevenida o detenida mediante varios métodos. Primero pueden eliminarse sustancias inductoras o inhibirse las vías que inician el proceso. En forma alternativa, pueden proveerse sustancias o estimular las vías que inhiben la apoptosis (Figura 3).

Dentro de estas sustancias se encuentran los inhibidores del glutamato y del óxido nítrico. El primero es el transmisor excitatorio más importante de cerebro y ojo; en este último, especialmente en las sinapsis celulares: fotorreceptor → célula bipolar, y célula bipolar → célula ganglionar. Normalmente su concentración es controlada en el espacio extracelular por un intenso proceso de recaptación por parte de las células gliales de Müller. Cuando se dañan las CGR, acumulan glutamato intracelular iniciando la apoptosis. El mecanismo por el cual el glutamato causa muerte celular en el nervio óptico, es a través de su enlace a los receptores de N-metil-diacetil-aspartato (NMDA),  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazolepropionato (AMPA) y receptores de kainato (Figura 3). Por ejemplo, cuando el glutamato se enlaza a los receptores NMDA, se reclutan canales de calcio voltaje dependiente, conduciendo a un aumento del calcio intracelular, lo que a su vez lleva a apoptosis vía activación de las caspasas y otras sustancias incluyendo el óxido nítrico. Se deduce que una forma de prevención sería eliminar los efectos tóxicos del glutamato en la célula ganglionar mediante agentes

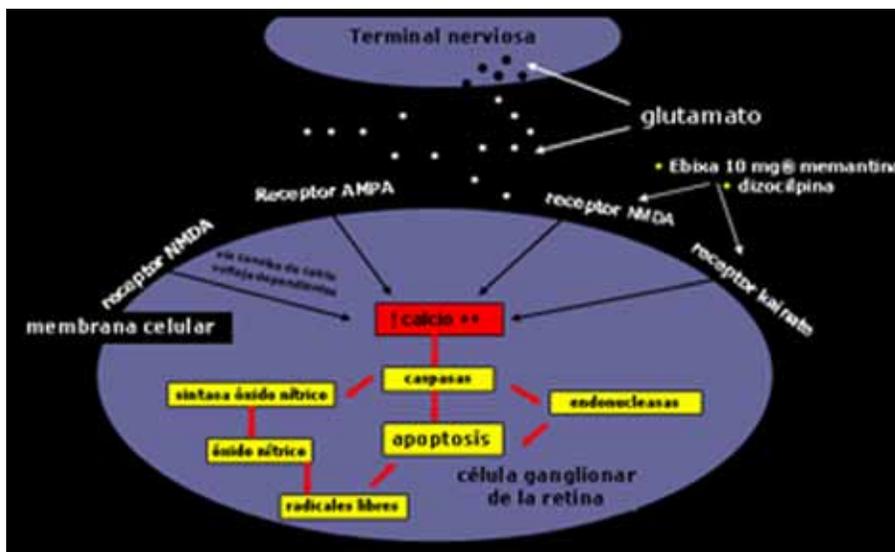


Figura 3. Diagrama sumario de algunos mecanismos de transducción que conducen a la apoptosis de la célula ganglionar de la retina. Descripción en el texto (7).

que inhiban su liberación, impidan su recaptación o bloqueen sus receptores en las neuronas sanas y lesionadas. Dentro de estos agentes se destaca la memantina (Ebixa® 10 mg) y el maleato de dizocilpina que han mostrado significativa protección después de lesión experimental del nervio óptico en ratas adultas y ratones pues bloquean los receptores NMDA. A causa de sus efectos psicotrópicos, el empleo del segundo agente ha sido limitado primariamente a experimentos con animales y tejidos. Otras estrategias incluyen la inhibición del óxido nítrico, el empleo de  $\alpha$ -2-adrenorreceptores agonistas como la brimonidina, que ejerce efecto protector en el nervio óptico lesionado de la rata pero no de los seres humanos, factores de crecimiento del nervio, proteínas calientes del shock e inclusive la vacunación mediante proteínas de péptidos proteolipídicos no-encefalitogénos y glicoproteínas de la mielina de oligodendrocitos. Quizá todos en un futuro, todos o tal vez aquellos pacientes en riesgo de presentar neuropatías ópticas familiares tales como glaucomas de ángulo abierto, u otros que hayan experimentado una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica en un ojo, o individuos portadores de una de las mutaciones mitocondriales que causan la neuroretinopatía hereditaria de Leber, puedan ser inmunizados para prevenir una subsiguiente afectación (7).

Con relación a las CGR del mamífero y sus

axones, el paradigma clásico claramente define que los pacientes con injuria del nervio óptico nunca recuperan visión útil porque el nervio no tiene capacidad de regeneración o auto-reparación. Así, se ha establecido que en "todas" las condiciones, (a). Una célula ganglionar no puede ser salvada de la muerte toda vez que su soma o su axón hayan sido lesionados; (b). Una célula ganglionar que ha degenerado no puede ser inducida a generar un nuevo axón. (c). Aun si la célula ganglionar pudiera regenerar su axón, este no podría ser dirigido hacia su "blanco" natural en el sistema nervioso central. Pero los tiempos cambian y la ciencia comprende y avanza. El nuevo paradigma modifica el anterior en el sentido de que en "ciertas" condiciones, (a). Puede prevenirse el que la célula ganglionar muera, aún cuando el soma o el axón estén lesionados; (b). Las células ganglionares cuyos axones hayan degenerado pueden ser estimuladas a crear nuevos axones. (c). Los axones regenerados pueden ser dirigidos a sus "blancos" naturales en el sistema nervioso central (7).

En su mayoría, las enfermedades del nervio óptico carecen de efectivos tratamientos. Los ejemplos son diversos e incluyen la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA), la neuroretinopatía hereditaria de Leber, las neuritis ópticas no específicas y las neuropatías traumáticas. En algunas no comprendemos su fisiopatología o el cómo el nervio es

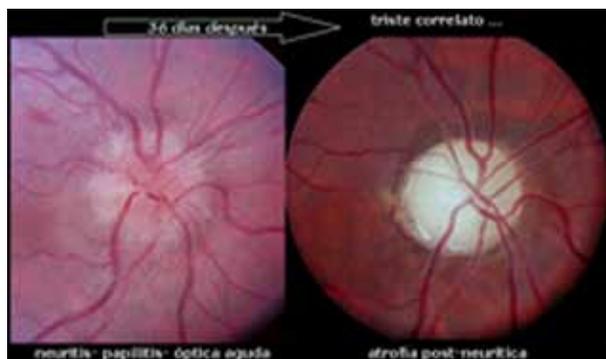


Figura 4. De la estriación normal de la capa de fibras ópticas retiniana, nada ha quedado; todas las CGR y sus axones han degenerado treinta y seis días después de una severa neuritis óptica intraocular aguda —“papilitis”—; la apoptosis dio cuenta de ellas, la ceguera total se entronizó...

maltratado. La NOIA es probablemente un síndrome compartimental donde el origen del edema que la acompaña es desconocido. La enfermedad de Leber es una neuropatía mitocondrial, pero también ignoramos por qué el nervio óptico y las CGR son específicamente comprometidos. Se han estudiado numerosos aspectos de las neuritis ópticas desmielinizantes, sin embargo, el mecanismo por el cual se destruyen los axones es menos aparente. Otras veces creyendo conocer la fisiopatología de ciertas neuropatías ópticas, tenemos dificultades para tratarlas; es el caso de las neuropatías compresivas o traumáticas. Es en respuesta a esta carencia terapéutica que han surgido los conceptos de neuroprotección y neuroregeneración.

Si asumimos que debe existir una ventana entre la disfunción de la CGR y su muerte, podríamos influir en el proceso mediante tres intervenciones (a). Previendo su muerte o neuro-protección, paradigma terapéutico que pretende luego de la injuria, hacer profilaxis o prevenir la muerte de la CGR para mantener su función; (b). La restauración de la función de la célula y por ende, del nervio óptico, es designada como neuro-reparación o neuro-regeneración. En este caso, debe inducirse a la CGR viva pero desconectada de su entorno, a crear nuevos axones hacia los blancos apropiados del sistema nervioso restaurando su distribución retinotópica original. Experimentos en mamíferos adultos han mostrado que las células ganglionares tienen capacidad de repararse por su propia cuenta, pero que el ambiente donde se encuentre la célula y sus axones debe ser permisivo;

de no serlo, los axones no se repararán. Hace 20 años Aguayo y col. (8), repitieron el ensayo de Tello (9) realizado en conejos hace más de 100 años (Figura 4), demostrando que luego de la transección de un nervio óptico seguida por el reemplazo de la parte faltante con un injerto de nervio ciático (periférico) se permitió una regeneración limitada. Los axones regenerados se derivan de CGR capaces de expresar la proteína-asociada-a- crecimiento-43 (GPA-43). En esta línea de pensamiento, tres acciones pueden tomarse: Es claro que ciertas sustancias, en particular la mielina y sus productos de desintegración tales como la glicoproteína asociada a la mielina y proteoglicanos derivados de astrocitos, inhiben la regeneración axonal. Una segunda vía es proveyendo al medio externo del axón factores de crecimiento; es el caso de los factores de crecimiento fibroblástico y derivado del cerebro, el receptor para Nogo, una proteína asociada a la mielina, y de las neurotrofinas 3 y 4 que induce la regeneración de CGR cuando es apropiadamente sensibilizada. La tercera se refiere al empleo de moléculas que guíen a sus blancos apropiados a los axones originados en la CGR en la retina, nervio óptico y que tomen según el caso la decusación en el quiasma óptico o sigan directos hacia el tracto o cintilla óptica en dirección del mapa retinotópico en el núcleo geniculado lateral ubicándose en la capa apropiada y posteriormente progresando hacia el tálamo, colículo superior y mesencéfalo. Durante el desarrollo embrionario el tránsito por esta compleja vía es determinada por moléculas de superficie celular y gradientes quimiotácticos que incluyen semaforinas, efrinas, caderinas e integrinas. No está claro si el mismo grupo de moléculas está presente en el organismo adulto. Si así no fuera, deberían ser recreados para permitir que el axón en formación se extienda hasta encontrar su blanco apropiado (10). Por último, (c). Incrementando la función de la célula ganglionar, lo que nombraríamos como neuro-realce (*neuroenhancement*).

El empleo de las células troncales (CT) (o células madre) es una aproximación alternativa a la restauración de la visión luego de que el nervio óptico ha sido injuriado. Estas células pluripotentes pueden dar lugar a una progenie capaz de formar múltiples y diferentes líneas celulares; al permanecer en un estado indiferenciado, sirven como potenciales reservorios para producir nuevas células en el sitio de la injuria; son capaces de sobrevivir por mucho tiempo y diferenciarse para dar lugar a cualquier tipo de célula nerviosa, migrar en respuesta a la injuria, integrarse con las células del hospedero sin

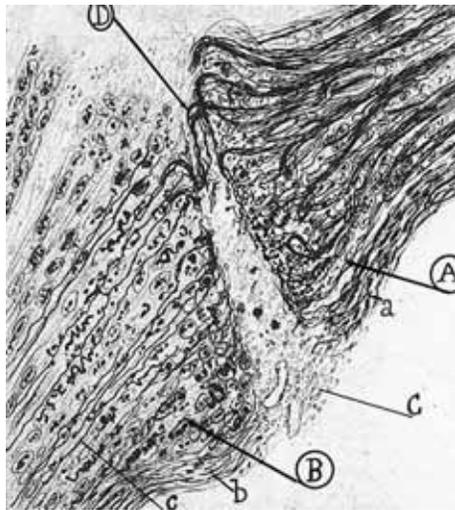


Figura 5. Injerto de nervio ciático (B) anastomosado al cabo distal del nervio óptico de un conejo adulto (A). Pueden apreciarse los axones cruzando el sitio de la anastomosis (D). Cicatriz formada en el sitio de la anastomosis. (a). Vena en el nervio óptico. (b). "Neuroma" en el ciático. (c). Fibras que pueden corresponder a axones de células ganglionares regenerados en el ciático (9).

poseer características de crecimiento anormal que las transforme en tumores y más importante aún, sin estar sujetas al rechazo inmunológico. Las CT de la retina y el cuerpo ciliar de ratas al igual que embriones humanos pueden ser inducidas a diferenciarse en células ganglionares, así que en un futuro no lejano, será posible inducir su diferenciación en ojos cuyos nervios ópticos hayan sido lesionados, o puedan ser cultivadas, cosechadas y trasplantadas. Además de reemplazar las CGR muertas o dañadas, pueden proveer la maquinaria enzimática para corregir defectos metabólicos o adquiridos, liberar sustancias tróficas de soporte, establecer puentes entre células desconectadas, y aún liberar sustancias tóxicas para controlar la proliferación anormal de células (7).

El bajo nivel de repoblación de células troncales exógenas en los tejidos dañados es un argumento en contra de la posibilidad de que esta aproximación pueda ser utilizada para rehacer órganos enteros y que la promesa prometeana pueda cumplirse. Otros mecanismos que actúan en el proceso natural de regeneración, pueden ser dirigidos con más éxito para aumentar la eficiencia de la regeneración tisular mediada por células troncales. El comportamiento de las células de tumores metastáticos podría señalarnos

un camino. Una vez disociadas del tumor primario circulan por el cuerpo al igual que las células troncales para alcanzar blancos selectivos en órganos a través de mecanismos específicos de quimioatracción, siendo interesante que muchos de los quimiorreceptores de superficie expresados en las células tumorales, son también encontrados en las células troncales, siendo tentador especular que las metástasis son el lado oscuro de la regeneración con células tumorales.

Es así como en forma notable, muchos quimiorreceptores de superficie expresados por el tumor también se encuentran en las células madre, y es tentador especular que las metástasis son el lado oscuro de la regeneración, con células tumorales compartiendo vías similares de orientación para fines más infames. Si este fuera el caso, podrían identificarse quimioattractores específicos y desarrollarse protocolos para mejorar la migración de células madre hacia lesiones de tipos específicos de tejido. Otra arista que debe explorarse es la acción potencial de factores paracrinos presentes en la regeneración por células madre. Si resultara ser un principio general, mediante ingeniería podrían incrementarse sus niveles y expresión para que dirijan el destino, lo que facilitaría una vía fácil de administración de moléculas terapéuticas.

En el proceso de búsqueda en el escurridizo tema de las células madre, y su promesa de curación universal, podríamos recabar información importante sobre la naturaleza misma de la vida humana. Como seres humanos hemos avanzado en forma evidente evolucionando hacia una especie con notable restricción de nuestra capacidad regenerativa. A lo largo del proceso evolutivo, nuestros cuerpos no han desarrollado la previsión de crecimiento indefinido que vemos presente en los árboles sequoia o en peces como la carpa. A diferencia de las estrellas de mar o de los tritones, no podemos reemplazar la pérdida de extremidades. Y cuando envejecemos, nuestra propia población de células madre no puede mantener el ritmo del organismo en declinación. Hemos pagado un precio elevado para alcanzar nuestro elevado puesto en el árbol evolutivo. Queda por verse si la creciente comprensión de nuestra propia limitación filogenética será suficientemente profunda para superarla. La perspectiva Prometeana de regeneración eterna espera por nosotros mientras el Buitre del Tiempo observa.

### Los fotorreceptores de la retina

Los fotorreceptores (sistema de conos: sensibles a luz, colores y texturas, y sistema de bastones: sensibles durante

la visión nocturna) son células retinianas sensibles a la luz que como los píxeles de una cámara digital, se alinean en su parte posterior para ser impresionados por la luz incidente enviando el estímulo eléctrico hacia delante, hacia las CGR y de allí a las áreas visuales primarias de integración visual. Los bastones superan en número (120 millones) a los conos (6 a 7 millones), sin embargo, no son sensibles al color; los últimos están concentrados en la mancha amarilla central conocida como mácula lútea. En el centro de esta región se halla la *fovea centralis*, un área exquisita muy delgada de 0,3 mm de diámetro donde no existen bastones pero sí conos densamente concentrados.

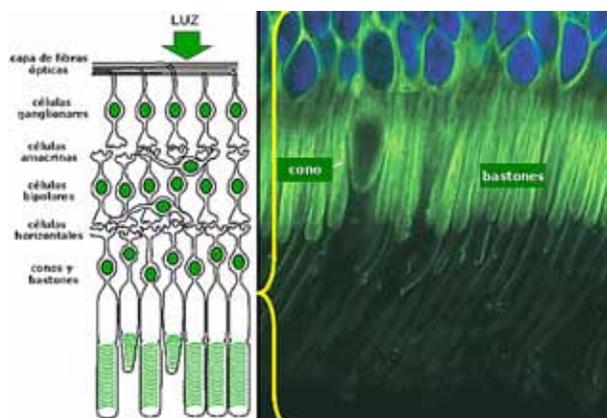


Figura 6. Retina: capa de conos y bastones.

La pérdida de los fotorreceptores ocurre en diversas enfermedades genéticas como la retinosis pigmentaria y la distrofia de conos, o adquiridas, como en la degeneración macular relacionada con la edad\*.

Aunque se han desarrollado algunos tratamientos de relativa efectividad en etapas tempranas de la enfermedad, la pérdida de estas células se considera irreversible. Como en otras partes del cerebro humano los fotorreceptores maduros no pueden ser transplantados, así que las recientes investigaciones han dirigido sus acciones hacia el potencial rol de la célula troncal; no obstante, es extremadamente

\*La degeneración macular relacionada con la edad es una condición muy frecuente, a menudo bilateral que afecta personas maduras mayores de 50 años produciendo una pérdida de la visión central por daño en el área central de la retina, la mácula. Produce severo impedimento visual central impidiendo la lectura o el reconocimiento de caras, pero preservando la visión periférica que afortunadamente permite, con limitaciones, realizar otras actividades cotidianas.

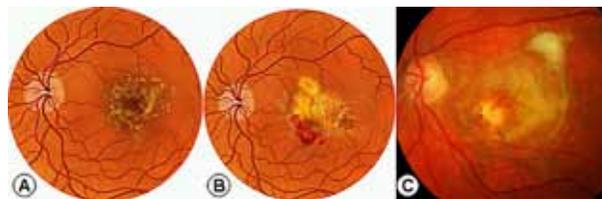


Figura 7. Degeneración macular relacionada con la edad. (A). Forma seca; (B). Forma húmeda; (C). Estadio final con cicatriz extensa en el área central y pérdida irreversible de la visión central. El paciente retiene la visión periférica.

difícil obtener su transformación en fotorreceptores. Investigadores de Instituto de Oftalmología de Londres (9) intentaron una aproximación diferente mediante el trasplante de células semi-maduras o "precursoras" para intentar su transformación.

Algunas de ellas fueron capaces de realizar conexiones y restaurar visión. Para evaluar la hipótesis, fue necesario trasplantar esas células en la retina de ratones que no

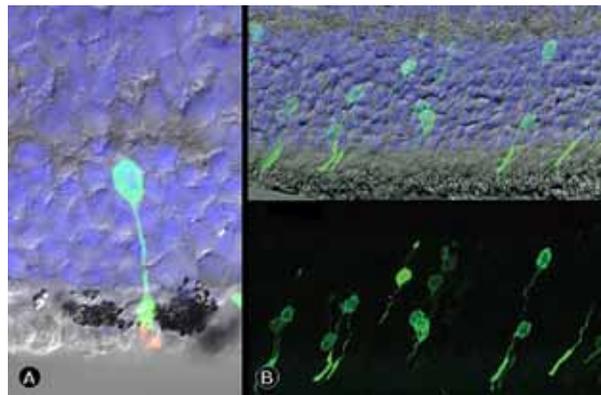


Figura 8. A. Imagen a gran aumento mostrando la posición de un fotorreceptor en contacto con los gránulos de pigmento de la retina del hospedero. Estos gránulos absorben la luz descarrada y ayudan a mejorar la calidad de la imagen. Las moléculas sensibles a la luz pueden ser vistas en rojo. Mediante color verde fluorescente, un marcador genético se confirma la identidad de las células trasplantadas. En el fondo se aprecian las células poligonales del hospedero. B. Las células fotorreceptoras trasplantadas se aprecian marcadas en color. Arriba, se aprecia la retina total con las células del hospedero marcadas en color. Abajo, sólo se muestran los canales en verde para destacar la forma de las células trasplantadas. Los núcleos redondos y largas colas, son las formas típicas de los fotorreceptores tipo bastoncillos (11).

tuvieran ninguna función visual y por ende, sin respuesta fotomotora pupilar. Posteriormente, la presencia de algún grado de contracción pupilar se correlacionó con el número de bastones trasplantados. Pudo así comprobarse indirectamente alguna recuperación de visión. Pero para trasladar estos resultados a un tratamiento en humanos, podrían requerirse millones de células, esta vez conos en vez de bastones pues nuestra visión está diseñada para la visión diurna y los conos son sus artífices. Es posible que en este caso se empleen células troncales adultas más que embrionarias. Sus resultados están por verse.



### Colofón



Figura 9. A La Parábola de los Ciegos del pintor flamenco Peter Brughel (1568), a tientas hacia un triste destino, se contraponen la promoción de la regeneración axonal en ratas adultas luego del machacamiento del nervio óptico e inyección intravítrea de monofosfato de adenosina cíclica (c-AMP) (12).

Si todo el dinero del mundo, ese que se ha empleado en la invención, diseño y materialización de letales armas de guerra, hubiese sido destinado a remediar la desnutrición y los ingentes males que agobian la humanidad, los médicos de mi generación y posteriores, y particularmente los neuro-oftalmólogos, podríamos estar ya presenciando el milagro del ingenio humano expresado en la neuroprotección, regeneración y neurorreparación de las neuronas

cerebrales y especialmente de la vía óptica... Llamar prometeos a los científicos es un cumplido; su rol es beneficiar a la humanidad mediante sus acciones y en el campo de la medicina regenerativa, el empleo de células madre ("células troncales") es más auténticamente Prometeo.

Los resultados de estudios experimentales en mamíferos, incluyendo primates no humanos sugieren que muy pronto será posible preservar y restaurar la visión en sujetos cuya visión esté amenazada o se haya perdido por enfermedades o lesiones del nervio óptico y la retina. El siglo XXI deberá presenciar la realización de estos objetivos...

### REFERENCIAS

1. Esquilo. Tragedias. Editorial Gredos, S. A. Biblioteca Básica Gredos. Barcelona, España. 2000.
2. Chen TS, Chen PS. The myth of Prometheus and the liver. *J R Soc Med.* 1994;87:754-755.
3. Rosenthal N. Prometheus's vulture and the item-cell promise. *N Engl J Med.* 2003;349:267-274.
4. Ankoma-Sey V. Hepatic regeneration- Revisiting the myth of Prometheus. *News Physiol Sci.* 1999;14:155.
5. Power C, Rasko JEJ. Whither Prometheus' liver? Greek myth and the science of regeneration. *Ann Int Med.* 2008;149:421-426.
6. Cajal SR. (1913-1914). Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso. Madrid: Moya. Translated into English as *Degeneration and Regeneration of the Nervous System* (R. M. May, tran. and Ed.). Londres: Oxford University Press, 1928. Reprinted and edited with additional translations by DeFelipe J, Jones EG. *Cajal's Degeneration and Regeneration of the Nervous System.* Nueva York: Oxford University Press; 1991.
7. Miller NR. Optic nerve protection, regeneration, and repair in the 21st Century: LVIII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J phthalmol.* 2001;132:811-818.
8. Aguayo AJ, Vidal-Sanz M, Villegas-Perez MP, Bray GM. Growth and connectivity of axotomized retinal neurons in adult rats with optic nerves substituted by PNS grafts linking the eye and the midbrain. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;495:1-9.
9. Tello F. La regeneration dans les voies optiques. *Trab Lab Invest Biol Univ Madr.* 1907;5:237-248.
10. Levin LA. Optic nerve protection and regeneration; current opportunities and perspectives, and critical considerations on electrical stimulation of the diseased

- optic nerve. En: Syllabus, European University Professors of Ophthalmology, EUPO 2008 Course (September 5-7 2008). Geneva, Switzerland: 39-43.
11. MacLaren RE, Pearson RA, MacNeil A, Douglas RH, Salt TE, Akimoto M, et al. Retinal repair by transplantation of photoreceptor precursors. *Nature* 2006;444:203-207.
12. Monsul NT, Geisendorfer AR, Han PJ, Banik R, Pease ME, Skolasky RL, et al. Intraocular injection of dibutyryl cyclic AMP promotes axon regeneration in rat optic nerve. *Exp Neurol*. 2004;186:124-133.

Gac Méd Caracas 2010;118(2):135-142

## Peoría paradójica en fístulas carótido-cavernosas durales\* “Cuando el cuerpo se enferma más para curarse...”

Dr. Rafael Muci-Mendoza\*\*

### RESUMEN

*Las fístulas carótido-cavernosas son comunicaciones arteriovenosas patológicas entre la arteria carótida interna intracavernosa y el seno venoso-cavernoso que la rodea. Un sistema de flujo y presión elevados irrumpe sobre otro de bajo flujo y velocidad. Ello origina los síntomas y signos. La gran mayoría, son resultantes de traumatismos craneales siendo de alto flujo y alta velocidad —fístulas traumáticas o directas—; menos comunes son las llamadas fístulas espontáneas o durales localizadas en la duramadre y alimentadas por ramas meníngeas provenientes de las arterias carótidas externa, interna o ambas y de las arterias vertebrales. Estas últimas raras veces tienen implicaciones graves para la vida, pero la pérdida visual constituye el mayor riesgo; no obstante, con elevada frecuencia, ocurre la oclusión espontánea, por lo que se impone la observación hasta que la sintomatología justifique el tratamiento. En el curso evolutivo puede ocurrir la trombosis aguda de la fístula y más propiamente de la totalidad de la vena oftálmica superior la que produce un distintivo cuadro de notable agravamiento de los síntomas que en forma contradictoria, ocurre antes de la mejoría y reversión de los síntomas, el síndrome de empeoramiento o peoría paradójica. Para ilustrar el síndrome se presentan los casos clínicos de dos pacientes.*

*Palabras clave:* Fístulas carótido-cavernosas. Seno cavernoso. Arterialización conjuntival. Fístulas carótido-cavernosas. Síndrome de empeoramiento paradójico.

\* Perla de observación clínica presentada en la Reunión Ordinaria de la Academia Nacional de Medicina correspondiente al jueves 19 de noviembre de 2009.

\*\* Individuo de Número, Sillón IV.

### SUMMARY

*Carotid-cavernous fistulas are pathological arteriovenous communications between the intracavernous internal carotid artery and the cavernous sinus. A system of high flow and pressure bursts over another system of low flow and slow velocity. This causes the symptoms and signs. The vast majority are related with head trauma being high flow and high speed fistulas: traumatic or direct-. Less common are the so-called spontaneous or dural fistulas located in the duramater and fed by meningeal branches from the external, internal, or both carotid arteries and the vertebral arteries. These latest rarely have serious implications for life, but visual loss is the greatest risk; however, with high frequency spontaneously occlusion occurs, and then observation imposes until symptoms justified the treatment. During its evolution acute thrombosis of the fistula itself can occur along the entire length of the ophthalmic vein which produces a distinctive and paradoxical worsening and reversal of symptoms, which is called the syndrome of paradoxical worsening. Clinical cases of two patients are presented to illustrate the syndrome.*

*Key words:* Carotid-cavernous fistula. Cavernous sinus. Conjunctival arterialization. Carotid-cavernous shunt paradoxical worsening syndrome.

### INTRODUCCIÓN

Las fístulas carótido-cavernosas (FCC) son comunicaciones arteriovenosas patológicas entre ramas de la arteria carótida interna intracavernosa (tronco meníngeo-hipofisario), ramas durales de la