

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA
Edición para la República Oriental del Uruguay // Año 10 - N°26 - Mayo de 2025
ISSN 2393-6932



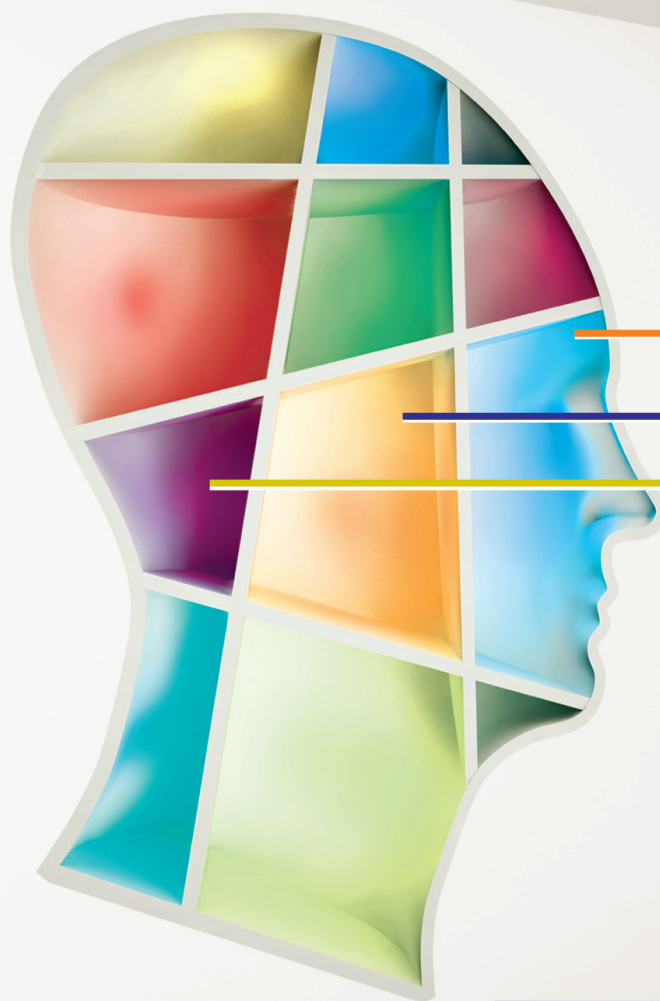
psicofarmacología 26



Un fármaco MULTIFACÉTICO

DIVALPREX[®]

DIVALPROATO DE SODIO 250 - 500 mg



Estabilizador
del humor

Antiepiléptico

Prevención
de la migraña



PRESENTACIONES:
Envases con 20 y 50 comp. recubiertos
de 250 y 500 mg de divalproato de sodio



 Gador

Sumario

03 | Editorial

Exprofesora Agregada Dra. Laura Sarubbo

04 | Neurodesarrollo y conectividad funcional en la infancia temprana: desarrollo de la Red de Modo Predeterminado (DMN) y sus implicancias clínicas

Dra. Gabriela B. Acosta

09 | Sistema glinfático y psicofarmacología: fundamentos, implicancias clínicas y desafíos abiertos

Dra. Laura Sarubbo

por Laura Sarubbo

Editorial

En esta nueva edición de Psicofarmacología – Uruguay, tenemos la valiosa oportunidad de reflexionar sobre dos de los sistemas funcionales más relevantes —y a la vez menos explorados— de la fisiología cerebral actual: la Red de Modo Predeterminado (DMN) y el sistema glinfático. Ambos constituyen estructuras dinámicas, sensibles al entorno y profundamente moduladas por el sueño, la maduración neurológica y las experiencias de vida.

El artículo de la Dra. Gabriela B. Acosta ofrece una revisión rigurosa y actualizada sobre el desarrollo progresivo de la DMN durante la primera infancia. A través de un recorrido que entrelaza neurobiología del desarrollo, plasticidad sináptica y conectividad funcional, la autora muestra con claridad cómo la consolidación de esta red está íntimamente ligada al surgimiento de funciones cognitivas superiores como la introspección, la autorreferencia y la teoría de la mente. El texto destaca el rol clave del cuerpo calloso, el sueño neonatal y las experiencias sensoriales en la organización funcional del cerebro infantil, abriendo nuevas perspectivas para la detección e intervención temprana en el ámbito del neurodesarrollo.

Por su parte, mi artículo se centra en el sistema glinfático, una red emergente fundamental para la eliminación de de-

sechos cerebrales y la distribución de fármacos en el sistema nervioso central. Su funcionamiento, altamente dependiente del sueño profundo y de la expresión de canales AQP4 en los astrocitos, se ha vinculado con trastornos neurodegenerativos, procesos neuroinflamatorios y alteraciones del ritmo sueño-vigilia. El conocimiento creciente sobre este sistema supone un cambio de paradigma respecto a la fisiología clásica del líquido cefalorraquídeo, y nos invita a repensar su papel en la psicofarmacología actual y futura.

Ambos trabajos comparten un eje central: el valor de las redes funcionales cerebrales como puentes entre la biología, el entorno y la práctica clínica. Ya sea en los primeros meses de vida o en la vejez, comprender cómo se organiza y reorganiza el cerebro en relación con el sueño, la conectividad y la neuroglía resulta clave para avanzar hacia tratamientos más personalizados y para fortalecer la prevención de los trastornos mentales.

Desde la revista Psicofarmacología, celebramos la convergencia de estas líneas de investigación y renovamos nuestro compromiso con una psiquiatría basada en la evidencia, integradora y en diálogo permanente con las neurociencias contemporáneas.

DIRECTORA

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Prof. Agregada Retirada de la Unidad Académica de Psiquiatría. Facultad de Medicina - Udelar. Prof. Agregada como Docente Libre del Departamento de Geriatria de la Facultad de Medicina de la Udelar. Magister en Psiconeurofarmacología (Universidad Favaloro Argentina). Docente de la Maestría en

Psiconeurofarmacología (Universidad Favaloro Argentina). Especialista en Psicogeriatría (ANA Argentina). Diplomada en Psicofarmacología del Adulto Mayor (UCES Argentina). Diplomada en Psicoterapia en Servicios de Salud Facultad de Medicina Udelar. Miembro de ADRIG (Alzheimer Disease Research International Group). Editora de la Revista de Psicofarmacología (Uruguay). Psicoterapeuta Vincular e Individual Psicoanalítica (FUPSI). + 598 99627499. Montevideo - Uruguay.

CONSEJO EDITORIAL PARA LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

Dr. Rodolfo Ferrando Castagnetto. Profesor Agregado de Medicina Nuclear. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina - Universidad de la República.

Dra. M Teresa Pereira. Exprofesora Adjunta de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República Oriental del Uruguay.

Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas. Director del departamento de farmacología y terapéutica,

Facultad de Medicina - Universidad de la República - Uruguay.

CONSEJO EDITORIAL PARA LA REPÚBLICA ARGENTINA

Dr. Diego Cohen. Docente Autorizado, Facultad de Medicina, UBA, Docente Investigador, categoría V, Facultad de Medicina, UBA, Argentina.

Dra. Federica Hansen. Médica de Planta del Servicio de Salud Mental del Hospital de Agudos Juan A. Fernández (CABA). Jefe de Trabajos Prácticos. Departamento de Salud Mental. UBA, Argentina.

Dra. Adriana Sánchez Toranzo. Docente Adscripta y Jefa de Trabajos Prácticos Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA, Argentina. Titular Docente Curso Superior de Médicos Psiquiatras. Facultad de Medicina, UBA, Argentina.

CONSEJO CIENTÍFICO ASESOR

Dr. Sebastián Alejandro Alvano - Argentina
Dra. María Cristina Brió - Argentina

Dra. Luciana D'Alessio - Argentina
Dra. María Norma Claudia Derito - Argentina
Dr. Daniel Fadel - Argentina
Dr. Gustavo Finvarb - Argentina

Dra. Ana María Genaro - Argentina

Dr. Fernando Martín Gómez - Argentina

Dr. Rafael Groisman - Argentina

Dra. Laura Guelman - Argentina

Dr. Gerhard Heinze M. - México

Dr. Néstor Marchand - Argentina

Prof. Dr. Jorge Medina - Argentina

Prof. Dr. Alberto Monchablon Espinoza - Argentina

Dra. Edith Serfaty - Argentina

Dr. Héctor Alejandro Serra - Argentina

Dr. Norberto Zelaschi - Argentina

Neurodesarrollo y conectividad funcional en la infancia temprana: desarrollo de la Red de Modo Predeterminado (DMN) y sus implicancias clínicas

Resumen

La Red de Modo Predeterminado (DMN) es un conjunto de regiones cerebrales interconectadas que se activan durante estados de reposo e introspección. En neonatos, la DMN presenta una conectividad funcional limitada, centrada principalmente en conexiones locales, debido a la inmadurez estructural y funcional del cerebro. Factores como la mielinización progresiva del cuerpo calloso, la plasticidad sináptica y los ritmos de sueño-vigilia influyen significativamente en el desarrollo de conexiones de largo alcance dentro de la DMN. Además, elementos genéticos, ambientales y nutricionales desempeñan funciones cruciales en la maduración de esta red. Comprender estos procesos es esencial para identificar posibles alteraciones tempranas y diseñar intervenciones terapéuticas que optimicen el desarrollo neurocognitivo en la infancia.

Palabras clave

Red de Modo Predeterminado – DMN – Neurodesarrollo infantil – Plasticidad sináptica – Cuerpo calloso – Conectividad funcional – Ritmos de sueño-vigilia.

Acosta GB. "Neurodesarrollo y conectividad funcional en la infancia temprana: desarrollo de la Red de Modo Predeterminado (DMN) y sus implicancias clínicas". *Psicofarmacología Uruguay* 2025;26:4-8.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

La Red de Modo Predeterminado (DMN) es una red funcional cerebral compuesta por regiones como el precúneo, la corteza cingulada posterior (PCC), la corteza prefrontal medial (mPFC) y el lóbulo parietal inferior. Estas áreas se activan cuando el cerebro no está enfocado en estímulos externos,

participando en procesos como la introspección, la autorreferencia y la evocación de recuerdos autobiográficos.

En la infancia temprana, el desarrollo de la DMN es gradual y está determinado por múltiples factores estructurales y funcionales, como la mielinización, la formación sináptica y la consolidación de ritmos circadianos. Durante el período neonatal, la conectividad funcional de la DMN es predominante-

mente local, y su maduración depende de la sincronización de regiones corticales y subcorticales.

Estudiar el desarrollo temprano de la DMN y su conectividad funcional es clave para entender cómo se forman las bases de funciones cognitivas superiores y para detectar precozmente alteraciones que puedan derivar en trastornos del neurodesarrollo. Este artículo revisa, desde un enfoque neurocientífico, los principales mecanismos que influyen en la maduración de la DMN, con especial énfasis en la infancia temprana.

Desarrollo neuromotor infantil y principios del neurodesarrollo

Hitos del desarrollo neuromotor

El desarrollo neuromotor durante los primeros años de vida sigue una progresión secuencial y ordenada, regulada por la maduración del sistema nervioso central (SNC). Este proceso permite al niño adquirir control sobre su cuerpo, facilitando la exploración y la interacción con su entorno. Los hitos del desarrollo motor son indicadores clínicos fundamentales de la salud neurológica infantil.

- **0-3 meses:** control parcial de la cabeza, movimientos reflejos (de Moro, succión y prensión).
- **4-6 meses:** gira sobre sí mismo, sostiene objetos, comienza la coordinación mano-ojo.
- **7-9 meses:** se sienta sin apoyo, inicia desplazamientos, manipula objetos con mayor precisión.
- **10-12 meses:** se pone de pie con apoyo, camina sujetándose de muebles.
- **13-24 meses:** camina de forma independiente, sube escaleras con ayuda.

Los signos de alerta incluyen incapacidad para sostener la cabeza al tercer mes, asimetrías persistentes, falta de interés por sentarse o desplazarse, y ausencia de marcha independiente a los 18 meses (1).

Principios del desarrollo motor

El desarrollo motor infantil sigue patrones jerárquicos y predecibles:

- **Céfalo-caudal:** el control motor se adquiere desde la cabeza hacia los pies.
- **Próximo-distal:** el dominio se desarrolla desde el tronco hacia las extremidades.
- **De general a específico:** los movimientos amplios se transforman en habilidades motoras finas.

Estos patrones están relacionados con la mielinización progresiva del SNC, que permite una mayor velocidad y eficiencia en la transmisión de señales motoras (2).

Plasticidad cerebral y su importancia clínica

Durante la infancia, el cerebro exhibe una plasticidad excepcional. Esta capacidad permite que las experiencias ambientales moldeen la arquitectura cerebral mediante la reor-

ganización sináptica. La plasticidad es mayor en los primeros años de vida, lo que convierte esta etapa en una ventana crítica para la intervención temprana.

Los hitos motores no solo reflejan maduración neurológica, sino que también predicen habilidades cognitivas y adaptativas futuras. Su evaluación sistemática durante el control del niño sano permite detectar alteraciones precoces y orientar intervenciones oportunas como fisioterapia, estimulación temprana o estudios complementarios (3).

Red de Modo Predeterminado (DMN): definición, organización y maduración

¿Qué es la Red de Modo Predeterminado?

La Red de Modo Predeterminado (DMN, por sus siglas en inglés) es un conjunto de regiones cerebrales interconectadas que se activan cuando el cerebro no está enfocado en tareas externas. Está compuesta por:

- **Corteza cingulada posterior (PCC)**
- **Precúneo**
- **Corteza prefrontal medial (mPFC)**
- **Lóbulo parietal inferior**

Estas regiones participan en funciones como la introspección, el pensamiento autorreferencial, la evocación de recuerdos autobiográficos y la proyección mental hacia el futuro (4).

Maduración de la DMN en la infancia

Durante el período **neonatal (0-3 meses)**, la DMN presenta una conectividad funcional rudimentaria, con actividad localizada principalmente en la PCC. Las conexiones de largo alcance, como las que unen la PCC con la mPFC, son escasas o inexistentes. A esta edad, las regiones que forman parte de la DMN participan simultáneamente en otras redes, reflejando la inmadurez del cerebro.

En la **infancia temprana (4-12 meses)** se produce un aumento progresivo de la conectividad entre la PCC, la mPFC y el precúneo. Entre los 13 y 24 meses, la DMN comienza a mostrar patrones funcionales similares a los del cerebro adulto, aunque aún en desarrollo (5, 6).

Funciones cognitivas asociadas

La maduración de la DMN se asocia con la emergencia de capacidades cognitivas clave:

- **Memoria autobiográfica:** se desarrolla con la integración funcional entre la PCC y la mPFC.
- **Teoría de la mente:** depende de la maduración de las conexiones fronto-parietales dentro de la red.
- **Procesamiento autorreferencial:** surge entre los 18 y 24 meses, en paralelo con el reconocimiento del yo en el espejo.

Alteraciones en la organización funcional de la DMN se han vinculado con trastornos del neurodesarrollo como el **autismo** y el **TDAH**, en los que se observa una conectividad funcional reducida o atípica dentro de esta red (7).

Conectividad funcional: redes cerebrales y su evolución en la infancia

¿Qué es la conectividad funcional?

La conectividad funcional se refiere a la sincronización temporal de la actividad neuronal entre diferentes regiones cerebrales. Esta coordinación se estudia mediante técnicas como la resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI) y refleja cómo trabaja el cerebro en red para sostener funciones cognitivas complejas (8).

Desde el nacimiento, el cerebro muestra una organización funcional básica. Sin embargo, la maduración estructural —incluyendo la mielinización y la sinaptogénesis— es necesaria para que estas conexiones se vuelvan más rápidas, precisas y eficientes.

Redes funcionales en la infancia

En los primeros años de vida se desarrollan y refinan varias redes cerebrales:

- **Red Sensorimotora:** una de las primeras en organizarse, coordina la percepción sensorial y el control motor.
- **Red de Modo Predeterminado (DMN):** como ya vimos, se consolida progresivamente durante la infancia.
- **Red Fronto-Parietal:** implicada en funciones ejecutivas, memoria de trabajo y regulación atencional. Su maduración está asociada con el desarrollo lingüístico y el razonamiento (9).

Dinámica del desarrollo funcional

- **Período neonatal (0–3 meses):** predominio de redes locales, con conectividad principalmente en áreas sensorimotoras y visuales.
- **Infancia temprana (4–12 meses):** crecimiento significativo de la conectividad a larga distancia, sobre todo entre áreas frontales y temporales.
- **Niñez temprana (1–2 años):** consolidación de redes asociativas como la DMN y la red fronto-parietal. Este refinamiento permite el avance de habilidades cognitivas superiores como la memoria episódica y el lenguaje (10).

Factores determinantes

- **Genética:** estudios en gemelos han demostrado que ciertas configuraciones de conectividad funcional están genéticamente determinadas (11).
- **Ambiente:** la exposición temprana a estímulos lingüísticos y sociales influye positivamente en el fortalecimiento de las redes cerebrales.
- **Factores adversos:** la prematuridad, el estrés perinatal y la falta de estimulación adecuada pueden generar alteraciones en la conectividad funcional, sobre todo en redes como la DMN (12).

Desarrollo del cuerpo calloso y coordinación interhemisférica

Estructura y función del cuerpo calloso

El **cuerpo calloso** es la mayor estructura de sustancia blanca

del cerebro. Está compuesto por millones de fibras mielinizadas que conectan regiones homólogas de ambos hemisferios cerebrales, permitiendo una comunicación rápida y eficiente. Su maduración es esencial para la integración de funciones cognitivas, sensoriales y motoras complejas.

Se forma entre las semanas **12 y 20 de gestación**, pero su mielinización se inicia después del nacimiento y continúa hasta la adolescencia (13).

Etapas del desarrollo

- **Período neonatal (0–3 meses):** la mielinización se inicia en el esplenio, la parte posterior del cuerpo calloso, que conecta áreas visuales.
- **Infancia temprana (3–12 meses):** se extiende hacia la rodilla, conectando regiones frontales. Esto coincide con la emergencia de habilidades sociales y lingüísticas.
- **Niñez temprana (1–3 años):** se acelera la mielinización general, permitiendo mayor integración interhemisférica y maduración de funciones cognitivas avanzadas como la memoria de trabajo y la regulación emocional (14).

Relevancia para la DMN

La **DMN depende de una adecuada coordinación interhemisférica**, especialmente entre la mPFC y el precúneo, localizados en hemisferios opuestos. Durante la etapa neonatal, la inmadurez del cuerpo calloso limita esta conectividad funcional.

Estudios con rs-fMRI muestran que la **conectividad entre hemisferios en la DMN es débil en neonatos**, fortaleciéndose a medida que progresa la mielinización (15).

Factores que afectan su desarrollo

- **Genéticos:** mutaciones en genes como L1CAM (es un gen que produce la proteína L1, la cual facilita la adhesión de las células nerviosas) pueden causar agenesia del cuerpo calloso.
- **Nutricionales:** el DHA (ácido docosahexaenoico) y el hierro son fundamentales para la mielinización.
- **Ambientales:** las interacciones sociales y la estimulación sensorial aumentan la actividad neuronal y favorecen la mielinización del cuerpo calloso (16).

Implicancias clínicas

El desarrollo insuficiente del cuerpo calloso puede estar implicado en diversos trastornos del neurodesarrollo, como el autismo y el TDAH. En neonatos prematuros, se ha relacionado la mielinización tardía del cuerpo calloso con déficits cognitivos y motores persistentes.

Intervenciones tempranas, como programas de estimulación sensorial y suplementación nutricional, pueden favorecer el desarrollo de esta estructura y mejorar la conectividad funcional interhemisférica.

Plasticidad sináptica en el desarrollo temprano de la Red de Modo Predeterminado (DMN)

¿Qué es la plasticidad sináptica?

La **plasticidad sináptica** es la capacidad que tienen las sinapsis (conexiones entre neuronas) para fortalecerse o debilitarse en respuesta a la actividad neuronal y a factores ambientales. Este mecanismo es esencial para el aprendizaje, la memoria y la reorganización de redes cerebrales en desarrollo.

Durante la infancia temprana, el cerebro se encuentra en un **estado altamente plástico**, lo que permite que experiencias tempranas —como la estimulación sensorial, la nutrición y las interacciones sociales— influyan directamente en la organización de redes como la DMN (14).

Mecanismos clave

- **Potenciación a largo plazo (LTP):** fortalecimiento de sinapsis tras una estimulación repetida.
- **Depresión a largo plazo (LTD):** debilitamiento de sinapsis poco utilizadas.

Estos procesos ocurren en paralelo con la **sinaptogénesis** y la **poda sináptica**, fundamentales en la formación y refinamiento de circuitos neuronales.

Plasticidad y la DMN

En neonatos, las sinapsis dentro de la DMN están en formación y son extremadamente sensibles a estímulos. Las conexiones iniciales —principalmente locales— pueden expandirse hacia áreas distantes como la mPFC gracias a la plasticidad dependiente del uso.

Por ejemplo, la **conectividad funcional entre el PCC y el precúneo** se fortalece en respuesta a experiencias sociales tempranas. Esta reorganización progresiva permite el surgimiento de funciones como la introspección y la autorreferencia.

Factores que influyen en la plasticidad

- **Experiencia ambiental:**
 - Estímulos visuales, auditivos y táctiles enriquecen la conectividad funcional.
 - Interacciones afectivas y el juego estimulan la formación de nuevas sinapsis en la DMN.
- **Nutrición:**
 - El DHA y el hierro son esenciales para estabilizar sinapsis.
 - Su deficiencia puede limitar la plasticidad sináptica y el desarrollo funcional (12).
- **Genética:**
 - Genes relacionados con los receptores de glutamato (como los NMDA) regulan la plasticidad sináptica.
 - Mutaciones pueden afectar el fortalecimiento de conexiones funcionales dentro de la DMN.

Evidencia neurocientífica

Estudios con resonancia magnética funcional han demostrado que la **actividad en la DMN aumenta** en respuesta a

estímulos enriquecidos durante la infancia. También se ha observado que la calidad de la interacción madre-hijo se correlaciona con el fortalecimiento de la conectividad funcional entre PCC y precúneo (14).

La regla de “usar o perder” es aplicable: **las sinapsis que no se utilizan se debilitan o eliminan**, mientras que las estimuladas se consolidan, permitiendo la especialización funcional.

Alteraciones y consecuencias clínicas

- **Estrés prenatal y desnutrición** pueden alterar la plasticidad sináptica, afectando la formación de redes como la DMN.
- En neonatos prematuros, se ha observado **menor conectividad funcional** en la DMN, lo que puede reflejar interrupciones en los procesos plásticos durante períodos críticos.

Trastornos como el **autismo** y el **TDH** se han vinculado a **alteraciones en la plasticidad sináptica** y a conectividad funcional anormal dentro de la DMN.

Intervenciones para optimizar la plasticidad

- **Estimulación temprana:** lectura, juego interactivo, contacto piel con piel.
- **Ambientes enriquecidos:** con variedad de estímulos sensoriales y afectivos.
- **Suplementación nutricional:** DHA y hierro durante el primer año de vida.

Estas intervenciones han demostrado mejorar la conectividad funcional de la DMN y promover un desarrollo cognitivo saludable.

Ritmos de sueño-vigilia y su influencia en el desarrollo de la Red de Modo Predeterminado (DMN)

Sueño-vigilia en neonatos: características básicas

Los neonatos presentan **ciclos de sueño-vigilia cortos** e irregulares, de aproximadamente 3 a 4 horas, sin una sincronización clara con el ciclo circadiano de 24 horas.

Más del **50% del sueño neonatal corresponde al sueño activo** (equivalente al REM), caracterizado por una intensa actividad neuronal espontánea. Este tipo de sueño está estrechamente relacionado con la **plasticidad cerebral** y la maduración de conexiones sinápticas.

Conexión entre el sueño y la DMN

Durante el sueño activo (REM), se ha observado una **sincronía entre regiones subcorticales**, como el tálamo, y regiones corticales, como la **PCC** y el **precúneo**. Esta sincronización favorece la **formación de conexiones funcionales iniciales en la DMN** (14).

El **sueño tranquilo (No REM)**, por otro lado, está asociado con la **poda sináptica**, es decir, la eliminación de sinapsis poco utilizadas. Esto permite refinar y optimizar la red funcional de la DMN.

Desarrollo circadiano y su impacto

- **0–3 meses:** los ritmos circadianos aún no están consolidados,

lo que limita la organización temporal de la actividad cerebral.

- **3–12 meses:** se inicia la consolidación del ritmo circadiano en sincronía con los ciclos de luz-oscuridad, mejorando la calidad del sueño y favoreciendo el refinamiento de las redes cerebrales, incluida la DMN.

La regulación de estos ritmos está directamente relacionada con el **fortalecimiento de la conectividad funcional interhemisférica**.

Evidencias neurocientíficas

Estudios con **fMRI** y **EEG** han demostrado que:

- Durante el sueño REM neonatal, se activa la interacción entre **el tálamo y la corteza**, favoreciendo el establecimiento de redes funcionales.
- En el sueño No REM, se observan patrones de actividad rítmica que se correlacionan con el **desarrollo de circuitos corticales maduros**.

La **falta de sueño** o su interrupción frecuente puede afectar negativamente el desarrollo de la DMN, especialmente en niños prematuros o con exposición a estrés perinatal (14).

Implicancias clínicas

Alteraciones en los ritmos de sueño-vigilia durante el período neonatal se asocian con un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo, como:

- Trastorno del espectro autista (TEA)
- Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

Estos niños pueden mostrar una **conectividad funcional atípica** en la DMN y otras redes cognitivas.

Intervenciones para mejorar los ritmos

- Establecer rutinas regulares desde los primeros días de vida.
- Exposición controlada a luz natural.
- Fomentar el contacto piel con piel y el sueño compartido seguro (*co-sleeping* supervisado).

Estas estrategias ayudan a **consolidar el ritmo circadiano** y

optimizan las condiciones para la maduración funcional de redes cerebrales como la DMN.

Conclusiones e implicancias clínicas

El desarrollo de la Red de Modo Predeterminado (DMN) durante la infancia temprana representa un proceso neurobiológico fundamental para la consolidación de funciones cognitivas superiores, tales como la introspección, la autorreferencia, la teoría de la mente y la planificación. En neonatos, la DMN presenta una **organización rudimentaria**, con conectividad predominantemente local. Su maduración depende de una interacción dinámica entre **factores genéticos, estructurales, fisiológicos, ambientales y experienciales**.

Durante los primeros dos años de vida se produce un rápido crecimiento y reorganización de las **conexiones funcionales** del cerebro, siendo la **plasticidad sináptica** y la **mielinización** pilares centrales en la formación de redes funcionales eficientes. El **cuerpo calloso**, en proceso de maduración, permite la sincronización entre hemisferios y sostiene la conectividad de largo alcance que caracteriza a una DMN funcionalmente madura.

Además, el **sueño neonatal**, en particular el sueño activo (REM), cumple un rol esencial en la consolidación y refinamiento de sinapsis dentro de la DMN. La interrupción de los ciclos de sueño-vigilia o la exposición a situaciones de adversidad —como la prematuridad o la falta de estimulación— puede afectar negativamente el desarrollo de esta red.

Desde una perspectiva clínica, la evaluación de la **conectividad funcional** y de los **hitos del desarrollo neuromotor y cognitivo** permite identificar tempranamente señales de alerta que podrían estar asociadas con trastornos del neurodesarrollo como el **autismo** o el **TDAH**. A su vez, las intervenciones tempranas, como la estimulación sensorial, la suplementación nutricional y la organización del sueño, pueden potenciar el desarrollo sináptico y funcional del cerebro infantil.

Por tanto, comprender en profundidad el desarrollo de la DMN y sus factores moduladores es crucial no solo para la **detección precoz de alteraciones**, sino también para diseñar **estrategias preventivas y terapéuticas** que optimicen el desarrollo neurocognitivo en la infancia.

Referencias bibliográficas

1. Hadders-Algra M. Early human motor development: From variation to the ability to vary and adapt. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010.
2. Johnston MV. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev*. 2009.
3. Spittle AJ, Doyle LW, Boyd RN. A systematic review of the clinimetric properties of neuromotor assessments for preterm infants during the first year of life. *Dev Med Child Neurol*. 2008.
4. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2008.
5. Gao W, Lin W, Grewen K, Gilmore JH. Functional connectivity of the infant human brain: plastic and modifiable. *Neuroscientist*. 2017.
6. Fransson P, Skiöld B, Horsch S, et al. Resting-state networks in the infant brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007.
7. Assaf M, Jagannathan K, Calhoun VD, et al. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *Neuroimage*. 2010.
8. Doria V, Beckmann CF, Arichi T, et al. Emergence of resting state networks in the preterm human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010.
9. Smyser CD, Inder TE, Shimony JS, et al. Longitudinal analysis of neural network development in preterm infants. *Cereb Cortex*. 2010.
10. Gao W, Alcauter S, Elton A, et al. Functional network development during the first year: relative sequence and socioeconomic correlations. *Cereb Cortex*. 2015.
11. Glahn DC, Winkler AM, Kochunov P, et al. Genetic control over the resting brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010.
12. Tomalski P, Johnson MH. The effects of early adversity on the adult brain. *Nat Rev Neurosci*. 2010.
13. Paul LK, Brown WS, Adolphs R, et al. Agensis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nat Rev Neurosci*. 2007.
14. Salzwedel AP, Gao W, Lin W. The impact of sleep and circadian rhythm development on neurodevelopmental outcomes. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2018.
15. Uddin LQ, Supekar K, Menon V. Typical and atypical development of functional human brain networks: insights from resting-state fMRI. *Front Syst Neurosci*. 2010.
16. Fields RD. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends Neurosci*. 2008.

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Prof. Agregada Retirada de la Unidad Académica de Psiquiatría. Facultad de Medicina de la Udelar. Prof. Agregada como Docente Libre del Departamento de Geriatria de la Facultad de Medicina de la Udelar. Magister en Psiconeurofarmacología (Universidad Favaloro Argentina). Especialista en Psicogeriatría (ANA Argentina). Diplomada en Psicofarmacología del Adulto Mayor (UCES Argentina). Diplomada en Psicoterapia en Servicios de Salud Facultad de Medicina Udelar. Miembro de ADRIG (Alzheimer Disease Research International Group). Editora de la Revista de Psicofarmacología (Uruguay). Psicoterapeuta Vincular e Individual Psicoanalítica (FUPSI).
+ 598 99627499 // Montevideo – Uruguay.

Fecha de recepción: 6 de febrero de 2025
Fecha de aceptación: 14 de marzo de 2025

Sistema glinfático y psicofarmacología: fundamentos, implicancias clínicas y desafíos abiertos

Resumen

El sistema glinfático, descrito en la última década, constituye una red funcional de transporte de fluidos en el sistema nervioso central. Su principal función es facilitar el ingreso de líquido cefalorraquídeo (LCR) al parénquima cerebral, promover su intercambio con el líquido intersticial y permitir la eliminación de desechos hacia los vasos linfáticos meníngeos y los ganglios cervicales. Este proceso está impulsado por la pulsación arterial, regulado por el sueño y facilitado por la polarización de los canales aquaporina-4 (AQP4) en los astrocitos, configurando así una vía complementaria a la absorción aracnoidea clásica del LCR.

La disfunción del sistema glinfático se ha vinculado con la acumulación de β -amiloide y proteína tau en la enfermedad de Alzheimer, la persistencia del edema tras traumatismos craneoencefálicos, alteraciones en la depuración luego de accidentes cerebrovasculares y trastornos cognitivos asociados a alteraciones del sueño. Además, estudios experimentales sugieren un papel potencial en la distribución de fármacos administrados por vía intratecal, lo que abre nuevas perspectivas para la farmacología cerebral y la psicofarmacología.

Este artículo revisa los fundamentos anatómicos, fisiológicos y clínicos del sistema glinfático, analiza sus mecanismos de regulación y propone un marco conceptual integrador para su aplicación en neurología, psiquiatría y neurociencias clínicas. Los artículos siguientes de esta serie abordarán su relación con la farmacocinética cerebral y su disfunción en enfermedades neurológicas y psiquiátricas prevalentes.

Palabras clave

Sistema glinfático – Líquido cefalorraquídeo – Depuración cerebral – AQP4 – Neuroinflamación – Enfermedad de Alzheimer – Psicofarmacología – Sueño.

Sarubbo L. "Sistema glinfático y psicofarmacología: fundamentos, implicancias clínicas y desafíos abiertos". *Psicofarmacología Uruguay* 2025;26:9-14.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

Durante gran parte del siglo XX, la fisiología cerebral fue entendida bajo el paradigma de un sistema cerrado y protegido, en el cual el líquido cefalorraquídeo (LCR) desempeñaba funcio-

nes principalmente mecánicas, nutritivas e inmunológicas. Este modelo, centrado en la producción ventricular del LCR y su absorción pasiva a través de las vellosidades aracnoideas, no solo estructuró la enseñanza de la neurofisiología, sino que también definió el abordaje clínico de patologías como la hidrocefalia,

las infecciones meníngeas y la hipertensión intracraneal.

En la última década, sin embargo, una creciente cantidad de investigaciones ha cuestionado este modelo tradicional, proponiendo una visión más dinámica del sistema nervioso central. En esta nueva perspectiva, el cerebro dispone de un sistema organizado para el intercambio y la eliminación de solutos: el sistema glinfático. Este concepto fue introducido inicialmente en modelos animales por Iliff y Nedergaard en 2012 (1), y consolidado con el descubrimiento de vasos linfáticos meníngeos funcionales en humanos, reportado por Louveau y Kipnis en 2015 (2). Esta nueva visión incorpora estructuras antes consideradas periféricas en la fisiología clásica, como los espacios perivasculares, los canales de agua AQP4 y los astrocitos, ahora reconocidos como reguladores activos del flujo intersticial.

El modelo glinfático no representa únicamente una novedad anatómica, sino que plantea una revisión profunda de conceptos fundamentales en neurociencias: la depuración de proteínas neurotóxicas, la regulación del microambiente sináptico, la interacción neuroinmune y, potencialmente, la distribución de fármacos en el sistema nervioso central. Su disfunción se ha vinculado con procesos como el envejecimiento cerebral, la acumulación de β -amiloide en la enfermedad de Alzheimer (3) y la alteración del sueño profundo.

En este contexto, se vuelve imprescindible revisar críticamente este modelo emergente, comprender su base fisiológica y evaluar su relevancia clínica, en particular en disciplinas como la neurología, la psiquiatría y la farmacología. El presente artículo se inscribe en esa línea, como parte de una serie dedicada a explorar el papel del sistema glinfático en la fisiopatología cerebral y su posible impacto en la práctica médica.

Objetivo del artículo

El presente artículo tiene como objetivo principal revisar, desde una perspectiva clínica y actualizada, los fundamentos fisiológicos y anatómicos del sistema glinfático, así como su integración con la fisiología del líquido cefalorraquídeo (LCR). Este enfoque busca ofrecer un marco comprensivo que complemente el paradigma clásico de circulación del LCR, incorporando hallazgos recientes sobre la dinámica perivascular, el rol de los astrocitos y la existencia de vasos linfáticos meníngeos.

El sistema glinfático, aún en proceso de validación en humanos, representa una de las líneas más innovadoras en el campo de las neurociencias traslacionales, con implicancias potenciales en áreas como la depuración de metabolitos, la homeostasis sináptica, el transporte de fármacos y la neuroinmunología. No obstante, su funcionamiento, regulación y relevancia clínica todavía no forman parte del currículo médico habitual, ni están sistemáticamente integrados en la enseñanza de fisiología, farmacología o neurología clínica.

Por este motivo, el artículo se propone:

Describir los fundamentos históricos, anatómicos y funcio-

nales del sistema glinfático, destacando los hitos clave en su descubrimiento y los avances más relevantes en modelos animales y humanos.

Analizar los mecanismos que regulan su actividad, incluyendo la pulsación arterial, el sueño, la postura, la expresión de canales AQP4 y los ritmos circadianos.

Explorar sus funciones fisiológicas, especialmente la eliminación de productos de desecho, el mantenimiento del microambiente cerebral y su papel emergente en la distribución de sustancias exógenas.

Identificar la evidencia clínica que vincula su disfunción con enfermedades neurológicas y psiquiátricas prevalentes, como la enfermedad de Alzheimer, el traumatismo craneoencefálico, el accidente cerebrovascular y los trastornos del sueño.

Exponer las principales controversias científicas en torno al modelo glinfático, incluyendo críticas metodológicas y propuestas alternativas.

Asimismo, este artículo se presenta como el primero de una serie dedicada a analizar el sistema glinfático desde una perspectiva clínica. Los próximos trabajos abordarán específicamente:

- Su implicancia en la farmacocinética cerebral y la distribución de psicofármacos,
- Su rol en la fisiopatología de trastornos neuropsiquiátricos, así como su potencial como blanco terapéutico.

De este modo, se busca ofrecer a médicos psiquiatras y residentes una revisión actualizada y aplicable del sistema glinfático, fomentando su integración en la práctica asistencial, la interpretación crítica de nuevas investigaciones y la reflexión sobre estrategias de prevención y tratamiento en neurociencias clínicas.

Fisiología del LCR: del modelo clásico a sus límites

El líquido cefalorraquídeo (LCR) ha sido tradicionalmente considerado un componente pasivo, aunque protector, del sistema nervioso central (SNC). Producido principalmente en los plexos coroides de los ventrículos laterales, su volumen en adultos oscila entre 120 y 150 mL, con una tasa de producción aproximada de 500 mL por día. Esto implica una renovación completa cada 6 a 8 horas. En el modelo clásico, el LCR circula desde los ventrículos hacia el espacio subaracnoideo y es reabsorbido a través de las vellosidades aracnoideas hacia los senos venosos (4).

Este paradigma ha sido útil para explicar patologías como la hidrocefalia; sin embargo, presenta limitaciones importantes al intentar abordar fenómenos como la depuración de metabolitos, el intercambio con el parénquima cerebral y la homeostasis del espacio extracelular. La hipótesis de que el LCR penetra efectivamente en el tejido cerebral, y no solo lo rodea, fue durante mucho tiempo difícil de comprobar, debido a la falta de

técnicas de imagen adecuadas. No obstante, observaciones experimentales comenzaron a sugerir la existencia de un mecanismo de intercambio activo entre el LCR y el líquido intersticial, especialmente evidente durante el sueño profundo (5, 6).

En este contexto surgió el modelo glinfático, que se plantea como un complemento —e incluso, en ciertos aspectos, un reemplazo funcional— del paradigma clásico. Este nuevo modelo propone una dinámica de flujo dirigida, mediada por astrocitos y espacios perivascuales, que permite la entrada del LCR al parénquima cerebral, su mezcla con el líquido intersticial y la eliminación activa de solutos hacia los vasos venosos y linfáticos (1, 2). Esta circulación perivascular, facilitada por la expresión polarizada de los canales AQP4 en los astrocitos, se potencia durante el sueño de ondas lentas y se ve alterada en condiciones como el envejecimiento y diversas enfermedades neurológicas (7).

La identificación de este sistema permite reinterpretar la fisiología del LCR como una función mucho más activa y regulada, con importantes implicancias clínicas. En lugar de un simple amortiguador pasivo, el LCR emerge como parte de una red integrada de limpieza, transporte y señalización, íntimamente relacionada con la neuroglia y el sistema inmunológico.

Historia del descubrimiento del sistema glinfático

Aunque el concepto de depuración cerebral activa es relativamente reciente, sus antecedentes anatómicos se remontan al siglo XIX. Rudolf Virchow y Charles-Philippe Robin describieron por primera vez los espacios perivascuales que más tarde se conocerían como espacios de Virchow-Robin, rutas clave para el movimiento del líquido cefalorraquídeo (LCR) y del líquido intersticial. No obstante, durante gran parte del siglo XX, el cerebro fue considerado un órgano inmunológicamente privilegiado y carente de drenaje linfático estructurado, lo que relegó estas observaciones a un plano anatómico ambiguo y poco explorado.

El punto de inflexión se produjo en 2012, con la publicación de Iliff y Nedergaard, quienes describieron en un modelo murino un sistema funcional que facilitaba el ingreso del LCR al parénquima cerebral, su mezcla con el líquido intersticial y la eliminación de desechos metabólicos a través de rutas perivascuales. Este sistema, sustentado en el papel de los astrocitos y los canales AQP4, fue denominado “glinfático” por su analogía funcional con el sistema linfático y su mediación glial (1).

Tres años más tarde, en 2015, Louveau y Kipnis, desde la Universidad de Virginia, publicaron en *Nature* un hallazgo fundamental: la existencia de vasos linfáticos funcionales en la duramadre de ratones adultos. Estos vasos expresaban marcadores típicos del sistema linfático periférico y se conectaban con los ganglios linfáticos cervicales profundos (2). Este descubrimiento desafió de forma directa la noción de que el sistema nervioso central carecía de drenaje linfático, marcando un giro paradigmático en las neurociencias.

En paralelo, se redescubrieron contribuciones históricas de anatomistas como Paolo Mascagni (siglo XVIII) y Foldi (década de 1960), quienes ya habían sugerido la existencia de estructuras linfáticas en las meninges, aunque sin el respaldo metodológico que permitiría su validación. La irrupción de nuevas tecnologías de imagen en tiempo real —como la microscopía de dos fotones, la resonancia magnética con contraste paramagnético y el rastreo molecular— permitió confirmar y expandir estas observaciones iniciales.

Desde entonces, el interés científico por el sistema glinfático ha crecido de manera exponencial, impulsado por sus posibles implicancias clínicas en enfermedades neurodegenerativas, trastornos del sueño y farmacología del sistema nervioso central. Sin embargo, persisten desafíos significativos, tanto en la validación directa del sistema glinfático en humanos como en la estandarización de los métodos utilizados para su estudio. Esto convierte al campo en una zona de frontera activa y dinámica dentro de la investigación neuromédica.

Anatomía y estructura funcional del sistema glinfático

El sistema glinfático constituye una red funcional de transporte de fluidos en el sistema nervioso central, cuya función principal es permitir la entrada del líquido cefalorraquídeo (LCR) al parénquima cerebral, facilitar su intercambio con el líquido intersticial y promover la eliminación de desechos metabólicos. Esta vía está estructuralmente conformada por espacios perivascuales, astrocitos con canales de agua tipo AQP4 y vasos linfáticos meníngeos (1, 2, 8).

El ingreso del LCR ocurre a través de los espacios perivascuales que rodean las arterias penetrantes corticales, impulsado principalmente por la pulsación arterial. A medida que el fluido avanza por estas vías, alcanza el parénquima cerebral, donde se mezcla con el líquido intersticial. Este intercambio es facilitado por los canales AQP4, altamente expresados en los pies terminales de los astrocitos que envuelven los vasos sanguíneos. La localización perivascular de los AQP4 es crítica para la eficiencia del sistema, ya que permite un flujo convectivo que favorece la depuración de solutos del espacio extracelular (11, 12).

Posteriormente, los solutos transportados en esta mezcla de LCR e intersticial son dirigidos hacia los espacios perivenosos. Desde allí, acceden a los vasos linfáticos meníngeos, recientemente redescubiertos en la duramadre (2, 9). Estos vasos desembocan en los ganglios linfáticos cervicales profundos, completando así un circuito de depuración cerebral que integra componentes gliales, vasculares e inmunológicos.

La organización anatómica del sistema glinfático refleja una interdependencia precisa entre elementos neuronales, gliales y vasculares. Alteraciones en cualquiera de estos componentes —como ocurre en el envejecimiento, la neuroinflamación o enfermedades neurodegenerativas— pueden comprometer su funcionamiento. En modelos animales, por ejemplo, la des-

polarización de los canales AQP4 se ha asociado con una reducción significativa del flujo perivascular y una disminución en la eficiencia de depuración cerebral (7, 13).

Regulación del flujo glinfático

A diferencia del sistema linfático periférico, el sistema glinfático depende de una combinación compleja de factores fisiológicos y mecánicos que modulan su eficacia funcional.

Entre los principales impulsores se encuentra la pulsación arterial, que facilita el desplazamiento del líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de los espacios perivascuales. Asimismo, la respiración influye directamente en la presión intracraneal y en el drenaje meníngeo, generando oscilaciones que favorecen el movimiento de fluidos (1, 11, 14). La posición corporal también desempeña un papel relevante: el decúbito lateral ha demostrado ser más eficaz para el drenaje glinfático en comparación con la posición supina o en decúbito prono (15).

Uno de los reguladores más importantes del flujo glinfático es el sueño, en particular durante la fase de ondas lentas (sueño NREM). En esta etapa, se produce una expansión del espacio intersticial y una reducción del volumen celular, condiciones que optimizan el intercambio convectivo entre el LCR y el líquido intersticial (5). Este proceso está mediado por la polarización perivascular de los canales AQP4, cuya localización y funcionalidad varían a lo largo del ciclo circadiano (16).

Estudios en modelos animales han evidenciado que el sistema glinfático sigue un ritmo circadiano endógeno, con mayor actividad durante la fase de descanso. La despolarización de AQP4, inducida por factores como el envejecimiento o el estrés oxidativo, disminuye significativamente la eficiencia del sistema glinfático, afectando su capacidad de depuración (13, 16).

A nivel molecular, el gen reloj *Bmal1*, esencial para la regulación circadiana, ha sido identificado como un modulador clave de la expresión de AQP4 y, por ende, de la homeostasis hídrica cerebral. En modelos animales con disrupción de *Bmal1* se ha observado una mayor acumulación de agua cerebral y la pérdida del ritmo de expresión de AQP4 (17), lo que refuerza la hipótesis de una regulación circadiana del sistema glinfático a nivel genético y funcional.

Funciones del sistema glinfático

La función principal del sistema glinfático es la depuración de desechos metabólicos y proteínas neurotóxicas acumuladas en el parénquima cerebral, en particular β -amiloide y tau, asociadas al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y otras taupatías. Estudios en modelos murinos han demostrado que la eficiencia del sistema se ve comprometida en animales con delección del gen *Aqp4*. Este gen codifica una proteína de membrana la Acuaporina - 4 que actúa como canal de agua formando agrupaciones ortogonales una disposición única que optimiza el transporte de agua facilitando su transporte a través de las células. Es la principal acuaporina del SNC y se expresa fundamentalmente en los pies astrocitarios

y en los endotelios. células que revisten los ventrículos cerebrales. Esta alteración se asocia con una mayor retención cerebral de trazadores y acumulación de proteínas patológicas (13, 18, 19).

En humanos, investigaciones con trazadores y biomarcadores han evidenciado que la actividad glinfática durante el sueño se correlaciona con una disminución matutina en los niveles plasmáticos de β -amiloide y tau, lo que sugiere que el sistema contribuye activamente al proceso de “lavado cerebral” nocturno (20). Esta función depende en parte de la correcta polarización y localización de los canales AQP4, cuya desorganización se ha vinculado con una mayor carga proteica en cerebros con enfermedad de Alzheimer (21).

Además de su rol en la depuración, el sistema glinfático interviene en el mantenimiento de la homeostasis del espacio extracelular, el equilibrio iónico, la regulación del volumen intersticial y, potencialmente, en la distribución de neuromoduladores y fármacos. Su deterioro, ya sea inducido por envejecimiento, lesión o alteraciones estructurales en los astrocitos, puede impactar directamente en la eficacia de los tratamientos administrados por vía intratecal y, más ampliamente, en la neurofarmacología clínica.

Finalmente, se ha propuesto que una disminución en la eficiencia del sistema glinfático podría contribuir al desarrollo de un estado de neuroinflamación crónica, al dificultar la eliminación de citocinas, residuos celulares y metabolitos neurotóxicos. Esta acumulación favorecería un microambiente cerebral proinflamatorio, con potencial impacto en la progresión de diversas patologías neurológicas.

Relevancia clínica del sistema glinfático

El creciente cuerpo de evidencia sugiere que la disfunción del sistema glinfático participa activamente en la fisiopatología de diversas enfermedades neurológicas, en particular las de tipo neurodegenerativo. Esta alteración compromete la depuración de proteínas neurotóxicas como β -amiloide, TAU y α -sinucleína, favoreciendo su acumulación patológica y contribuyendo al desarrollo de enfermedades como el Alzheimer y el Parkinson (18, 22, 23).

En estudios en humanos, la utilización de técnicas de imagen basadas en tensor de difusión, específicamente el método DTI-ALPS (Diffusion Tensor Image Analysis along the Perivascular Space), ha permitido observar una reducción de la actividad glinfática en pacientes con enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson. Esta disminución se correlaciona con un mayor deterioro cognitivo y funcional (24, 25). En el caso de la enfermedad de Parkinson, un índice DTI-ALPS más bajo ha demostrado valor pronóstico, asociado con eventos clínicos como caídas recurrentes, pérdida de autonomía y progresión a demencia (26).

Desde una perspectiva clínica, también se ha evidenciado una relación bidireccional entre la disfunción glinfática y las alteraciones del sueño, las cuales exacerban la acumulación de proteínas neurotóxicas y fomentan un entorno de neuro-

inflamación crónica. En este sentido, la calidad del sueño y la preservación de la arquitectura circadiana emergen como dianas terapéuticas indirectas del sistema glinfático (16, 27).

Actualmente se explora el potencial terapéutico de la modulación glinfática en humanos, a través de estrategias farmacológicas y no farmacológicas. Entre ellas se incluyen fármacos dirigidos a la regulación de la expresión de AQP4, terapias cronobiológicas, estimulación respiratoria, drenaje postural y optimización del sueño profundo. Si bien los ensayos clínicos en esta área aún se encuentran en fases preliminares, estos enfoques representan una vía prometedora de intervención en el tratamiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas (28).

Preguntas abiertas y controversias actuales

A pesar de los avances significativos en la comprensión del sistema glinfático, persisten controversias relevantes y numerosas preguntas sin resolver, tanto en el ámbito experimental como en el clínico.

Una de las principales controversias radica en la extrapolación de datos desde modelos animales a humanos. La mayor parte de las descripciones funcionales provienen de estudios en roedores, que presentan diferencias anatómicas, fisiológicas y de escala con respecto al cerebro humano. Si bien la anatomía del sistema glinfático ha sido parcialmente confirmada mediante resonancia magnética en humanos, los mecanismos de flujo, la velocidad de transporte y el papel específico de los canales AQP4 aún están sujetos a debate (2, 13, 29, 30).

Otro punto de discusión es la validez del modelo convectivo propuesto por Iliff et al. (1), el cual postula un flujo dirigido del LCR facilitado por la pulsación arterial. Este modelo ha sido desafiado por análisis físicos y simulaciones computacionales. Investigadores como Verkman y Smith han argumentado que la presión generada por las pulsaciones arteriales sería insuficiente para sostener un flujo convectivo significativo, y que el transporte de solutos podría explicarse mejor por mecanismos de difusión o gradientes osmóticos (31).

Asimismo, persiste una falta de consenso sobre los métodos no invasivos para evaluar la función glinfática en humanos. Técnicas como el índice DTI-ALPS o el uso de gadolinio intratecal han mostrado resultados promisorios, pero aún carecen de estandarización y validación formal. Además, presentan una alta variabilidad intercentros, lo que limita su aplicabilidad clínica generalizada (24, 32, 33).

El rol específico de AQP4 también sigue siendo motivo de discusión. Aunque se reconoce su importancia en la dinámica

glinfática, no está completamente establecido si su despolarización es una causa primaria o una consecuencia secundaria de enfermedades neurodegenerativas. Estudios recientes han propuesto una posible interacción entre variantes genéticas de AQP4, la calidad del sueño y la acumulación cerebral de β -amiloide en humanos (34).

Por último, se han planteado controversias clínicas emergentes respecto al papel del sistema glinfático en trastornos psiquiátricos, como la depresión. Modelos preclínicos y estudios correlacionales en humanos sugieren que la disfunción glinfática podría contribuir al acúmulo de citocinas proinflamatorias y residuos metabólicos en regiones límbicas. No obstante, esta hipótesis aún se encuentra en una etapa incipiente y requiere validación a través de estudios longitudinales con mayor robustez metodológica (35, 36).

Conclusión

El sistema glinfático representa una vía funcional emergente fundamental para el mantenimiento de la homeostasis cerebral, particularmente en lo que respecta a la eliminación de desechos metabólicos y proteínas neurotóxicas. Su descubrimiento ha reconfigurado de manera profunda la comprensión de la fisiología cerebral, aportando nuevas perspectivas sobre los mecanismos de limpieza intersticial, la regulación del sueño y los procesos neuroinflamatorios. Asimismo, su disfunción se ha vinculado con enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica, así como con alteraciones psiquiátricas y del ciclo sueño-vigilia.

No obstante, persisten múltiples interrogantes relevantes: los mecanismos exactos de flujo glinfático en humanos, el rol causal de su disfunción en la patogenia de trastornos neurológicos y la posibilidad real de intervenir terapéuticamente sobre este sistema aún se encuentran en fase de exploración. La validación de marcadores funcionales no invasivos y la estandarización de métodos diagnósticos serán determinantes para su futura aplicación clínica.

Desde una perspectiva psicofarmacológica, comprender las dinámicas del sistema glinfático podría tener implicancias significativas en la farmacocinética cerebral, la eficacia terapéutica y la toxicidad de los psicofármacos, especialmente aquellos administrados por vías que interactúan con el LCR. En este marco, el sistema glinfático se perfila como un posible blanco terapéutico y biomarcador de interés clínico, aunque su integración efectiva en la práctica médica requerirá evidencia sólida, validación técnica y estudios clínicos longitudinales.

Referencias bibliográficas

- 1. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes. *Sci Transl Med*. 2012;4(147):147ra111. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>.
- 2. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015;523(7560):337–41. <https://doi.org/10.1038/nature14432>.
- 3. Da Mesquita S, Louveau A, Vaccari A, et al. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease. *Nature*. 2018;560(7717):185–91. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0368-8>.

- 4. Spector R, Keep RF, Snodgrass SR, Smith QR, Johanson CE. A balanced view of choroid plexus structure and function: focus on adult humans. *Exp Neurol*. 2015;267:78–86. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.11.014>.
- 5. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373–377. <https://doi.org/10.1126/science.1241224>.
- 6. Hladky SB, Barrand MA. Metabolite clearance during wakefulness and sleep. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;240:227–249. https://doi.org/10.1007/164_2017_37.
- 7. Kress BT, Iliff JJ, Xia M, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol*. 2014;76(6):845–861. <https://doi.org/10.1002/ana.24271>.
- 8. Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. The glymphatic system: A beginner's guide. *Neurochem Res*. 2015;40(12):2583–2599. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1581-6>.
- 9. Foldi M, Csillik B, Zoltán OT. Lymphatic capillaries in the central nervous system of the rat. *Acta Anat (Basel)*. 1966;63(2):168–176. <https://doi.org/10.1159/000142840>.
- 10. Silva J, Ferreira R, Trigo D. Glymphatic system, AQP4, and their implications in Alzheimer's disease. *Neurol Res Pract*. 2021;3:35. <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00102-7>.
- 11. Peng S, Liu J, Liang C, Yang L, Wang G. Aquaporin-4 in glymphatic system, and its implication for central nervous system disorders. *Neurobiol Dis*. 2023;179:106035. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106035>.
- 12. Wang Y, Huang C, Guo Q, Chu H. Aquaporin-4 and cognitive disorders. *Aging Dis*. 2022;13(1):61–72. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0731>.
- 13. Mestre H, Hablitz L, Xavier ALR, et al. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. *eLife*. 2018;7:e40070. <https://doi.org/10.7554/eLife.40070>.
- 14. Astara K, Pournara C, de Natale ER, et al. A novel conceptual framework for the functionality of the glymphatic system. *J Neurophysiol*. 2023. <https://doi.org/10.1152/jn.00360.2022>.
- 15. Lee H, Xie L, Yu M, et al. The effect of body posture on brain glymphatic transport. *J Neurosci*. 2015;35(31):11034–11044. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1625-15.2015>.
- 16. Hablitz LM, Plá V, Giannetto MJ, et al. Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow. *Nat Commun*. 2020;11:4411. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18115-2>.
- 17. Grady CM, Khanna S, Becker BK. Increased brain water in the clock gene *Bmal1* knockout rat. *Physiology*. 2023. <https://doi.org/10.1152/physiol.2023.38.s1.5731689>.
- 18. Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci*. 2014;34(49):16180–93. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014>.
- 19. Iliff JJ, Elbert DL, Giovannardi L, et al. The glymphatic system clears amyloid beta and tau from brain to plasma in humans. *bioRxiv*. 2024. <https://doi.org/10.1101/2024.07.30.24311248>.
- 20. Simon M, Wang M, Murchison C, et al. Transcriptional network analysis of human astrocytic endfoot genes reveals region-specific associations with dementia and tau pathology. *Sci Rep*. 2018;8:12389. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30779-x>.
- 21. Buccellato FR, D'Anca M, Serpente M, Arighi A, Galimberti D. The role of glymphatic system in Alzheimer's and Parkinson's disease pathogenesis. *Biomedicines*. 2022;10(9):2261. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092261>.
- 22. Sun YR, Lv QK, Liu JY, Wang F, Liu CF. New perspectives on the glymphatic system and the relationship between glymphatic system and neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis*. 2025;205:106791. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2025.106791>.
- 23. Liaskovik A, Fedotova E, Kononov RN, et al. Assessing of the glymphatic system using DTI-ALPS MRI in patients with neurodegenerative diseases. *Alzheimer's Dement*. 2024. <https://doi.org/10.1002/alz.086358>.
- 24. Prasuhn J, Xu J, Hua J, van Zijl P, Knutsson L. Exploring neurodegenerative disorders using advanced magnetic resonance imaging of the glymphatic system. *Front Psychiatry*. 2024;15:1368489. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1368489>.
- 25. Zhou C, Jiang X, Guan X, et al. Glymphatic system dysfunction and risk of clinical milestones in patients with Parkinson disease. *Eur J Neurol*. 2024;e16521. <https://doi.org/10.1111/ene.16521>.
- 26. Scott-Massey A, Boag M, Magnier A, et al. Glymphatic system dysfunction and sleep disturbance may contribute to the pathogenesis and progression of Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):12928. <https://doi.org/10.3390/ijms232112928>.
- 27. Beschorner N, Nedergaard M. Glymphatic system dysfunction in neurodegenerative diseases. *Curr Opin Neurol*. 2024;37(2):182–188. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001252>.
- 28. Verghese JP, Terry A, de Natale ER, Politis M. Research evidence of the role of the glymphatic system and its potential pharmacological modulation in neurodegenerative diseases. *J Clin Med*. 2022;11(23):6964. <https://doi.org/10.3390/jcm11236964>.
- 29. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):1016–1024. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30318-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30318-1).
- 30. Smith AJ, Jin BJ, Verkman AS. Muddying the water in brain edema? *Trends Neurosci*. 2015;38(6):331–332. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.04.006>.
- 31. Kamagata K, Saito Y, Andica C, et al. Noninvasive magnetic resonance imaging measures of glymphatic system activity. *J Magn Reson Imaging*. 2023. <https://doi.org/10.1002/jmri.28977>.
- 32. Taoka T, Masutani Y, Kawai H, et al. Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: DTI-ALPS in Alzheimer's disease. *Jpn J Radiol*. 2017;35(3):172–178. <https://doi.org/10.1007/s11604-017-0617-z>.
- 33. Porter T, Milligan Armstrong A, Doré V, et al. Basic science and pathogenesis: interaction of AQP4 genetic variants and sleep on Aβ accumulation. *Alzheimers Dement*. 2024;20(Suppl 1):e092408. <https://doi.org/10.1002/alz.092408>.
- 34. Yan T, Qiu Y, Yu X, Yang L. Glymphatic dysfunction: a bridge between sleep disturbance and mood disorders. *Front Psychiatry*. 2021;12:658340. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.658340>.
- 35. Xia M, Yang L, Sun G, Qi S, Li B. Mechanism of depression as a risk factor in the development of Alzheimer's disease: function of AQP4 and glymphatic system. *Psychopharmacology*. 2017;234(3):365–379. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4473-9>.



Luradon[®]

Lurasidona 20-40-60-80 mg

Atípico con eficacia antidepressiva

- EPISODIOS DEPRESIVOS ASOCIADOS CON EL TRASTORNO BIPOLAR I (DSM IV)
- ESQUIZOFRENIA (DSM IV)

Afinidad por las necesidades del paciente

- Diversidad de concentraciones para asegurar una dosificación adecuada



Información
para
prescribir



 Gador

Neuro- Psiquiatría



• Gavin®

Pregabalina 75, 150 y 300 mg

• Lamocas®

Lamotrigina 50 y 100 mg

• Litio Gador

Carbonato de Litio 300 mg

• Luradon®

Lurasidona 20, 40, 60 y 80 mg

• Recit®

Atomoxetina 10, 18, 25 y 40 mg

• Risperix®

Risperidona 1 y 3 mg

Risperix® Gotas

Risperidona 1 mg/ml

• Somit®

Zolpidem 10 mg

• Vanserin® 34 mg

Pimavanserina 34 mg

• Alplacin®

Alprazolam 1 y 2 mg

• Clonazam®

Clonazepam 2 mg

Clonazam® Gotas

Clonazepam 2,5 mg / 1 ml

• Deslafax®

Desvenlafaxina 50 y 100 mg

• Divalprex®

Divalproato de sodio 250-500 mg

• Duxetin®

Duloxetina 30 y 60 mg

• Elafax®

Venlafaxina 75 mg

Elafax LP®

Venlafaxina 37.5, 75 y 150 mg

• Foxetin®

Fluoxetina 20 mg