

Hidrocefalia e inflamación

Hydrocephalus and inflammation

Paulina Araya Albornoz,^I Fernando Delgado-López^{II}

^I Laboratorio de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad Católica del Maule. Chile.

^{II} Departamento de Ciencias Preclínicas. Facultad de Medicina. Universidad Católica del Maule. Chile.

RESUMEN

La hidrocefalia del tipo congénita se caracteriza por la obliteración del Acueducto de Silvio, y por una neurogénesis anormal. Diversas evidencias sugieren la presencia de una respuesta inflamatoria en ambos procesos. En el sistema nervioso central existen células con rol inmunitario, la microglia es una célula inmune propia del Sistema Nervioso Central que está constantemente vigilando el entorno (estado inactivo), y ante cualquier señal anormal se "activa". La microglia activa puede tener dos roles; microglia reparadora, es aquella que tiene efectos neuroprotectores debido a la secreción de moléculas anti-inflamatorias. Por otro lado, la microglia inflamatoria, la cual al activarse secreta factores pro-inflamatorios y con ello la migración de más células inmunes hasta aquel lugar. Si este proceso no es regulado, va generándose un micro-ambiente tóxico para las células del Sistema Nervioso Central, desestabiliza la Barrera hematoencefálica lo cual permite la llegada masiva de macrófagos y linfocitos, de origen periféricos, al cerebro. De este modo, la generación de este ambiente neurotóxico trae como consecuencias, graves daños en la anatomía y con ello en la fisiología del Sistema Nervioso Central. En esta revisión, se presentan diversos estudios que demuestran la existencia de factores inflamatorios en cerebro, tanto humanos como en modelos animales, que desarrollan hidrocefalia ya sea congénita o adquirida, y se analizan las consecuencias y una posible terapia que permita revertir los daños ocasionados por esta respuesta.

Palabras clave: hidrocefalia; inflamación; respuesta pro-inflamatoria; terapia.

ABSTRACT

Congenital hydrocephalus is characterized by obstruction of the aqueduct of Sylvius and abnormal neurogenesis. Evidence suggests the presence of an inflammatory response in both processes. In the central nervous system there are cells with an immune function, such as microglia, which keep permanent watch on their environment (inactive state), activating in the presence of any abnormal signal. According to their functions, active microglia may be either repairing or inflammatory. Repairing microglia have neuroprotective effects due to the secretion of anti-inflammatory molecules. Inflammatory microglia, on the other hand, secrete pro-inflammatory factors when activated, and thus the migration of more immune cells to the place. When this process is not regulated, a toxic microenvironment is generated for central nervous system cells, destabilizing the hematoencephalic barrier and thus permitting the mass arrival of macrophages and lymphocytes of peripheral origin to the brain. Generation of this neurotoxic environment causes serious damage to the anatomy and physiology of the central nervous system. The present review includes various studies based on human and animal models revealing the existence of inflammatory factors in the brain which develop either congenital or acquired hydrocephalus, and provides an analysis of the consequences and a potential therapy allowing to reverse the damage caused by such a response.

Key words: hydrocephalus; inflammation; pro-inflammatory response; therapy.

INTRODUCCIÓN

HIDROCEFALIA E INFLAMACIÓN

La hidrocefalia es una patología caracterizada por la dilatación de los ventrículos cerebrales, usualmente causado por la obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR),¹ o bien por un desbalance entre su producción y absorción, además se observa una distorsión del tejido cerebral lo cual tiene efectos deletéreos que incluyen, gliosis, respuesta inflamatoria, daño neuronal y destrucción de axones periventriculares.²

La hidrocefalia es catalogada de dos maneras. En dependencia del origen, puede ser congénita o adquirida; y en relación al flujo del LCR, esta patología es clasificada como hidrocefalia comunicante o no comunicante.

La hidrocefalia congénita es aquella que se adquiere en la vida intrauterina, ya sea por algún factor genético o influencias ambientales. Mientras que la hidrocefalia adquirida, se genera en etapa postnatal a cualquier edad, por alguna enfermedad o lesión.

Por otro lado, en la hidrocefalia comunicante el problema se genera a nivel del espacio subaracnoideo, lugar donde se produce la absorción de LCR y ocurre aun cuando el flujo del LCR es normal en los ventrículos. La hidrocefalia no comunicante, corresponde a aquella en la cual el flujo de LCR a nivel de los ventrículos se ve obstruido, la más común es la obliteración del acueducto de Silvio.

El objetivo de esta revisión es presentar los distintos estudios realizados tanto en humanos, como en modelos animales con hidrocefalia, acerca del vínculo que existe entre el desarrollo de la patología y el sistema inmunitario.

CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA INMUNE DENTRO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El Sistema Nervioso Central (SNC), que en un momento se creía un lugar inmunológicamente privilegiado, hoy se reconoce que contiene un sistema inmune especializado, lo cual se debe en gran medida a su anatomía local, a la relativa carencia de drenaje linfático, a la falta de sus propias células presentadoras de antígeno y la presencia de la barrera hematoencefálica (BBB) que lo limita. En presencia de lesión, infección o enfermedad, las células residentes secretan factores inflamatorios, incluyéndose citoquinas pro-inflamatorias, prostaglandinas y radicales libres, que a su vez inducen quimioquinas y moléculas de adhesión, reclutándose células del sistema inmune, y activando células gliales.³

En general, el LCR en condiciones normales presenta pocas células inmunes; sin embargo, en comparación con la sangre, presenta una gran cantidad de linfocitos T CD4.

En el SNC se encuentran dos tipos de células inmunes de origen hematopoyético. Por un lado la microglia, la cual tiene dos ondas de entrada al SNC, en etapa prenatal, y en una etapa postnatal temprana. Y por otro lado, macrófagos de origen periférico que ingresan mediante emperipoyesis a los ventrículos en las últimas etapas del desarrollo fetal de roedores, denominadas "célula supra-ependimal", las cuales se ubican en la superficie del revestimiento ventricular.^{4,5}

En condiciones fisiológicas normales, los leucocitos sistémicos selectivos que migran al cerebro y la microglia residente, constantemente vigilan el SNC normal.⁶

La microglia está en una constante vigilancia del entorno, mediante sus procesos móviles rastrea y controla el ambiente local, cumpliéndose un rol homeostático del SNC;^{7,8} la microglia migra hacia el receptor uno de quimioquinas (cx3cr1) parece ser el soporte de neuronas en peligro.⁹

La microglia es exquisita, sensible a lesiones cerebrales y enfermedades neurológicas, migrándose hasta el lugar de lesión, en donde secreta factores solubles, como citocinas, neurotrofinas, y factores inmunomoduladores. Así, bajo condiciones patológicas la microglia regula en un inicio la sobre-expresión de sus determinantes antigénicos, como el cúmulo de diferenciación 68 (CD68) y el complejo mayor de histocompatibilidad II (MHCII) y después se somete a progresivas transformaciones, alterándose su fenotipo y morfología adoptándose un estado activo en respuesta a lesiones cerebrales fisiopatológicas, produciéndose mediadores citotóxicos a factores tóxicos, por lo cual es llamado "macrófago cerebral".¹⁰

La microglía, actúa como "microglía inflamatoria", y/o "microglía reparadora". Así por ejemplo, bajo ciertas condiciones, las células microgliales secretan factores anti-inflamatorios, los cuales tienen un rol neuroprotector⁸ o bien secretan factores inflamatorios generándose la llegada de más células inmunitarias hasta las zonas afectadas.

La microglía inflamatoria se caracteriza por secretar factores que gatillan la llegada de más células inmunitarias hasta las zonas afectadas.⁸ Poseen receptores que reconocen a otros organismos (microbios, bacterias) como el receptor tipo toll (TLR) que apoya la eliminación de patógenos y al mismo tiempo estimulan una respuesta pro-inflamatoria.

Por otro lado, la microglía reparadora presenta receptores que reconocen material generado durante el proceso de apoptosis, como el receptor de fosfatidilserina (PS), triggering receptor (TREM-2), los que generan una respuesta anti-inflamatoria.⁸ Estudios de TREM-2 muestran que una disminución de su expresión inhibe la fagocitosis, aumentándose el factor de necrosis tumoral (TNF) y óxido nítrico (NO); mientras que una mayor expresión de este receptor aumenta la fagocitosis, pero disminuye la respuesta pro-inflamatoria.¹¹

La inflamación en el cerebro se caracteriza por la infiltración de células inmunes circulantes y por la activación de células residentes, incluida la microglía.¹² Algunas de las citoquinas pro-inflamatorias interfieren con la barrera hematoencefálica, ya que aumentan la expresión de proteínas intermediarias de la diapédesis, aumentándose el ingreso de células inmunes desde el sistema periférico al cerebro.¹³

En el SNC la microglía es la primera en realizar fagocitosis, pero su capacidad fagocítica es limitada en comparación con macrófagos sanguíneos.⁸ La eliminación por apoptosis de las células dañadas es el proceso final, y tal vez, el objetivo final del programa de apoptosis, el cual debe estar de estricto control para evitar los efectos perjudiciales asociados a la inflamación.¹⁴ Evidencias sugieren que el fracaso en eliminar las células apoptóticas rápida y eficiente tiene consecuencias en la resolución de la inflamación.¹²

INFLAMACIÓN E HIDROCEFALIA

Varias investigaciones efectuadas en humanos^{1,4,15,16} y en modelos animales que desarrollan hidrocefalia^{2,15,17,18} han demostrado la presencia de factores inflamatorios en cerebros. Sin embargo, ninguno ha logrado establecer el rol específico que estarían cumpliendo, ni cuál es el orden cronológico de los procesos implicados en esta neuropatología.

Estudios realizados en casos de hidrocefalia humana fetal, tanto congénita como adquirida, han mostrado una gran cantidad de macrófagos localizados en la zona ventricular (ZV) de los ventrículos laterales (VL). En los casos humanos con hidrocefalia congénita, se ha observado que además están acompañados de un daño a nivel endotelial.⁴ Datos similares, en relación a la presencia de monocitos, existen en modelos animales con hidrocefalia inducida, con 6 aminocontinoamida (6-AN, produce daños en células endoteliales, lo cual provoca la agenesia del acueducto cerebral), en los cuales se observa, posterior a la administración de 6-AN, una mayor reactividad de marcadores para macrófagos, receptor complemento 3 (CR3), en animales hidrocefálicos que en normales, aumentándose de forma notable el número de estas células en los ventrículos, así como su actividad fagocítica.¹⁷ Otro estudio en ratas con hidrocefalia inducida con kaolin, revela un aumento del volumen de los ventrículos laterales, acompañado de edema en la sustancia blanca y la acumulación de macrófagos en la zona periventricular de ratas que desarrollan una hidrocefalia más severa.¹⁸ La llegada masiva de macrófagos a los siete días, en este modelo de hidrocefalia, sugiere su participación en la destrucción de materia blanca en las fases tempranas de la dilatación,⁴ pero aún faltan estudios adicionales para demostrar este importante punto.

Estudios muestran que la ventriculomegalia en modelos animales con hidrocefalia se ve acompañada de una astrogliosis y microgliosis reactiva.^{2,19,20} Sin embargo, se desconoce si participa en el inicio de esta patología o se presenta como una respuesta inflamatoria de este proceso patológico.

Se ha sugerido que los mediadores de la inflamación como la microglía activada y los macrófagos del cerebro, incluyéndose citoquinas pro-inflamatorias, metaloproteasas y óxido nítrico (NO), son la principal causa de neurodegeneración y deterioro del proceso regenerativo, durante infecciones crónicas o procesos patológicos.^{21,22} De hecho, biopsias clínicas y varios modelos animales han demostrado que la neuroinflamación juega un importante rol en la patofisiología de la hidrocefalia.²

Investigaciones realizadas en ratas con hidrocefalia inducida, mediante kaolin y con 6 AN revelaron:

- Dilatación ventricular con un incremento del número de macrófagos intraventriculares.
- Regulación al alza de receptor del CR3 y del complejo mayor de histocompatibilidad I (MHCI) en macrófagos, lo cual sería indicativo de un incremento en la actividad fagocítica.^{17,18}

Por otro lado, estudios genéticos han reportado modificaciones en la expresión de complementos del sistema neuroinflamatorio tales como, MHCI, MHCII, IL-18, INF- γ , IL-1, GFAP, TGF- β , y TNF- α en ratas hidrocefálicas.²

Cada uno de estos datos confirma la presencia de una respuesta inflamatoria en modelos animales con hidrocefalia inducida y congénita.

HIDROCEFALIA CONGÉNITA

Se estima que entre el 70 a 80 % de los casos de hidrocefalia congénita en humanos, es por estenosis u obliteración acueductal. La hidrocefalia congénita, comienza en estadios tempranos de desarrollo embrionario, asociado a una patología del neuroepitelio/epéndimo.²³

La disrupción o pérdida de la ZV afecta a las células que recubren las cavidades del SNC embrionario, células madres neurales (NSCs) y exponen las células progenitoras neurales (NPCs) de la zona subventricular (ZSV) al lumen ventricular (Fig.).

Dependiéndose del período del desarrollo en que ocurra el denudamiento, las células que sufren disrupción pueden corresponder a neuroepitelio, NSCs o epéndimo,^{23,24} viéndose alterados los procesos de corticogénesis y gliogénesis. Alteraciones en las células endimarias, como aplanamiento, pérdida progresiva de cilios y microvellosidades en la superficie apical, y pérdida de la continuidad en la capa endimaria, clásicamente eran considerados como "consecuencias" de la hidrocefalia.²⁵ Sin embargo, cada vez son más los trabajos, que reportan alteraciones del epéndimo como causa primaria que "precede" el inicio de la hidrocefalia hereditaria.²⁶

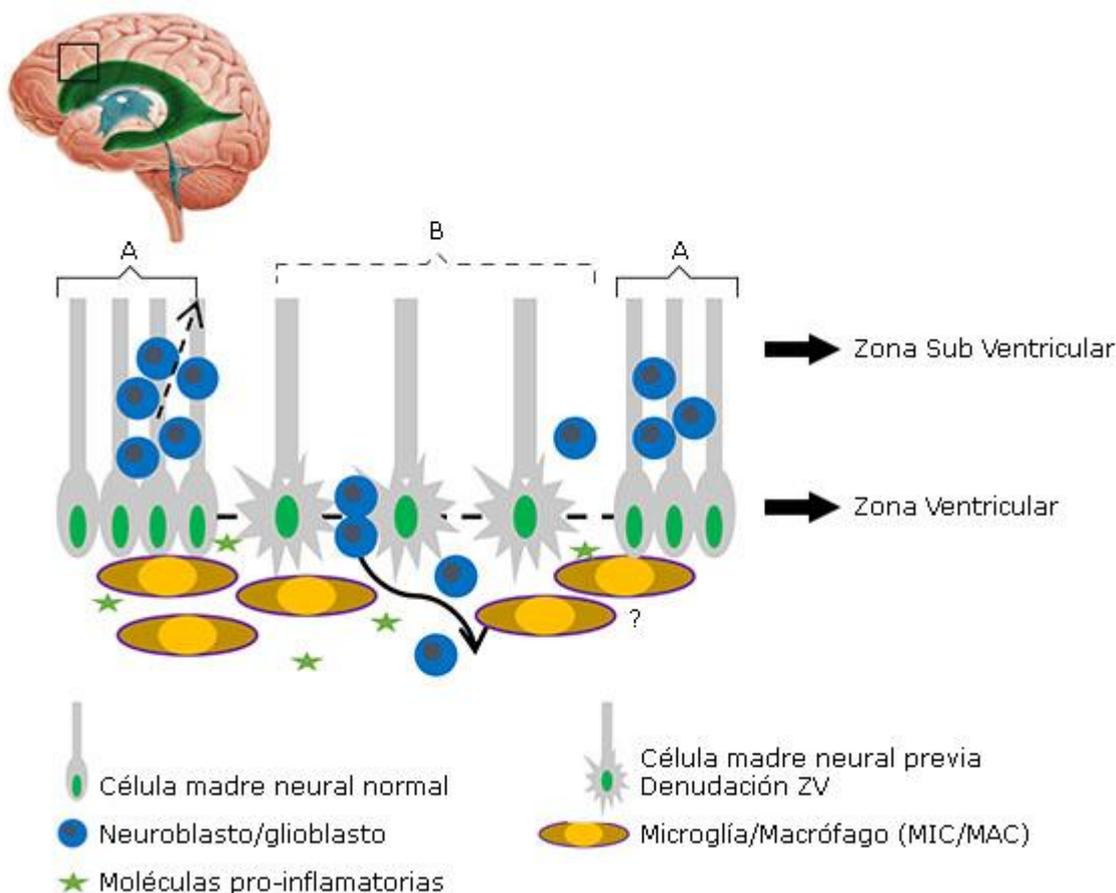


Fig. Representación del proceso desencadenante de problemas neurogénicos en modelo animal con Hidrocefalia congénita.

Teniéndose en cuenta que la mayor parte de las células endimarias que tapizan el sistema ventricular carecen de lámina basal y uniones intercelulares estrechas, el mantenimiento de la integridad en las uniones intercelulares dependientes de N-cadherina, parece ser fundamental para la estabilidad de estas poblaciones celulares.^{24,27,28} Estudios han mostrado que, la interferencia en las uniones intercelulares dependientes de cadherina conduce a la disociación de las células y a su entrada en apoptosis. La apoptosis está caracterizada por múltiples cambios celulares, entre ellos la exposición de fosfatidilserina (PS), dicha exposición en la superficie celular es una señal para el reconocimiento específico por macrófagos.^{8,29}

Las ratas HTx son el único modelo con hidrocefalia congénita que existe, y su estudio ayuda a comprender la etiología de esta enfermedad, dato importante, pues, como ya se mencionó, entre el 70 a 80 % de los casos de hidrocefalia en humanos son por estenosis y/o obliteración acueductal.

En ratas HTx la hidrocefalia se inicia prenatalmente el día 18 (E18), acompañado de la dilatación de los ventrículos laterales y en ocasiones un tercer ventrículo grande, además de anomalías en el acueducto cerebral.³⁰⁻³² En las ratas HTx la disrupción de la ZV del telencéfalo sigue un patrón excepcional, el cual comienza en la etapa embrionaria como un pequeño foco de disrupción que progresa de forma radial, llevándose a un foco grande de desnudamiento de la ZV en los primeros días postnatales; esta progresión no es homogénea y varios focos de diferentes estadios de progresión de disrupción co-existen.²⁶

Estudios recientes en ratas HTx³³ demuestran la existencia de una anomalía en la distribución de las proteínas de unión del neuroepitelio, incluso antes del inicio de la disrupción de la ZV en estadios embrionarios. Una línea de investigación ha sugerido la existencia de una alteración en los genes implicados en el transporte de proteínas de unión celular a nivel del neuroepitelio/epéndimo, alteración que llevaría al desarrollo de hidrocefalia.²⁴ A partir de esta información, se puede deducir que la existencia de alteraciones en las proteínas de unión en las células de la ZV podría ser reconocida por las células inmunológicas, ya sea microglía o macrófagos (Mic/Mac), gatillándose así la llegada de estas células a la pared dorsal de los VL, y la generación de un ambiente pro-inflamatorio en cerebros hidrocefálicos.

Interesante es lo que acontece a medida que ocurre el proceso de disrupción de la ZV en la rata HTx, la superficie de la ZV se ve infiltrada por un número creciente de macrófagos ventriculares (Fig.). Análisis más detallado revela que estos macrófagos no se distribuyen al azar en el ventrículo dilatado, sino que se asocian a células alteradas de la ZV.²⁶

Cada uno de los puntos detallados reafirma la existencia de una respuesta pro-inflamatoria en el desarrollo de la hidrocefalia. Ante esto, es importante mencionar qué consecuencias generan en el SNC los distintos factores pro-inflamatorios que se desatan en esta neuropatología.

Pues bien, las células madres del SNC están controladas en condiciones fisiológicas. Así la regulación de la renovación, proliferación, diferenciación y migración de estas células varía dependiendo del micro-ambiente local.³⁴ Se ha determinado que una inflamación prolongada en el SNC inhibe el proceso de neurogénesis.³⁵

Un gran número de estudios sugieren que la respuesta inmune regula la neurogénesis post-natal, debido a que diversas moléculas inmunológicas tendrían su blanco en componentes del nicho neurogénico y controlarían la proliferación celular, diferenciación y migración de los neuroblastos,³⁶ es la microglía la principal célula efectora inmune en el SNC y aportaría varias citoquinas, incluyendo IL1, IL6, TNF α ; IL4; IFN γ entre otras.³⁶

HIDROCEFALIA Y TRATAMIENTO

Los tratamientos utilizados en la hidrocefalia tienen como objetivo disminuir la presión intracraneal, es decir del tipo paliativo. Por un lado se encuentra el Shunting, el cual consiste en la derivación de LCR. El shunt más utilizado es la derivación ventriculoperitoneal y la derivación ventrículoatrial; las desventajas de este procedimiento son:

- La generación de obstrucción.
- El mal posicionamiento.
- Su desconexión.
- La alta tasa de infecciones.³⁷

Con el avance en la tecnología se han logrado generar otro tipo de procedimientos con el fin de disminuir la presión intracraneal, uno de estos es la ventriculostomía, que crea una vía alternativa para el flujo normal del LCR; y las oclusiones de plexos coróideos, para así disminuir la producción de LCR.³⁷

Si bien estos procedimientos ayudan a mejorar en parte la calidad de vida de los pacientes, ninguno de estos tratamientos logra prevenir o bien revertir los daños neurológicos asociados a esta patología, sino que sólo se enfocan en la disminución de la presión intracraneal.

Los estudios que existen respecto de hidrocefalia e inflamación, ayudan a comprender un poco más esta patología, y a poner énfasis en los problemas neurodegenerativos, que como ya se mencionó, en la actualidad no han podido ser tratados.

En ratas HTx,³⁸ hemos determinado la expresión de abundantes citoquinas y mediadores pro-inflamatorios, tanto en LCR como en áreas del telencéfalo futuras a "denudarse" (datos aún no publicados), además de determinar que los macrófagos presentes en estas zonas poseen en un rol pro-inflamatorio. Esta temprana respuesta pro-inflamatoria podría ser la causa de la pérdida de NSCs así como de NPCs, lo que como ya se mencionó, daría explicación a la disminución del grosor cortical y a los daños neurológicos asociados a esta patología, y por otro lado darían respuesta a la obliteración o estenosis del acueducto cerebral, que da origen al aumento del volumen ventricular.²⁴

Un esquema general de lo que a grandes rasgos ocurre en esta patología, se presenta en la Figura. Si bien aún no se sabe si el inicio de la hidrocefalia es debido a la llegada de macrófagos, o bien, a una anomalía de las uniones celulares que gatillan la llegada de estas células inmunes. Existen pruebas que confirman el denudamiento de la ZV, la exposición de la ZSV hacia el lumen ventricular, y con ello la caída y pérdida de neuro y glioblastos hacia el LCR, todo esto acompañado de macrófagos y de un medio rico en factores pro-inflamatorios.²⁴

En la figura se representan la ZV y ZSV de los ventrículos laterales (nicho neurogénico) que consta de células madres neurales además de neuro y glioblastos en proceso de migración. Además, en A una ZV normal con células madres y neuro/glioblastos en la ZSV, seguida de una zona denudada (B), en donde las células madres neurales se ven alteradas, y se aprecian una migración errónea de neuro/glioblastos y la caída de algunas de estas hacia el líquido cefalorraquídeo.

Acompañado a este nicho neurogénico se encuentran macrófagos, asociadas a las zonas prontas a denudarse, y diversos factores pro-inflamatorios (estrellas).

CONSIDERACIONES FINALES

Considerándose que las aproximaciones terapéuticas en los casos de hidrocefalia son de naturaleza paliativa y, con frecuencia, ulteriormente complicadas por procesos infecciosos, sería adecuado encontrar alternativas coadyuvantes que mejoren la condición clínica de los pacientes. El análisis tanto *in vitro*, como de las muestras clínicas, sustenta que la hidrocefalia tiene componentes inflamatorios importantes durante su progresión y en consecuencia el uso de anti-inflamatorios debería ser evaluado como una alternativa terapéutica; la cual estaría favorecida en estadios tempranos de la patología, antes del inicio de la estenosis u obliteración del acueducto de Silvio.

Varias preguntas aún quedan por solucionar, como por ejemplo, ¿cuál es la cronología de estos eventos en la hidrocefalia congénita?, ¿existe un problema a nivel de las uniones celulares, que gatilla la llegada de células inmunes hasta este lugar?; o ¿primero llegan células inmunes las cuales generan la desorganización ya mencionada?,

y en segundo lugar ¿qué ocurriría si se realiza una terapia anti-inflamatoria en estos pacientes?, ¿existirá alguna "mejora" en la calidad de vida? ¿Cuáles son los mediadores solubles que gatillan el proceso inflamatorio en este caso?, ¿Se podrían utilizar inhibidores de vías pro-inflamatorias específicas, como anticuerpos contra receptores de membrana o moléculas permeables pequeñas que inhiban vías de señalización intracelulares específicas?

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de interés relacionado con el artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Del Bigio MR. Neuropathological changes caused by hydrocephalus. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1993;85(6):573-85.
2. Deren KE, Packer M, Forsyth J, Milash B, Abdullah OM, Hsu EW, et al. Reactive astrocytosis, microgliosis and inflammation in rats with neonatal hydrocephalus. *Exp Neurol*. 2010;226(1):110-9.
3. Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol*. 2006;147(S1):S232-S40.
4. Ulfing N, Bohl J, Neudörfer F, Rezaie P. Brain macrophages and microglia in human fetal hydrocephalus. *Brain Dev*. 2004;26(5):307-15.
5. Domínguez Pinos MD, Páez P, Jiménez AJ, Weil B, Arráez MA, Rodríguez EM, et al. Ependymal denudation and alterations of the subventricular zone occur in human fetuses with a moderate communicating hydrocephalus. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64(7):595-604.
6. Wilson EH, Weninger W, Hunter CA. Trafficking of immune cells in the central nervous system. *The Journal of clinical investigation*. 2010;120(5):1368.
7. Ransohoff RM, Kivisäkk P, Kidd G. Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. *Nature Reviews Immunology*. 2003;3(7):569-81.
8. Neumann H, Kotter M, Franklin R. Debris clearance by microglia: an essential link between degeneration and regeneration. *Brain*. 2009;132(2):288-95.
9. Cardona AE, Pioro EP, Sasse ME, Kostenko V, Cardona SM, Dijkstra IM, et al. Control of microglial neurotoxicity by the fractalkine receptor. *Nat Neurosci*. 2006;9(7):917-24.
10. Perry VH, Nicoll JA, Holmes C. Microglia in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*. 2010;6(4):193-201.
11. Takahashi K, Rochford CD, Neumann H. Clearance of apoptotic neurons without inflammation by microglial triggering receptor expressed on myeloid cells-2. *The Journal of experimental medicine*. 2005;201(4):647-57.
12. Ravichandran KS. "Recruitment signals" from apoptotic cells: invitation to a quiet meal. *Cell*. 2003;113(7):817-20.

13. Engelhardt B, Sorokin L. The blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction. *Seminars in immunopathology*. Springer; 2009.
14. Neumann H, Wekerle H. Neuronal control of the immune response in the central nervous system: linking brain immunity to neurodegeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998;57(1):1-13.
15. Sival DA, Felderhoff-Müser U, Schmitz T, Hoving EW, Schaller C, Heep A, et al. Neonatal high pressure hydrocephalus is associated with elevation of pro-inflammatory cytokines IL-18 and IFN gamma in cerebrospinal fluid. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2008;5:21.
16. Schmitz T, Heep A, Groenendaal F, Hüseman D, Kie S, Bartmann P, et al. Interleukin-1 beta, Interleukin-18, and Interferon gamma expression in the Cerebrospinal Fluid of Premature Infants with Posthemorrhagic Hydrocephalus_Markers of White Matter Damage? *Pediatr Res*. 2007;61(6):722-6.
17. Lu J, Kaur C, Ling E. An immunohistochemical study of the intraventricular macrophages in induced hydrocephalus in prenatal rats following a maternal injection of 6-aminonicotinamide. *J Anat*. 1996;188(Pt 2):491.
18. Khan OH, Enno TL, Del Bigio MR. Brain damage in neonatal rats following kaolin induction of hydrocephalus. *Exp Neurol*. 2006;200(2):311-20.
19. Shanku AG, Miller JM, McAllister JP. Progression and reversibility of gliosis due to hydrocephalus in the H-Tx rat. *Cerebrospinal Fluid Research*. 2005;2(Suppl 1):1.
20. Xu H, Zhang S, Tan G, Zhu H, Huang C, Zhang F, et al. Reactive gliosis and neuroinflammation in rats with communicating hydrocephalus. *Neuroscience*. 2012;218:317-25.
21. Perry VH, Newman TA, Cunningham C. The impact of systemic infection on the progression of neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2003;4(2):103-12.
22. Kempermann G, Neumann H. Microglia: the enemy within? *Science*. 2003;302(5651):1689-90.
23. Jimenez A, Tome M, Paez P, Wagner C, Rodriguez S, Fernandez-Llebrez P, et al. A programmed ependymal denudation precedes congenital hydrocephalus in the hyh mutant mouse. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001;60(11):1105-19.
24. Rodríguez EM, Guerra MM, Vío K, González C, Ortloff A, Bátis LF, et al. A cell junction pathology of neural stem cells leads to abnormal neurogenesis and hydrocephalus. *Biol Res*. 2012;45(3):231-41.
25. Del Bigio MR, Bruni JE, Vriend JP. Monoamine neurotransmitters and their metabolites in the mature rabbit brain following induction of hydrocephalus. *Neurochem Res*. 1998;23(11):1379-86.
26. Ortloff A. Órgano subcomisural y neuroepitelio ventricular: Patogenia de la hidrocefalia congénita en la rata mutante Htx [Tesis Doctoral]: Universidad Austral de Chile; 2008.
27. Bátis F. Etiopatogenia de la Hidrocefalia Congénita, Rol de alfa-SNAP y las uniones adherentes dependientes de N-cadherina en el denudamiento del neuroepitelio/epéndimo [Tesis doctoral]: Universidad Austral de Chile; 2008.

28. Oliver C, González CA, Alvial G, Flores CA, Rodríguez EM, Bátiz LF, et al. Disruption of CDH2/N-Cadherin-Based Adherens Junctions Leads to Apoptosis of Ependymal Cells and Denudation of Brain Ventricular Walls. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013;72(9):846-60.
29. Fadok VA, Bratton DL, Frasch SC, Warner ML, Henson PM. The role of phosphatidylserine in recognition of apoptotic cells by phagocytes. *Cell Death Differ.* 1998;5(7):551-62.
30. Jones H, Bucknall R. Inherited prenatal hydrocephalus in the h-tx rat: a morphological study. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1988;14(4):263-74.
31. Miller JM, Kumar R, McAllister J, Krause GS. Gene expression analysis of the development of congenital hydrocephalus in the H-Tx rat. *Brain Res.* 2006;1075(1):36-47.
32. Kohn D, Chinookoswong N, Chou S. A new model of congenital hydrocephalus in the rat. *Acta Neuropathol (Berl).* 1981;54(3):211-8.
33. Lichtin N. Estudio del mecanismo de disrupción de la zona ventricular y el destino de las células troncales neurales denudadas en el telencéfalo de la rata H-Tx hidrocefálica [Tesis de grado]: Universidad Austral de Chile; 2012.
34. Russo I, Barlati S, Bosetti F. Effects of neuroinflammation on the regenerative capacity of brain stem cells. *J Neurochem.* 2011;116(6):947-56.
35. Carty M, Bowie AG. Evaluating the role of Toll-like receptors in diseases of the central nervous system. *Biochem Pharmacol.* 2011;81(7):825-37.
36. Gonzalez Perez O, Gutierrez Fernandez F, Lopez Virgen V, Collas Aguilar J, Quinones Hinojosa A, Garcia Verdugo JM, et al. Immunological regulation of neurogenic niches in the adult brain. *Neuroscience*; 2012. p. 226-81.
37. Gutierrez Murgas Y, Snowden JN. Ventricular shunt infections: Immunopathogenesis and clinical management. *J Neuroimmunol.* 2014;276(1):1-8.
38. Araya P. Caracterización de los componentes inmunes asociados al proceso hidrocefálico en rata HTx [Tesis Magister]: Universidad Austral de Chile; 2014.

Recibido: 29 de febrero de 2016.

Aprobado: 28 de marzo de 2016.

Paulina Araya Alborno. Laboratorio de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad Católica del Maule. Chile.
Correo electrónico: paulina.araya.alborno@gmail.com