

La barrera hematoencefálica y la administración de medicamentos en el sistema nervioso central

Gecioni Loch-Neckel, Janice Koepp

Objetivo. Ofrecer una visión actualizada de las dificultades debido a las barreras y estrategias usadas para permitir la liberación de medicamentos en el sistema nervioso central.

Introducción. La dificultad en el tratamiento de muchas enfermedades del sistema nervioso central, mediante el uso de fármacos por vía intravenosa, se debe a la presencia de barreras que impiden la liberación de éstos: la barrera hematoencefálica, la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo y la barrera sangre-aracnoides.

Desarrollo. La barrera hematoencefálica es la principal barrera para el transporte de medicamentos en el cerebro, que actúa también como una barrera inmunológica y metabólica. Las células endoteliales de la barrera hematoencefálica están conectadas a un complejo de uniones mediante la interacción de proteínas transmembranales que sobresalen del interior hacia el exterior, formando una conexión entre las células endoteliales. El transporte de sustancias al cerebro depende de los mecanismos de transporte presentes en la barrera y la difusión de estos compuestos depende también de las características fisicoquímicas de la molécula. Algunas enfermedades alteran la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, el paso de los medicamentos. Se han investigado diferentes estrategias como métodos para la administración de medicamentos.

Conclusiones. La obtención de un conocimiento más profundo de los mecanismos de transporte a través de la barrera hematoencefálica y los cambios en la neuropatología proporcionarían una información importante sobre la etiología de algunas enfermedades y conduciría a mejores estrategias terapéuticas.

Palabras clave. Administración de medicamentos. Barrera hematoencefálica. Sistema nervioso central. Uniones estrechas.

Introducción

La barrera hematoencefálica (BHE) es una barrera de transporte estructural y bioquímica, altamente especializada, que consta de vasos formados por células endoteliales, conectadas por uniones estrechas y rodeadas por los pies de los astrocitos. La BHE impide el paso de ciertas sustancias al intersticio cerebral con criterio selectivo. Muchos fármacos son útiles en el tratamiento de trastornos sistémicos pero resultan ineficaces con respecto a trastornos similares del sistema nervioso central (SNC), debido a su incapacidad para cruzar la barrera: los neuropéptidos, las proteínas y los antineoplásicos son ejemplos importantes de agentes terapéuticos que tienen dificultad para traspasar esta barrera. En esta revisión, se presentan la BHE y sus componentes celulares y cambios moleculares observados en enfermedades que afectan al SNC, así como las dificultades y las estrategias utilizadas para la administración de medicamentos en el SNC.

Barreras para la administración de medicamentos en el SNC

Hay tres barreras que limitan el transporte de medicamentos al parénquima cerebral: la BHE, formada en la interfaz entre el encéfalo y los vasos sanguíneos; la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo (BSLCR), localizada en el plexo coroideo, y una tercera barrera, la barrera sangre-aracnoides, que es la capa aracnoides de la meninges [1].

Barrera hematoencefálica

La BHE es una barrera membranosa única que separa el tejido cerebral de la sangre circulante. En el SNC, los capilares sanguíneos son estructuralmente diferentes de los capilares de otros tejidos; están cubiertos por células endoteliales especiales, sin poros y selladas con uniones estrechas. Este obstáculo que impide la permeabilidad, que es el endotelio capilar cerebral, se conoce como la BHE [2,3].

Departamento de Farmacología;
Centro de Ciencias Biológicas;
Universidad Federal de Santa
Catarina (G. Loch-Neckel).
Escuela Nacional Superior
de Minas; Plataforma Brasil;
Instituto Heliópolis de Tecnología
y Gestión de la Innovación
(J. Koepp). Florianópolis,
Santa Catarina, Brasil.

Correspondencia:
Gecioni Loch-Neckel.
Departamento de Farmacología.
Centro de Ciências Biológicas.
Bloco D. Universidade Federal
de Santa Catarina. Campus
Universitário-Trindade.
Florianópolis, Santa Catarina
88049-900, Brasil.

E-mail:
gneckel@hotmail.com

Financiación:
CNPq y Capes.

Agradecimientos:
A Allisson Freire Bento, por
las figuras, y a Juliana Fabris
Lima-Garcia, por su ayuda con
el idioma inglés.

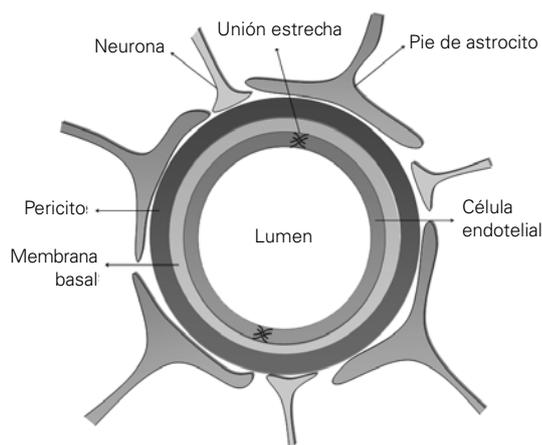
Aceptado tras revisión externa:
21.01.10.

Cómo citar este artículo:
Loch-Neckel G, Koepp J.
La barrera hematoencefálica y la
administración de medicamentos
en el sistema nervioso central.
Rev Neurol 2010; 51: 165-74.

**English version available
in www.neurologia.com**

© 2010 Revista de Neurología

Figura 1. Dibujo esquemático de la barrera hematoencefálica en sección transversal, que muestra el endotelio, la membrana basal, los pericitos, los astrocitos y las uniones estrechas.



Barrera sangre-líquido cefalorraquídeo y barrera sangre-aracnoides

La BSLCR se localiza en el epitelio del plexo coroideo, que consta del epitelio aracnoideo y coroideo, el cual permite el acceso al LCR ventricular y subaracnoideo, respectivamente. Debido a su localización y a la dirección del flujo del LCR, el epitelio coroideo del plexo coroideo se considera la parte más importante de la BSLCR. Parece que la permeabilidad de los fármacos en el plexo coroideo es mayor que la de las uniones estrechas del endotelio de la BHE [4,5]. La barrera sangre-aracnoides es una capa única de células epiteliales ubicadas estratégicamente como 'células intermedias' entre el LCR y el cerebro, que impiden que la mayoría de las macromoléculas pasen de la sangre al LCR [6].

Anatomía y fisiología de la barrera hematoencefálica

Propiedades de la barrera hematoencefálica

Como el área superficial de la BHE es unas 1.000 veces mayor que la del área de la BSLCR, puede considerarse como la barrera más importante para el transporte de medicamentos en el cerebro, que actúa también como una barrera metabólica e inmunitaria para éste. Su funcionalidad resulta afectada por procesos fisiológicos y patológicos, que

también pueden afectar al transporte transcelular y paracelular de los medicamentos [7,8]. Además, la BHE impide cambios debido a un intercambio de moléculas e iones entre la sangre y el espacio extracelular, y permite el aislamiento del espacio extracelular con respecto a la sangre [9].

Componentes celulares de la barrera hematoencefálica

La BHE consta de células endoteliales capilares, aunque otras células, como los pericitos, astrocitos y células neuronales, también desempeñan un papel importante en la diferenciación y el mantenimiento de la función de la BHE. Las células endoteliales de los capilares del cerebro se distinguen de las de la periferia debido a la presencia de uniones estrechas continuas, a la ausencia de comunicaciones y a la falta casi total de pinocitosis, y están compuestas de dos membranas plasmáticas en serie, que forman un endotelio continuo [10]. También están cubiertas por una membrana basal, una matriz extracelular y pericitos, así como por terminaciones neuronales y pies de los astrocitos que cubren más del 90% de la superficie de las células endoteliales y que intervienen en la permeabilidad de la BHE (Fig. 1). Además, las células endoteliales tienen una carga superficial negativa que repele los compuestos cargados negativamente. Estas células también tienen muchas mitocondrias, enzimas y varios sistemas para el transporte activo selectivo de nutrientes y otras sustancias hacia el interior y el exterior del cerebro [7,11].

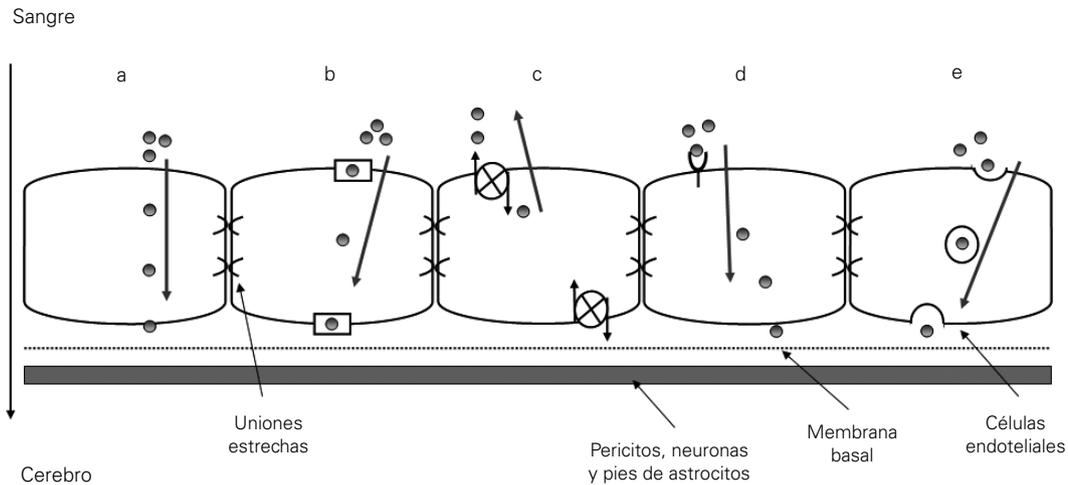
Componentes de la integridad estructural de la barrera hematoencefálica

Las uniones estrechas y las uniones adherentes forman la compleja integración entre células endoteliales adyacentes (Fig. 2). Las células endoteliales de la BHE están conectadas a un complejo de uniones en la sección más apical de la membrana plasmática de células adyacentes, producido por la interacción de varias proteínas transmembranales que sobresalen del citoplasma, por proteínas asociadas a la actina citoplasmática, que forma una conexión entre las células endoteliales [5,12,13].

Proteínas transmembranales

Las uniones estrechas constan fundamentalmente de tres proteínas transmembranales: ocludina, claudina y moléculas de adhesión intercelular (MAI). La ocludina es una proteína de 60 a 65 kDa que contiene cuatro dominios transmembranales vinculados a

Figura 2. Los distintos sistemas de transporte que se pueden producir en la BHE: a) Permeabilidad pasiva; b) Transporte mediado por portadores; c) Transporte activo de salida; d) Transporte mediado por receptores; e) Transporte mediado por adsorción.



dos porciones extracelulares ricas en tirosina en el dominio citoplasmático amino y carboxilo-terminal [14]. Se ha demostrado que el dominio citoplasmático de la ocludina está altamente fosforilado y que está asociado a una resistencia altamente eléctrica y a un descenso de la permeabilidad celular [15].

Las claudinas (20-24 kDa) comparten con las ocludinas unas posiciones muy similares en la membrana, pero no contienen ninguna secuencia homóloga. Estas proteínas tienen cuatro dominios transmembranales, dos porciones extracelulares altamente cargadas con cadenas laterales de aminoácidos y una cola citoplasmática con un importante papel en la transducción de señales. Forman dímeros y se adhieren a otras moléculas de claudina en las células endoteliales adyacentes, formando la conexión principal de la zona de oclusión/unión estrecha, y parece que determinan la función de la barrera [12]. Las MAI (40 kDa) pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas, que conectan las membranas de las células adyacentes a través de interacciones hemofílicas de una única cadena transmembranal con un gran dominio extracelular [16]. Las MAI están involucradas en la unión y el mantenimiento de las uniones estrechas y son muy importantes en los cambios funcionales de las uniones, como en el aumento de la resistencia eléctrica y las disminuciones de la permeabilidad paracelular [17]. Las uniones estrechas representan una serie de barreras de difusión que contienen canales fluc-

tuantes, que podrían explicar la relación entre el número de hebras intramembranales y la alta resistencia eléctrica a través de la BHE [12].

Proteínas citoplasmáticas accesorias

Los transductores intracelulares también son importantes para la formación de uniones estrechas y muchas proteínas intracelulares contribuyen a dicha composición. Los ejemplos incluyen tres complejos proteicos bien caracterizados, conocidos como zónulas *occludens* (ZO), la ZO-1, ZO-2 y ZO-3. Estas proteínas son miembros de una familia de guanilato cinasas asociadas a membrana y sirven como apoyo, conectando múltiples componentes intracelulares y superficies de las células en la unión estrecha. La ZO-1 conecta las proteínas transmembranales de la unión con el citoesqueleto de actina y está asociada a un aumento de la permeabilidad de la barrera. La ZO-2 es homóloga a la ZO-1 y se adhiere a las proteínas transmembranales de las uniones estrechas y los factores de transcripción [16,17].

Paso de los medicamentos a través de la barrera hematoencefálica

Aunque las células de la microvasculatura del cerebro contribuyen a la barrera física de la BHE, las propiedades de permeabilidad de la BHE son controladas únicamente por las células endoteliales ca-

pilares. El movimiento de soluto por la barrera endotelial capilar es a través de dos membranas, las células endoteliales lumbales y aluminales, que están separadas por citoplasma con un grosor de sólo 200 nm [18].

Hay varios sistemas de transporte implicados en la absorción de compuestos por el cerebro a través de la BHE (Fig. 2) e incluyen el transporte pasivo (difusión simple de moléculas lipofílicas) y el transporte activo (transporte mediado por portadores, receptores, y adsorción y transporte activo de salida) [19].

Permeabilidad pasiva

Para que el medicamento penetre libremente a través del endotelio cerebral, la hidrofobicidad de la molécula es un requisito importante [6,20]. Sin embargo, las moléculas lipofílicas deben tener un peso molecular inferior a 600 Da para entrar pasivamente en la membrana [21]. Además, las predicciones sobre la permeabilidad también incluyen el potencial de la molécula para adherirse a los iones de hidrógeno. Por lo tanto, la sustitución de grupos de unión de hidrógeno por grupos que no tienen afinidad por estos iones aumenta la lipofilicidad de la molécula [22]. Sin embargo, estos dos factores podrían reducir el tiempo de permanencia en el plasma debido a la rápida eliminación de las moléculas altamente lipofílicas y a la mala solubilidad de estas sustancias en los líquidos corporales [23].

Transporte mediado por portadores

Los portadores son transportadores restringidos a la membrana y transportan moléculas relativamente pequeñas a través de la membrana celular endotelial, usada para facilitar el paso de nutrientes, como hexosa, nucleósido, base púrica y aminoácidos, al cerebro. Se identificaron al menos ocho sistemas diferentes de portadores de nutrientes y cada uno transporta un grupo de estructuras idénticas [1]. Este tipo de transporte es selectivo de sustratos, la velocidad de transporte depende del grado de ocupación del portador y puede estar influido por inhibidores competitivos y no competitivos [24].

Transporte activo de salida

Los transportadores funcionales de aniones orgánicos también están presentes en la BHE y restringen la captura de ciertos medicamentos y moléculas en el cerebro. Estos sistemas se conocen como transporte de salida e incluyen la glucoproteína-P (gp-P),

que es un miembro glucosilado de la superfamilia de transportadores de membrana dependientes de ATP (ABC) expresado en la superficie de las células. La gp-P se conoce también como proteína de multirresistencia (PMR) y está involucrada en la eliminación de fármacos desde el parénquima cerebral; entre dichos medicamentos se incluyen los antineoplásicos, los antibióticos, los moduladores de los canales iónicos y los inmunosupresores. Algunas PMR se expresan en los microvasos del cerebro, incluida la proteína de resistencia al cáncer de mama y los miembros de la familia de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos, que regulan principalmente la salida de compuestos aniónicos. Todos estos portadores pueden funcionar juntos, reduciendo la penetración de muchos fármacos en el cerebro, además de aumentar su salida desde el cerebro [13,17,25].

Transporte mediado por receptores

El transporte mediado por receptores es un proceso iniciado por la endocitosis del complejo ligando-receptor. Además, está involucrado en un compartimento endosomal que puede transportarse a los lisosomas o a lo largo del citoplasma para la exocitosis. Este tipo de transporte depende de la energía y la temperatura, y es saturable. Los receptores son capaces de transportar moléculas grandes como proteínas y partículas pequeñas. Hasta la fecha, se ha demostrado que varios receptores residen en la BHE, incluidos la insulina, la transferrina, el factor de crecimiento similar a la insulina, la leptina y la lipoproteína de baja densidad [26].

Transporte mediado por adsorción

La superficie de la membrana plasmática de los capilares del cerebro está cargada negativamente en pH fisiológico debido a la presencia de proteoglicanos, mucopolisacáridos y glucolípidos y glucoproteínas que contienen sulfatos y ácidos siálicos. El transporte por adsorción se produce como resultado de una interacción electrostática entre la parte del péptido cargada positivamente y la región de la superficie de la membrana plasmática cargada negativamente. Este tipo de transporte es saturable y no específico, y se produce a un nivel muy pequeño, bajo alteraciones fisiológicas. Debido a estas propiedades, el transporte mediado por adsorción se ha estudiado exhaustivamente como estrategia para mejorar la administración de péptidos y proteínas en el cerebro [1,20]. Las moléculas que penetran en la BHE por adsorción incluyen varias proteínas

catiónicas, como la protamina, la polilisina, la albúmina glucosilada, la histona y la avidina [19].

Alteraciones de la integridad de la barrera hematoencefálica en algunas afecciones y repercusiones para el paso de fármacos

Se han descrito cambios en la función de la BHE en varios trastornos neurológicos, incluidos inflamación, infección y tumores cerebrales, no sólo como uno de los últimos acontecimientos, sino que se cree que están implicados en las primeras fases de la evolución de algunas enfermedades [14,27].

Tumores cerebrales

El paso de los medicamentos a través de la BHE no es la única limitación en el tratamiento de los tumores cerebrales. Otros factores, como la resistencia a los antineoplásicos y la mala perfusión de los vasos tumorales, contribuyen a que no se alcancen las concentraciones eficaces de los agentes terapéuticos [28]. Se observaron cambios estructurales, como la pérdida de expresión de proteínas, por ejemplo, la claudina 3 y la ocludina, en algunos modelos experimentales de glioma en animales, así como en tumores primarios en seres humanos. El nivel de expresión de la ocludina disminuye proporcionalmente con el aumento de la gravedad del tumor [29]. Hay un aumento del número y el tamaño de las vacuolas pinocíticas, y también se ha notificado un descenso de la expresión de los transportadores en las células endoteliales que forman la vasculatura del tumor [30]. Se ha postulado que el uso de quimioterapia es limitado debido al hecho de que la BHE restringe la acumulación de agentes citotóxicos convencionales en concentraciones terapéuticas en el tumor y la zona peritumoral. Sólo los agentes alquilantes altamente liposolubles y de bajo peso molecular, como nitrosoureas o temozolamida, son capaces de penetrar en la BHE para llegar a los tejidos cerebrales afectados. La acumulación de fármacos en los tumores cerebrales es limitada incluso ante la presencia de la BHE dañada debido a la alta presión del líquido intersticial, que reduce la propagación de los medicamentos en el tejido tumoral, así como la difusión hacia el tejido cerebral circundante externo [29-31].

Inflamación

Cuando la inflamación es primaria, derivada de una infección o una enfermedad autoinmunitaria, o secundaria, la pérdida de la integridad de la BHE y el

aumento de la permeabilidad de la membrana endotelial están asociados a la presencia de citocinas vasoactivas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL) 1 β , interferón- γ e histamina, más allá de los factores de crecimiento. Las MAI pueden sustentar el reclutamiento de leucocitos y promover el movimiento de estas células a través de las uniones [32,33]. Las metaloproteinasas (MMP-2 y MMP-9) y las moléculas de adhesión pueden atraer leucocitos y cambiar así la permeabilidad de la membrana endotelial [34]. Además de alterar la BHE, los factores proinflamatorios pueden también intervenir en la degeneración de la muerte neuronal y de astrocitos [35]. Algunas enfermedades inflamatorias experimentales estaban asociadas a cambios en la expresión de proteínas como la ZO-1 y la ocludina [36]. En la práctica clínica, los corticoides son los fármacos de elección en el tratamiento de las neuroinflamaciones, ya que disminuyen la apertura de la BHE, mientras que los agentes capaces de reducir el paso de inmunocitos a través de la barrera, como el interferón-1 α , el interferón-1 β y el acetato de glatiramer, se utilizan en el tratamiento de la esclerosis múltiple [37].

Infecciones del sistema nervioso central

Ante la presencia de la BHE intacta, muchos microorganismos quedan excluidos del cerebro. Sólo unos pocos patógenos pueden atravesar la BHE por vía transcelular, paracelular o por fagocitos infectados, y causar así infecciones en el SNC [38]. Los estudios en seres humanos y en modelos animales relacionan la magnitud del desarrollo de bacteriemia con la meningitis y se ha demostrado que la interacción de microorganismos con el receptor de células endoteliales de la BHE es un paso importante en la patogenia de la meningitis [39]. El mecanismo de entrada de micobacterias, como *Mycobacterium tuberculosis*, no está claro. Las bacterias inducen, mediante la liberación de lipopolisacáridos o toxinas, la secreción de citocinas y factores inflamatorios (TNF- α , IL-1 β , MMP, factor transformante del crecimiento β 1, caspasas), que aumentan la permeabilidad endotelial [40,41]. Parece que los hongos, como *Cryptococcus neoformans*, son interiorizados por las células endoteliales de la microvasculatura cerebral pero no provocan cambios en la integridad de las células. Parece que otro hongo común en la meningitis, *Candida albicans*, cruza las células endoteliales mediante transcitosis, sin perjudicar, no obstante, la integridad de estas células [42,43]. La entrada de algunos virus en el SNC se produce a través de los nervios olfativos o la médula espinal,

aunque la penetración del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se puede lograr mediante monocitos infectados o mecanismos de endocitosis en respuesta a la liberación de citocinas. Los estudios inmunohistológicos *post mortem* han puesto de manifiesto que en la encefalitis por VIH había una disminución de la expresión de la claudina-5 y la ocludina en el endotelio cerebral. A veces, se utilizan corticoides para disminuir el daño inflamatorio en las infecciones, pero pueden restablecer la integridad de la BHE, disminuyendo así la liberación de antibióticos y dificultando la eliminación de los patógenos del SNC [37].

Enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas, como las de Alzheimer y Parkinson, también pueden comportar cambios en la permeabilidad de la BHE. Se cree que los componentes celulares de la respuesta inflamatoria pueden contribuir mucho al aumento del área de la lesión secundaria en las enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas [44]. Se ha planteado la hipótesis de que el aumento de la permeabilidad es como un mecanismo vascular potencial mediante el cual la proteína β -amiloide se acumula en el parénquima del cerebro en la enfermedad de Alzheimer. El estrés oxidativo generado en el cerebro puede provocar cambios en la BHE, potencialmente muerte celular, gliosis y cambios en la señalización, que están relacionados con el envejecimiento y el aumento de la expresión de la proteína precursora amiloidea [45,46]. Parece que los cambios en esta afección se deben a factores vasculares, degeneración celular y señalización anormal. Por lo tanto, la alteración de la barrera puede acelerar los acontecimientos de la enfermedad y dar como resultado un círculo vicioso. Se ha demostrado que los péptidos pequeños o 'péptidos antihoja- β ' cruzan la BHE, disminuyendo la presencia de ovillos neurofibrilares, y que contrarrestan el deterioro cognitivo en modelos animales de la enfermedad de Alzheimer, evitando o contrarrestando la oligomerización y la fibrilación de la proteína β -amiloide [4]. En la enfermedad de Parkinson, hay una apertura transitoria de la BHE asociada a la secreción de mediadores inflamatorios, aunque la mayor parte del daño se produce en la BSLCR. Varios estudios han demostrado que la neurodegeneración sola puede llevar a la alteración de la BHE. En cualquier caso, parece que la inflamación como un mecanismo patógeno en la enfermedad de Parkinson es causante del aumento de la permeabilidad de la BHE [35,46]. Además, el envejecimiento se relacio-

na con cambios en la BHE, con una disminución de la actividad de la gp-P, lo que deriva en un descenso de la extrusión de toxinas.

Isquemia/hipoxia aguda

La isquemia cerebral es una lesión que conlleva una reducción de la circulación sanguínea y la disminución de oxígeno y nutrientes fundamentales, y que está asociada a un aumento de la permeabilidad vascular. La isquemia o hipoxia conduce a cambios en la integridad de la BHE después de un traumatismo y el posterior estado de *shock*. La integridad de la BHE varía de acuerdo con el mecanismo, la gravedad y la duración del acontecimiento que causa la isquemia cerebral. Durante el accidente cerebrovascular en fase aguda, la BHE sufre un cambio rápido durante las tres primeras horas. La permeabilidad de la barrera hematoencefálica aumenta después de la isquemia, alcanzando el punto culminante a las 48 horas, y disminuye al cuarto día. La disfunción endotelial es causante de este aumento de la permeabilidad durante la isquemia cerebral y provoca la extravasación de los componentes del plasma y la formación de edemas. La activación de angiogénesis microvasculares son los primeros acontecimientos generados durante la isquemia [36,44]. En cualquier caso, el aumento de la permeabilidad de las células endoteliales se ve afectado por el estrés oxidativo generado, asociado a la fosforilación de la tirosina de proteínas en las uniones estrechas, especialmente la ocludina y la ZO-1. Sin embargo, las células astrogiales protegen la BHE de enfermedades isquémicas segregando factores neurotróficos y restaurando la función de la barrera de las uniones estrechas. La disfunción endotelial produce un aumento de la permeabilidad durante la isquemia cerebral, dando lugar a una fuga de componentes del plasma y a la formación de edemas [47]. Los cambios en la permeabilidad de la BHE pueden representar una oportunidad para la administración de fármacos al SNC. Sin embargo, la permeabilidad de la BHE después de una lesión aguda puede seguir un patrón heterogéneo en el tiempo y el espacio. Además, la circulación sanguínea en las zonas isquémicas disminuye, lo que puede dar lugar a una concentración limitada del medicamento en el territorio.

Estrategias para la administración de fármacos en el cerebro

El principal reto en el tratamiento de las enfermedades del SNC es el desarrollo de métodos eficaces

Figura 3. Representación esquemática de estrategias para la administración de fármacos en el cerebro.

que permitan la difusión de medicamentos a través de la BHE. Se ha investigado una amplia variedad de estrategias para permitir la liberación de fármacos en el cerebro (Fig. 3).

Alteración de la barrera hematoencefálica

La solución hiperosmótica, desarrollada por Neuwelt et al [48], fue una de las primeras soluciones que se utilizaron en seres humanos. Esta técnica todavía se usa en la práctica clínica diaria para la liberación de quimioterapia en pacientes con tumores cerebrales, pero este método provoca más efectos secundarios y la liberación no intencionada de antineoplásicos en el tejido cerebral normal [49]. También se han utilizado moléculas vasoactivas, como el leucotrieno C4, la bradisinina, la serotonina y la histamina, para aumentar la permeabilidad de los capilares en los tumores cerebrales. A diferencia de los agentes osmóticos, los análogos de bradisinina son selectivos en los tumores en humanos en comparación con el cerebro normal. Sin embargo, la apertura de la barrera no es un método específico para liberar medicamentos, ya que conduce a un aumento de las moléculas potencialmente tóxicas, como la albúmina, y hace que el cerebro sea vulnerable a las infecciones y las toxinas incluso durante períodos breves [50].

Inyección directa

Una alternativa a cruzar la BHE es la introducción de fármacos directamente en el parénquima cerebral. El principal obstáculo de este método es el coeficiente de difusión limitada asociado al movimiento lento de los componentes en el cerebro. La difusión del fármaco en el cerebro depende de la concentración en el lugar de liberación del medicamento, el peso molecular, la liposolubilidad, la polaridad y la afinidad de los tejidos. Para las moléculas grandes, como los anticuerpos monoclonales, la velocidad de difusión tras la inyección suele ser menor que la velocidad de eliminación local. Se han investigado algunos implantes poliméricos para el uso en seres humanos y animales tras la resección quirúrgica de tumores cerebrales que liberan el medicamento de una forma controlada [51].

Administración intraventricular

Estudios recientes han demostrado que la eficacia de la administración intracerebroventricular directa de fármacos es limitada. Además de la intervención quirúrgica necesaria, hay otros problemas con este enfoque; el coeficiente de difusión depende mucho del peso molecular del soluto, así como de la velocidad de eliminación desde el LCR en los ventrículos

[52]. Como el LCR se renueva completamente en 5-6 horas, la inyección del medicamento equivaldría a la perfusión por vía intravenosa lenta. En la práctica, este método sería eficaz para medicamentos en los que el lugar de acción está cerca de la superficie del parénquima o los ventrículos [53].

Métodos químicos

La modificación química se suele diseñar para sustituir una deficiencia en las propiedades fisicoquímicas, como el aumento de la lipofiliidad, o minimizar el potencial de unión al hidrógeno. De este modo, la esterificación o amidación de los medicamentos que contienen grupos hidroxilos o aminoácidos podrían aumentar la solubilidad y, por tanto, facilitar su entrada al cerebro. Aunque la lipidación aumenta sustancialmente la permeabilidad de la BHE a los medicamentos, aumenta también su permeabilidad en los tejidos periféricos, lo que deriva en una disminución del área bajo la curva plasmática [19].

Inmunosegmentación (*immunotargeting*)

El uso de anticuerpos monoclonales para los receptores en las células endoteliales proporciona una vectorización eficaz para la liberación de medicamentos. Para ello, debe reconocer un mecanismo de transporte específico de la BHE, y el medicamento que se ha de liberar debe tener una alta actividad intrínseca en el receptor [51]. Desafortunadamente, es difícil encontrar antígenos específicos que proporcionen un efecto único de vectorización. Otro método de segmentación utiliza azúcares o lectinas, que se pueden dirigir hacia receptores específicos que se encuentran en la superficie de las células tumorales [54].

Administración intranasal

Una vía alternativa para la administración de medicamentos en el SNC es la administración intranasal. Los fármacos liberados por esta vía son transportados a través de las neuronas sensitivas olfativas y alcanzan concentraciones significativas en el LCR y en el bulbo olfativo. La liberación de medicamentos por la vía nasal implica a las vías intraneuronales o extraneuronales, y se ha demostrado que es viable en los estudios clínicos en seres humanos [55]. Entre las dificultades que hay que superar se encuentran el pH baja y la alta actividad enzimática del epitelio nasal, la posibilidad de una irritación de la mucosa o de una alta variabilidad causadas por una patología nasal como, por ejemplo, un resfriado común. Este método tiene como principal ventaja el hecho

de no ser invasivo y evita el metabolismo de primer paso de la pared intestinal y el hígado [2,55].

Nanopartículas

Las nanopartículas incluyen nanoesferas y nanocápsulas, que se pueden obtener a partir de polímeros o lípidos y que están caracterizadas por un tamaño que varía de 10 a 1.000 nm. Se pueden incorporar unas cantidades relativamente grandes de medicamentos o principio activo en estas estructuras, permitiendo la liberación en el SNC. La superficie de las nanopartículas se puede modificar, así como la unión a grupos funcionales para la segmentación a través de los mecanismos específicos de la BHE, y eso permitiría la segmentación de los medicamentos hacia las células y los tejidos, mejoraría la biodisponibilidad, aumentaría la difusión a través de membranas biológicas o los protegería contra la inactivación enzimática [56]. Además, el uso de nanopartículas permite el acceso de los medicamentos que normalmente no penetran en la BHE, enmascarando sus características fisicoquímicas mediante la encapsulación en estos sistemas [54].

Tecnologías genéticas

Varias enfermedades cerebrales intratables mediante los métodos terapéuticos convencionales representan perspectivas para la aplicación de tratamiento génico. Se han conseguido avances mediante el uso de péptidos endógenos, proteínas modificadas o anticuerpos monoclonales vinculados a los transportadores endógenos de la BHE, conocidos también como péptidos quiméricos [18]. Como estas moléculas son solubles en agua y demasiado grandes para cruzar la BHE, se utiliza lo que se llaman 'caballos de Troya', péptidos endógenos o anticuerpos monoclonales peptidomiméticos que cruzan la BHE mediante el transporte mediado por receptores [29]. Para permitir la estabilidad de estas moléculas *in vivo*, se incorporan plásmidos en liposomas que protegen su degradación mediante nucleasas, que a su vez son estabilizadas con polietilenglicol (PEG) en su superficie, a fin de incrementar el tiempo de permanencia en el torrente circulatorio. Una pequeña proporción de moléculas de PEG se producen asociadas a anticuerpos monoclonales peptidomiméticos que se adhieren a receptores en las células de la BHE, como los receptores de insulina y de transferrina, por ejemplo. Otros vectores utilizados son proteínas como la albúmina o el anticuerpo monoclonal OX26, que también utilizan el transporte mediado por receptores de la BHE [57].

Conclusión

La BHE es un tejido activo que protege al cerebro del exterior y, al mismo tiempo, impide el paso de medicamentos al SNC. El tratamiento de los trastornos del SNC es un reto para la liberación de moléculas activas en el cerebro y a menudo resulta afectado por la variedad de barreras metabólicas, fisiológicas y bioquímicas que juntas forman la BHE. Se han utilizado diferentes estrategias para salvar estas dificultades, incluido el uso de técnicas que pueden ser invasivas o no invasivas. Cada una tiene ventajas y desventajas, y su uso depende del objetivo terapéutico. Las técnicas de optimización para la administración de fármacos, combinadas con estudios basados en cambios dinámicos de la BHE en algunas enfermedades, podrían mejorar la eficacia de las sustancias que ya se utilizan en la práctica clínica diaria o de los medicamentos nuevos para tratar dichas enfermedades. En general, los cambios en el parénquima cerebral, como resultado de los daños producidos en la BHE, pueden afectar a la penetración y la distribución de medicamentos, lo que contribuye al fenómeno de resistencia farmacológica. Un conocimiento más profundo de los mecanismos de transporte a través de la BHE y los cambios en la neuropatología proporcionaría una información importante sobre la etiología de las enfermedades y conduciría a mejores estrategias terapéuticas.

Bibliografía

- De Boer AG, Gaillard PJ. Drug targeting to the brain. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47: 323-55.
- Misra A, Ganesh S, Shahiwala A, Shah SP. Drug delivery to the central nervous system: a review. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2003; 6: 252-73.
- Begley DJ, Brightman MW. Structural and functional aspects of the blood-brain barrier. *Prog Drug Res* 2003; 61: 39-78.
- Banks WA. Developing drugs that can cross the blood-brain barrier: applications to Alzheimer's disease. *BMC Neurosci* 2008; 9 (Suppl 3): S2.
- Begley DJ. Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities. *Pharmacol Ther* 2004; 104: 29-45.
- Johanson CE, Duncan JA, Stopa EG, Baird A. Enhanced prospects for drug delivery and brain targeting by the choroid-plexus-CSF route. *Pharm Res* 2005; 22: 1011-37.
- De Boer AG, Gaillard PJ. Blood-brain barrier dysfunction and recovery. *J Neural Transm* 2006; 113: 455-62.
- Guimarães JS, Freire MAM, Lima RR, Souza-Rodrigues RD, Costa AMR, Santos CD, et al. Mecanismos de degeneración secundaria en el sistema nervioso central durante los trastornos neuronales agudos y el daño en la sustancia blanca. *Rev Neurol* 2009; 48: 304-10.
- Pascual-Garvi JM, González-Llanos F, Prieto-Arribas R, Cerdán S, Roda JM. La barrera hematoencefálica: desarrollo de una estructura que permite la heterogeneidad funcional del sistema nervioso central. *Rev Neurol* 2004; 38: 565-81.
- Brasnjevic I, Steinbusch HWM, Schmitz C, Martínez-Martínez P. Delivery of peptide and protein drugs over the blood-brain barrier. *Prog Neurobiol* 2009; 87: 212-51.
- Abbott NJ, Ronnback L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 41-53.
- Petty MA, Lo EH. Junctional complexes of the blood-brain barrier: permeability changes in neuroinflammation. *Prog Neurobiol* 2002; 68: 311-23.
- Newton HB. Advances in strategies to improve drug delivery to brain tumors. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 1495-509.
- Stamatovic SM, Keep RF, Andjelkovic AV. Current brain endothelial cell-cell junctions: how to 'open' the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 2008; 6: 179-92.
- Wolburg H, Lippoldt A. Tight junctions of the blood-brain barrier: development, composition and regulation. *Vascul Pharmacol* 2002; 38: 323-37.
- Persidsky Y, Ramírez SH, Haorah J, Kanmogne GD. Blood-brain barrier: structural components and function under physiologic and pathologic conditions. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006; 1: 223-36.
- Cecchelli R, Berezowski V, Lundquist S, Culot M, Renftel M, Dehouck MP, et al. Modelling of the blood-brain barrier in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 650-61.
- Pardridge WM. shRNA and siRNA delivery to the brain. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59: 141-52.
- Chen Y, Dalwadi G, Benson HAE. Drug delivery across the blood-brain barrier. *Curr Drug Deliv* 2004; 1: 361-76.
- Koziara JM, Lockman PR, Allen DD, Mumper RJ. The blood-brain barrier and brain drug delivery. *J Nanosci Nanotechnol* 2006; 6: 2712-35.
- Dove A. Breaching the barrier. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 1213-5.
- Oldendorf WH, Hyman S, Braun L, Oldendorf SZ. Blood-brain barrier: penetration of morphine, codeine, heroin, and methadone after carotid injection. *Science* 1972; 178: 984-6.
- Pardridge WM. Brain drug targeting: the future of brain drug development. Cambridge: Cambridge University Press; 2001. p. 36-81.
- Tsuji A, Tamai I. Carrier-mediated or specialized transport of drugs across the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev* 1999; 36: 277-90.
- Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron* 2008; 57: 178-201.
- Scherrmann JM. Drug delivery to brain via the blood-brain barrier. *Vascul Pharmacol* 2002; 38: 349-54.
- Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 173-85.
- Juillerat-Jeanneret L. The targeted delivery of cancer drugs across the blood-brain barrier: chemical modifications of drugs or drug-nanoparticles? *Drug Discov Today* 2008; 13: 1099-106.
- Deeken JF, Löscher W. The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1663-74.
- Régina A, Demeule M, Laplante A, Jodoin J, Dagenais C, Berthelet F, et al. Multidrug resistance in brain tumors: roles of the blood-brain barrier. *Cancer Metastasis Rev* 2001; 20: 13-25.
- Muldoon LL, Soussain C, Jahnke K, Johanson C, Siegal T, Smith QR, et al. Chemotherapy delivery issues in central nervous system malignancy: a reality check. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2295-305.
- Kim JH, Kim JH, Park JA, Lee SW, Kim WJ, Yu I YS, et al. Blood-neural barrier: intercellular communication at gliovascular interface. *J Biochem Mol Biol* 2006; 39: 339-45.
- Weber C, Fraemohs L, Dejana E. The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 467-77.
- Meinl E, Krumbholz M, Derfuss T, Junker A, Hohlfeld R. Compartmentalization of inflammation in the CNS: a major mechanism driving progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008; 274: 42-4.
- Choi YK, Kim KW. Blood-neural barrier: its diversity and coordinated cell-to-cell communication. *BMB Rep* 2008; 41: 345-52.

36. Neuwelt EA. Mechanisms of disease: the blood-brain barrier. *Neurosurgery* 2004; 54: 131-40.
37. Kim KS. Mechanisms of microbial traversal of the blood-brain barrier. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 625-34.
38. Kim KS. Microbial translocation of the blood-brain barrier. *Int J Parasitol* 2006; 36: 607-14.
39. Wu HS, Kolonoski P, Chang YY, Bermúdez LE. Invasion of the brain and chronic central nervous system infection after systemic *Mycobacterium avium* complex infection in mice. *Infect Immun* 2000; 68: 2979-84.
40. Hernández-Pando R, Jeyanathan M, Mengistu G, Aguilar D, Orozco H, Harboe M, et al. Persistence of DNA from *Mycobacterium tuberculosis* in superficially normal lung tissue during latent infection. *Lancet* 2000; 356: 2133-8.
41. Chang YC, Stins MF, McCaffery MJ, Miller GF, Pare DR, Dam T, et al. Cryptococcal yeast cells invade the central nervous system via transcellular penetration of the blood-brain barrier. *Infect Immun* 2004; 72: 4985-95.
42. Charlier C, Chretien F, Baudrimont M, Mordelet E, Lortholary O, Dromer F. Capsule structure changes associated with *Cryptococcus neoformans* crossing of the blood-brain barrier. *Am J Pathol* 2005; 166: 421-32.
43. Jaeger LB, Dohgu S, Sultana R, Lynch JL, Owen JB, Erickson MA, et al. Lipopolysaccharide alters the blood-brain barrier transport of amyloid b protein: A mechanism for inflammation in the progression of Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 507-17.
44. Brea D, Sobrino T, Ramos-Cabrer P, Castillo J. Reorganización de la vascularización cerebral tras la isquemia. *Rev Neurol* 2009; 49: 645-54.
45. Popescu BO, Toescu EC, Popescu LM, Bajenaru O, Muresanu DF, Schultzberg M, et al. Blood-brain barrier alterations in ageing and dementia. *J Neurol Sci* 2009; 283: 99-106.
46. Habgood MD, Bye N, Dziegielewska KM, Ek CJ, Lane MA, Potter A, et al. Changes in blood-brain barrier permeability to large and small molecules following traumatic brain injury in mice. *Eur J Neurosci* 2007; 25: 231-8.
47. Neuwelt EA, Maravilla KR, Frenkel EP, Rapaport SI, Hill SA, Barnett PA. Osmotic blood-brain barrier disruption computerized tomographic monitoring of chemotherapeutic agent delivery. *J Clin Invest* 1979; 64: 684-8.
48. Castro MG, Cowen R, Williamson IK, David A, Jiménez-Dalmaroni MJ, Yuan X, et al. Current and future strategies for the treatment of malignant brain tumors. *Pharmacol Ther* 2003; 98: 71-108.
49. Kemper EM, Boogerd W, Thuis I, Beijnen JH, Van Tellingen O. Modulation of the blood-brain barrier in oncology: therapeutic opportunities for the treatment of brain tumours? *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 415-23.
50. Joshi S, Ornstein E, Bruce JN. Targeting the brain. Rationalizing the novel methods of drug delivery to the central nervous system. *Neurocrit Care* 2007; 6: 200-12.
51. Groothuis DR. The blood-brain and blood-tumor barriers: a review of strategies for increasing drug delivery. *Neuro-oncol* 2000; 2: 45-59.
52. Liu X, Smith BJ, Chen C, Callegari E, Becker SL, Chen X, et al. Evaluation of cerebrospinal fluid concentration and plasma free concentration as a surrogate measurement for brain free concentration. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 1443-7.
53. García-García E, Andrieux K, Gil S, Couvreur P. Colloidal carriers and blood-brain barrier (BBB) translocation: a way to deliver drugs to the brain? *Int J Pharm* 2005; 298: 274-92.
54. Hanson LR, Frey WH II. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease. *BMC Neurosci* 2008; 9: S3-5.
55. Illum L. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. *Eur J Pharm Sci* 2000; 11: 1-18.
56. Loch-Neckel G, Nemen D, Puhl AC, Fernandes D, Stimamiglio MA, Álvarez-Silva M, et al. Stealth and non-stealth nanocapsules containing camptothecin: in-vitro and in-vivo activity on B16-F10 melanoma. *J Pharm Pharmacol* 2007; 59: 1359-64.
57. Boado RJ. Blood-brain barrier transport of non-viral gene and RNAi therapeutics. *Pharm Res* 2007; 24: 1772-87.

The blood-brain barrier and drug delivery in the central nervous system

Aim. To provide an updated view of the difficulties due to barriers and strategies used to allow the release of drugs in the central nervous system.

Introduction. The difficulty for the treatment of many diseases of the central nervous system, through the use of intravenous drugs, is due to the presence of barriers that prevent the release of the same: the blood-brain barrier, blood-cerebrospinal fluid barrier and the blood-arachnoid barrier.

Development. The blood-brain barrier is the main barrier for the transport of drugs in the brain that also acts as an immunologic and metabolic barrier. The endothelial cells of the blood-brain barrier are connected to a junction complex through the interaction of transmembrane proteins that protrude from the inside to the outside, forming a connection between the endothelial cells. The transport of substances to the brain depends on the mechanisms of transport present in the barrier and the diffusion of these compounds also depends on the physicochemical characteristics of the molecule. Some diseases alter the permeability of the blood-brain barrier and thus the passage of drugs. Strategies such as the use of methods for drug delivery in the brain have been investigated.

Conclusions. Further details regarding the mechanisms of transport across the blood-brain barrier and the changes in neuropathology would provide important information about the etiology of diseases and lead to better therapeutic strategies.

Key words. Blood-brain barrier. Central nervous system. Drug delivery. Tight junctions.