



REVISIÓN

Interpretation of brain health impairment due to sleep disturbances of the glymphatic system

Interpretación de afectación a la salud cerebral por alteraciones del sistema glinfático durante el sueño

Juan Alberto Viteri Rodríguez¹  , Carlos Gustavo López Barrionuevo¹  , Yesenia Esthefania Arellano Oleas¹  , Aldemar Alejandro Monsalve Guamán¹  

¹Universidad Regional Autónoma de los Andes, Uniandes Ambato, Ecuador.

Citar como: Viteri Rodríguez JA, López Barrionuevo CG, Arellano Oleas YE, Monsalve Guamán AA. Interpretation of brain health impairment due to sleep disturbances of the glymphatic system. Salud, Ciencia y Tecnología. 2024; 4:927. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2024927>

Enviado: 29-12-2023

Revisado: 07-03-2024

Aceptado: 03-04-2024

Publicado: 04-04-2024

Editor: Prof. Dr. William Castillo-González 

ABSTRACT

Sleep is an essential biological cycle that regulates the internal rhythms of the human being and contributes to maintaining homeostasis. During sleep, the glymphatic system, responsible for eliminating brain waste, is activated. Sleep deprivation or related disorders can slow down the elimination of beta-amyloid protein, increasing the risk of cognitive impairment, dementia and Alzheimer's disease. This study sought to interpret how alterations in the glymphatic system during sleep affect brain health. A literature review was conducted using document analysis techniques, analyzing scientific articles in the Virtual Health Library, Lilacs, PubMed and various indexed journals. Search strategies based on descriptors and Boolean operators were developed during the period from August to September 2023. As results, a connection between migraine and the glymphatic system is suggested, observing a decrease in the elimination of brain solutes and metabolites during prolonged periods of wakefulness. A bidirectional relationship has also been identified between post-traumatic headache and sleep disturbances following brain injury, possibly due to dysfunction of the glymphatic system, which limits the clearance of headache-related neuropeptides and contributes to its chronicity. Dysfunction of the glymphatic system is present in several neurological disorders, as well as decreased drainage of proinflammatory chemicals and cytokines in different conditions. It is concluded that these findings suggest that the glymphatic system could be considered as a diagnostic and therapeutic avenue for neurological diseases that were previously considered chronic or irreversible.

Keywords: Glymphatic System; Sleep; Beta Amyloid; Aquaporin 4; Brain Health.

RESUMEN

El sueño es un ciclo biológico esencial que regula los ritmos internos del ser humano y contribuye a mantener la homeostasis. Durante el sueño, se activa el sistema glinfático, encargado de eliminar desechos cerebrales. La privación del sueño o trastornos relacionados pueden ralentizar la eliminación de la proteína beta amiloide, aumentando el riesgo de deterioro cognitivo, demencia y Alzheimer. Este estudio buscó interpretar cómo las alteraciones en el sistema glinfático durante el sueño afectan la salud cerebral. Se realizó una revisión bibliográfica empleando técnicas de análisis documental, analizándose artículos científicos en la Biblioteca Virtual de la Salud, Lilacs, PubMed y diversas revistas indexadas. Se desarrollaron estrategias de búsqueda basadas en descriptores y operadores booleanos durante el período de agosto a septiembre de 2023. Como resultados, se sugiere una conexión entre la migraña y el sistema glinfático, observándose una disminución en la eliminación de solutos y metabolitos cerebrales durante periodos prolongados de vigilia. También se ha identificado una relación bidireccional entre la cefalea postraumática y los trastornos del sueño posteriores a lesiones cerebrales, posiblemente debido a la disfunción del sistema glinfático, que limita la eliminación de neuropeptidos relacionados con la cefalea y contribuye a su cronicidad. La disfunción del sistema glinfático

se presenta en varios trastornos neurológicos, así como la disminución del drenaje de sustancias químicas y citocinas proinflamatorias en diferentes afecciones. Se concluye que estos hallazgos sugieren que el sistema glinfático podría considerarse como una vía diagnóstica y terapéutica para enfermedades neurológicas que anteriormente se consideraban crónicas o irreversibles.

Palabras clave: Sistema Glinfático; Sueño; Beta Amiloide; Acuaporina 4; Salud Cerebral.

INTRODUCCIÓN

El sueño es una actividad biológica de todos los animales, es un estado fisiológico muy complejo, basado en un estado de inconsciencia que reacciona a estímulos internos. Se reconoce dos etapas del período de sueño, la fase REM (*Rapid eyes movement*) y la fase NREM (*non rapid eyes movement*) la cual se divide en cuatro fases más, siendo la última la que presenta el sueño más profundo. Cada una de las diferentes fases se diferencian en el modelo de onda, en el tono del músculo y en los movimientos del ojo.⁽¹⁾

El sueño es la conducta más evidente de los ritmos biológicos internos del ser humano y se presenta como un ciclo que varía entre el sueño y la vigilia. Pese a los avances científicos, no se reconoce una naturaleza clara de su origen o sus funciones, sin embargo, se puede destacar algunas actividades biológicas en las que el sueño contempla un importante rol en el mantenimiento de la homeostasis interna del ser humano.⁽²⁾

La producción de melatonina, que se activa principalmente durante la noche, es un componente que desempeña un papel crucial en la regulación de los ritmos homeostáticos. En niveles elevados en la sangre, la melatonina activa los genes PER 1, PER 2 y PER 3, que protegen contra la formación de mutaciones cancerosas. Investigaciones recientes también han demostrado que la melatonina detiene el crecimiento de algunos tumores, tanto in vitro como en modelos animales. Este efecto está relacionado con los receptores MT1 y MT2.⁽²⁾

El sistema nervioso parasimpático (SNPS), reconocido por su trabajo en la recuperación del cuerpo, se activa durante el sueño. Este sistema segrega encefalinas, un tipo de hormonas y neurotransmisores que producen tranquilidad y armonía, además de aliviar el dolor y activar el sistema inmunológico. Igualmente, la hormona del crecimiento (GH) se libera durante el sueño. Esta hormona juega un papel importante en el desarrollo de los niños y en la reparación de tejidos en la edad adulta, así como en el mantenimiento de la masa muscular y la densidad ósea. También regula el metabolismo de los lípidos.^(3,4)

Asimismo, durante el sueño se activa el sistema glinfático, el cual es el responsable de la eliminación de desechos en el cerebro. La primera representación anatómica de este sistema en el Sistema Nervioso Central (SNC) se remonta al siglo XVII, gracias a Pietro Mascagni, quien utiliza modelos de cera para mostrar la localización de los vasos linfáticos en las membranas meníngeas. En el año 2012, la neurocientífica danesa Maiken Nedergaard, demuestra que las vías de drenaje del cerebro participan en el recambio de líquido intersticial con el líquido cefalorraquídeo, generando un estado de homeostasis. Por lo tanto, las alteraciones dentro de este sistema homeostático afectarán a la eliminación de sustancias neurotóxicas como solutos del espacio intersticial (EIT).^(5,6)

En el año 2015, Antoine Louveau, a través de investigaciones que implican la disección de las membranas meníngeas en roedores y el uso de marcadores de células linfáticas, identifica vasos que muestran la expresión de proteínas características de células endoteliales linfáticas. Estos vasos se ubican en alineación con los senos duros y se desplazan por el cráneo, siguiendo una vía de drenaje linfático hacia los ganglios cervicales profundos.⁽⁶⁾

El sistema glinfático recibe su nombre debido a su similitud con el sistema linfático periférico. Los canales de acuaporina 4 (AQP4) presentes en las células gliales desempeñan un papel crucial en la conducción del fluido convectivo. Este proceso se subdivide en tres áreas anatómicas fundamentales: una vía de entrada del líquido cefalorraquídeo periarterial, una región del parénquima cerebral que depende del transporte de agua a través de los astrocitos mediante AQP4, y un camino de eliminación del líquido intersticial hacia los espacios perivenosos.⁽⁷⁾

La regulación fisiológica del flujo entre los compartimentos del espacio subaracnoideo y el espacio intersticial se encuentra influenciada por múltiples factores como el ritmo cardíaco, la respiración y las pulsaciones de baja frecuencia, que desempeñan un papel clave en la promoción del movimiento del líquido cefalorraquídeo a través del sistema glinfático dentro del tejido cerebral.

Se ha propuesto la existencia de tres mecanismos simultáneos para regular el flujo en el sistema glinfático: el mecanismo de pulsación cardiovascular, que se origina en los espacios periarteriales alrededor del polígono de Willis y se extiende hacia la corteza cerebral en una dirección centrífuga; las pulsaciones respiratorias periódicas centripetas, que ocurren principalmente en los espacios perivenosos; y las variaciones lentas en la onda vasomotora (pulsaciones de muy baja frecuencia) que se propagan con patrones espaciotemporales

distintos.⁽⁸⁾

El presente estudio ofrece la posibilidad de obtener información para prevenir posibles problemas de salud relacionados con el sistema nervioso producidas por alteraciones del sueño en el sistema glinfático. A pesar de que se conoce que el sistema glinfático se activa durante el sueño y se inhibe durante la vigilia, aún se requiere una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes y cómo estos influyen en la salud cerebral en adultos sanos. Esta revisión bibliográfica tiene como propósito principal explorar el efecto de los componentes del sueño, sobre los resultados asociados con el sistema glinfático en adultos sanos.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica empleando técnicas de análisis documental. Se analizaron artículos científicos relacionados con el tema utilizando herramientas digitales que incluyeron buscadores académicos y bibliotecas virtuales, como Biblioteca Virtual de la Salud, Lilacs, PubMed y diversas revistas indexadas. Se llevó a cabo estrategias de búsqueda utilizando Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) como "sueño", "sistema glinfático", "beta amiloide" y "acuaporina 4", combinados con operadores booleanos para optimizar la selección de la literatura relevante. Las palabras clave se buscaron de manera individual y luego se relacionaron entre sí. Este proceso se llevó a cabo desde el 17 de agosto de 2023 hasta el 26 de octubre de 2023.

A través de esta estrategia, se obtuvieron un total de 172 resultados, de los cuales se seleccionaron 20 que cumplían con los criterios de inclusión, siendo todas revisiones bibliográficas. Estos criterios se basaron en la revisión de artículos originales publicados desde enero de 2017 hasta septiembre de 2023. Además, se priorizaron los artículos publicados en inglés y español, y se hizo hincapié en las bases de datos de alto impacto académico y científico.

Como criterios de exclusión se aplicaron normas de calidad para eliminar los estudios que presentaran metodologías deficientes. Únicamente se incluyeron estudios directamente relacionados con el tema de interés. Los artículos fueron seleccionados de forma independiente por los coautores y su posterior elección fue unánime y colaborativa.

RESULTADOS

El sistema glinfático está influenciado por el ciclo de sueño-vigilia, siendo activo durante el sueño y la anestesia, mientras que su actividad se inhibe durante la vigilia. Esta relación se confirmó en un estudio que empleó una evaluación en tiempo real de la difusión de tetrametilamonio y la creación de imágenes de dos fotones en modelos de ratones. Se demostró que el sueño y la anestesia inducida por ketamina y xilazina se asociaron con un aumento del 60 % en el volumen del espacio intersticial, un incremento en la velocidad del transporte en el sistema glinfático y una mayor eliminación de la proteína beta amiloide. Por otro lado, durante la vigilia, debido al aumento en la actividad noradrenérgica, se produce una reducción en el volumen del espacio intersticial y un incremento en la resistencia al movimiento del fluido convectivo, lo que se traduce en una disminución en el intercambio.^(9,10)

La relación entre el sueño y el sistema glinfático es un tema crucial en la investigación científica, ya que el sueño es una conducta biológica evidente con un impacto significativo en la homeostasis interna y la salud general. Comprender cómo el sueño afecta al sistema glinfático es esencial, ya que este sistema desempeña un papel clave en la eliminación de desechos y el mantenimiento de la salud cerebral.⁽¹¹⁾

Pese a su reciente descubrimiento, el sistema glinfático tiene funciones importantes que permiten la homeostasis interna. Desempeña un papel crucial en la eliminación de productos de desecho metabólico de la actividad neuronal, como el lactato. Además, se ha observado que la concentración de lactato es más alta durante la vigilia y disminuye durante el sueño No REM, lo que sugiere una relación inversa con la eficiencia del sistema glinfático. Además, el sistema glinfático está involucrado en la eliminación de macromoléculas, como el beta amiloide y la proteína Tau, cuyos niveles varían según el ciclo sueño-vigilia.⁽¹²⁾

Otra función importante del sistema glinfático es la distribución de nutrientes y el mantenimiento del metabolismo cerebral local. Facilita el transporte de moléculas lipofílicas de bajo peso molecular y contribuye a la homeostasis metabólica al preservar el equilibrio del ciclo glutamato/GABA/glutamina. Además, se sugiere que el sistema glinfático puede desempeñar un papel en la mecanotransducción al activar los canales de N-metil-D-aspartato (NMDA) por efecto mecánico del fluido sobre estos receptores, lo que puede tener implicaciones en la fisiopatología de lesiones cerebrales traumáticas.⁽¹³⁾

Asimismo, se ha relacionado el sistema glinfático con la enfermedad de Alzheimer debido a que este sistema tiene una alta tasa de eliminación de la proteína beta amiloide, por lo que, las alteraciones en su funcionamiento se asocian a la acumulación de esta proteína en el cerebro como se ha evidenciado en modelos murinos genéticamente modificados que carecen de AQP-4, la eliminación del beta amiloide disminuye en un 55 %, lo que propicia su acumulación en el espacio intersticial.⁽¹⁴⁾

Además, un estudio realizado por Burfeind identificó variantes genéticas relacionadas con AQP-4 que podrían ralentizar o acelerar la velocidad del deterioro cognitivo.⁽¹⁵⁾ La calidad del sueño también se ha vinculado con

la eficacia del sistema glinfático, ya que se observa que la eliminación de la proteína beta amiloide se duplica durante el sueño en comparación con la vigilia. La privación del sueño o los trastornos de este puede llevar a una disminución en la velocidad de eliminación de la proteína beta amiloide, lo que podría ser un factor de riesgo para el deterioro cognitivo y la demencia (16). Además, se ha observado que la velocidad de intercambio de líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de los vasos linfáticos meníngeos disminuye con la edad, lo que contribuye a la acumulación de esta proteína en las meninges y el hipocampo.⁽¹⁷⁾

La migraña se asocia con la aparición de un fenómeno llamado "aura" en aproximadamente un tercio de los pacientes. Esto se ha relacionado con la propagación de una onda de depresión cortical que provoca un aumento temporal en la concentración de diversas sustancias en el líquido intersticial cortical, ocasionado por el cierre transitorio de los espacios perivascuales arteriales y venosos, con la consecuente reducción en la salida del Líquido Intracelular (LIC) hacia el espacio perivenoso. Estas sustancias (potasio, glutamato, ATP) están relacionadas con el gen de la calcitonina y óxido nítrico, se difunden por el tejido cerebral y activan los receptores del dolor en los vasos sanguíneos y las membranas meníngeas, desencadenando así el dolor de cabeza característico de la migraña.⁽¹⁷⁾

El estudio realizado por Schain et al. sugiere que la migraña está relacionada con el sistema glinfático, ya que la onda de depresión cortical altera la función de este sistema, lo que resulta en una acumulación de sustancias químicas que estimulan los receptores del dolor y provocan una hiperexcitabilidad cerebral prolongada.⁽¹⁸⁾ La evidencia sugiere que existe una posible conexión entre la migraña y el sistema glinfático, respaldada por la observación de una disminución en la eliminación de solutos y metabolitos del tejido cerebral a través del sistema glinfático durante periodos prolongados de vigilia.⁽¹⁹⁾

En el caso del trauma craneoencefálico, se ha observado que puede afectar el sistema glinfático de varias maneras. La pérdida de la polarización de los canales de AQP4 en la pared glial perivascular puede limitar el flujo de LCR hacia el tejido cerebral. Además, la generación de una onda de depresión cortical después de una lesión traumática puede alterar la estructura de los espacios perivascuales y suprimir la función del sistema glinfático.⁽²⁰⁾

Esto puede llevar a la acumulación de proteínas como la beta amiloide y la proteína tau, que están relacionadas con la lesión cerebral traumática y pueden contribuir al riesgo de deterioro cognitivo. También se ha observado una relación bidireccional entre la cefalea postraumática y los trastornos del sueño posteriores a la lesión cerebral, y se cree que la disfunción del sistema glinfático está involucrada en ambos procesos al limitar la depuración de neuropéptidos relacionados con la cefalea y promover la cronificación de esta última, sin embargo, el mecanismo fisiopatológico por el cual se vinculan no se conoce del todo.⁽²⁰⁾

En la tabla 1 se sintetizan las implicaciones del deterioro del sistema glinfático.

Tabla 1. Implicaciones del deterioro del sistema glinfático ¹				
Etiología	Enfermedad	Fisiopatología	Efecto	Patrón de sueño
Reducción de drenaje de sustancias químicas	Migraña	Cierre temporal de los espacios perivascuales arteriales y venosos, reduciendo el flujo de líquido cefalorraquídeo hacia las venas.	Aumento temporal en la concentración de potasio, glutamato, ATP en el líquido intersticial cortical.	La vigilia produce inactivación del sistema glinfático, lo que aumenta la concentración de productos de desecho y la migraña.
	Cefalea postraumática	Deterioro en las funciones del sistema glinfático y pérdida de la polarización de los canales de AQP4 en la pared glial perivascular.	Acumulación de proteínas como beta amiloide y la proteína tau	Los trastornos del sueño posteriores a la lesión cerebral producen deterioro en el sistema glinfático
Acumulación de macromoléculas	Alzheimer	Inactivación del sistema glinfático y deficiencia de AQP-4.	Reducción de la eliminación de la proteína beta amiloide	La privación del sueño puede llevar a una disminución en la velocidad de eliminación de sustancias de desecho

¹ Basado en: Kopeć K, Szleszkowski S, Koziorowski D, Szlufik S, 2023.⁽¹²⁾

DISCUSIÓN

El presente artículo resalta la importancia del sistema glinfático en varios aspectos relacionados con la salud cerebral y la homeostasis interna. El sistema glinfático desempeña un papel crucial en la eliminación de productos de desecho metabólico, como el lactato, y su eficacia parece estar inversamente relacionada

con la vigilia, sugiriendo su relevancia en la regulación del sueño. Además, se ha observado que este sistema participa en la eliminación de macromoléculas como la beta amiloide y la proteína Tau, cuyos niveles varían a lo largo del ciclo sueño-vigilia. Estas observaciones tienen implicaciones significativas en enfermedades como la enfermedad de Alzheimer, demencia y Parkinson donde el sistema glinfático podría desempeñar un papel en la acumulación de beta amiloide.

La calidad del sueño también se relaciona con la eficacia del sistema glinfático, con la eliminación de beta amiloide duplicándose durante el sueño en comparación con la vigilia, lo que destaca la importancia de un sueño adecuado en la prevención del deterioro cognitivo y la demencia. Además, el sistema glinfático está involucrado en la migraña, donde la propagación de una onda de depresión cortical puede afectar su función y desencadenar episodios de dolor de cabeza.

En el caso del trauma craneoencefálico, se ha observado que puede comprometer la función del sistema glinfático al limitar el flujo de líquido cefalorraquídeo hacia el tejido cerebral, lo que podría contribuir a la acumulación de proteínas relacionadas con la lesión cerebral traumática y el riesgo de deterioro cognitivo. También se ha sugerido una relación entre la cefalea postraumática y los trastornos del sueño posteriores a la lesión cerebral, posiblemente mediada por la disfunción del sistema glinfático, aunque se requiere una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes.

En conjunto, estos hallazgos respaldan la importancia del sistema glinfático en la regulación del sueño, la eliminación de sustancias neurotóxicas y la salud cerebral en general, abriendo nuevas perspectivas para la investigación y el tratamiento de afecciones neurológicas.

La neutrosofía, un marco teórico que se centra en el estudio de la indeterminación, la incertidumbre y la contradicción, ofrece una perspectiva única para abordar complejas problemáticas en diversas disciplinas, incluida la medicina, tal como se evidencia en estudios recientes.^(21,22,23) Su aplicación en el estudio de la afectación a la salud cerebral por alteraciones del sistema glinfático durante el sueño podría proporcionar entendimientos valiosos, especialmente debido a la complejidad y la naturaleza multifactorial de este proceso.

El sistema glinfático, un sistema de limpieza cerebral que opera principalmente durante el sueño, juega un rol crucial en la eliminación de toxinas cerebrales, incluidos aquellos péptidos relacionados con enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer. Las alteraciones en este sistema pueden tener efectos significativos en la salud cerebral, pero la variabilidad individual en la función del sistema glinfático, influenciada por factores como la calidad del sueño, la edad, y la presencia de condiciones neurológicas, introduce una considerable indeterminación y complejidad en su estudio.

Por ello el estudio que se propone podría tener el objetivo de emplear la neutrosofía para modelar la indeterminación y las contradicciones inherentes a la evaluación de cómo las alteraciones del sistema glinfático durante el sueño afectan la salud cerebral. Se podría desarrollar un modelo neutrosófico que pueda capturar la complejidad y multifactorialidad de estas interacciones, permitiendo una interpretación más holística y detallada de los impactos potenciales en la salud cerebral.

Para cumplir este objetivo, se podría recopilar datos sobre la función del sistema glinfático, la calidad del sueño, biomarcadores de salud cerebral, y variables demográficas y clínicas de una población diversa de sujetos. Posteriormente se podría desarrollar un modelo neutrosófico que integre las variables recogidas, abordando su indeterminación, incertidumbre y contradicción inherentes. Este modelo buscará identificar patrones y correlaciones entre la función del sistema glinfático y la salud cerebral.

El uso de la neutrosofía en este contexto puede proporcionar un marco más flexible y comprensivo para interpretar la complejidad de las interacciones entre el sueño, el sistema glinfático y la salud cerebral. Esto podría llevar a una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes, potencialmente informando estrategias de prevención o intervención para enfermedades neurodegenerativas y otros trastornos relacionados con alteraciones del sueño y el sistema glinfático.

CONCLUSIÓN

En el presente estudio se realizó un análisis y revisión bibliográfica en la cual se concluye que el sueño es una actividad biológica esencial con impacto en la homeostasis y la salud cerebral. Se destacan funciones importantes, que la producción de melatonina, la activación del sistema parasimpático y el sistema glinfático.

El sistema glinfático es un componente crítico en la eliminación de desechos cerebrales como el lactato, también se activa durante el sueño, lo que sugiere su papel fundamental en la salud cerebral. A pesar de esta comprensión inicial, se necesita una investigación más profunda para desentrañar los mecanismos subyacentes y su influencia en adultos sanos.

La disfunción del sistema glinfático, caracterizada por la alteración en la eliminación de desechos intersticiales y la reducción del drenaje de sustancias químicas está presente en diversos trastornos neurológicos. Esto incluye la acumulación de macromoléculas en la enfermedad de Alzheimer y la demencia, así como la disminución del drenaje de sustancias químicas y citocinas proinflamatorias en afecciones como la migraña o el trauma craneoencefálico.

Futuras investigaciones podrían considerar al sistema glinfático como una vía diagnóstica y terapéutica para enfermedades neurológicas antes consideradas crónicas o irreversibles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jiménez López Y. La importancia del sueño en el mantenimiento de la salud. 2017 [citado 26 de septiembre de 2023]; Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/64673>
2. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonina en los trastornos de sueño. *Neurología*. 1 de septiembre de 2022;37(7):575-85.
3. Benavides-Endara P, Ramos-Galarza C, Benavides-Endara P, Ramos-Galarza C. Fundamentos Neurobiológicos Del Sueño. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. diciembre de 2019;28(3):73-80.
4. Sangalli L, Boggero IA. The impact of sleep components, quality and patterns on glymphatic system functioning in healthy adults: A systematic review. *Sleep Medicine*. 1 de enero de 2023;101:322-49.
5. Filippi M, Balestrino R. The “Glymphatic” Window on Neurodegeneration in Synucleinopathies. *Radiology*. junio de 2023;307(5):e230817.
6. Toriello M, González-Quintanilla V, Pascual J. El sistema glinfático y su implicación en las enfermedades del sistema nervioso. *Medicina Clínica*. 9 de abril de 2021;156(7):339-43.
7. Cogollo JAM, Ávila CAG, Mejía FES. Sistema glinfático: aspectos anatómicos, fisiológicos e implicaciones clínicas. *Acta Neurológica Colombiana* [Internet]. 4 de julio de 2023 [citado 27 de septiembre de 2023];39(2). Disponible en: <https://www.actaneurolologica.com/index.php/anc/article/view/835>
8. Jaimes A. Sistema glinfático y cefalea. *Kranion*. 1 de enero de 2021;XVI:11-6. Disponible en: https://www.kranion.es/portadas/kranion_21_16_1.pdf9.
9. BIR Publications [Internet]. [citado 27 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.birpublications.org/doi/full/10.1259/bjr.20230016>
10. Kananen J, Järvelä M, Korhonen V, Tuovinen T, Huotari N, Raitamaa L, Helakari H, Väyrynen T, Raatikainen V, Nedergaard M, Ansakorpi H, Jacobs J, LeVan P, Kiviniemi V. Increased interictal synchronicity of respiratory related brain pulsations in epilepsy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2022 Oct;42(10):1840-1853. doi: 10.1177/0271678X221099703.
11. Louveau A, Harris TH, Kipnis J. Revisiting the Mechanisms of CNS Immune Privilege. *Trends in Immunology*. 1 de octubre de 2015;36(10):569-77.
12. Kopeć K, Szleszkowski S, Koziorowski D, Szlufik S. Glymphatic System and Mitochondrial Dysfunction as Two Crucial Players in Pathophysiology of Neurodegenerative Disorders. *Int J Mol Sci*. 20 de junio de 2023;24(12):10366.
13. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. noviembre de 2018;17(11):1016-24.
14. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β . *Science Translational Medicine*. 15 de agosto de 2012;4(147):147ra111-147ra111.
15. Burfeind KG, Murchison CF, Westaway SK, Simon MJ, Erten-Lyons D, Kaye JA, et al. The effects of noncoding aquaporin-4 single-nucleotide polymorphisms on cognition and functional progression of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 1 de septiembre de 2017;3(3):348-59.
16. Benveniste H, Liu X, Koundal S, Sanggaard S, Lee H, Wardlaw J. The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: A Review. *Gerontology*. 2019;65(2):106-119. doi: 10.1159/000490349.
17. Lohela TJ, Lilius TO, Nedergaard M. The glymphatic system: implications for drugs for central nervous

system diseases. Nat Rev Drug Discov. octubre de 2022;21(10):763-79.

18. Schain AJ, Melo-Carrillo A, Strassman AM, Burstein R. Cortical Spreading Depression Closes Paravascular Space and Impairs Glymphatic Flow: Implications for Migraine Headache. J Neurosci. 15 de marzo de 2017;37(11):2904-15.

19. Induced Spreading Depression Evokes Cell Division of Astrocytes in the Subpial Zone, Generating Neural Precursor-Like Cells and New Immature Neurons in the Adult Cerebral Cortex | Stroke [Internet]. [citado 27 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.109.560334>

20. Kostyun RO, Milewski MD, Hafeez I. Sleep Disturbance and Neurocognitive Function During the Recovery From a Sport-Related Concussion in Adolescents. Am J Sports Med. 1 de marzo de 2015;43(3):633-40.

21. Álvarez Gómez ME, Méndez Cabrita M, Coka Flores DF, Rodríguez Reyes CG. Neutrosociology for Analyzing Public Procurement in Ecuador around the Health Emergency. Neutrosophic Sets and Systems. 2021;44(1). Disponible en: https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol44/iss1/37

22. González Chico MG, Hernández Bandera N, Herrera Lazo S, Laica Sailema N. Assessment of the Relevance of Intercultural Medical Care. Neutrosophic sampling. Neutrosophic Sets and Systems. 2021;44(1). Disponible en: https://digitalrepository.unm.edu/nss_journal/vol44/iss1/46

23. Jaramillo MN, Chuga ZN, Hernández CP, Lits RT. Análisis multicriterio en el ámbito sanitario: selección del sistema de triaje más adecuado para las unidades de atención de urgencias en Ecuador. Rev Investig Oper. 2022;43(3):316-324.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Juan Alberto Viteri Rodríguez, Carlos Gustavo López Barrionuevo, Yesenia Esthefanía Arellano Oleas, Aldemar Alejandro Monsalve Guamán.

Investigación: Juan Alberto Viteri Rodríguez, Carlos Gustavo López Barrionuevo, Yesenia Esthefanía Arellano Oleas, Aldemar Alejandro Monsalve Guamán.

Redacción - borrador original: Juan Alberto Viteri Rodríguez, Carlos Gustavo López Barrionuevo, Yesenia Esthefanía Arellano Oleas, Aldemar Alejandro Monsalve Guamán.

Redacción - revisión y edición: Juan Alberto Viteri Rodríguez, Carlos Gustavo López Barrionuevo, Yesenia Esthefanía Arellano Oleas, Aldemar Alejandro Monsalve Guamán.