

# La compleja y heterogénea evidencia que describe la biología celular en la neuroinflamación

## The complex and heterogeneous evidence describing cell biology in neuroinflammation

Jhan Sebastian Saavedra Torres<sup>1</sup>, Maira Alejandra Guayambuco Medina<sup>2</sup>, Margarita Rosa Salazar<sup>2</sup>  
Juan Carlos Álvarez Camargo<sup>2</sup>, Marco Antonio Medina Ortega<sup>3</sup>, Carolina Salguero<sup>4</sup>, Carlos Andrés Clavijo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Especialización Medicina Familiar, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia

<sup>2</sup> Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia.

<sup>3</sup> Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

<sup>4</sup> MD Anderson Cancer Center- Bellaire, Texas, Estados Unidos.

**Correspondencia:** Jhan Sebastian Saavedra Torres. Correo: jhansaavedra2020@gmail.com

Recibido: 29 agosto 2023

Aceptado: 12 marzo 2024

Publicado: 31 julio 2024

**Palabras clave:** Neuroinflamación; microglía; astrocitos; lipopolisacárido; Comportamiento de enfermedad; barrera hematoencefálica; unidad neurovascular; neuroinflamación; modelos in vitro

**Keywords:** Neuroinflammation; microglia; astrocytes; lipopolysaccharide; sickness behavior; blood-brain barrier; neurovascular unit; in vitro, models.

**Citación:** Saavedra TJS, Guayambuco MMA, SalazarMR, Álvarez CJC, Medina OMA, Salguero C, et al. La compleja y heterogénea evidencia que describe la biología celular en la neuroinflamación. *ijepH*. 2024; 7(2): e-10605. Doi: 10.18041/2665-427X/ijepH.2.10605.

**Conflicto de interés:** Los autores no tienen ninguna relación financiera o personal con otras personas u organizaciones que puedan influir de manera inapropiada (sesgo) en su trabajo para divulgar

### Resumen

La neuroinflamación es una integración compleja de las respuestas de todas las células presentes dentro del Sistema nervioso central, incluidas las neuronas, la macroglía, la microglía y los leucocitos infiltrantes. Los trastornos neuroinflamatorios ocurren cuando el sistema inmunológico se vuelve demasiado activo y ataca las células sanas, teniendo una patología de base circundando en sus alrededores. El sistema inmunológico puede dañar partes del sistema nervioso central. La biología celular es amplia a la hora de abordar y definir un cerebro que enfrente una inflamación. Comprender la acción proinflamatoria y antiinflamatoria en el cerebro depende de la microglía y los astrocitos; Varios estudios en animales han identificado marcadores inflamatorios, incluidos el ARNm de IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-6. Revisión especial realizada por "Johns Hopkins Medicine International", se concluye que es de suma importancia comprender la neuroinflamación a partir de una lesión isquémica, proponer perspectivas de investigación y reconocer estudios in vitro que permitan buscar terapias alternativas para mejorar a los pacientes

### Abstract

Neuroinflammation is a complex integration of responses of all cells present within the Central Nervous System, including neurons, macroglia, microglia, and infiltrating leukocytes. Neuroinflammatory disorders occur when the immune system becomes too active and attacks healthy cells, having an underlying pathology surrounding them. The immune system can damage parts of the central nervous system. Cell biology is broad in addressing and defining a brain that faces inflammation. Understanding pro-inflammatory and anti-inflammatory action in the brain depends on microglia and astrocytes. Several animal studies have identified inflammatory markers, including IL-1, TNF- $\alpha$ , and IL-6 mRNA. A particular review by "Johns Hopkins Medicine International" concluded that understanding neuroinflammation from an ischemic lesion is paramount, proposing research perspectives and recognizing in vitro studies that allow us to search for alternative therapies to improve patients

### Contribución clave del estudio

<b>Objetivo</b>	Proporcionar una revisión integral de los mecanismos subyacentes que desarrolla una neuro inflamación en general. Los estudios in vitro describen que hay una combinación de enfoques moleculares y celulares dirigidos a múltiples procesos patológicos
<b>Diseño del estudio</b>	Descriptivo y retrospectivo. Revisión integrativa sobre la compleja y heterogénea evidencia que describe la biología celular en la neuroinflamación y sus teorías, basadas en la evidencia experimental y teórica que involucra el proceso de isquemia
<b>Fuente de información</b>	Base de datos Pubmed, The Johns Hopkins Medicine Institutional Review Boards (JHM IRBs)".
<b>Población / muestra</b>	Se incluyeron para la revisión integrativa 174 documentos
<b>Análisis estadísticos</b>	N.A.
<b>Principales hallazgos</b>	La neuroinflamación puede ser benéfica en procesos agudos en la enfermedad cerebro vascular y el trauma craneo encefálico, siempre y cuando no pasen la línea de no tolerancia de la matriz extracelular para tolerar el estrés de sus células aledañas y proteínas estructurales. Si se mantiene de forma crónica es deletérea para la función cerebral y la supervivencia de la glía y las neuronas. En la fase aguda, las cascadas neuroinflamatorias conducen a la apoptosis, la ruptura de la barrera hematoencefálica, el edema cerebral y la transformación hemorrágica, mientras en etapas posteriores, estas vías favorecen la reparación tisular y la recuperación funcional. El entendimiento de la acción proinflamatoria y anti inflamatoria en el cerebro depende de la microglía y el astrocito; varios estudios en animales han identificado marcadores inflamatorios, incluidos el ARNm de IL-1, TNF- $\alpha$ e IL-6. En esta revisión se concluye que es de suma importancia entender la neuroinflamación a partir de una lesión isquémica, para proponer perspectivas de investigación y reconocer los estudios in vitro que permiten buscar terapias alternativas para mejorar los pacientes.



**UNIVERSIDAD  
LIBRE**

ISSN: 2665-427X

## Introducción

El término “neuroinflamación” se percibió inicialmente como algo negativo e inadaptado, ya que la mayoría de las investigaciones se centran en los aspectos patológicos de la neuroinflamación (1-3). Sin embargo, algunas etapas de la neuroinflamación son positivas (1,2).

En muchos casos, incluido el daño al SNC, existe un equilibrio entre los procesos inflamatorios y regulatorios internos que ayudan a restaurar las funciones (2-6). Como muchos procesos neuropatológicos, la neuroinflamación proporciona un ejemplo del principio de dualidad, con un estado excitador e inhibición de la actividad celular. Dependiendo de la situación, las mismas células pueden mostrar actividad tanto proinflamatoria como antiinflamatoria (2-5).

## Materiales y métodos

Fue llevada a cabo esta revisión siguiendo las directrices “the Johns Hopkins Health System” en las bases de datos PubMed, Scopus y Registro de la Plataforma The Johns Hopkins Medicine. El plan de trabajo se determinó a partir de la elaboración de un pre proyecto registrado con el equipo de trabajo “the Johns Hopkins Health System” Código de registro: RESEARCH DATA: JHUSM202112-240022. Medicine “The Johns Hopkins Medicine Institutional Review Boards (JHM IRBs)” el cual son una Junta de Revisión Institucional de Medicina de Johns Hopkins; contando con la certificación por parte de la Vicedecana de Investigación Clínica la Dra. Gail Daumit, MD, MHS.

Se incorporaron todos los estudios realizados en el mundo con base experimental y revisión de tema que se evidenciaron sobre el conocimiento de la neuroinflamación en la lesión cerebral isquémica (terminología, fisiopatología, rutas moleculares,

y tratamiento e intención de modelos experimentales). Se identificaron 786 artículos; de los cuales 74 se incluyeron finalmente en la revisión de primera línea de alto impacto; tamizando más de 100 artículos generales del tema, con un total de 174 referencias y desarrollo de 20 figuras originales.

## Respuestas neuroinflamatorias

Existe un gran interés en comprender las respuestas inflamatorias dentro del cerebro y la médula espinal. Las respuestas inflamatorias que ocurren en el cerebro y la médula espinal generalmente se denominan “neuroinflamatorias” (1).

Cualquier tipo de lesión tisular en el sistema nervioso central (SNC) se asocia con cambios locales en el microambiente, que son en parte similares a los que se observan en condiciones inflamatorias; Estos mediadores son producidos por las glías residentes del SNC (microglía y astrocitos), células endoteliales y células inmunitarias derivadas de la periferia (2) (Figura 1).

La inflamación es una respuesta normal del organismo a las infecciones, las lesiones y los traumatismos (3). Dentro del cerebro, esta respuesta puede obtenerse a partir de las células residentes o puede inducirse con la infiltración de células inmunitarias desde la periferia (4). El cerebro sano está separado de la periferia por la barrera hematoencefálica. Este es un órgano privilegiado inmune independiente con el innato (5); evita que las células inmunitarias que se encuentran en la sangre entren en el tejido cerebral. Pero el propio sistema inmunitario innato del cerebro funciona principalmente de forma dependiente de la microglía (6), los astrocitos y la expresión de TLR en esta glía, así como de la liberación de interleucinas (7). La microglía es caracterizada como el macrófago residente del cerebro y los astrocitos son importantes mediadores de la homeostasis en el cerebro (8).



**Figura 1.** Respuesta inmune en el sistema nervioso central humano. Este se activa con tres grandes fases simultáneas: 1. Activación de la microglía inflamatoria; 2. Inflamación periférica y alteración de la barrera hematoencefálica y 3. El sistema inmune en su actividad innata adaptativa

La microglía activada tiene dos fenotipos de activación: una es conocida como M1 (clásicamente activada) y la M2 (alternativa activada). La microglía M1 se considera proinflamatoria y es activada por los lipopolisacáridos (LPS), produce citocinas proinflamatorias y metabolitos oxidativos como IL-1 $\beta$ , TNF, IL-6 y óxido nítrico (9). La microglía M2 contribuye a la recuperación después de una lesión cerebral y es activada por la IL-4; expresa mediadores antiinflamatorios como IL-10, IL-4, TGF $\beta$ . En caso contrario la neuroinflamación inducida por lipopolisacárido provoca deterioro cognitivo en ratones al cambiar el comportamiento antiinflamatorio de la microglía M2. En los seres humanos se puede atribuir de forma paradójica que una alteración de la microglía M2 puede abordar rutas que promueven con la inflamación la acción en ciertas zonas cerebrales y así crear un deterioro cognitivo cuando se acerca a la producción no controlada para promover el TNF: factor de necrosis tumoral y TGF (factor de crecimiento transformante) (10,11).

La inflamación mediada por los lipopolisacáridos activa las células del sistema inmunitario innato, como los macrófagos y los neutrófilos (9), que sintetizan factores proinflamatorios, como la IL-1 $\beta$  y el TNF (12), las metaloproteinasas y los radicales libres que provocan una inflamación secundaria dramática en los tejidos (9). También causa la activación microglial crónica y la neurotoxicidad dopaminérgica progresiva; desencadena una abundante secreción de muchas citocinas en los macrófagos donde se incluyen IL-1 (1), IL-6 (2) y TNF- $\alpha$  (10).

Es claro que la neuroinflamación está regulada por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), citocinas y quimiocinas (6). También implica la reacción de las células inmunitarias innatas (es decir, la microglía) en el parénquima, la infiltración de células mieloides y las células inmunitarias adaptativas (es decir, los linfocitos) (6).

La evidencia experimental sugiere que la neuroinflamación es un evento patológico clave que desencadena y perpetúa el proceso neurodegenerativo asociado con muchas enfermedades neurológicas (12). Por lo tanto, diferentes estímulos, como el lipopolisacárido (LPS), se utilizan para modelar la neuroinflamación asociada con la neurodegeneración. Al actuar sobre sus receptores, el LPS activa varias moléculas intracelulares que alteran la expresión de una pléthora de mediadores inflamatorios (12). Estos factores, a su vez, inician o contribuyen al desarrollo de los procesos neurodegenerativos (11).

La neuroinflamación puede realizar una función de apoyo o destructiva determinada por las señales inmunitarias transmitidas al SNC. Las causas de la neuroinflamación se pueden dividir aproximadamente en los siguientes dominios: infección viral, enfermedad autoinmune, inflamación de órganos periféricos, estrés mental, trastornos metabólicos y estilo de vida. La naturaleza de la función neuro inflamatoria puede depender de las condiciones y la intensidad y duración de la inflamación y el proceso de neuroinflamación se decide por la escena, la duración y el curso del daño neurológico (6).

### **Principio básico asociados al daño neuronal en un accidente cerebro vascular**

La terapia inmunomoduladores es una estrategia muy atractiva

para el tratamiento del ictus isquémico agudo, debido a que el sistema inmune juega un papel importante en la neuro inflamación (6), tanto para pacientes tratados con métodos de recanalización, como para pacientes que ya no son elegibles para terapias de reperfusión (13). Sin embargo, dada la naturaleza dual de la neuroinflamación, se necesita más investigación para establecer la secuencia exacta y los subtipos de accidentes cerebrovasculares en los que estas estrategias podrían arrojar resultados positivos y conducir a mejores resultados funcionales (4,13).

El accidente cerebrovascular isquémico agudo y la hemorragia intracerebral, provoca la muerte de las células neuronales y la liberación de factores como los patrones moleculares asociados al daño (DAMP) que provocan una inflamación localizada en la región cerebral lesionada (14).

Una vez que el flujo sanguíneo ha sido interrumpido, la falta de oxígeno y glucosa en el tejido llevan a una rápida depleción del trifosfato de adenosina (ATP) (15), la principal molécula energética en el cuerpo (16). Esta disminución en las concentraciones de ATP impide la realización de funciones esenciales para la célula (17); por ejemplo, la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa (sodio/potasio ATPasa) pierde su función, generando alteraciones en el potencial de membrana en reposo y acumulación de Na<sup>+</sup> intracelular, lo que a su vez induce la despolarización anóxica y el edema citotóxico (18). Esta despolarización anóxica se propaga por la zona de penumbra, generando una liberación no regulada y dañina de neurotransmisores como el glutamato, que se cree que participa aumentando el daño del tejido cerebral (17).

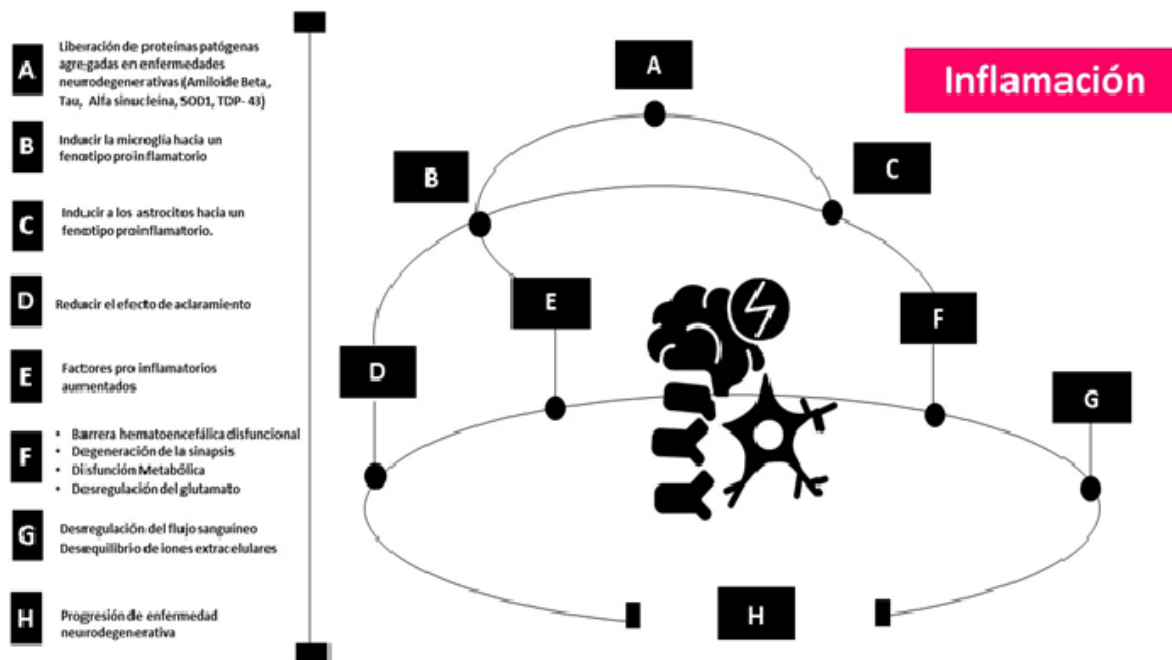
### **La neuroinflamación es una respuesta biológica**

Los elementos del sistema inmunológico están involucrados en todas las etapas de la cascada isquémica, desde los eventos intravasculares agudos desencadenados por la interrupción del suministro de sangre, hasta los procesos parenquimatosos que conducen al daño cerebral y la subsiguiente reparación tisular (19). Se inicia una serie compleja de reacciones de tipo inmunitario para neutralizar los patógenos invasores, reparar los tejidos lesionados y promover la cicatrización de heridas con el objetivo final de restaurar la homeostasis tisular (20,21).

La inflamación es una respuesta biológica del sistema inmunológico que puede desencadenarse por una variedad de factores, incluidos patógenos, células dañadas y compuestos tóxicos (20,22). Estos factores pueden inducir respuestas inflamatorias agudas y/o crónicas en el corazón, el páncreas, el hígado, los riñones, los pulmones, el cerebro, el tracto intestinal y el sistema reproductivo, lo que podría provocar daños o enfermedades en los tejidos (19,20).

La isquemia cerebral desencadena las vías patológicas de la cascada isquémica y provoca una lesión neuronal irreversible en el núcleo isquémico a los pocos minutos del inicio (22, 23). Tal inflamación cerebral focal agrava la lesión cerebral secundaria al exacerbar el daño de la barrera hematoencefálica (22), la insuficiencia microvascular, edema cerebral, y estrés oxidativo al inducir directamente la muerte de las células neuronales (22) (Figura 2).

Al continuar la despolarización aumenta, de manera importante,



**Figura 2.** Modelo general de la inflamación en orden alfabético en el cerebro. (Lesión por isquemia cerebral).

la concentración del neurotransmisor glutamato, que al activar el receptor R-AMPAK, el cual existen tres familias de receptores ionotrópicos de glutamato, que actúan como canales de cationes: los receptores de N-metil-D-aspartato (receptores NMDA) (23,25). En la isquemia cerebral los de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (receptores AMPA) y los de kainato (receptores de kainato) (25). Los receptores AMPA permiten la rápida transmisión sináptica química entre neuronas del sistema nervioso central, y al activar el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) provoca un aumento en la conductibilidad del Na<sup>+</sup>, que por su efecto osmótico causa un edema citotóxico (26).

Además, la hiperactividad del receptor NMDA aumenta también la concentración de Ca<sup>++</sup>, que puede generar la disfunción mitocondrial al aumentar su permeabilidad, incrementar la producción de radicales libres y, activar las enzimas fosfolipasas y proteasas llamadas caspasas, propiciando la muerte celular por apoptosis (24,26). Los receptores NMDA juegan un papel importante en el desarrollo del dolor, en particular del dolor neuropático (27). Este es un receptor ionotrópico del glutamato, el cual tiene funciones en la neuroplasticidad, pero también en la excitotoxicidad (28).

Toda lesión cerebral que tenga un aumento en la acumulación de radicales libres tóxicos como especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno no solo aumentan la susceptibilidad del tejido cerebral al daño isquémico, sino que también desencadenan numerosas cascadas moleculares, lo que lleva al aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, un edema cerebral y de hemorragia. Los radicales libres, tanto (ROS) como las especies reactivas del nitrógeno (RNS), se derivan de las fuentes endógenas (mitocondrias, peroxisomas, retículo endoplásmico, células fagocíticas, etc.) (27-29).

De manera un poco más tardía, los componentes celulares de las células dañadas pueden activar las células del sistema inmunológico promoviendo la liberación de citocinas, que promueven la síntesis de radicales libres como el óxido nítrico (NO) con su eventual metabolismo a nitrito (NO<sub>2</sub>) y al radical hidroxilo (OH•). El óxido nítrico (NO), un producto del endotelio normal, es el principal determinante de la función endotelial y vascular normal (29,30).

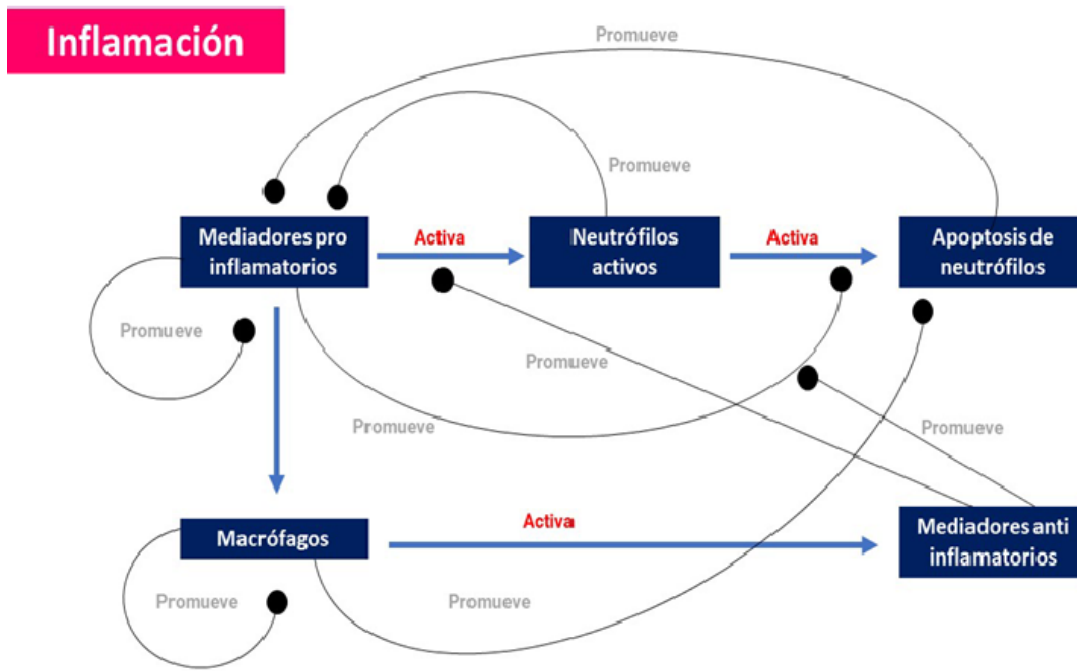
En estados de inflamación, la producción de NO por parte de la vasculatura aumenta considerablemente y, junto con otras ROS, contribuye al estrés oxidativo, no teniendo mecanismos de beneficio, si no cambiando el ecosistema vascular que rodea una lesión en el cerebro en procesos de alto estrés y posible daño (29-31).

Los radicales libres pueden afectar negativamente a varias clases importantes de moléculas biológicas, como ácidos nucleicos, lípidos y proteínas, alterando así el estado redox normal que conduce a un aumento del estrés oxidativo (29,31). Se ha informado que el estrés oxidativo inducido por radicales libres está involucrado en varias enfermedades como la diabetes mellitus, trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Parkinson-EP, enfermedad de Alzheimer-EA y esclerosis múltiple-EM) (29).

### La barrera hematoencefálica y el daño celular implicadas en la neuroinflamación

La barrera hematoencefálica (BHE), es una estructura característica de microvasos dentro del cerebro. En condiciones fisiológicas normales, la (BHE), desempeña un papel en la prevención de la entrada de sustancias nocivas en el parénquima cerebral dentro del sistema nervioso central. Sin embargo, los estímulos del accidente cerebrovascular inducen la descomposición de la (BHE), lo que conduce a la entrada de sustancias citotóxicas, a un edema cerebral





**Figura 3.** Diagrama esquemático que ilustra las interacciones constituyentes entre poblaciones de neutrófilos sanos, neutrófilos apoptóticos y macrófagos en respuesta a mediadores pro y antiinflamatorios

vasogénico y a la transformación hemorrágica; además de reclutar un mayor número de células del sistema inmunológico a través de las moléculas de adhesión (ICAM y VCAM) (30).

Las células residentes en el cerebro, las células gliales y las células inmunes periféricas, contribuyen a la neuroinflamación. Todo es guiado por las señales de pequeñas proteínas sintetizadas que se desarrollan extra e intra barrera, para llamar y reclutar las células proinflamatorias (30,31). Tras la activación, la microglía se polariza en un fenotipo pro o antiinflamatorio según el estímulo (Figura 3).

La descomposición de la BHE, activa -de forma no clara en su totalidad- a todas las células del llamado fenotipo M1, que está implicado en el daño de las células neuronales y gliales circundantes mediante la secreción de factores neurotóxicos, como citocinas y quimiocinas proinflamatorias como la interleucina IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), ligando con motivo CC(CCL)-2, superóxido y prostaglandina-2 (29,32). El tipo M1 se activa a través de la vía clásica mediante estímulos proinflamatorios, como el interferón  $\gamma$ , el lipopolisacárido (LPS) de bacterias gramnegativas o proteínas patógenas agregadas (A $\beta$ ,  $\alpha$ -sinucleína y otros) (29-31,33).

La lesión celular en el SNC da como resultado la activación de la microglía y los astrocitos. Los astrocitos han sido considerados como células de sostén en el SNC (31). La activación se produce como resultado de la destrucción celular isquémica, mediada además de otros mecanismos por la liberación de ATP; Los niveles reducidos de trifosfato de adenosina (ATP) en el accidente cerebrovascular isquémico constituyen un factor que contribuye a la muerte de las células neuronales (33).

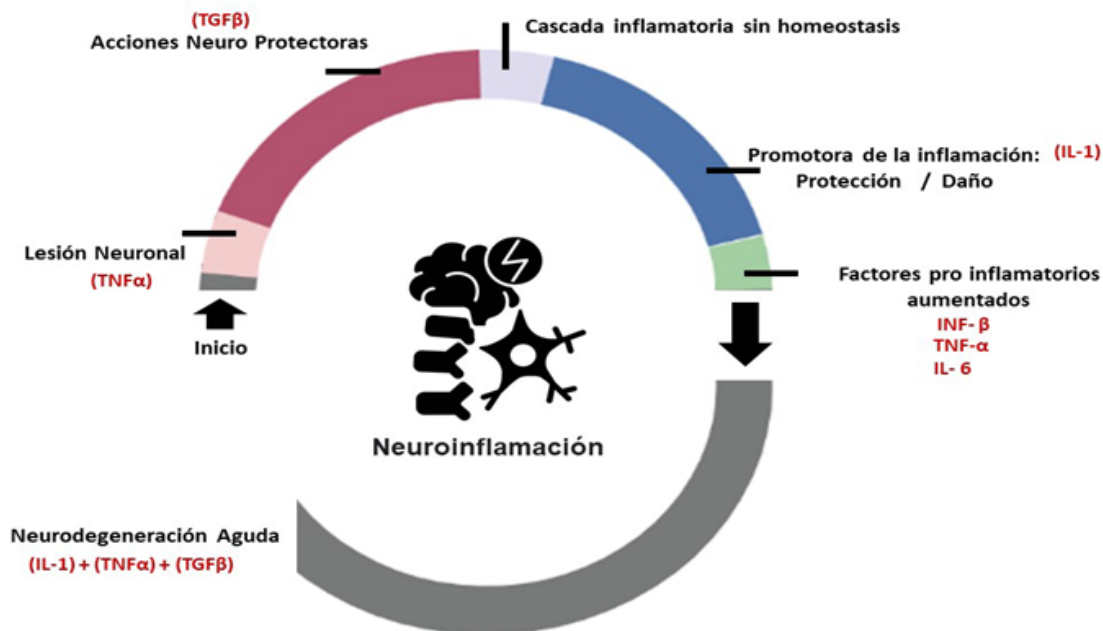
## Neuroinflamación

El término neuroinflamación ha sido utilizado para describir diversos fenómenos patológicos, que abarcan desde la alteración en la morfología de las células de la glía hasta la invasión y destrucción de tejidos por leucocitos que migran desde la periferia (2,3,5). Se reconoce a la activación de microglía M2 es neuroprotección y la activación de la microglía M1 es propagación del daño tisular (2)

Si bien la neuroinflamación se ha considerado un mediador del daño secundario, la respuesta inmune local también tiene efectos beneficiosos sobre el tejido traumatizado (13). Dichos efectos incluyen la eliminación de desechos celulares, la secreción de factores neurotróficos, citocinas y la activación de proteasas para la remodelación de la matriz (13,31).

En nuestra opinión, las estrategias de recanalización seguirán utilizándose cada vez más para el tratamiento del ictus isquémico agudo, especialmente a medida que se amplíen las ventanas de tiempo terapéuticas a través de diversos métodos como la hipotermia y los neuroprotectores, así como una selección más cuidadosa de los pacientes elegibles mediante la identificación de la penumbra cerebral con técnicas de RM (32,34). Esto se fundamenta en que la investigación ha demostrado que, durante la fase aguda del ictus, las cascadas neuroinflamatorias conducen a la apoptosis, la ruptura de la barrera hematoencefálica, el edema cerebral y la transformación hemorrágica, mientras que en etapas posteriores estas vías pueden favorecer la reparación tisular y la recuperación funcional (32,34).

Los astrocitos son células gliales fundamentales en el sistema nervioso central que desempeñan múltiples funciones cruciales para el mantenimiento de la homeostasis neuronal y la protección contra el daño neuronal. Estos astroglias están encargados de



**Figura 4.** La lesión neuronal se inicia con un insulto que altera el equilibrio del comportamiento celular de las neuronas, desencadenando una serie de respuestas metabólicas diseñadas para proteger la célula afectada y sus estructuras vecinas antes de que se llegue a la apoptosis. Inicialmente, la célula neuronal intenta restaurar su homeostasis a través de mecanismos adaptativos y de defensa, como la activación de vías neuroprotectoras y la producción de moléculas que contrarrestan el daño (1). Sin embargo, si el insulto persiste o se agrava, estas respuestas protectoras pueden ser insuficientes, lo que conduce a un desequilibrio en las señales celulares. Este desajuste promueve la activación de cascadas proinflamatorias que inducen la producción de factores inflamatorios y la amplificación de la respuesta inmune, lo que eventualmente puede llevar a la degeneración neuronal aguda y a la progresión de enfermedades neurodegenerativas (2). En este contexto, las principales citocinas antiinflamatorias, como el antagonista del receptor de la IL-1, el factor transformador del crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), y las interleucinas 4, 6, 10, 11 y 13, desempeñan un papel crucial al contrarrestar la inflamación y limitar el daño neuronal. Estas citocinas regulan la inflamación al inhibir la actividad de las moléculas proinflamatorias y modulan la respuesta inmune, lo que puede influir en la evolución de la neurodegeneración aguda y en las estrategias terapéuticas para mitigar el daño neuronal (3).

regular los mecanismos antioxidantes que permiten a las neuronas defenderse de sustancias derivadas del oxígeno, como los radicales libres, que pueden causar daño oxidativo y contribuir a diversas enfermedades neurodegenerativas (35).

Además, los astrocitos juegan un papel esencial en la nutrición neuronal al regular el suministro de nutrientes esenciales, como glucosa y potasio, y en la eliminación de desechos metabólicos del entorno neuronal. Su capacidad para tomar y liberar neurotransmisores, como el glutamato y el GABA, es fundamental para el control del equilibrio excitatorio-inhibitorio en el cerebro, evitando así la sobreexcitación neuronal que podría llevar a la excitotoxicidad y al daño neuronal (36).

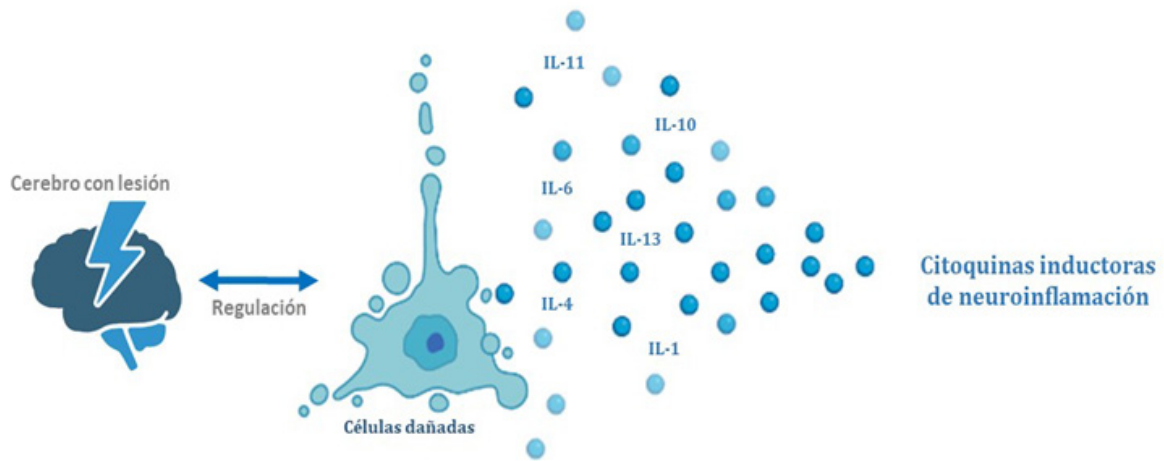
Asimismo, los astrocitos contribuyen a la formación y mantenimiento de la barrera hematoencefálica, un proceso que protege al cerebro de potenciales patógenos y toxinas presentes en la sangre. A través de la liberación de factores neurotróficos y la modulación de la sinapsis, los astrocitos también juegan un papel en la plasticidad sináptica y la reparación neuronal, procesos clave para el aprendizaje, la memoria y la recuperación funcional tras las lesiones cerebrales (36).

Además de la inflamación localizada en la región cerebral lesionada, cada vez hay más evidencia que sugiere que las

respuestas inflamatorias después de un accidente cerebrovascular ocurren y persisten en todo el cerebro. La evidencia demuestra que la inflamación juega un papel clave en la patogénesis del accidente cerebrovascular y se ha convertido en un objetivo interesante para la intervención terapéutica. Sin embargo, numerosos informes indican que las células inflamatorias están involucradas en un papel multifásico (beneficioso y perjudicial) donde la inhibición de la misma vía en el momento equivocado podría exagerar la patogénesis (37-39) (Figuras 4 y 5).

El concepto de que el accidente cerebrovascular es un trastorno exclusivamente de los vasos sanguíneos se ha ampliado para incluir los efectos de una interacción perjudicial entre la glía, las neuronas, las células vasculares y los componentes de la matriz, lo que se conoce colectivamente como la unidad neurovascular (37,38). Después del accidente cerebrovascular agudo, la mayoría de los cuales son isquémicos, hay una neuroinflamación secundaria que promueve una lesión mayor, lo que resulta en la muerte celular, pero, por el contrario, desempeña un papel beneficioso al promover la recuperación (39).

La inflamación cerebral global podría moldear continuamente la evolución de la patología después de un accidente cerebrovascular y afectar el resultado neurológico a largo plazo de los pacientes (40,41) (Figura 6).



Las principales citoquinas antiinflamatorias son el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1), el factor transformador del crecimiento beta (TGF-β) y las interleucinas 4, 6, 10, 11 y 13.

Figura 5. citoquinas inductoras de neuroinflamación

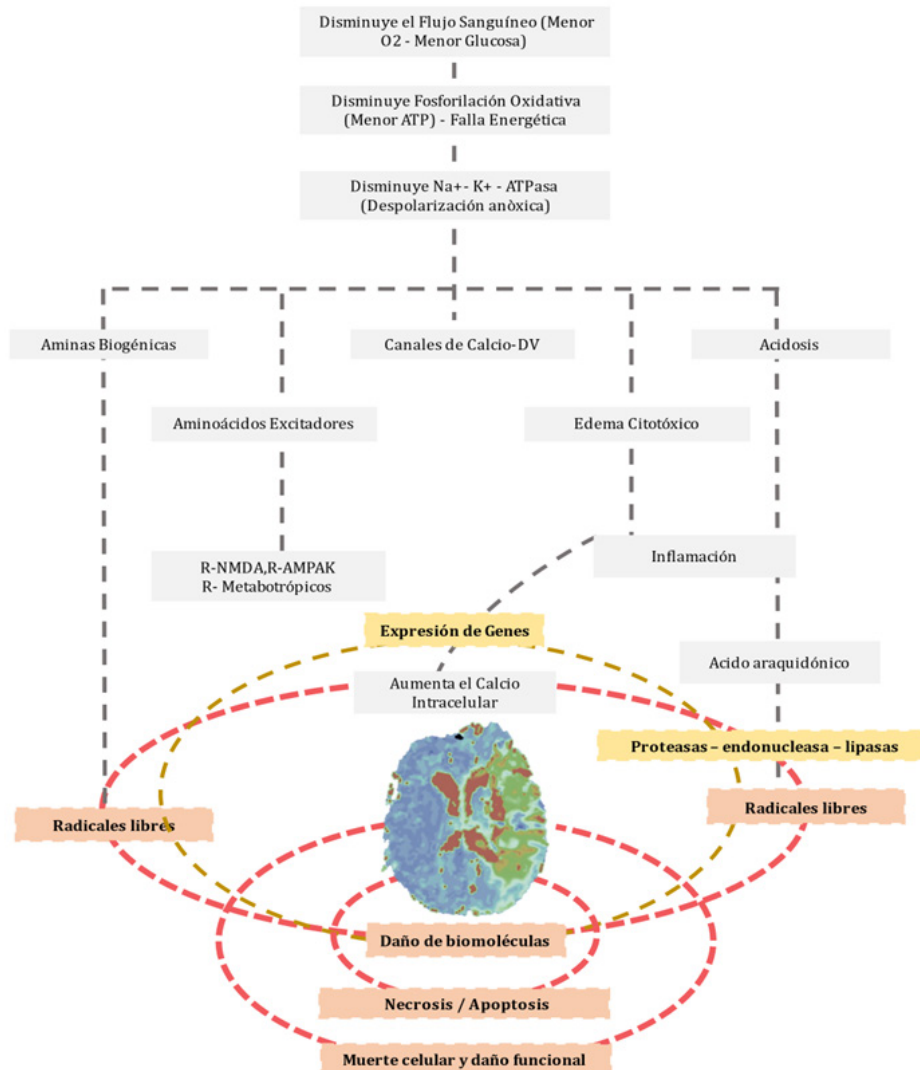
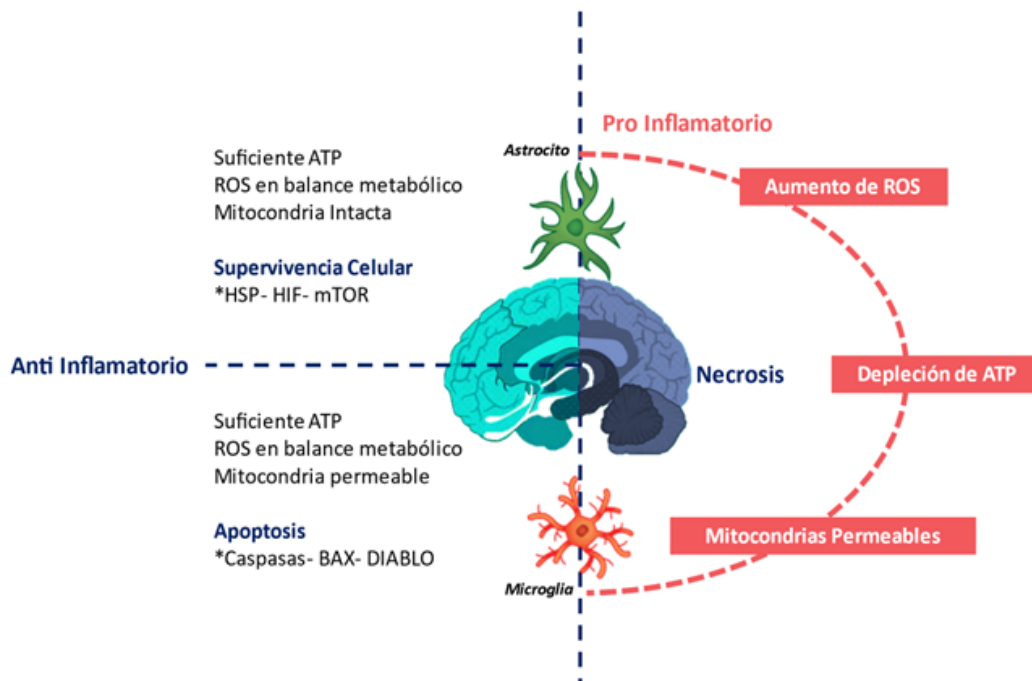


Figura 6. Fisiopatología e Interacciones neuro inmunológicas en el accidente cerebrovascular.



**Figura 7.** Acción proinflamatoria y antiinflamatoria en el cerebro entre la microglía y el astrocito. \*Las heat shock proteins (HSP) son una familia de proteínas que se producen en grandes cantidades por la mayoría de las células como respuesta al estrés. \*\* El factor inducible por hipoxia (hipoxia inducible factor [HIF]) es un factor de transcripción que regula la respuesta celular a la hipoxia y actúa como regulador de la homeostasis del oxígeno. La vía mTOR se encarga de: Dar la orden para poder activar la síntesis de proteínas, cuando el nivel de aminoácidos es adecuado. Favorecer el proceso de creación de nuevas células. Las caspasas son mediadores esenciales de los procesos de apoptosis, la muerte celular programada, de especial relevancia en los procesos morfogénicos del desarrollo embrionario. Bak y Bax son miembros proapoptóticas de la familia Bcl-2 que presentan una alta redundancia funcional. Ambos homólogos constituyen un punto de control crítico en la vía mitocondrial de apoptosis y están localizados tanto en la mitocondria como en el retículo endoplasmático (RE). DIABLO (direct IAP-binding Protein with low pI), Los receptores de muerte se caracterizan por presentar un dominio extracelular, rico en cisteína y un segundo dominio de localización citoplasmática conocido como el «dominio de la muerte» que es el responsable de la activación de la maquinaria apoptótica. Las especies reactivas del oxígeno (ROS) son producidas como una consecuencia del metabolismo aeróbico fisiológico normal. También las ROS desencadenan un programa de señal apoptótica que conduce a la célula a la muerte, estando claramente establecido que el estrés oxidativo es causa de la apoptosis, y no al contrario. El ATP (Adenosín Trifosfato o Trifosfato de Adenosina) es la molécula portadora de la energía primaria para todas las formas de vida.

Esta inflamación no se limita a la fase aguda del accidente cerebrovascular, sino que puede persistir durante semanas o incluso meses, ejerciendo un impacto prolongado sobre el cerebro (40,41). Por lo tanto, la activación de la microglía y la astrogliosis como reflejo de una respuesta inflamatoria a la lesión tisular puede tener consecuencias tanto beneficiosas como perjudiciales para las neuronas y la glía adyacentes, dependiendo del tipo de lesión tisular primaria y de las propiedades del entorno donde tiene lugar (40).

Debido al proceso inflamatorio y a la disfunción de la barrera hematoencefálica, las células del sistema inmunológico periférico pueden acceder al cerebro, modificando el proceso patológico; esto se ha visto que sucede dentro de las 24 horas (43). Siendo los neutrófilos los primeros que aparecen, surgiendo a continuación los macrófagos a partir del día 3 y hasta el día 7, y de manera un poco más tardía, otros componentes como los linfocitos T y B (44-46). Cada uno de estos grupos celulares ha mostrado una participación muy importante en la fisiopatología del infarto cerebral (44).

La translocación resultante de mediadores inflamatorios puede interferir con el bienestar neuronal y glial, lo que lleva a una ruptura del equilibrio en la homeostasis del cerebro. Esto, a su

vez, da como resultado manifestaciones cognitivas y conductuales comúnmente presentes durante las infecciones agudas, que incluyen anorexia, malestar general, depresión y disminución de la actividad física, conocidas colectivamente como comportamiento de la enfermedad (47). Mientras que el comportamiento de la enfermedad es transitorio y autolimitado, en estados de respuesta inflamatoria sistémica persistente, los cambios cognitivos y conductuales pueden volverse permanentes (47).

La falta de éxito en los ensayos clínicos recientes ha llevado a un refinamiento significativo de los modelos animales, al diseño de estudios enfocados y al uso de nuevas tecnologías en la investigación de accidentes cerebrovasculares (47).

Simultáneamente, a pesar de los avances en el manejo del ictus, la atención posterior al ictus ejerce un impacto sustancial en las familias, el sistema de salud y la economía. Es probable que las mejoras en la atención preclínica y clínica respalden el éxito del tratamiento, la recuperación, la rehabilitación y la prevención del accidente cerebrovascular (42,43,47).



## La ruta celular del accidente cerebrovascular y su impacto en la lesión neuronal

El accidente cerebrovascular isquémico inicia una serie de eventos celulares que llevan a la lesión neuronal y, si persisten, a un daño irreversible en el cerebro. La lesión celular en la región del infarto es una consecuencia inevitable de la isquemia cerebral focal, donde la reperfusión posterior puede exacerbar el daño y aumentar el volumen del infarto (42,43,44). Esta situación induce un metabolismo anaeróbico que, a través de la despolarización de la membrana neuronal, lleva a daños en el núcleo celular y, en conjunción con el daño mitocondrial, favorece la apoptosis como mecanismo de defensa para evitar el mal funcionamiento celular (43,44,45). (Figura 7).

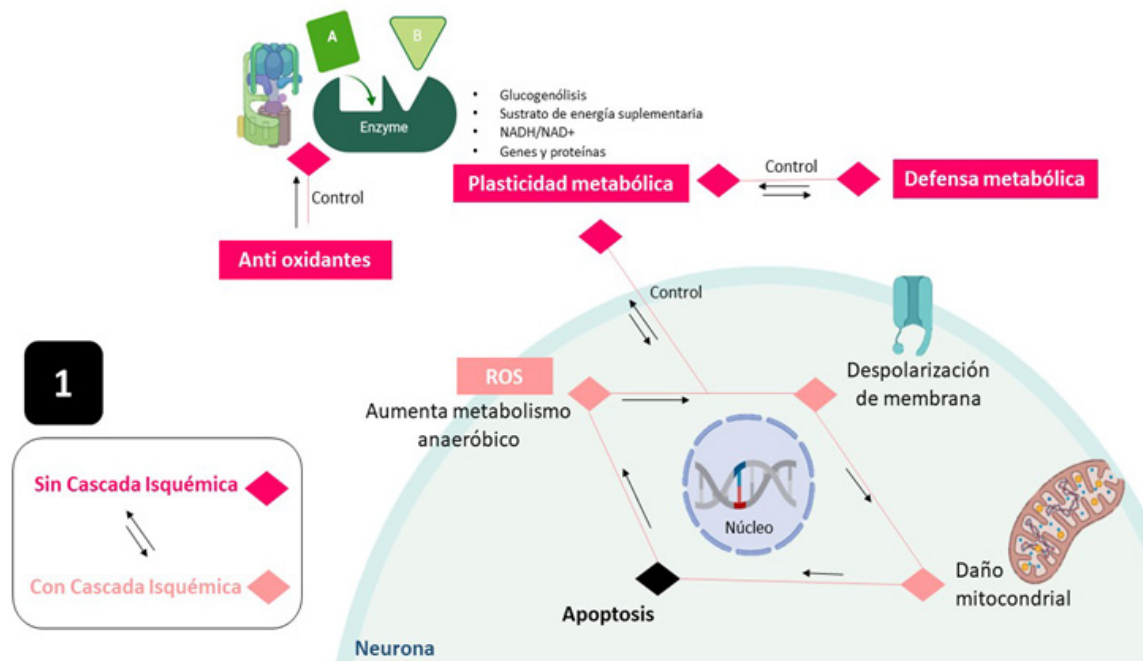
A medida que la isquemia persiste, se desarrolla una cascada isquémica que deteriora la capacidad defensora del ecosistema celular al reducir los antioxidantes, desregular el metabolismo y comprometer la plasticidad celular. El flujo sanguíneo cerebral interrumpido agota el oxígeno y la glucosa, interrumpiendo la síntesis de ATP y alterando la homeostasis iónica y ácido-base, lo que lleva a una inflamación crónica y un deterioro de la barrera hematoencefálica (46,47).

El proceso inflamatorio pos-accidente cerebrovascular se caracteriza por dos principales vías: una regulada, donde las

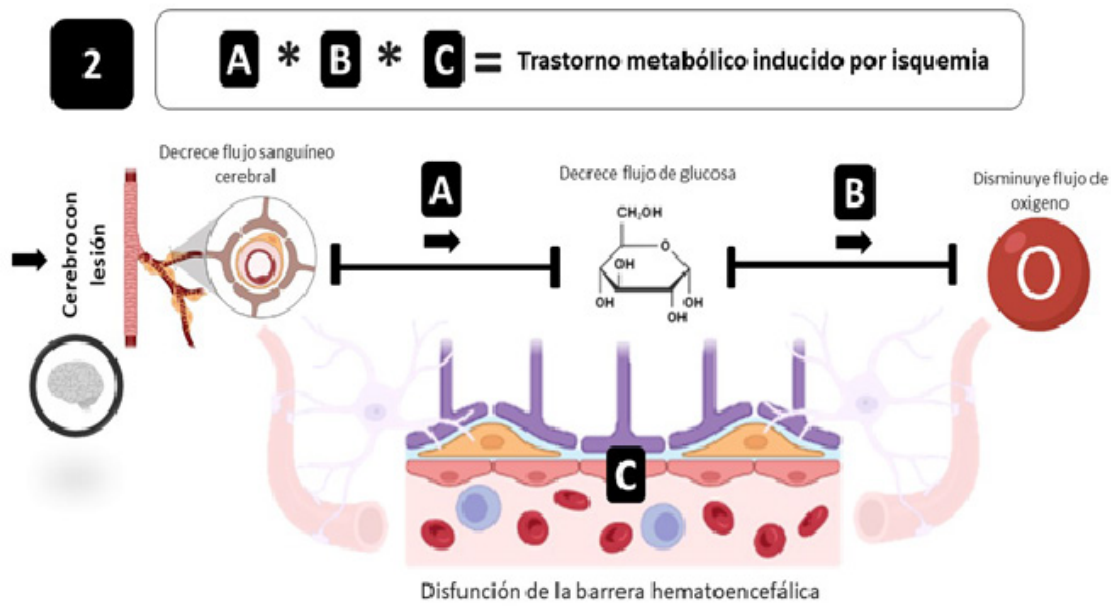
cascadas de señalización estructuradas definen la muerte celular apoptótica, y una no regulada, conocida como muerte celular accidental, que resulta en un daño celular descontrolado (42,46,47). En este contexto, las mitocondrias juegan un papel crucial en el metabolismo energético y la apoptosis; su disfunción puede perpetuar el estrés oxidativo, aumentando los radicales libres y promoviendo una respuesta inflamatoria que se extiende más allá del área de lesión inicial (42,43,45).

En condiciones normales, el cerebro mantiene una defensa y plasticidad metabólicas eficaces. Sin embargo, cuando el daño isquémico persiste, se deteriora esta plasticidad metabólica y la defensa antioxidante, contribuyendo a una cascada metabólica que lleva a un trastorno metabólico crónico. La mitofagia, un proceso esencial para la eliminación de mitocondrias disfuncionales, también juega un papel en la regulación del daño post-accidente cerebrovascular, donde su disfunción puede agravar la lesión neuronal (42,46,48).

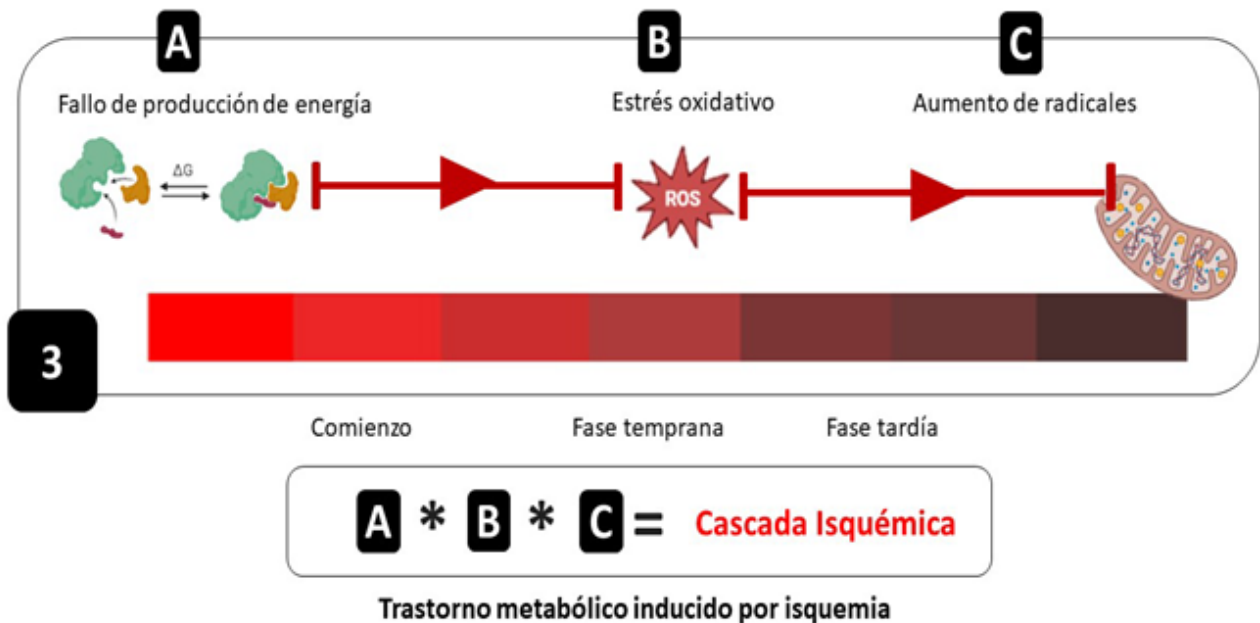
En resumen, el accidente cerebrovascular isquémico desencadena una serie de procesos patológicos que van desde una respuesta inflamatoria inicial hasta un deterioro metabólico y estructural crónico. Entender estas rutas celulares y sus mecanismos puede ayudar a desarrollar estrategias terapéuticas para mitigar el daño neuronal y mejorar los resultados neurológicos a largo plazo para los pacientes (42,47,49). (Figuras 8, 9, 10, 11, 12 y 13).



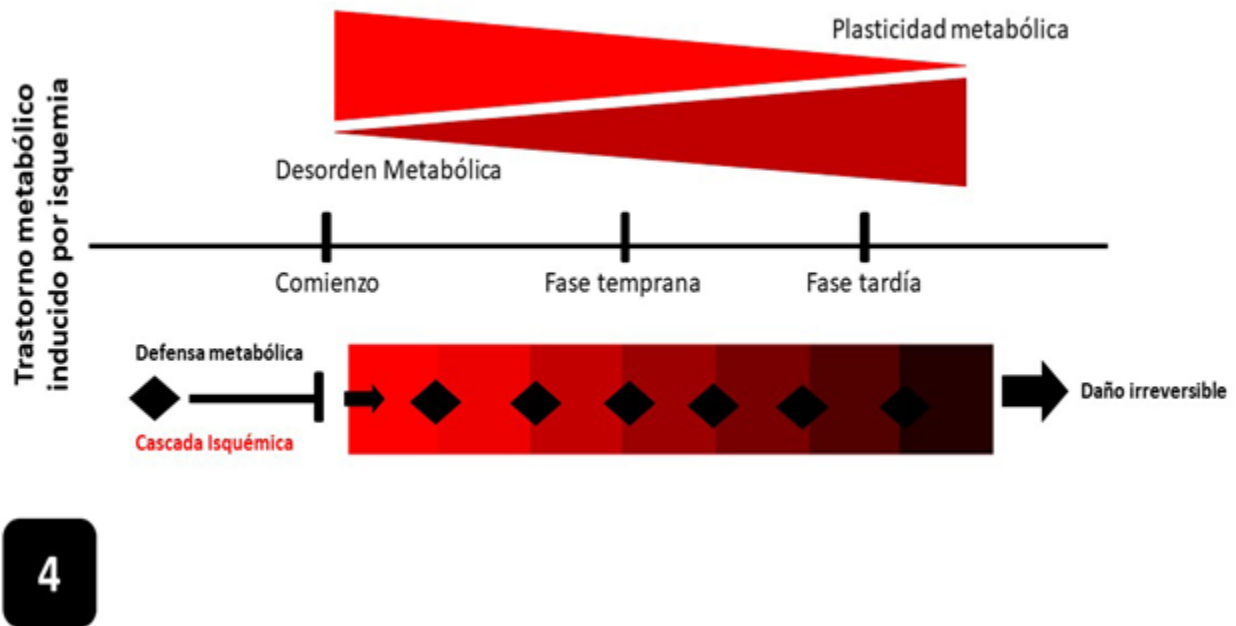
**Figura 8.** Diagrama consecutivo para la comprensión de la Neuroinflamación: La lesión celular en la región del infarto es una consecuencia inevitable de la isquemia cerebral focal. La reperfusión posterior exacerba el efecto nocivo y aumenta el volumen del infarto. Pero se reconoce que, al aumentar el metabolismo anaeróbico, estimula a la despolarización de la membrana, llevando a la ruta metabólica celular a tener daños en el núcleo, que al conjugarse el daño mitocondrial la apoptosis será el camino para protegerse de tener células sin equilibrio o buen funcionamiento. La cascada isquémica si se mantiene reduce la capacidad defensora del ecosistema celular que es tener en equilibrio los anti oxidantes, control en la defensa metabólica y pérdida de la acción de la plasticidad celular para proteger las células. Como un sello distintivo del accidente cerebrovascular isquémico, el flujo sanguíneo cerebral interrumpido agota el oxígeno y la glucosa del cerebro, lo que conduce a la interrupción de la síntesis de ATP y la deficiencia de energía, así como a la alteración de la homeostasis iónica y al desequilibrio ácido-base. Estas lesiones celulares siguen una vía regulada que involucra cascadas de señalización fuertemente estructuradas y mecanismos efectores molecularmente definidos o una vía no regulada, también conocida como muerte celular accidental, donde el proceso no está controlado biológicamente. Las vías clásicas de muerte celular se establecieron hace mucho tiempo y están bien informadas en varios artículos que definen principalmente la muerte celular apoptótica.



**Figura 9.** Diagrama consecutivo para la comprensión de la Neuroinflamación: Ruta celular del accidente cerebrovascular es asociada a una lesión focal, que al tener deficiencia en el flujo cerebral, se tiene deficiencia en la captación del flujo de sustrato energético que es la glucosa, con déficit de oxígeno; desarrolla procesos inflamatorios que al final se interpretan como trastorno metabólico por isquemia que lleva a tener inflamación o permeabilidad por deterioro del equilibrio de la barrera hematoencefálica.



**Figura 10.** Diagrama consecutivo para la comprensión de la Neuroinflamación: Ruta celular del accidente cerebrovascular se caracteriza por tener tres componentes que llevan desde el comienzo a un deterioro funcional de la producción de energía, creando déficit en la síntesis de procesos celulares de disfuncionalidad; si se mantiene la falta de energía y se tiene respuesta de lesiones de otras células, el estrés oxidativo se perpetua llevando a la pérdida de mitocondrias en diversas células; aumentando los radicales libres; promoviendo que se expandan señales bioquímicas de inflamación y dando el mensaje de que todas las células pueden tener una cascada isquémica, así no tengan vinculación directa a la zona donde se compromete la lesión.



**Figura 11.** Diagrama consecutivo para la comprensión de la Neuroinflamación: Ruta celular del accidente cerebrovascular. La defensa metabólica de la célula es activar el p53, mantener un regulador de la apoptosis, también controla el metabolismo al limitar la glucólisis y facilitar la respiración mitocondrial; sin dejar de lado que el objetivo es la disminución del estrés oxidativo y el mantenimiento de la integridad del ADN y el aumento en la expresión de proteínas como VEGF. La plasticidad metabólica en una célula es mantener en equilibrio la capacidad de las células para responder a los cambios en los requisitos nutricionales y las demandas energéticas; El papel clave de la reprogramación metabólica es mantener el metabolismo oxidativo, sin llevarlo a la baja o al exceso, y no aumentar el flujo glucolítico. Dado que si se pierde la defensa metabólica y se perpetua la cascada isquémica la célula llega a un daño irreversible.

### Activación de la microglía en la lesión cerebral isquémica

La microglía es un tipo de célula de soporte neuronal (neuroglia) presente en el sistema nervioso central de vertebrados e invertebrados cuya función principal es actuar como célula inmune (46,48). Como su nombre sugiere se trata de células de un tamaño pequeño, las más pequeñas de toda la neuroglia (48)

Las células gliales son cruciales para el mantenimiento de la funcionalidad neuronal correcta en un estado fisiológico e intervienen para restaurar el equilibrio cuando las condiciones ambientales o patológicas desafían la homeostasis del sistema nervioso central (49). Sin embargo, a pesar de los esfuerzos recientes, todavía estamos lejos de comprender por completo el papel de las vesículas extracelulares gliales en la salud y la enfermedad, y los estudios futuros son esenciales para aclarar los efectos funcionales de estas vesículas y los modos de acción específicos (48).

Durante las últimas décadas se ha hecho evidente la importancia de las vesículas extracelulares para esta comunicación célula a célula; estas estructuras de membrana permiten la transferencia de moléculas a otras células localmente o a distancias más largas (48,49). Las vesículas extracelulares están encerradas en una membrana doble liberadas en el espacio extracelular por potencialmente todas las células, incluidas las neuronas, los astrocitos, los oligodendrocitos y la microglía. se dividen en dos subtipos principales: exosomas que se originan en la vía endosomal después de la fusión de los cuerpos multivesiculares con la membrana plasmática y micro vesículas que

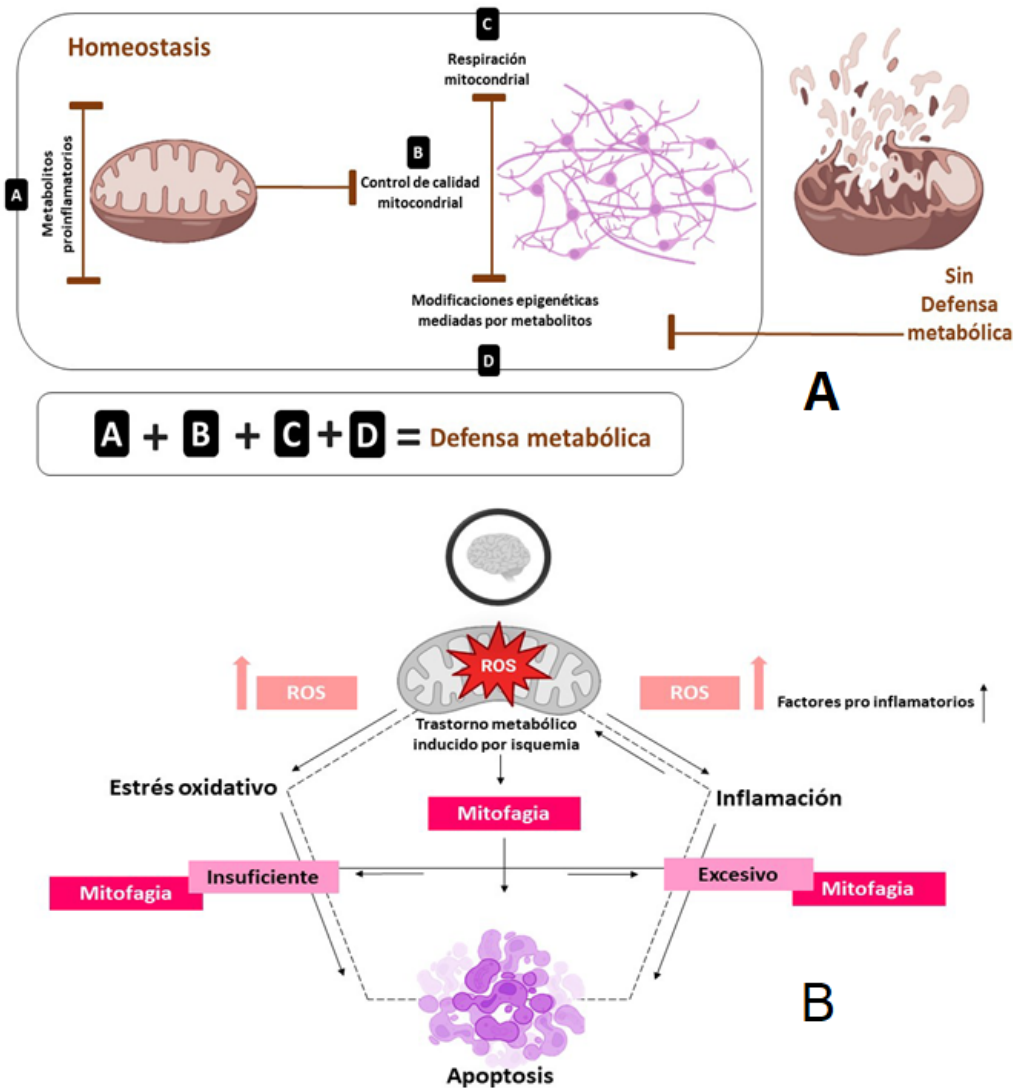
se desprenden a través de la gemación hacia afuera de la membrana plasmática (48).

La comunicación entre los astrocitos y las neuronas es posible gracias a la liberación de varias moléculas, incluidos los neurotransmisores, y los vehículos eléctricos también contribuyen a este proceso (48). Los astrocitos pueden formar vesículas extracelulares, y estas pueden transportar mtDNA y miRNA específicos, con un perfil diferente al de los astrocitos. Se sabe que las vesículas extracelulares de los astrocitos contienen los factores angiogénicos VEGF y FGF-2, lo que sugiere su contribución a la diferenciación y función de las células cerebrales (48).

Los astrocitos son el tipo de célula más abundante en el SNC y desempeñan un papel clave en su homeostasis, al regular la permeabilidad de la (BHE), la absorción de nutrientes y la eliminación de metabolitos de desecho (49). Además, protegen a las neuronas de la muerte celular y la neurotoxicidad, y desempeñan un papel en la regulación de la neurogénesis y la sinaptogénesis (48,50) (Figuras 14 y 15).

Algunos estudios proponen que los efectos de las vesículas extracelulares derivadas de los astrocitos en las neuronas en condiciones inflamatorias son perjudiciales (49,51). Un trabajo reciente caracterizó los perfiles proteómicos de las vesículas extracelulares de los astrocitos humanos no tratados y estimulados con IL-1 $\beta$  y analizó su impacto funcional en las neuronas corticales primarias de ratón (48).

La neuroinflamación en particular, se ha descrito por varios



**Figura 12. a:** Diagrama consecutivo para la comprensión de la Neuroinflamación: Ruta celular del accidente cerebrovascular. El equilibrio celular depende también de la organela que es la mitocondria; si se tiene metabolitos proinflamatorios, y la mitocondria no logra tener un equilibrio en su respiración lleva a crear una vía de deterioro y deja a la célula sin defensa metabólica. **b:** Ruta celular del accidente cerebrovascular. Las mitocondrias son lugares importantes para que los eucariotas lleven a cabo el metabolismo energético y participen en los procesos de diferenciación celular, transmisión de información celular y de la apoptosis celular. La autofagia es un proceso de degradación intracelular programado. La mitofagia anormal está estrechamente relacionada con la aparición, el desarrollo y el mecanismo patológico del accidente cerebrovascular. La mitofagia, como autofagia selectiva, es un proceso celular conservado evolutivamente para eliminar las mitocondrias disfuncionales o redundantes, ajustando así el número de mitocondrias y manteniendo el metabolismo energético. Muchos estímulos podrían activar la mitofagia para regular los procesos fisiológicos relacionados, lo que en última instancia podría reducir o agravar el daño causado por la estimulación. El accidente cerebrovascular es una enfermedad común que afecta gravemente la salud y la vida de las personas en todo el mundo, y el accidente cerebrovascular isquémico, que es causado por estenosis u obstrucción vascular cerebral, representa la gran mayoría de los accidentes cerebrovasculares.

autores que identificaron proteínas que promueven la inflamación con tendencia a la degeneración, relacionadas con las vías características de los astrocitos reactivos, incluido el metabolismo y la organización celular, la comunicación celular y la respuesta inflamatoria; un grupo de proteínas de superficie que regulan las vías endocíticas; aún se están estudiando (48,52).

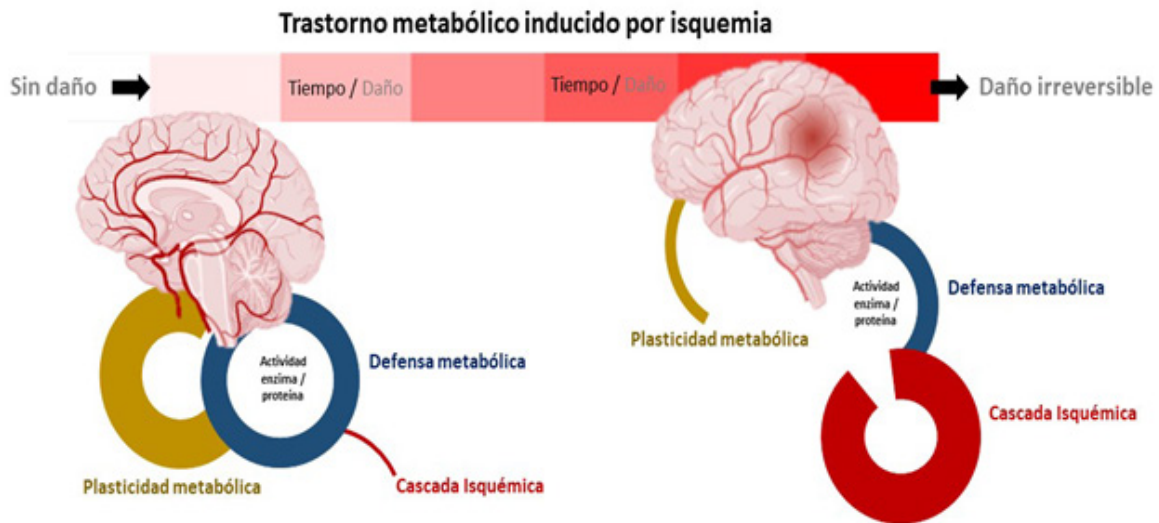
Se puede entender que lo que inicia como un ángel guardián pos-lesión, una neuro inflamación pos-lesión (51), que activa rutas de compensación; se vuelve con el tiempo en un demonio al exacerbarse la neuroinflamación por vesículas extracelulares

derivadas de astrocitos en las neuronas (51,52).

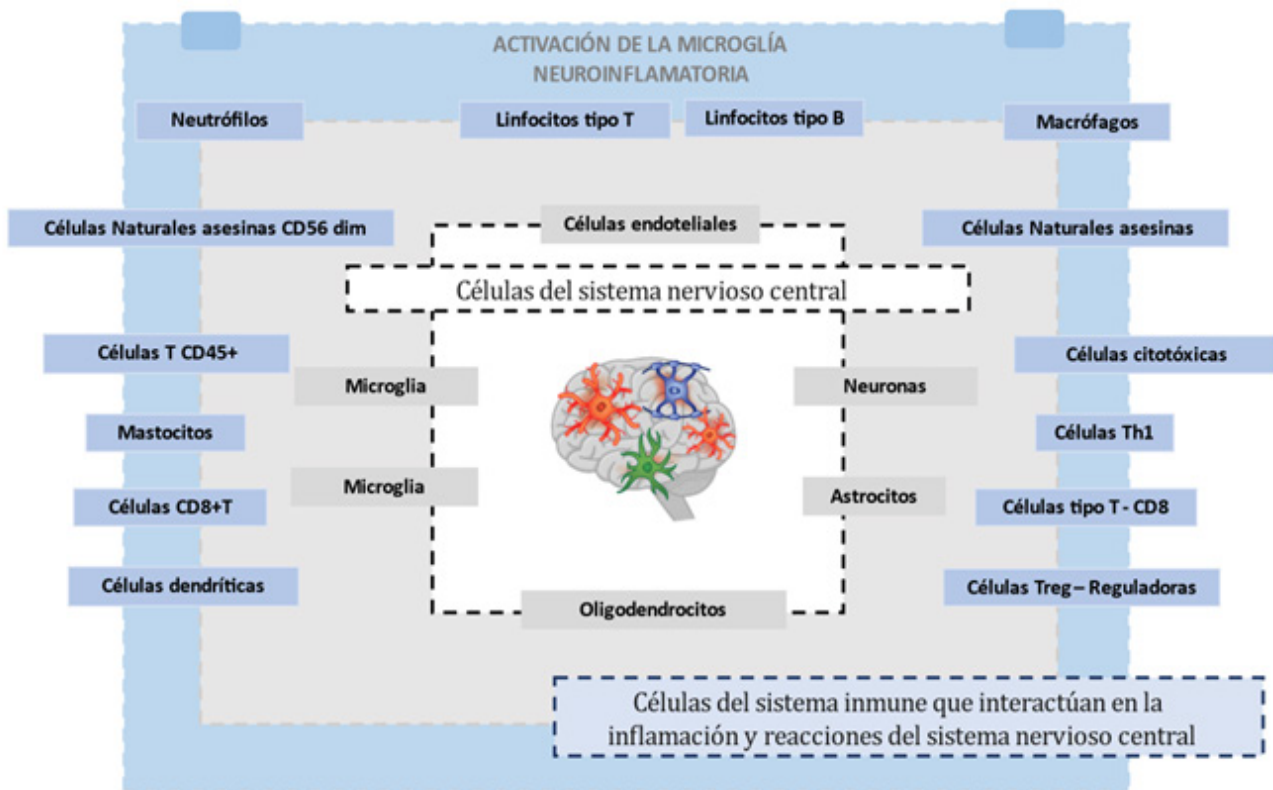
Desde el 2015, Mao et al. describió que in vitro, los astrocitos estimulados por lipopolisacáridos liberan vehículos extracelulares que aumentan la apoptosis neuronal después del tratamiento con bajas concentraciones de neurotoxinas (51,52).

La activación de la microglía media la primera respuesta neuroinflamatoria en la isquemia cerebral y la hemorragia intracerebral. La microglía se puede clasificar en dos tipos opuestos: clásica (M1) o alternativa (M2), aunque existe un



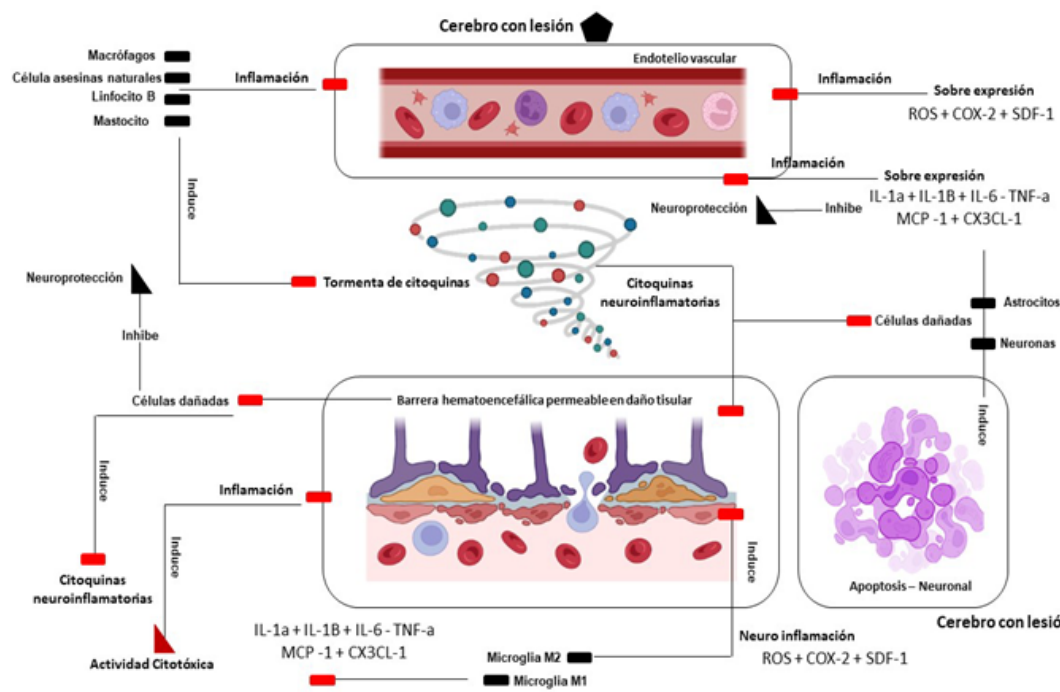


**Figura 13.** Diagrama consecutivo para la comprensión de la Neuroinflamación: Un cerebro sin lesión tiene una defensa y plasticidad metabólicas con gran actividad no proinflamatoria. Excepto que cuando hay daño y se mantiene en el tiempo, se disminuye la plasticidad metabólica, la defensa metabólica y aumenta la cascada metabólica llevando al cerebro a un trastorno metabólico inducido por isquemia a dejar un daño irreversible.



**Figura 14.** La activación de la microglía neuroinflamatoria: se divide en células intracerebrales y extracelulares, teniendo claro que las células del sistema nervioso central están internamente del cerebro y llaman a las células referenciadas en el grafico cuando se desata una inflamación sea por una lesión isquémica, hemorrágica, tumoral o infecciosa.





**Figura 15.** Diagrama de la neuroinflamación

continuo de diferentes fenotipos intermedios entre M1 y M2, y la microglía puede transitar de un fenotipo a otro (53-55).

La neuroinflamación consiste en un estado reactivo del componente inmune en el sistema nervioso, y se encuentra mediada por efectores celulares, como la microglía y los astrocitos, y efectores moleculares solubles como citoquinas proinflamatorias (56) (Figura 16)

La microglía “alternativa” se induce en la situación de salud, fagocitando cuerpos apoptóticos y enviando señales de reparación y regeneración. Sin embargo, la microglía “clásica” se induce al detectar algo ajeno (PAMP) o dañino (DAMP) y envía señales neurotóxicas (57-59). Esto está asociado con la producción de diferentes citocinas, como la interleucina (IL)-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, factor de crecimiento transformante  $\beta$  e IL-10; por el contrario en la zona peri infarto, la microglía inflamatoria proinflamatoria domina la activación y la expresión de enzimas involucradas en la producción de especies reactivas de oxígeno con óxido nítrico, como NADPH oxidasa o iNOS juntas con la producción de radicales libres a través de las mitocondrias dañadas da como resultado una lesión oxidativa profunda en las zonas de penumbra, que conduce a patrones de desmielinización y neurodegeneración; cuando hay un componente hemorrágico adicional o un edema cerebral vasogénico extenso, la activación de la microglía proinflamatoria aumenta aún más (33).

El factor nuclear Kappa B (NF- $\kappa$ B) es un factor de transcripción expresado de forma ubicua con funciones clave en una amplia gama de sistemas biológicos (60). Si bien el papel de NF- $\kappa$ B se ha definido claramente, la comprensión de las funciones básicas de NF- $\kappa$ B en el sistema nervioso se ha quedado atrás. La función clásica de “interruptor molecular” de NF- $\kappa$ B es fundamental en el control de la inflamación innata (61).

Un regulador central de la respuesta inflamatoria es el factor de transcripción, el factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B). La activación de NF- $\kappa$ B es necesaria para la inducción transcripcional de muchos mediadores proinflamatorios implicados en la inmunidad innata, como moléculas de adhesión celular, citocinas y factores de crecimiento. Por lo tanto, los factores que modulan la actividad de NF- $\kappa$ B podrían potencialmente regular los procesos inflamatorios en el accidente cerebrovascular isquémico (60,62).

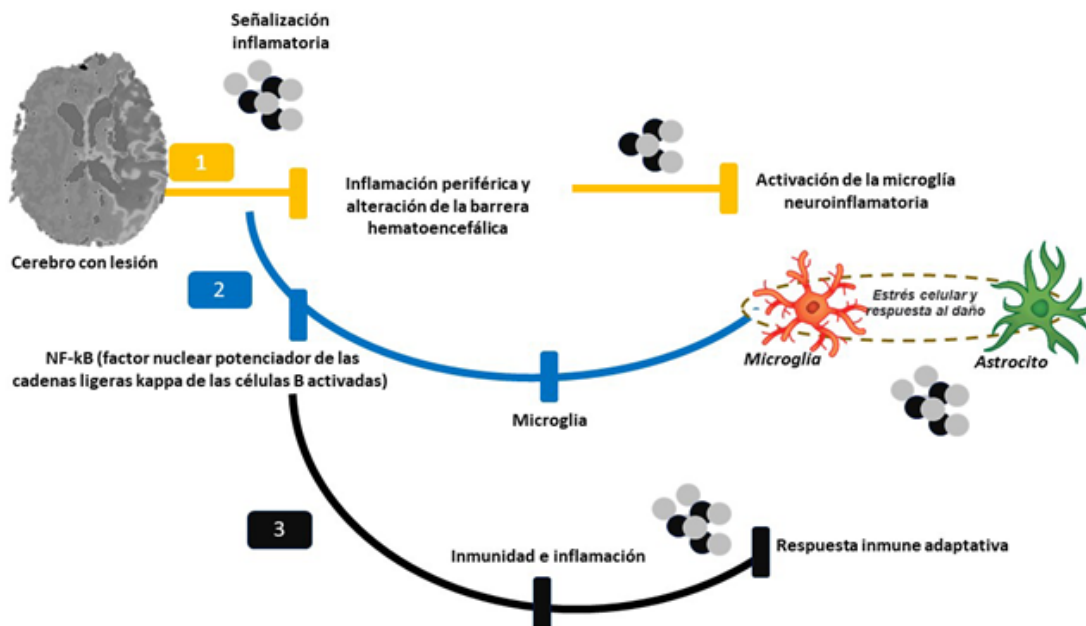
La gran heterogeneidad de tipos de células dentro del sistema nervioso central (SNC) y la interacción entre las funciones específicas de tipos de células de NF- $\kappa$ B contribuye a la complejidad de comprender las funciones de NF- $\kappa$ B en el cerebro (60,61).

La activación de la vía de señalización NF- $\kappa$ B por neurotransmisión excitatoria y su participación en múltiples formas de plasticidad estructural y sináptica es probablemente la base de la función de este factor de transcripción en los comportamientos cognitivos. Se ha demostrado que los déficits en la señalización de NF- $\kappa$ B producen deficiencias en los ensayos in vitro de plasticidad a largo plazo, incluida la potenciación a largo plazo (LTP) (61). A mayor lesión neuronal e isquemia, la expresión de NF- $\kappa$ B aumenta, y cuando hay menor inflamación se redujo la expresión de NF- $\kappa$ B (60).

El objetivo de entender la expresión de NF- $\kappa$ B es que en un modelo in vivo de supervivencia neuronal (isquemia/reperfusión en la retina) (62), la inhibición del NF- $\kappa$ B específico de la astrogliía, puede reducir la transcripción del gen inflamatorio y la muerte de células neuronales en la capa de células ganglionares, o neuronas (62,63).

### Neuroinflamación con células T reguladoras

Recientes estudios preclínicos han demostrado que las células T reguladoras (Treg) juegan un papel clave en la respuesta inmune



**Figura 16.** La activación de la macroglía inflamatoria ante lesión cerebral, permite que exista inflamación periférica y en la barrera hematoencefálica, activando la señalización de NF-κB en las neuronas isquémicas que reclutan células asesinas naturales que aceleran el infarto cerebral aumentando la inflamación local y la hiperactividad neuronal. La microglía envía señales a través de las citocinas a otros tipos de célula, como las neuronas, los astrocitos y los linfocitos T, implicados también en el sistema inmunitario. En síntesis, las células de la microglía son los macrófagos del cerebro: sirven al sistema inmunitario en el cerebro, evitando o reparando los daños en el tejido nervioso. Ante la exposición a citoquinas proinflamatorias, las células de la microglía se activan y esto se traduce en una serie de procesos que da la transformación morfológica de un estado ramificado inactivo a uno fagocítico activo, promoviendo la proliferación y migración hacia los sitios de lesión por quimiotaxis. La lesión cerebral isquémica o hemorrágica expone a la microglía expuesta a cambios en la pared vascular que exhibe un microambiente proinflamatorio asociado con inflamación perivascular de bajo grado, que se caracteriza por una mayor secreción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias, así como una mayor infiltración de células inmunitarias. Llevando al final una inmunidad adaptativa a partir de primero una respuesta inmune innata, señalización inflamatoria, señalización de citocinas y luego de la cascada exacerbada el sistema inmune busca reducir la tormenta de citocinas y controlar la inflamación. A mayor lesión neuronal e isquemia, la expresión de NF-κB aumenta, y cuando hay menor inflamación se reduce la expresión de NF-κB.

después del accidente cerebrovascular isquémico (64). La activación de los linfocitos T se inicia cuando el receptor de los linfocitos T (TCR) reconoce a los péptidos unidos a las moléculas HLA-I o HLA- II y se produce el proceso de interacción celular (65).

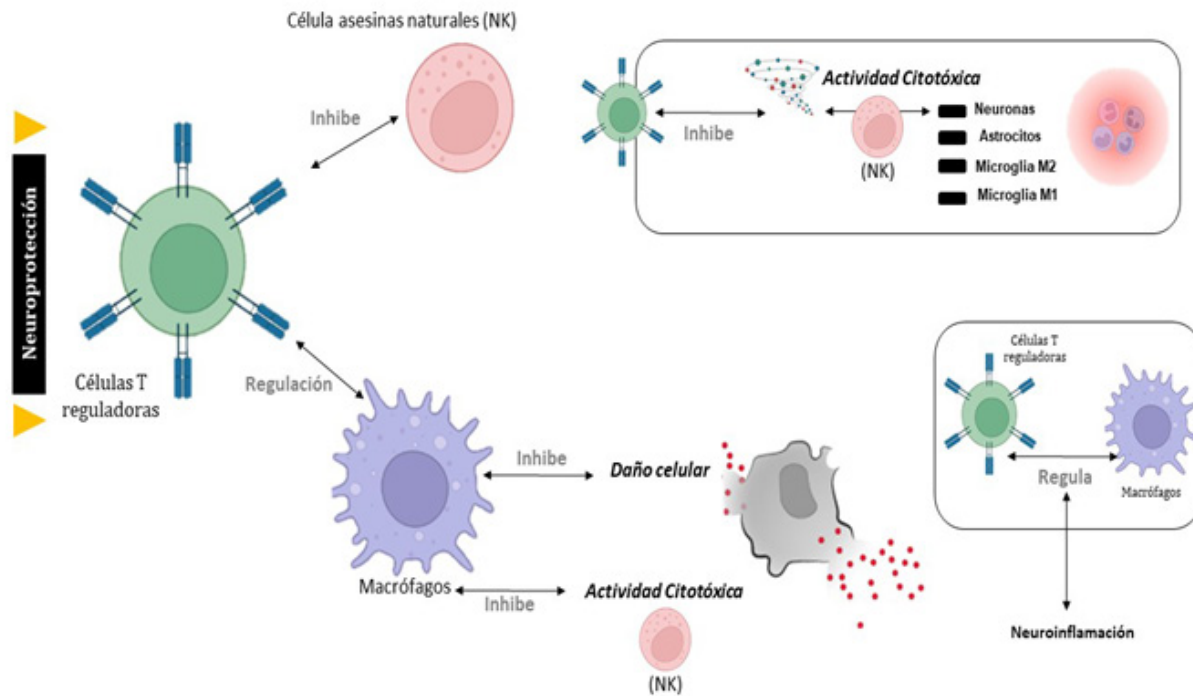
Las células T reguladoras (también llamadas Tregs) son linfocitos T que regulan o suprimen a otras células del sistema inmunitario (66). Las células Treg controlan las respuestas inmunitarias de partículas extrañas o propias (los antígenos) y ayudan a prevenir enfermedades autoinmunes (66). Cuyo principal propósito es identificar y matar a patógenos invasores o células infectadas. Lo hacen utilizando proteínas en su superficie, que a su vez pueden adherirse a proteínas en la superficie de estos microorganismos (66) (Figura 17).

Los pacientes con niveles más bajos de Treg circulantes dentro de las 48 horas posteriores al accidente cerebrovascular tenían un mayor riesgo de un deterioro neurológico y de una infección (65). Los niveles de Tregs circulantes a las 48 y 72 horas después del accidente cerebrovascular se correlacionaron negativamente con el volumen del infarto y se asociaron de forma independiente con los resultados neuro funcionales a los tres meses (64,66).

### Ataque isquémico transitorio

Un AIT (Ataque Isquémico Transitorio), o “mini accidente cerebrovascular”, es causado por un coágulo temporal, todo lo anterior mencionado vincula al núcleo del infarto, presenciando la activación de la microglía primaria que da como resultado un fenotipo antiinflamatorio o neuroprotector durante las primeras horas, pero un número sustancial de estas células mueren en las siguientes, es importante destacar que los patrones de activación de la microglía son diferentes en el núcleo isquémico y en la zona peri infarto (penumbra) (60). Sin dejar de lado que la isquemia termina con más células posterior a los días si no hay tratamiento médico (67).

Durante un AIT, las células gliales y los macrófagos inicialmente colaboran en la eliminación de los restos celulares y en la protección del tejido neuronal, pero con el tiempo, un cambio hacia un fenotipo proinflamatorio puede exacerbar el daño neuronal y complicar la recuperación (67). Entender estas fases y transiciones en la respuesta inmune cerebral es esencial para desarrollar estrategias terapéuticas que puedan mejorar el pronóstico a largo plazo de los pacientes que sufren de AIT (68).



**Figura 17.** Neuroprotección: Célula T reguladora se encarga de comunicarse con el macrófago para reducir el daño y la actividad citotóxica; sin embargo, las células T reguladoras, para inhibir la actividad citotóxica se desarrolla con la inhibición de la célula asesina natural.

Con el aumento del tiempo después del evento isquémico agudo, sin embargo, el fenotipo de macroglia en parte cambia a un fenotipo proinflamatorio (M1) (68). (Figuras 18 y 19).

### El fibrinógeno en la neuroinflamación

No se considera que el fibrinógeno esté presente en el cerebro (69), a menos que haya una ruptura de la vasculatura cerebral hematoencefálica o la barrera de permeabilidad y una fuga de plasma/sangre hacia el neuropilo o los espacios de fluidos (68). El fibrinógeno no se expresa en el cerebro y debe cruzar la barrera hematoencefálica interrumpida desde la circulación para encontrarse en el sistema nervioso (70). La fibrina (también llamada Factor Ia) es una proteína fibrosa no globular involucrada en la coagulación de la sangre. Se forma por la acción de la proteasa trombina sobre el fibrinógeno, lo que provoca su polimerización (71).

La fibrina polimerizada, junto con las plaquetas, forma un tapón hemostático o coágulo sobre el sitio de la herida. Un cambio clave en la composición molecular del microambiente extracelular en la neurodegeneración, la neuroinflamación y la lesión traumática es la abundante extravasación de la proteína plasmática fibrinógeno en el sistema nervioso central a través de una barrera hematoencefálica (70).

El edema se genera posterior a los cambios y falta de regulación de la composición molecular del microambiente extracelular; si bien los modelos históricos se han centrado en la apariencia macroscópica o ultraestructural del tejido cerebral edematoso, el edema cerebral se comprende mejor en un contexto celular y

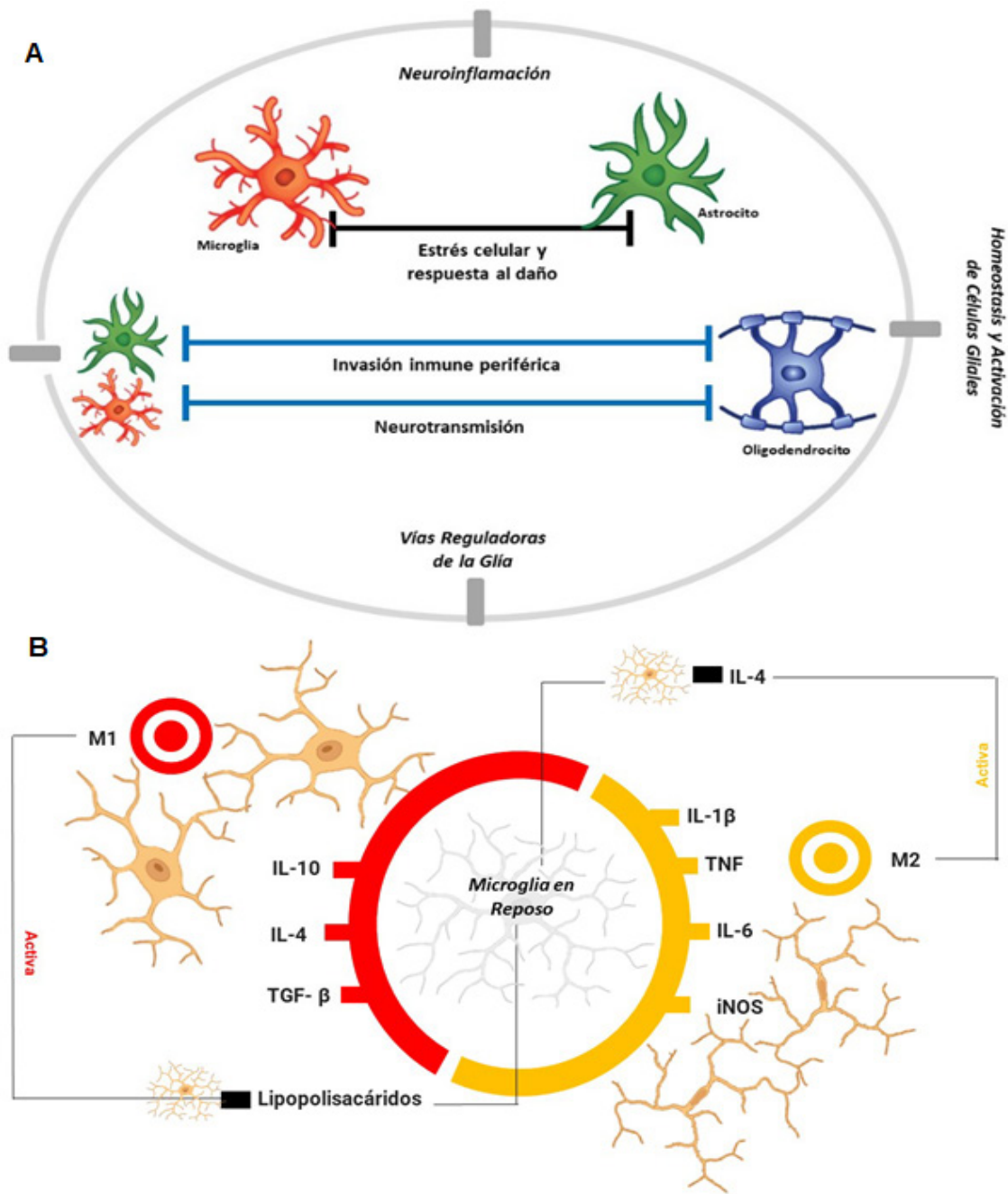
molecular (72). Los movimientos de agua implicados en el edema cerebral dependen de los flujos iónicos, que en última instancia están mediados por canales y transportadores individuales (73).

El edema ante la respuesta inmune es la compensación del cambio fisiológico de las células y el microambiente que permite movilizar los fluidos internos y externos del vaso para activar rutas de reparación posterior a la respuesta de desequilibrio en alguna región del cerebro; el pronóstico del edema cerebral depende de la causa y la gravedad de la lesión y de la rapidez con que se produzca la intervención médica (74).

En algunos casos, los déficits neurológicos pueden ser permanentes (75). El edema cerebral está asociado con una variedad de condiciones neuropatológicas tales como trauma cerebral, lesión cerebral isquémica e hipóxica, infección del sistema nervioso central, ataques agudos de esclerosis múltiple y tumores cerebrales. Un hallazgo común es una respuesta inflamatoria, que puede tener un impacto significativo en la formación de edema cerebral.

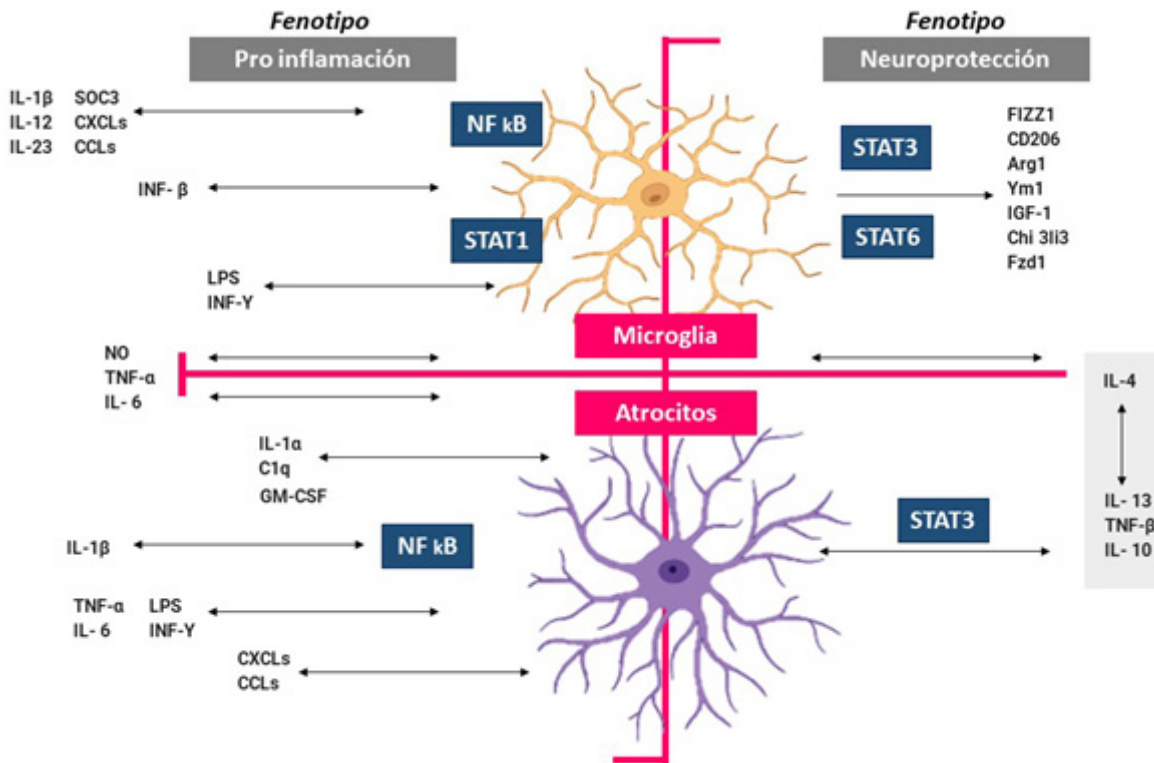
Las quimiocinas también tienen efectos directos e indirectos sobre la barrera hematoencefálica que conducen a la interrupción de la misma (74), lo que facilita la entrada de leucocitos en el cerebro e induce la formación de edema cerebral vasogénico (76,77).

El edema cerebral puede tener efectos residuales a largo plazo que pueden durar desde semanas hasta meses; la inhibición de las quimiocinas puede ser un nuevo objetivo terapéutico para reducir el edema cerebral vasogénico (77).



**Figura 18. a:** La neuroinflamación consiste en un estado reactivo del componente inmune en el sistema nervioso, y se encuentra mediada por efectores celulares, como la microglía y los astrocitos, y efectores moleculares solubles como citoquinas proinflamatorias. La línea celular es llamada “neuroglía” y comprende un grupo heterogéneo de células, donde están incluidos los astrocitos, microglía y los oligodendrocitos, las cuales dan soporte al tejido nervioso y facilitan diversas funciones en el Sistema Nervioso Central (SNC); recientemente, se ha investigado en el área de la neuro inmunología el papel del estrés crónico en el aumento de la señalización neuroinflamatoria y sus implicaciones en la alteración del funcionamiento normal del (SNC) debido a que provocan una alta respuesta proinflamatoria y una inducción de la proliferación microglial en diversas regiones cerebrales. La microglía activada tiene dos estados: M1 (proinflamatorio) o M2 (antiinflamatorio), dependiendo de la naturaleza del estímulo interactúa con el oligodendrocito para permitir que se produzca mielina y se genere neurotransmisión y regulación de la inflamación con el mayor número de células que son los astrocitos. Sin lugar a dudas las interacciones de la macroglía proinflamatoria activa astrocitos cuando hay daño y estrés asociado a una lesión. **b:** Microglia se ha implicado como mediadores importantes en una variedad de enfermedades. En condiciones fisiológicas, la microglía examina constantemente el parénquima cerebral en busca de alteraciones fisiopatológicas. En condiciones patológicas, la microglía cumple un doble papel. En la fase aguda (días) del accidente cerebrovascular isquémico, la macroglía produce mediadores proinflamatorios como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y especies reactivas de oxígeno (ROS), es decir, macroglía proinflamatoria similar a M1. Posteriormente, en condiciones crónicas (días-semanas), la microglía obtiene un fenotipo antiinflamatorio similar a M2, es decir, microglía antiinflamatoria similar a M2. La función neuroprotectora de esta microglía similar a M2 está mediada por la liberación de IL-10 y TGF- $\beta$  y otros factores de crecimiento.





**Figura 19.** Diagrama de señales propuestas asociadas con microglía y astrocitos. La microglía proinflamatoria es activada por IFN y LPS a través de la activación de NFκB y STAT1, y luego libera IL-1β, IL-12, IL-23, SOC3, CXCL, CCL, NO, TNF-α e IL-6. La microglía neuroprotectora es promovida por IL-4, IL-13, IL-10 y TGF-β a través de la activación de STAT3 y STAT6. La microglía M2 potencia el factor neurotrófico (IGF-1), FIZZ1, CD206, Arg1, Ym1, Chi3I3, Fzd1, IL-13, IL-10, IL-4 y TGF-β. La activación de NFκB induce astrocitos proinflamatorios. Los astrocitos proinflamatorios son afectados por IL-1β, IFN-γ, LPS, TNF-α e IL-6 y producen IL-1α, C1q, GM-CSF, CXCLs, CCLs, TNF-α, IL-6 y núm. La activación de STAT3 induce astrocitos neuroprotectores. Los astrocitos neuroprotectores interactúan con citoquinas antiinflamatorias como IL-13, IL-10, TGF-β, e IL-4; IL-4 y TGF-β se coordinan para promover efectos protectores, y IL-4 suprime TNF-α, IL-6 y NO. CCL: ligando de quimiocina con motivo CC; CXCL: ligando de quimiocina motivo CXC; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IFN-γ: interferón γ; IL: interleucina; LPS: lipopolisacárido; NFκB: factor nuclear κB; NO: óxido nítrico; STAT: transductores de señales y activadores de la transcripción; TNFα: factor de necrosis tumoral α.

## HMGB1 en neuroinflamación

Las HIGH MOBILITY GROUP BOX 1 PROTEIN (HMGB1, «proteínas de alta movilidad del grupo 1») son proteínas nucleares de características no histonas cuyos niveles se han documentado elevados en la isquemia cerebral y la hemorragia intracerebral (78).

La HMGB1 en el espacio extracelular es una citocina similar a la proinflamatoria con un papel iniciador en la neuroinflamación que se ha implicado en la lesión cerebral traumática, así como en la lesión cerebral temprana después de la hemorragia subaracnoidea (79).

En el compartimento extracelular, las células necróticas liberan pasivamente HMGB1 y actúa como quimiocina y DAMP (Damage-associated molecular pattern) para desencadenar respuestas inflamatorias (80).

Los patrones moleculares asociados al daño (DAMP) son moléculas endógenas que actúan como potentes activadores del sistema inmunitario (81).

Los ejemplos de DAMP incluyen ADN nuclear y mitocondrial, ARN, nucleótidos y nucleósidos, moléculas de unión a ADN,

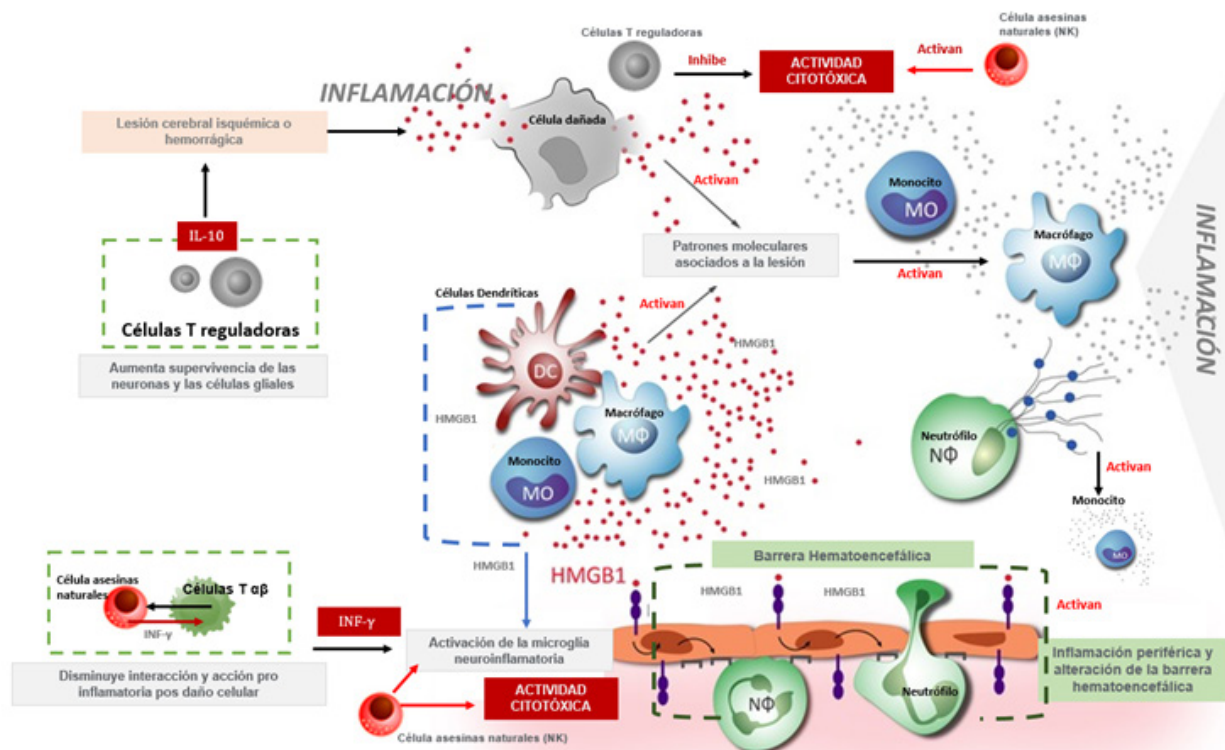
proteínas de choque térmico y ácido úrico (82). Los DAMP normalmente residen dentro de la célula y desempeñan diversas funciones en la homeostasis, pero se liberan al espacio extracelular cuando las células están expuestas a estrés (83).

Los factores de estrés celular que pueden conducir a la liberación de DAMP incluyen una amplia gama de factores físicos (traumatismos, radiación), químicos (toxinas, osmolaridad), metabólicos (isquemia/reperfusión) e infecciosos (virus, bacterias, protozoos) (81).

Una vez fuera de la célula, los DAMP son reconocidos por otras células a través de su interacción con receptores celulares como los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) (84), que luego regulan al alza los mecanismos de respuesta al estrés que a menudo convergen para formar un ciclo de retroalimentación positiva de lesión e inflamación tisular (81,85).

Además, HMGB1 también se secreta a partir de células dendríticas activadas y macrófagos y funciona como una citoquina, actúa como ligando para RAGE, TLR-2 y TLR-4 activando así las vías de señalización y las siguientes respuestas inflamatorias (83).





**Figura 20.** La caja de grupo de alta movilidad 1 (HMGB1) se ha convertido en el centro de atención de la investigación experimental y clínica de accidentes cerebrovasculares, ya que se libera del tejido cerebral necrótico y sus formas redox diferenciales atraen y activan las células inmunitarias después de una lesión cerebral isquémica. HMGB1 es un potente inductor de cascadas inflamatorias y, por lo tanto, del deterioro secundario del resultado neurológico. La evidencia emergente sugiere que HMGB1 modula la neuroinflamación después de la isquemia cerebral experimental y que puede ser un biomarcador de pronóstico útil para los pacientes con accidente cerebrovascular.

Los neutrófilos son los primeros leucocitos reclutados en el sitio de la inflamación para destruir patógenos. Se requiere HMGB1 para el reclutamiento y la función de defensa de los neutrófilos (85). La HMGB1 promueve el reclutamiento de neutrófilos, induce NETosis, induce la producción de citocinas inflamatorias, desencadena la piroptosis (86).

Se sabe que puede ser la HMGB1 un objetivo terapéutico para una amplia gama de enfermedades, pero en especial para inhibir la neurodegeneración que resulta posterior a los infartos cerebrales o isquemias (87), que al ser autolimitados como efecto terapéutico se podría salvar zonas del cerebro que se dañan por la exacerbación de la inflamación y no por el déficit de nutrición vascular (88). (Figura 20).

Las citoquinas han sido implicadas como mediadoras e inhibidoras de diversas formas de neurodegeneración (89). Se inducen en respuesta a una lesión cerebral y tienen diversas acciones que pueden causar, exacerbar, mediar y/o inhibir la lesión y reparación celular. La evidencia de la contribución de las citocinas a la neurodegeneración aguda, centrándonos principalmente en la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) y el factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF $\beta$ ) (88,89).

El TGF $\beta$  parece ejercer principalmente acciones neuroprotectoras, mientras que TNF $\alpha$  podría contribuir a la lesión neuronal y ejercer efectos protectores (90). La IL-1 media en lesiones cerebrales isquémicas, excitotóxicas y traumáticas, probablemente a través de múltiples acciones sobre la glía, las neuronas y la vasculatura (89).

Comprender la acción de las citoquinas en la neurodegeneración aguda podría conducir a estrategias terapéuticas novedosas y efectivas.

### Las metaloproteinasas de matriz (MMP) en la lesión cerebral isquémica

Las MMPs son proteínas integrantes de la matriz extracelular (MEC) las cuales son capaces, en su medioambiente inmediato, de activar factores de crecimiento, receptores de superficie y moléculas de adhesión (91). Las metaloproteinasas de matriz (MMPs) son enzimas clave implicadas en diversos procesos fisiopatológicos del sistema nervioso central (SNC), particularmente en lesiones cerebrales isquémicas y traumáticas (92). Estas enzimas, como las MMP-1, 3, 7, 9, 10, 12 y 13, desempeñan un papel crucial en la interrupción de la barrera hematoencefálica (BHE), lo cual conduce al edema vasogénico y facilita la entrada de leucocitos al SNC (92). Durante la isquemia cerebral, las MMPs están involucradas en varias etapas patológicas, desde la ruptura de la matriz extracelular (MEC) hasta la transformación hemorrágica del tejido isquémico (93).

Las MMPs son enzimas capaces de degradar proteínas de la matriz extracelular, como el colágeno, esenciales para la estructura y función de los tejidos (94). La degradación de la lámina basal de los capilares por las MMPs aumenta el riesgo de transformación hemorrágica tras la isquemia (95). Durante la fase aguda de la isquemia, mantener la integridad de la MEC es crucial para la supervivencia neuronal, aunque la degradación y posterior

remodelación de la MEC son necesarias para la recuperación tisular (96,97).

La expresión y actividad de las MMPs están estrictamente reguladas a nivel transcripcional y mediante inhibidores tisulares, pero su desregulación puede resultar en sobreexpresión y daño tisular significativo, como se observa en enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple y la isquemia cerebral (97). Aunque se conoce menos sobre el papel de las MMPs en lesiones neurotraumáticas, estudios experimentales sugieren que su aumento está asociado con alteraciones cerebrales post-traumáticas (96).

Las MMPs, en particular la MMP-9, juegan un papel crucial en la regulación de la MEC y la plasticidad neuronal. MMP-9 es capaz de escindir tanto componentes de la MEC como receptores de superficie celular, lo que facilita la reorganización sináptica y la plasticidad neuronal (98,99). Sin embargo, la activación desregulada de MMP-9 está implicada en trastornos neurodegenerativos como la lesión cerebral traumática y la enfermedad de Alzheimer (95).

En el contexto de la isquemia cerebral, tanto MMP-2 como MMP-9 son responsables de la ruptura de la BHE, lo que resulta en edema vasogénico y aumenta el riesgo de transformación hemorrágica del infarto cerebral (100,101). Esta activación desregulada de MMP-9 también se vincula con una inflamación cerebral exacerbada en estados isquémicos, sugiriendo un potencial terapéutico en la regulación de estas enzimas para mitigar el daño tisular (102).

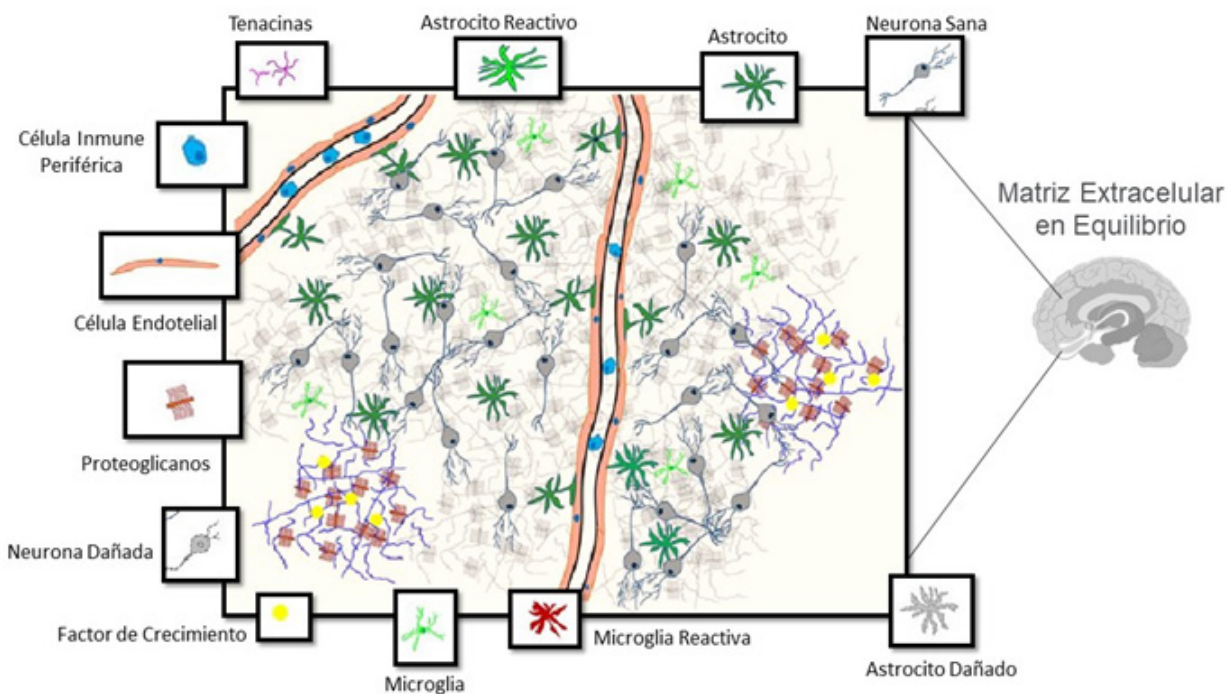
La expresión de MMP-2 (gelatinasa A) y la MMP-9 (gelatinasa

B) en la lesión cerebral isquémica con estudios experimentales in vivo, han demostrado que en ratas espontáneamente hipertensas generaron cierto escepticismo con respecto al papel de las MMP en la fase temprana de la lesión cerebral isquémica (96,97). Un estudio, realizado en babuinos, mostró una regulación positiva temprana de la gelatinasa A (96). Pero años más tarde se realizaron estudios donde se logró ver que después de la oclusión permanente de la arteria cerebral media utilizando modelos permanentes o transitorios y técnicas más sofisticadas de extracción de MMP (103,104), mostraron que la gelatinasa B ya estaba regulada al alza 1 a 2 h después de la isquemia (105). Reportando que la regulación al alza de la gelatinasa B fue seguida rápidamente por la aparición de la forma activa de la enzima (99,102).

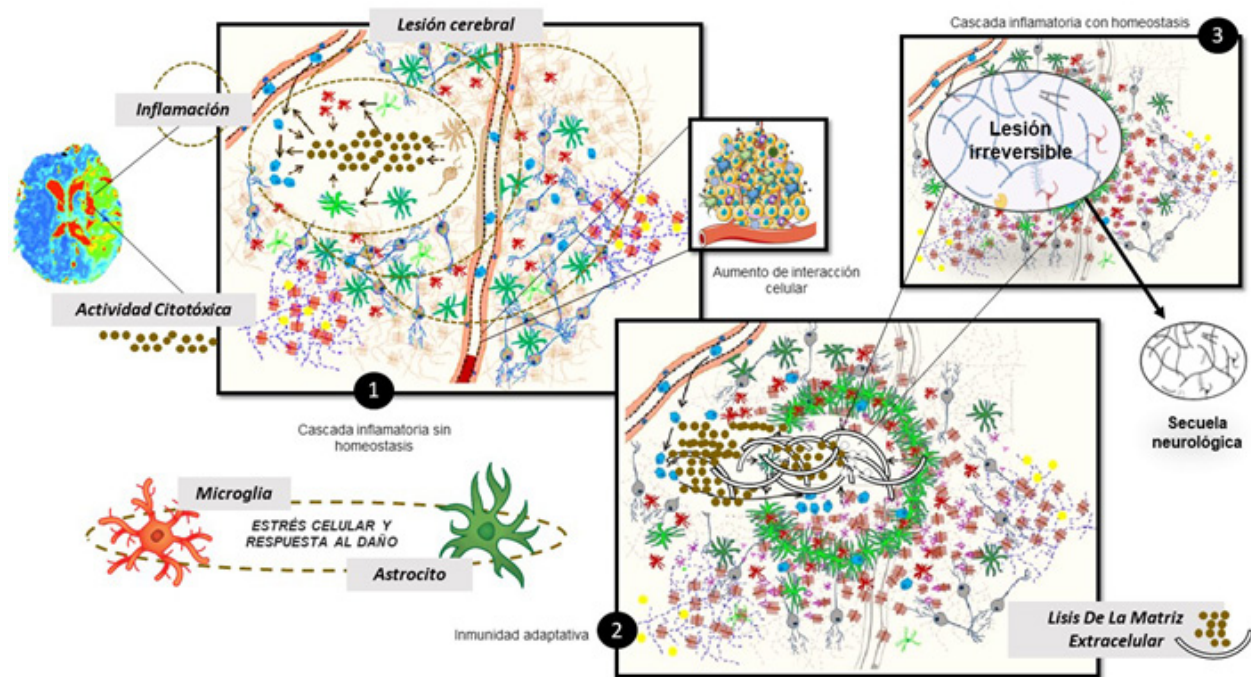
Otros estudios experimentales en el ictus isquémico humano, revelan que la expresión de MMP-9 aumenta principalmente en las lesiones isquémicas agudas en el tiempo menor de una semana después del inicio del ictus, mientras que se observaron MMP-2 y MMP-7 regularmente en producción en lesiones crónicas a más de una semana después del inicio del accidente cerebrovascular (98,101), dando como conclusión médica que la exacerbación de la inflamación en el cerebro de un evento cerebro vascular isquémico no controlado o neuro modulado permite suponer que hay mayor ventana para la neurodegeneración (98) (Figuras 21 y 22).

### Metaloproteinasas de la matriz extracelular en la neuroinflamación

Las Metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP) desempeñan un papel pleiotrópico en la fisiopatología de la interrupción de la barrera hematoencefálica y la muerte celular neuronal retardada



**Figura 21.** Representación de la integración de la matriz extracelular cerebral. La matriz extracelular ayuda a que las células se unan y se comuniquen con las células cercanas, y desempeña una función importante en la multiplicación celular, el movimiento celular y otras funciones celulares. También participa en la reparación del tejido dañado



**Figura 22.** La figura se divide en tres ítems del proceso del desarrollo inflamatorio cerebral. En conclusión, el ACV isquémico es un cuadro de hipoxia que origina una desregulación iónica con repercusión en la red neurovascular y en su matriz extracelular, conduciendo a la activación del proceso de remodelación. Las condiciones inherentes al paciente, así como la extensión de la lesión primaria y la reacción secundaria, son factores influyentes en la limitación o extensión de la lesión. No.1- Se tiene respuesta a una lesión cerebral donde se extienden citoquinas proinflamatorias. Desapareciendo y activando la apoptosis de neuronas sanas y en estrés ante la inflamación local en extensión por medio de actividad citotóxica, con disminución marcada de proteoglicanos, astrocitos. No.2 se activa la inmunidad y la búsqueda de equilibrio entra la microglía y el astrocito para responder a señales del estrés y respuesta al daño, creando lisis de la matriz extracelular y perdiendo sus componentes de adhesión y señalización, promoviendo a los astrocitos reactivos y microglía señalización en pro de llamar a las células de inmunidad adaptativa. No.3 se pierde a la inmunidad adaptativa y se desarrolla una cascada proinflamatoria que con el tiempo se tiene homeostasis, dejando en la zona de la lesión un estado irreversible con pérdida del equilibrio de la matriz extracelular y muerte neuronal evidente, consiguiendo una secuela neurológica.

durante la lesión cerebral isquémica e inflamatoria (106). Estudios recientes también sugieren que las MMP pueden desempeñar un papel en la cicatrización glial, la migración de células neuronales y recuperación del tejido cerebral. En este contexto, las nuevas estrategias terapéuticas diseñadas para modular la actividad de las MMP deberían tener en cuenta los múltiples niveles en los que actúan estas proteinasas (103); así como el momento de su implicación en los diferentes procesos fisiopatológicos.

Las metaloproteinasa de matriz (MMPs) desempeñan roles críticos en las enfermedades cerebrales, particularmente en lesiones isquémicas y neurotraumáticas. MMPs como la MMP-1, 3, 7, 9, 10, 12 y 13 son clave en la interrupción de la barrera hematoencefálica, promoviendo el edema vasogénico y facilitando la entrada de leucocitos al sistema nervioso central (SNC) (107,108).

Estas enzimas, capaces de descomponer componentes de la matriz extracelular como el colágeno, juegan un papel crucial en la degradación de la lámina basal de los capilares, aumentando el riesgo de transformación hemorrágica tras la isquemia cerebral (109). Durante la fase aguda de la isquemia, mantener la integridad de la matriz extracelular es vital para la supervivencia neuronal, aunque su degradación y posterior remodelación son necesarias para la recuperación tisular (110,111).

La expresión de las MMPs está estrictamente regulada a nivel transcripcional y por inhibidores tisulares, pero su desregulación puede resultar en sobreexpresión y daño tisular, observado en enfermedades como la esclerosis múltiple y la isquemia cerebral (108,112). Aunque el papel de las MMPs en lesiones neurotraumáticas es menos conocido, estudios sugieren que su aumento está relacionado con alteraciones cerebrales post-traumáticas (113).

La MMP-9, en particular, es esencial para el desarrollo neuronal, modulando la plasticidad sináptica y los circuitos sensoriales en el SNC (95,114). Sin embargo, su activación desregulada se asocia con trastornos neurodegenerativos como la lesión cerebral traumática y la enfermedad de Alzheimer (114,115). En lesiones isquémicas cerebrales, la MMP-9 contribuye a la inflamación cerebral y se postula como un objetivo terapéutico clave para reducir las áreas de penumbra tras eventos vasculares cerebrales (116). Además, tanto MMP-2 como MMP-9 son responsables de la ruptura de la barrera hematoencefálica durante la isquemia cerebral, facilitando el edema vasogénico y la transformación hemorrágica del infarto (104,116). Estos hallazgos subrayan la importancia de entender y regular las MMPs en el contexto de las enfermedades cerebrales, sugiriendo nuevas vías terapéuticas para mitigar el daño cerebral y promover la recuperación neuronal (114,115).



Un enfoque experimental demasiado simplificado para nuevas intervenciones terapéuticas que utilicen inhibidores de MMP casi con toda certeza produciría resultados clínicos decepcionantes (117). En este sentido los estudios clínicos sobre accidentes cerebrovasculares han sido en la mayoría de los casos, engañosos (3,118).

Los estudios futuros deberían disociar la fase aguda del accidente cerebrovascular, donde las MMP juegan un papel deletéreo sobre la Barrera hematoencefálica y la muerte celular neuronal con actividades de rutas desconocidas que promueven la supervivencia de las células neuronales desde la fase subaguda, cuando las MMP pueden desempeñar un papel más beneficioso al favorecer la migración de las células neuronales y recuperación (3,118).

La respuesta inmune en el sistema nervioso central humano se puede interpretar ante los pocos conocimientos hasta la fecha de la siguiente forma: si un paciente presenta una lesión en uno de los hemisferios del cerebro sea traumática, isquémica, hemorrágica o tóxica, se tiene la activación de la neuroglía pro inflamatoria (104,116). llevando a la interacción de las células dendríticas, los macrófagos y los monocitos a liberar señales y citoquinas inductoras de neuro inflamación que permiten cambiar la barrera hematoencefálica para atraer neutrófilos que promuevan una respuesta inflamatoria en conjunto para eliminar las células que están dañadas y se promueva la apoptosis (119,120).

Por lo tanto, cuando la acción inflamatoria quiere autolimitar la acción de daño con la actividad de citocinas anti inflamación, reguladas por células de la inmunidad adaptativa, pero antes de tener una respuesta de disminución al daño biológico controlado, se tiene una ola de aumento de la actividad citoquímica que promueve a la actividad citotóxica y aumenta el daño celular durante y después de la lesión, Llevando a zonas de poca repercusión al daño a una extensión de daño microscópica que repercute en la clínica con secuelas neurológicas (121).

Lo importante de entender la respuesta molecular de la inflamación que puede promover la neurodegeneración es encontrar medicamentos neuroprotectores para las células que un no están en estrés o en interacción de promoción de estrés celular que lleve a daño posterior a la respuesta primaria que se generó por la inflamación durante el estrés (122,123).

La información sobre la respuesta inflamatoria en las lesiones de accidente cerebrovascular humano es actualmente limitada. En general, la respuesta parece ser similar a la observada en los modelos experimentales, pero los cambios en la inflamación que dependen del estadio son menos claros. Se han definido cuatro etapas diferentes (124,125).

**Primera etapa:** Ocurre de 1 a 2 días después del inicio del ACV. Se caracteriza por una lesión neuronal aguda con una leve infiltración de leucocitos polimorfonucleares y activación de microglías (126,127).

**Segunda etapa:** Se desarrolla de 3 a 37 días después del inicio del ACV. Esta fase muestra una inflamación aguda más pronunciada con infiltración de granulocitos, linfocitos y macrófagos en el tejido afectado (127,128).

**Tercera etapa:** Es una fase de inflamación crónica que se extiende

desde el día 10 hasta los 53 días posteriores al inicio del ACV. En esta etapa, predominan los infiltrados de linfocitos y macrófagos en el área afectada (127,128).

**Cuarta etapa:** La cuarta etapa es una fase subsecuente o continuación de la inflamación que podría extenderse más allá de los 53 días mencionados. Podría implicar una fase de resolución de la inflamación, remodelación tisular o incluso la cronificación de ciertos procesos inflamatorios (126,127).

Es relevante resaltar que la patología vascular grave en pacientes de edad avanzada con accidente cerebrovascular, es posible que las lesiones no se presenten como un evento único, sino que se agranden de forma progresiva o recurrente con el tiempo (128).

Además, las lesiones de accidente cerebrovascular humano rara vez son puramente isquémicas, pero pueden tener en diferentes pacientes un componente hemorrágico de intensidad variable (129). Por último, las lesiones de accidente cerebrovascular humano pueden ser complicadas por comorbilidades adicionales, como por ejemplo infecciones sistémicas o sepsis (129,130).

## La principal diana terapéutica

Hace 40 años, la ciencia describió el área de penumbra isquémica. Consiste en un tejido cerebral hipo perfundido, con células metabólicamente activas, que experimentan cambios que llevan a la muerte celular de manera tardía, es decir con potencial de recuperarse (131). Es la principal diana terapéutica, basada en el concepto "tiempo es cerebro". La terapia de reperfusión temprana es la piedra angular del tratamiento, ya sea de tipo farmacológico o intervencionista (trombectomía mecánica) (132).

El único medicamento aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) es el activador de plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) (131,133). Sin embargo, pese a instaurar esta terapia como primera línea de manejo a nivel mundial, los resultados en términos de discapacidad funcional y muerte no son alentadores. Estas terapias tienen limitaciones: dificultad para un acceso oportuno y una ventana terapéutica estrecha (134,135). Se tiene evidenciado que es e 4.5 h desde el inicio del accidente cerebrovascular isquémico en el caso de tPA y hasta 6-8 h en el caso de trombectomía mecánica, con solo un número limitado de casos que se benefician de la ventana de tiempo extendido hasta 24 horas (132,136).

Tratar la lesión primaria no es suficiente. En el evento agudo es necesario mejorar las condiciones del tejido afectado manteniendo la homeostasis, enfocándose en mantener una presión de perfusión adecuada, facilitar el transporte y entrega de oxígeno, aporte nutricional evitando hipo e hiperglicemia (136,137). El tejido cerebral requiere un flujo sanguíneo continuo de al menos 50 ml/100 g/min para generar suficiente ATP a través de la cadena de transporte de electrones mitocondriales para mantener y restaurar los gradientes iónicos. Se recomienda mantener cifras tensionales Tensión arterial sistólica <185 - Tensión arterial diastólica <105 mmHg (138).

El entendimiento de la fisiopatología del evento cerebrovascular ha

permitido establecer una fuerte correlación con eventos clave que podrían beneficiar ampliamente a los pacientes en el proceso de recuperación, comprender que la base del daño neuronal está en la escasa, e incluso nula, producción de energía debido a la hipoxia (138,139). La inactividad secundaria de las bombas dependientes de ATP genera una alteración iónica, que es la responsable de la excitotoxicidad y/o muerte neuronal y glial (140).

En la terapia con fluidos endovenosos, se prefiere el uso de una solución salina isotónica sin dextrosa. El manejo de los fluidos debe ser individualizado basado en el estado cardiovascular, los trastornos electrolíticos y otras condiciones que pueden perturbar el equilibrio de los fluidos. En general, es mejor evitar el exceso de agua libre, los líquidos hipotónicos pueden exacerbar el edema cerebral en el accidente cerebrovascular agudo y son menos útiles que las soluciones isotónicas para reemplazar el volumen intravascular (141).

Entender y resaltar el papel de la glicemia. Se recomienda mantener un nivel sérico entre 140 mg/dl y 180 mg/dl, la hipoglicemia agrava directamente la lesión neurológica por privación de la única fuente de nutrición cerebral; mientras que la hiperglicemia, sobre todo en pacientes no diabéticos tiene efectos nocivos tales como aumento de la acidosis tisular a partir del metabolismo anaeróbico, generación de radicales libres y aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (142).

Para mantener el aporte de glucosa necesario y evitar

broncoaspiración, se recomienda en pacientes con disfagia implementar una vía de nutrición enteral por sonda de manera temprana, de acuerdo con su evolución funcional se deberá definir alimentación vía oral (día 7) o en caso de persistir la alteración por más de 2 a 3 semanas se debe instaurar una vía artificial tipo gastrostomía (143,144).

Se debe evitar la hipertermia (>38 °C). Toda causa de hipertermia debe ser tratada, está permitido el uso de antipiréticos y medios físicos. Es recomendable evitar la hipotermia debido a que aumenta el riesgo de infección. Pese a que teóricamente podría existir un efecto benéfico al disminuir la tasa metabólica tisular y el consumo de oxígeno este efecto no ha sido comprobado (145).

Se sabe que en años recientes se han desarrollado intervenciones enfocadas en modular la lesión inducida por la respuesta inflamatoria que ampliamente descritos en este trabajo. Han sido estudiados diferentes agentes específicos que reducen la excitotoxicidad, moduladores de la actividad de los radicales libres, moduladores del estrés oxidativo, inhibidores de la apoptosis y finalmente anti inflamatorios, entre otros (146-149). (Tabla 1, Figura 23)

Desde el año 2016, Se recomienda la implementación de una terapia de rehabilitación temprana, es decir iniciada en el ámbito intrahospitalario mayor a 24 horas post evento. Enfocada en recuperar las habilidades necesarias para retornar a la independencia en las labores cotidianas, tales como habilidades comunicativas, deglución y movilización (149,150).

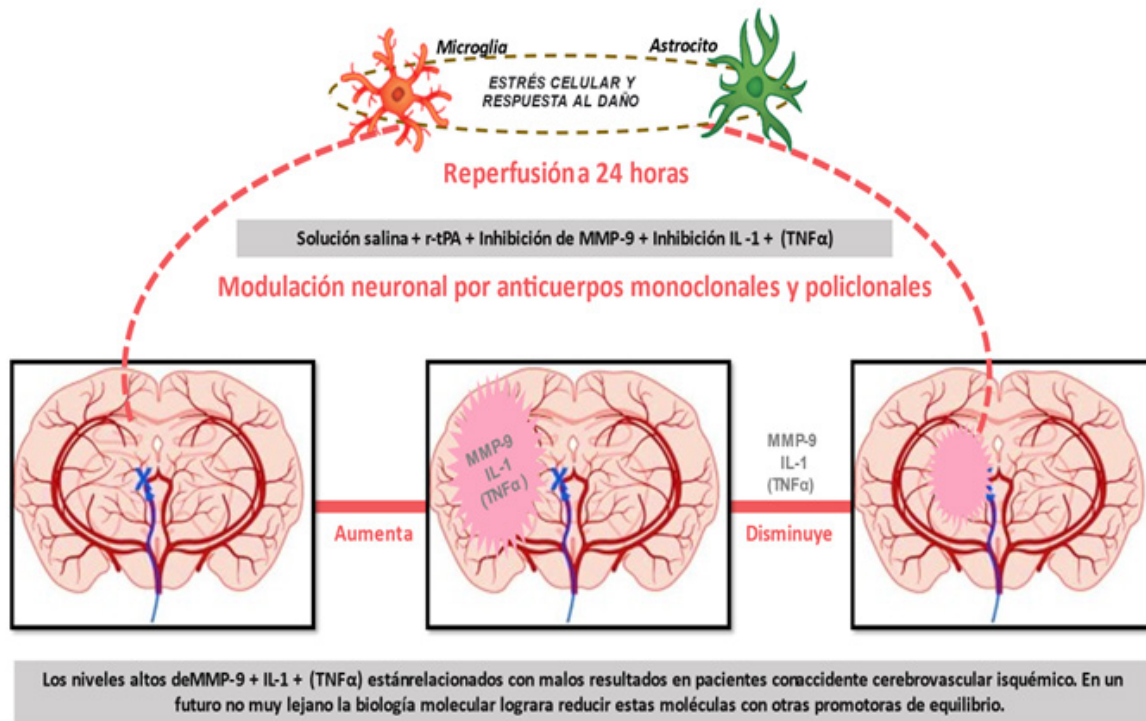


Figura 23. Perspectiva de investigación y desarrollo es aportar al tratamiento un trombolítico “rt-PA (alteplase), modulador de metaloproteinasas como objetivo ante la inflamación como diana terapéutica en la isquemia cerebral (MMP-9)” y modulador proinflamatorio de inhibición de Interleucinas (IL-1). La inflamación contribuye al progreso de la lesión isquémica y al deterioro neurológico en el ictus, una enfermedad aguda en la cual se interrumpe o disminuye la irrigación del cerebro. En esta respuesta inflamatoria intervienen señales extracelulares (como citocinas, quimiocinas y proteinasas de la matriz extracelular), se activan células gliales y vasculares, e infiltran leucocitos. Los neutrófilos liberan enzimas citotóxicas, como la mieloperoxidasa, y proteinasas de la matriz extracelular, como la MMP-9, MMP-16 y generan estrés oxidativo.



Tabla 1. Se relaciona la diana terapéutica e intervenciones específicas para la modulación de la respuesta inflamatoria. (165-168).

Diana terapéutica	Medicamentos / intervención
Excito- Toxicidad	Selfotel, eliprodil, aptiganel, magnesio, YM872, Gavestinel, Repinotan, Donepezil, Caffeinol, Fasudil.
Reguladores del calcio	Nimodipino, flunarizina
Radicales libres	Citicolina, ginkgo mihuan, tirilazad, ebselen, NX-059.
Estrés oxidativo	Edaravone, Lovastatina
inflamación	Lovastatina, SA4503, Enilmomab, Leukoarrest, factor recombinante inhibidor de neutrófilos, FK-506, Aspirina de liberación controlada
Inhibidores de la apoptosis	Inhibidores de caspasas, factor de crecimiento de fibroblastos
Células madre****	Trasplante de células madre: células madre embrionarias, células madre hematopoyéticas (HSC), células madre neurales (CSN), células madre mesenquimales (CMSM), células madre derivadas de tejidos adultos y células madre pluripotentes inducidas (CMSI)
RNA no codificante +++++	Aun en desarrollo
Neuro-protección	Sulfato de magnesio

Se sabe que, en el período comprendido entre las 12 horas y los 7 días posteriores al evento neurovascular, muchos pacientes sin complicaciones experimentan una mejora leve pero constante de los trastornos neurológicos (151). Sin embargo, la mayor proporción de la recuperación después del accidente cerebrovascular ocurre en los primeros tres a seis meses. Aunque algunos pacientes experimentan una mejora adicional hasta los 18 meses (151).

A pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología de la isquemia cerebral, las opciones terapéuticas siguen siendo limitadas. Actualmente, solo el activador de plasminógeno tisular recombinante (rt-PA) para trombólisis está aprobado para su uso en el tratamiento de esta devastadora enfermedad (21) (Figura 24).

## Edema cerebral

El edema cerebral (EC) es una complicación grave del accidente cerebrovascular isquémico agudo y es la causa de muerte en el 5 % de todos los pacientes con infarto cerebral. El EC es causada por la disfunción endotelial de los capilares, lo que resulta en la ruptura de la barrera hematoencefálica (152). Se asocia con una hospitalización prolongada y malos resultados. Los tejidos inflamados en el cerebro comprometen la perfusión cerebral y también pueden provocar una hernia transtentorial (153).

El edema cerebral maligno es una de las principales causas de muerte prematura después de un accidente cerebrovascular isquémico, que ocurre en el 10 % al 78 % de los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico (152). El edema cerebral grave que no se trata es mortal debido a la compresión y hernia del cerebro y del tronco encefálico. La presencia de un edema cerebral significativo puede causar una lesión cerebral difusa, precipitar convulsiones en algunos casos o crear grandes áreas de tejido cerebral isquémico (154,155) (Figura 25).

También puede causar daños irreversibles (155). La hinchazón puede ocurrir en todo el cerebro o en ciertas áreas. La hinchazón se compone de una mezcla de líquido y células inflamatorias. El

edema cerebral comienza a desarrollarse durante las primeras 24 a 48 horas y alcanza su punto máximo de tres a cinco días después del inicio de un accidente cerebrovascular; posteriormente, el edema disminuye gradualmente durante las siguientes semanas (156,157).

## Discusión

Consideramos que es mejor no detener la investigación de las ciencias básicas hasta que podamos encontrar un fármaco ideal para el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, por lo que se están haciendo grandes esfuerzos para desarrollar terapias de apoyo basada en sustancias y extractos naturales en los pacientes que han presentado una lesión isquémica.

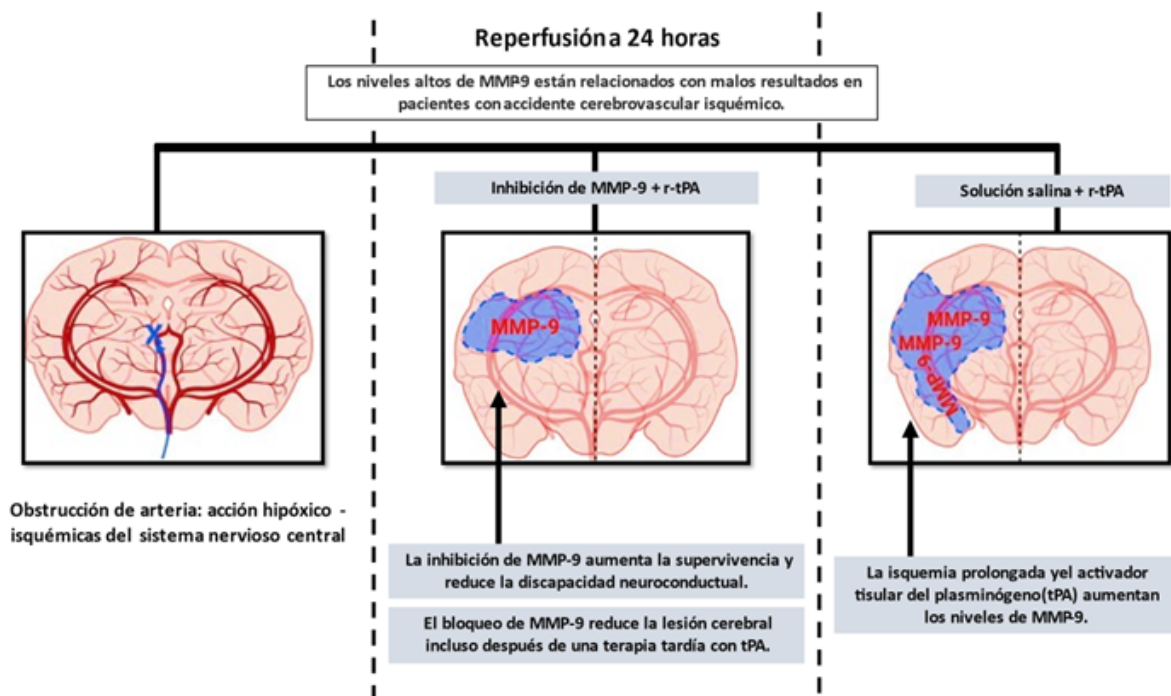
Reconociendo que la neuro inflamación presenta factores más importantes que limitan el uso terapéutico de fármacos diana en las microglías, y es difícil tener una alta biodisponibilidad debido a que la neuro inflamación involucra un nivel insuficiente por el cruce de la barrera hematoencefálica.

Lo que en realidad necesitamos es incluir medicamentos que usen mecanismos directos de neuroprotección sobre la neurona y microglía misma. Es claro que no tenemos mecanismos farmacológicos que superen lo que ahora se presenta en el mercado y son los fármacos con pobres propiedades farmacocinéticas dentro del sistema nervioso central.

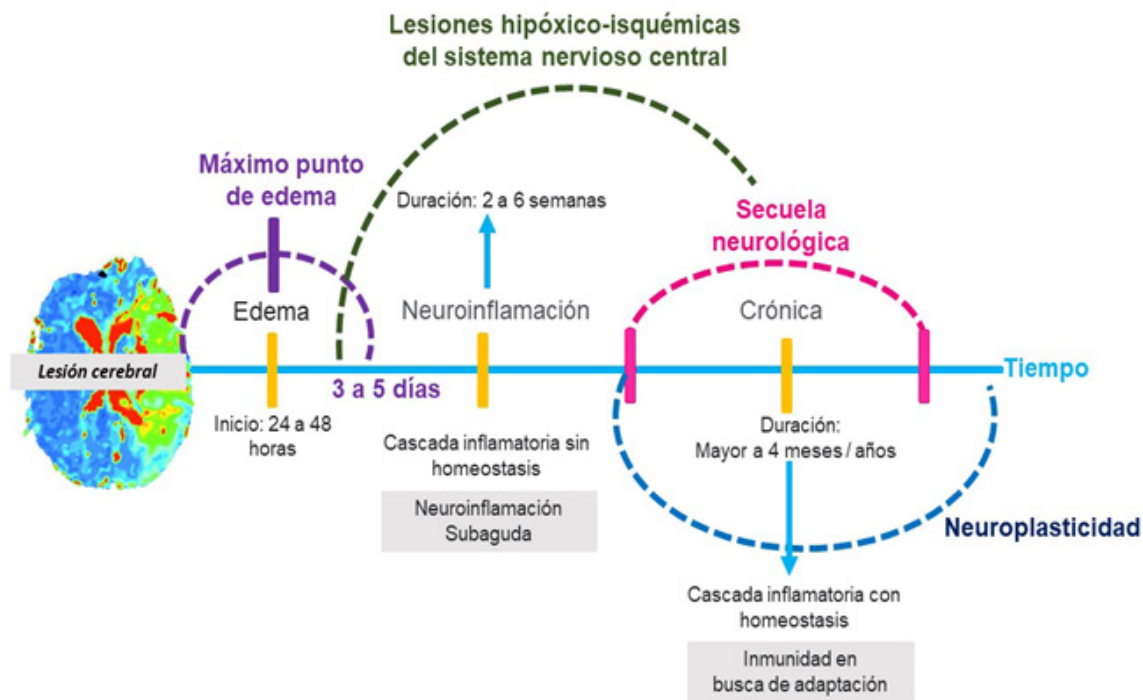
## Conclusión

La neuro inmunología es un campo de estudio aún muy joven para reconocer y comprender de forma integral los procesos neuro inmunes fisiológicos que permitan crear herramientas farmacológicas terapéuticas para pacientes que han tenido isquemia y hemorragia intraparenquimatosa con efecto secuelar (155,157).

Teniendo claro que la neuroinflamación puede ser benéfica en procesos agudos en la enfermedad cerebro vascular y el



**Figura 24.** El objetivo de la reperusión es el manejo médico, con la trombólisis en la ventana temporal para iniciar la trombólisis intravenosa en el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico agudo se limita generalmente a 4.5 horas después del inicio de los síntomas. Se sabe que en zonas de la lesión existe un trombo que se desintegra parcialmente ante El rt-PA (alteplase) que es el único fármaco trombolítico aprobado por la FDA y EMA para el infarto cerebral (IC) agudo que ha demostrado mejorar el estado funcional de los pacientes sin afectar la mortalidad a corto y largo plazo. La trombólisis precoz en pacientes con ictus isquémico reduce el área de infarto cerebral y mejora los resultados funcionales a los tres meses. Se deja a futuro la posibilidad de integrar un medicamento que permita inhibir la MMP-9 en base a la inflamación como diana terapéutica en la isquemia cerebral.



**Figura 25.** La hinchazón se compone de una mezcla de líquido y células inflamatorias. El edema cerebral comienza a desarrollarse durante las primeras 24 a 48 horas y alcanza su punto máximo de tres a cinco días después del inicio de un accidente cerebrovascular. El edema disminuye gradualmente durante las siguientes semanas. La neuroinflamación que dura de 2 a 6 semanas se conoce como neuroinflamación subaguda, mientras que la inflamación pos isquémica crónica dura meses o años. La evidencia resalta que se requiere iniciar trabajo con fisioterapia, trabajo social, fonoaudiología por más de un año y seis meses para crear neuroplasticidad, con objetivo de rehabilitar el paciente

trauma craneo encefálico, siempre y cuando no pasen la línea de no tolerancia de la matriz extracelular para tolerar el estrés de sus células aledañas y proteínas estructurales; pero que de mantenerse crónicamente es deletérea para la función cerebral y la supervivencia de la glía y las neuronas; sin embargo las repercusiones a largo plazo de los hallazgos en los que se ha demostrado que el sistema inmune es vital para el adecuado funcionamiento del SNC tanto en el área de la investigación básica como en la clínica son enormes.

**Agradecimientos:** Cordialmente agradecidos con la colaboración brindada por: “The Johns Hopkins Health System” “The Johns Hopkins Medicine Institutional Review Boards (JHM IRBs)” e igualmente por su gran motivación a permitir reconocer acerca y realizar un documento de alta calidad en el idioma español en la investigación médica del sistema nervioso central.

**Diagramación:** El presente artículo tiene diagramas originales de autoría propia de los autores.

## Referencias

1. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem.* 2016; 139 (Suppl 2): 136-153. doi: 10.1111/jnc.13607.
2. Sochocka M, Diniz BS, Leszek J. Inflammatory response in the CNS: friend or foe? *Mol Neurobiol.* 2017; 54(10): 8071-8089. doi: 10.1007/s12035-016-0297-1.
3. Huttner HB, Schwab S. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2009; 8(10): 949-58. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70224-8.
4. Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol.* 2006; 147(Suppl 1): S232-40. doi: 10.1038/sj.bjp.0706400.
5. Allaman I, Bélanger M, Magistretti PJ. Astrocyte-neuron metabolic relationships: for better and for worse. *Trends Neurosci.* 2011;34(2):76-87. doi: 10.1016/j.tins.2010.12.001.
6. Juli C, Heryaman H, Arnengsih, Ang ET, Defi IR, Gamayani U, Atik N. The number of risk factors increases the recurrence events in ischemic stroke. *Eur J Med Res.* 2022; 27(1): 138. doi: 10.1186/s40001-022-00768-y.
7. Kalehua AN, Nagel JE, Whelchel LM, Gides JJ, Pyle RS, Smith RJ, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage inflammatory protein-2 are involved in both excitotoxin-induced neurodegeneration and regeneration. *Exp Cell Res.* 2004; 297(1): 197-211.
8. Matute C, Domercq M, Sánchez-Gómez MV. Glutamate-mediated glial injury: Mechanisms and clinical importance. *GLIA.* 2006; 53: 212-24.
9. Qin L, Wu X, Block ML, Liu Y, Breese GR, Hong JS, et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia.* 2007; 55(5): 453-62. doi: 10.1002/glia.20467.
10. Kono H, Onda A, Yanagida T. Molecular determinants of sterile inflammation. *Current Opinion Immunol.* 2014; 26: 147-56.
11. Rock KL, Latz E, Ontiveros F, Kono H. The sterile inflammatory response. *Annu Rev Immunol.* 2010; 28: 321-42.
12. Alvares BCR, Freitas GG, Candelario-Jalil E, Fiebich BL, Pinheiro deOAC. Lipopolysaccharide-induced neuroinflammation as a bridge to understand neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(9): 2293. doi: 10.3390/ijms20092293.
13. Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan; 23(1): 14. doi: 10.3390/ijms23010014
14. Duris K, Splichal Z, Jurajda M. The role of inflammatory response in stroke associated programmed cell death. *Curr Neuropharmacol.* 2018; 16(9): 1365-74. doi: 10.2174/1570159X16666180222155833.
15. Katan M, Luft A. Global Burden of Stroke. *Semin Neurol.* 2018; 38(2): 208-11. doi: 10.1055/s-0038-1649503.
16. Dunn J, Grider MH. Physiology, Adenosine Triphosphate (ATP). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
17. Song M, Ping YS. Ionic regulation of cell volume changes and cell death after ischemic stroke. *Transl Stroke Res.* 2014;5(1):17-27. doi: 10.1007/s12975-013-0314-x.
18. Pirahanchi Y, Aeddula NR. Physiology, sodium potassium pump (Na+ K+ Pump). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
19. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: From mechanisms to translation. *Nat Med.* 2011; 17(7): 796-808. doi: 10.1038/nm.2399..
20. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 2017; 9(6):7204-7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208.
21. Lakhan SE, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: Therapeutic approaches. *V J Transl Med.* 2009; 7: 97. doi: 10.1186/1479-5876-7-97.
22. Jha RM, Kochanek PM, Simard JM. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. *Neuropharmacology.* 2019; 145(Pt B): 230-246. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.08.004.

23. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, et al. Glutamate receptor ion channels: Structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev.* 2010; 62(3): 405-96. doi: 10.1124/pr.109.002451.
24. Lamy C, Mas J-L. 37 Hypertensive encephalopathy. In: Mohr JP, Grotta JC, Mayberg MR, Wolf PA, Moskowitz MA, von Kummer R. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* (Fifth Edition). W.B. Saunders; 2011. Pp. 734-740. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416054788100375>
25. Mohr JP, Grotta JC, Mayberg MR, Wolf PA, Moskowitz MA, von Kummer R. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* Elsevier; 2011.
26. Leonoudakis D, Braithwaite SP, Beattie MS, Beattie EC, Leonoudakis DD. TNF $\alpha$ -induced AMPA-receptor trafficking in CNS neurons; relevance to excitotoxicity? *Neuron Glia Biol.* 2004;1(3):263-73. Doi: 10.1017/S1740925X05000608
27. Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: Diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol.* 2001; 11(3): 327-35. doi: 10.1016/s0959-4388(00)00215-4.
28. Carvajal FJ, Mattison HA, Cerpa W. Role of NMDA receptor-mediated glutamatergic signaling in chronic and acute neuropathologies. *Neural Plast.* 2016; 2016: 2701526. doi: 10.1155/2016/2701526.
29. Phaniendra A, Babu DJ, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem.* 2015; 30(1): 11-26. doi: 10.1007/s12291-014-0446-0
30. Okada T, Suzuki H, Travis ZD, Zhang JH. The stroke-induced blood-brain barrier disruption: current progress of inspection technique, mechanism, and therapeutic target. *Curr Neuropharmacol.* 2020; 18(12): 1187-212. doi: 10.2174/1570159X18666200528143301.
31. Drieu A, Levard D, Vivien D, Rubio M. Anti-inflammatory treatments for stroke: from bench to bedside. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018; 11: 1756286418789854. doi: 10.1177/1756286418789854.
32. Karve IP, Taylor JM, Crack PJ. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury. *Br J Pharmacol.* 2016; 173(4): 692-702. doi: 10.1111/bph.13125
33. Griffin WST, Barger SW. Neuroinflammatory cytokines - The common thread in Alzheimer pathogenesis. *US Neurol.* 2010; 6(2): 19-27.
34. Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl Neurodegener.* 2020; 9(1): 42. doi: 10.1186/s40035-020-00221-2.
35. Falkowska A, Gutowska I, Goschorska M, Nowacki P, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Energy metabolism of the brain, including the cooperation between astrocytes and neurons, especially in the context of glycogen metabolism. *V Int J Mol Sci.* 2015; 16(11): 25959-81. doi: 10.3390/ijms161125939.
36. Li L, Zhou J, Han L, Wu X, Shi Y, Cui W, et al. The specific role of reactive astrocytes in stroke. *Front Cell Neurosci.* 2022; 16: 850866. doi: 10.3389/fncel.2022.850866.
37. Lallukka T, Ervasti J, Lundström E, Mittendorfer-Rutz E, Friberg E, Virtanen M, et al. Trends in diagnosis-specific work disability before and after stroke: A longitudinal population-based study in Sweden. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7(1): e006991. doi: 10.1161/JAHA.117.006991
38. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: Mechanisms in search of treatments. *Neuron.* 2010; 67(2): 181-98. doi: 10.1016/j.neuron.2010.07.002.
39. Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, Jalal FY, Rosenberg GA. Neuroinflammation: Friend and foe for ischemic stroke. *J Neuroinflammation.* 2019; 16(1): 142. doi: 10.1186/s12974-019-1516-2.
40. Yan T, Chopp M, Chen J. Experimental animal models and inflammatory cellular changes in cerebral ischemic and hemorrhagic stroke. *Neurosci Bull.* 2015; 31(6): 717-34. doi: 10.1007/s12264-015-1567-z.
41. Shi K, Tian DC, Li ZG, Ducruet AF, Lawton MT, Shi FD. Global brain inflammation in stroke. *Lancet Neurol.* 2019; 18(11): 1058-1066. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30078-X.
42. Xu S, Lu J, Shao A, Zhang JH, Zhang J. Glial Cells: Role of the Immune Response in Ischemic Stroke. *Front Immunol.* 2020; 11: 294. doi: 10.3389/fimmu.2020.00294.
43. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and treatment of stroke: Present status and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(20): 7609. doi: 10.3390/ijms21207609.
44. Mortaz E, Alipoor SD, Adcock IM, Mumby S, Koenderman L. Update on neutrophil function in severe inflammation. *Front Immunol.* 2018; 9: 2171. doi: 10.3389/fimmu.2018.02171.
45. Butterfield TA, Best TM, Merrick MA. The dual roles of neutrophils and macrophages in inflammation: a critical balance between tissue damage and repair. *J Athl Train.* 2006; 41(4): 457-465.
46. Bernardo-Castro S, Sousa JA, Brás A, Cecília C, Rodrigues B, Almendra L, et al. Pathophysiology of blood-brain barrier permeability throughout the different stages of ischemic stroke and its implication on hemorrhagic transformation and recovery. *Front Neurol.* 2020; 11: 594672. doi: 10.3389/fneur.2020.594672.
47. Sankowski R, Mader S, Valdés-Ferrer SI. Systemic inflammation and the brain: Novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Front Cell Neurosci.* 2015; 9: 28. doi: 10.3389/fncel.2015.00028.
48. Pistono C, Bister N, Stanová I, Malm T. Glia-Derived extracellular vesicles: role in central nervous system communication in health and disease. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 8: 623771. doi: 10.3389/fcell.2020.623771.



49. Tang LL, Wu YB, Fang CQ, Qu P, Gao ZL. NDRG2 promoted secreted miR-375 in microvesicles shed from M1 microglia, which induced neuron damage. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016; 469(3): 392-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.11.098.
50. Maulik D, Ashraf QM, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK), extracellular signal-regulated kinase (ERK) and c-jun N-terminal kinase (JNK) during hypoxia in cerebral cortical nuclei of guinea pig fetus at term: Role of nitric oxide. *Neurosci Lett.* 2008; 439(1): 94-9. doi: 10.1016/j.neulet.2008.02.037.
51. Mao S, Sun Q, Xiao H, Zhang C, Li L. Secreted miR-34a in astrocytic shedding vesicles enhanced the vulnerability of dopaminergic neurons to neurotoxins by targeting Bcl-2. *Protein Cell.* 2015; 6(7): 529-40. doi: 10.1007/s13238-015-0168-y.
52. Jin K, Mao XO, Zhu Y, Greenberg DA. MEK and ERK protect hypoxic cortical neurons via phosphorylation of Bad. *J Neurochem.* 2002; 80(1):119-25. doi: 10.1046/j.0022-3042.2001.00678.x.
53. Shao F, Wang X, Wu H, Wu Q, Zhang J. Microglia and Neuroinflammation: Crucial Pathological Mechanisms in Traumatic Brain Injury-Induced Neurodegeneration. *Front Aging Neurosci.* 2022; 14: 825086. doi: 10.3389/fnagi.2022.825086.
54. Olude MA, Mouihate A, Mustapha OA, Farina C, Quintana FJ, Olopade JO. Astrocytes and microglia in stress-induced neuroinflammation: the african perspective. *Front Immunol.* 2022; 13: 795089. doi: 10.3389/fimmu.2022.795089.
55. Ngarka L, Siewe Fodjo JN, Aly E, Masocha W, Njamnshi AK. The interplay between neuroinfections, the immune system and neurological disorders: a focus on africa. *Front Immunol.* 2022; 12: 803475. doi: 10.3389/fimmu.2021.803475.
56. Quesada-Yamasaki D, Arce-Soto E, Ramírez K, Fornaguera-Trías J, Mora-Gallegos A. El papel de la microglía en la señalización neuroinflamatoria y la respuesta neuroinmune. *Revista eNeurobiología.* 2016; 7(16):101016.
57. Castro V, Toborek M. The blood-brain barrier. In: *Neuroinflammation and Neurodegeneration.* Springer New York; 2014. p. 3-28.
58. John B, Hunter CA, Harris TH. Immune cell trafficking in the central nervous system. In: *Neuroinflammation and Neurodegeneration.* Springer New York; 2014. p. 29-45.
59. Peterson PK, Toborek M. *Neuroinflammation and neurodegeneration.* New York: Springer; 2014.
60. Harari OA, Liao JK. NF- $\kappa$ B and innate immunity in ischemic stroke. *V Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1207: 32-40. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05735.x.
61. Dresselhaus EC, Meffert MK. Cellular specificity of NF- $\kappa$ B function in the nervous system. *Front Immunol.* 2019; 10: 1043. doi: 10.3389/fimmu.2019.01043.
62. Bazan NG. Is NF- $\kappa$ B from astrocytes a decision maker of neuronal life or death? (Commentary on Dvorianchikova et al.). *Europ J Neurosci.* 2009; 30(2) : 173-174. Doi : 10.1111/j.1460-9568.2009.06853.x
63. Dvorianchikova G, Barakat D, Brambilla R, Agudelo C, Hernandez E, Bethea JR, et al. Inactivation of astroglial NF- $\kappa$ B promotes survival of retinal neurons following ischemic injury. *Eur J Neurosci.* 2009; 30(2): 175-85.
64. Santamaría-Cadavid M, Rodríguez-Castro E, Rodríguez-Yáñez M, Arias-Rivas S, López-Dequidt I, Pérez-Mato M, et al. Regulatory T cells participate in the recovery of ischemic stroke patients. *BMC Neuro.* 2020; 20(1): 68. Doi: 10.1186/s12883-020-01648-w
65. Rodríguez-Castro E, López-Dequidt I, Santamaría-Cadavid M, Arias-Rivas S, Rodríguez-Yáñez M, Pumar JM, et al. Trends in stroke outcomes in the last ten years in a European tertiary hospital. *BMC Neurol.* 2018; 18(1): 164. doi: 10.1186/s12883-018-1164-7.
66. Wang H, Wang Z, Wu Q, Yuan Y, Cao W, Zhang X. Regulatory T cells in ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2021; 27(6): 643-651. doi: 10.1111/cns.13611.
67. Croot EJ, Ryan TW, Read J, Campbell F, O’Cathain A, Venables G. Transient ischaemic attack: A qualitative study of the long term consequences for patients. *BMC Fam Pract.* 2014; 15: 174. doi: 10.1186/s12875-014-0174-9..
68. Jia J, Yang L, Chen Y, Zheng L, Chen Y, Xu Y, et al. The Role of microglial phagocytosis in ischemic stroke. *Front Immunol.* 2022; 12: 790201. doi: 10.3389/fimmu.2021.790201.
69. Golanov E V, Sharpe MA, Regnier-Golanov AS, Del Zoppo GJ, Baskin DS, Britz GW. Fibrinogen chains intrinsic to the brain. *Front Neurosci.* 2019; 13: 541. doi: 10.3389/fnins.2019.00541.
70. Norris EH, Strickland S. Fibrinogen in the nervous system: glia beware. *V Neuron.* 2017; 96(5): 951-953. doi: 10.1016/j.neuron.2017.11.021.
71. Petersen MA, Ryu JK, Akassoglou K. Fibrinogen in neurological diseases: Mechanisms, imaging and therapeutics. *Nat Rev Neurosci.* 2018; 19(5): 283-301. doi: 10.1038/nrn.2018.13.
72. Locatelli L, Colciago A, Castiglioni S, Maier JA. Platelets in wound healing: what happens in space? *Front Bioeng Biotechnol.* 2021; 9: 716184. doi: 10.3389/fbioe.2021.716184.
73. Sulimai N, Brown J, Lominadze D. The effects of fibrinogen’s interactions with its neuronal receptors, intercellular adhesion molecule-1 and cellular prion protein. *Biomolecules.* 2021; 11(9): 1381. doi: 10.3390/biom11091381.
74. Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr.* 2005; 146(5): 688-92. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.041.



75. Nehring SM, Tadi P, Tenny S. Cerebral Edema. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537272/>
76. Stamatovic SM, Dimitrijevic OB, Keep RF, Andjelkovic A V. Inflammation and brain edema: New insights into the role of chemokines and their receptors. *Acta Neurochir Suppl.* 2006; 96: 444-50. doi: 10.1007/3-211-30714-1\_91.
77. Li F, Wang Y, Yu L, Cao S, Wang K, Yuan J, et al. Viral infection of the central nervous system and neuroinflammation precede blood-brain barrier disruption during Japanese encephalitis virus infection. *J Virol.* 2015; 89(10): 5602-14. doi: 10.1128/JVI.00143-15.
78. Li M, Chen S, Shi X, Lyu C, Zhang Y, Tan M, et al. Cell permeable HMGB1-binding heptamer peptide ameliorates neurovascular complications associated with thrombolytic therapy in rats with transient ischemic stroke. *J Neuroinflammation.* 2018; 15(1): 237. Doi: 10.1186/s12974-018-1267-5
79. Paudel YN, Shaikh MF, Chakraborti A, Kumari Y, Aledo-Serrano Á, Aleksovska K, et al. HMGB1: A common biomarker and potential target for TBI, neuroinflammation, epilepsy, and cognitive dysfunction. *Front Neurosci.* 2018; 12: 628. doi: 10.3389/fnins.2018.00628.
80. Wang M, Gauthier A, Daley LA, Dial K, Wu J, Woo J, et al. The role of hmgbl, a nuclear damage-associated molecular pattern molecule, in the pathogenesis of lung diseases. *Antioxid Redox Signal.* 2019; 31(13): 954-993. doi: 10.1089/ars.2019.7818.
81. Huang H, Tohme S, Al-Khafaji AB, Tai S, Loughran P, Chen L, et al. Damage-associated molecular pattern-activated neutrophil extracellular trap exacerbates sterile inflammatory liver injury. *Hepatology.* 2015; 62(2): 600-14. doi: 10.1002/hep.27841.
82. Denning NL, Aziz M, Gurien SD, Wang P. Damps and nets in sepsis. *Front Immunol.* 2019; 10: 2536. doi: 10.3389/fimmu.2019.02536.
83. Murao A, Aziz M, Wang H, Brenner M, Wang P. Release mechanisms of major DAMPs. *Apoptosis.* 2021 Apr;26(3-4):152-162. doi: 10.1007/s10495-021-01663-3.
84. Krysko O, Aaes TL, Bachert C, Vandenabeele P, Krysko D V. Many faces of DAMPs in cancer therapy. *Cell Death Dis.* 2013; 4(5): e631. doi: 10.1038/cddis.2013.156.
85. Krysko D V, Garg AD, Kaczmarek A, Krysko O, Agostinis P, Vandenabeele P. Immunogenic cell death and DAMPs in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12(12): 860-75. doi: 10.1038/nrc3380.
86. Arigo Biolaboratories. Total solution for HMGB1 research. Arigo Biolaboratories. Cited: 2022 Nov 26. Available from: <https://www.arigobio.com/HMGB1>
87. Mao D, Zheng Y, Xu F, Han X, Zhao H. HMGB1 in nervous system diseases: A common biomarker and potential therapeutic target. *Front Neurol.* 2022; 13: 1029891. doi: 10.3389/fneur.2022.1029891.
88. Goodwin GH, Sanders C, Johns EW. A new group of chromatin-associated proteins with a high content of acidic and basic amino acids. *Eur J Biochem.* 1973;38(1):14-9.
89. Allan SM, Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2(10): 734-44. doi: 10.1038/35094583.
90. Woodcock T, Morganti-Kossmann MC. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Front Neurol.* 2013; 4: 18. doi: 10.3389/fneur.2013.00018.
91. Chen X, Patra A, Sadowska GB, Stonestreet BS. Ischemic-reperfusion injury increases matrix metalloproteinases and tissue metalloproteinase inhibitors in fetal sheep brain. *Dev Neurosci.* 2018; 40(3): 234-45. Doi: 10.1159/000489700
92. Yang Y, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets for stroke. *Brain Res.* 2015; 1623: 30-38. doi: 10.1016/j.brainres.2015.04.024
93. Romanic AM, White RF, Arleth AJ, Ohlstein EH, Barone FC. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: Inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke.* 1998; 29(5): 1020-30.
94. Borelli WV, De Souza AC, Reckziegel E, Lioutas VA. Mental health in stroke neurology: facing challenges and building solutions. *Stroke.* 2022; 53(10): e457-e460. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.037783.
95. Reinhard SM, Razak K, Ethell IM. A delicate balance: Role of MMP-9 in brain development and pathophysiology of neurodevelopmental disorders. *V Front Cell Neurosci.* 2015; 9: 280. doi: 10.3389/fncel.2015.00280.
96. Minta K, Brinkmalm G, Al Nimer F, Thelin EP, Piehl F, Tullberg M, et al. Dynamics of cerebrospinal fluid levels of matrix metalloproteinases in human traumatic brain injury. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 18075. doi: 10.1038/s41598-020-75233-z.
97. Pijet B, Stefaniuk M, Kostrzewska-Ksiezzyk A, Tsilibary PE, Tzinia A, Kaczmarek L. Elevation of MMP-9 levels promotes epileptogenesis after traumatic brain injury. *Mol Neurobiol.* 2018; 55(12): 9294-306. doi: 10.1007/s12035-018-1061-5.
98. Laxhan SE, Kirchgessner A, Tepper D, Leonard A. Matrix metalloproteinases and blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke. *Front Neurol.* 2013; 4: 32. doi: 10.3389/fneur.2013.00032..
99. Tsuji K, Aoki T, Tejima E, Arai K, Lee SR, Atochin DN, et al. Tissue plasminogen activator promotes matrix metalloproteinase-9 upregulation after focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2005; 36(9): 1954-9. doi: 10.1161/01.STR.0000177517.01203.eb.
100. Copin J-C, Bengualid DJ, Da Silva RF, Kargiotis O, Schaller K, Gasche Y. Recombinant tissue plasminogen activator induces

blood-brain barrier breakdown by a matrix metalloproteinase-9-independent pathway after transient focal cerebral ischemia in mouse. *Eur J Neurosci.* 2011; 34(7): 1085-92. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07843.x.

101. Dong X, Song Y-N, Liu W-G, Guo X-L. MMP-9, a Potential target for cerebral ischemic treatment. *Curr Neuropharmacol.* 2009; 7(4): 269-75. doi: 10.2174/157015909790031157.

102. Spronk E, Sykes G, Falcione S, Munsterman D, Joy T, Kamtchum-Tatuene J, et al. Hemorrhagic transformation in ischemic stroke and the role of inflammation. *Front Neurol.* 2021; 12: 661955. doi: 10.3389/fneur.2021.661955.

103. Young AR, Sette G, Touzani O, Rioux P, Derlon JM, MacKenzie ET, et al. Relationships between high oxygen extraction fraction in the acute stage and final infarction in reversible middle cerebral artery occlusion: An investigation in anesthetized baboons with positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996;16(6):1176-88.

104. Turner RJ, Sharp FR. Implications of MMP9 for blood brain barrier disruption and hemorrhagic transformation following ischemic stroke. *Front Cell Neurosci.* 2016; 10: 56. doi: 10.3389/fncel.2016.00056.

105. Young AR, Touzani O, Derlon JM, Sette G, MacKenzie ET, Baron JC. Early reperfusion in the anesthetized baboon reduces brain damage following middle cerebral artery occlusion: A quantitative analysis of infarction volume. *Stroke.* 1997;28(3):632-8. doi: 10.1161/01.str.28.3.632

106. Rajeev V, Fann DY, Dinh QN, Kim HA, De Silva TM, Lai MKP, et al. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment. *Theranostics.* 2022; 12(4): 1639-1658. doi: 10.7150/thno.68304

107. Adibhatla R, Hatcher J. Tissue plasminogen activator (tPA) and matrix metalloproteinases in the pathogenesis of stroke: therapeutic strategies. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2008; 7(3): 243-53. doi: 10.2174/187152708784936608.

108. Seo JH, Guo S, Lok J, Navaratna D, J. Whalen M, Kim K-W, et al. Neurovascular matrix metalloproteinases and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des.* 2012; 18(25): 3645–3648. doi: 10.2174/138161212802002742

109. Anthony DC, Ferguson B, Matyzak MK, Miller KM, Esiri MM, Perry VH. Differential matrix metalloproteinase expression in cases of multiple sclerosis and stroke. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1997;23(5):406-15.

110. Kardos J, Héja L, Jemnitz K, Kovács R, Palkovits M. The nature of early astroglial protection - Fast activation and signaling. *Prog Neurobiol.* 2017; 153: 86-99. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.03.005.

111. Amantea D, Corasaniti MT, Mercuri NB, Bernardi G, Bagetta G. Brain regional and cellular localization of gelatinase activity in

rat that have undergone transient middle cerebral artery occlusion. *Neuroscience.* 2008; 152(1): 8-17.

112. Dagonnier M, Donnan GA, Davis SM, Dewey HM, Howells DW. Acute stroke biomarkers: are we there yet? *Front Neurol.* 2021; 12: 619721. doi: 10.3389/fneur.2021.619721.

113. Zhang H, Adwanikar H, Werb Z, Noble-Haesslein LJ. Matrix metalloproteinases and neurotrauma: Evolving roles in injury and reparative processes. *Neuroscientist.* 2010; 16(2): 156-70. doi: 10.1177/1073858409355830.

114. Beroun A, Mitra S, Michaluk P, Pijet B, Stefaniuk M, Kaczmarek L. MMPs in learning and memory and neuropsychiatric disorders. *Cell Mol Life Sci.* 2019 Aug;76(16):3207-3228. doi: 10.1007/s00018-019-03180-8.

115. Fujioka H, Dairyo Y, Yasunaga KI, Emoto K. Neural functions of matrix metalloproteinases: Plasticity, neurogenesis, and disease. *Biochem Res Int.* 2012; 2012: 789083. doi: 10.1155/2012/789083.

116. Pluta R, Januszewski S, Czuczwar SJ. Neuroinflammation in post-ischemic neurodegeneration of the brain: Friend, foe, or both? *Int J Mol Sci.* 2021; 22(9): 4405. doi: 10.3390/ijms22094405.

117. Lee JM, Grabb MC, Zipfel GJ, Choi DW. Brain tissue responses to ischemia. *J Clin Invest.* 2000;106(6):723-31. doi: 10.1172/JCI11003.

118. Hofmeijer J, Algra A, Jaap KL, Bart WH. Predictors of life-threatening brain edema in middle cerebral artery infarction. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25176-184. doi 10.1159/000113736.

119. Hossmann K-A. Pathophysiology and therapy of experimental stroke. *Cell Mol Neurobiol.* 2006; 26(7-8): 1057-83. doi: 10.1007/s10571-006-9008-1.

120. Qin X, Akter F, Qin L, Cheng J, Guo M, Yao S, et al. Adaptive Immunity Regulation and Cerebral Ischemia. *Front Immunol.* 2020; 11: 689. doi: 10.3389/fimmu.2020.00689.

121. Lourbopoulos A, Mourouzis I, Xinaris C, Zerva N, Filippakis K, Pavlopoulos A, et al. Translational Block in Stroke: A Constructive and “Out-of-the-Box” Reappraisal. *Front Neurosci.* 2021;15: 652403. doi: 10.3389/fnins.2021.652403.

122. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: Mechanisms in search of treatments. *Neuron.* 2010; 67(2): 181-98. doi: 10.1016/j.neuron.2010.07.002.

123. Westlake KP, Nagarajan SS. Functional connectivity in relation to motor performance and recovery after stroke. *Front Syst Neurosci.* 2011; 5: 8. doi: 10.3389/fnsys.2011.00008.

124. Wimmer I, Zrzavy T, Lassmann H. Neuroinflammatory responses in experimental and human stroke lesions. *J Neuroimmunol.* 2018; 323: 10-18. doi: 10.1016/j.jneuroim.2018.07.003.

125. Ajami B, Bennett JL, Krieger C, Tetzlaff W, Rossi FMV. Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life. *Nat Neurosci.* 2007;10(12):1538-43.
126. Feigin VL, Norrving B, George MG, Foltz JL, Roth GA, Mensah GA. Prevention of stroke: A strategic global imperative. *Nat Rev Neurol.* 2016; 12(9): 501-12. doi: 10.1038/nrneurol.2016.107.
127. Askenase MH, Sansing LH. Stages of the inflammatory response in pathology and tissue repair after intracerebral hemorrhage. *Semin Neurol.* 2016; 36(3): 288-97. doi: 10.1055/s-0036-1582132.
128. Zrzavy T, Machado-Santos J, Christine S, Baumgartner C, Weiner HL, Butovsky O, et al. Dominant role of microglial and macrophage innate immune responses in human ischemic infarcts. *Brain Pathol.* 2018; 28(6): 791-805. doi: 10.1111/bpa.12583.
129. Boehme AK, Ranawat P, Luna J, Kamel H, Elkind MSV. Risk of acute stroke after hospitalization for sepsis: a case-crossover study. *Stroke.* 2017; 48(3): 574-80. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016162.
130. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011; 42(9): 2672-713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
131. Del Zoppo GJ, Sharp FR, Heiss WD, Albers GW. Heterogeneity in the penumbra. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011; 31(9): 1836-51. doi: 10.1038/jcbfm.2011.93.
132. Risitano A, Toni D. Time is brain: Timing of revascularization of brain arteries in stroke. *Eur Heart J Suppl.* 2020; 22(Suppl L): L155-L159. doi: 10.1093/eurheartj/suaa157.
133. Brecchel L, Gainey J, Penwell A, Nathaniel TI. Predictors of thrombolysis in the telestroke and non telestroke settings for hypertensive acute ischemic stroke patients. *BMC Neurol.* 2018; 18(1): 215. doi: 10.1186/s12883-018-1204-3.
134. Polk SR, Stafford C, Adkins A, Effird J, Colello M, Nathaniel TI. Contraindications with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in acute ischemic stroke population. *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2018; 27: 6-11. Doi: 10.1016/j.npbr.2017.11.002
135. Poupore N, Strat D, Mackey T, Brown K, Snell A, Nathaniel TI. Cholesterol reducer and thrombolytic therapy in acute ischemic stroke patients. *Lipids Health Dis.* 2020; 19: 84. doi: 10.1186/s12944-020-01270-2
136. Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *J Neurointerv Surg.* 2023 Aug;15(8):e8. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014569.
137. Shugart RM, Poupore N, Moraney RA, Tate M, George K, Brown KS, et al. Improvements and deficits progression among ischemic stroke patients with pre-stroke depression and thrombolytic therapy. *Neurol Psychiatry Brain Res.* 2020; 37: 43-51. Doi: 10.1016/j.npbr.2020.05.004
138. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: Physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev.* 2021; 101(4): 1487-559. doi: 10.1152/physrev.00022.2020.
139. Jiao Y, Liu YW, Chen WG, Liu J. Neuroregeneration and functional recovery after stroke: Advancing neural stem cell therapy toward clinical application. *Neural Regen Res.* 2021; 16(1): 80-92. doi: 10.4103/1673-5374.286955.
140. Liang D, Bhatta S, Gerzanich V, Simard JM. Cytotoxic edema: mechanisms of pathological cell swelling. *Neurosurg Focus.* 2007; 22(5): E2. doi: 10.3171/foc.2007.22.5.3.
141. Alvis-Miranda HR, Castellar-Leones SM, Moscote-Salazar LR. Intravenous fluid therapy in traumatic brain injury and decompressive craniectomy. *Bull Emerg trauma.* 2014; 2(1): 3-14.
142. Hulkower RD, Pollack RM, Zonszein J. Understanding hypoglycemia in hospitalized patients. *Diabetes Manag (Lond).* 2014; 4(2): 165-176. doi: 10.2217/DMT.13.73.
143. Gomes GF, Pisani JC, Macedo ED, Campos AC. The nasogastric feeding tube as a risk factor for aspiration and aspiration pneumonia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003; 6(3): 327-33. doi: 10.1097/01.mco.0000068970.34812.8b.
144. Lee JSW, Kwok T, Chui PY, Ko FWS, Lo WK, Kam WC, et al. Can continuous pump feeding reduce the incidence of pneumonia in nasogastric tube-fed patients? A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2010;29(4):453-8. 0
145. Mrozek S, Vardon F, Geeraerts T. Brain temperature: Physiology and pathophysiology after brain injury. *Anesthesiol Res Pract.* 2012; 2012: 989487. doi: 10.1155/2012/989487.
146. Djordjevic A, Srdjenovic B, Seke M, Petrovic D, Injac R, Mrdjanovic J. Review of synthesis and antioxidant potential of fullereneol nanoparticles. *J Nanomater.* 2015; 2015: 67073. Doi: 0.1155/2015/567073
147. Rzigalinski BA, Carfagna CS, Ehrlich M. Cerium oxide nanoparticles in neuroprotection and considerations for efficacy and safety. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2017; 9(4): 10.1002/wnan.1444. doi: 10.1002/wnan.1444.
148. Liao R, Wood TR, Nance E. Nanotherapeutic modulation of excitotoxicity and oxidative stress in acute brain injury. *Nanobiomedicine (Rij).* 2020; 7: 1849543520970819. doi: 10.1177/1849543520970819.
149. Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, Choi JY, Glasberg JJ, Graham GD, et al. Management of adult stroke rehabilitation care: a clinical practice guideline. *Stroke.* 2005; 36(9): e100-43. doi: 10.1161/01.STR.0000180861.54180.FF.

150. Dromerick AW, Edwards DF, Hahn M. Does the application of constraint-induced movement therapy during acute rehabilitation reduce arm impairment after ischemic stroke? *Stroke*. 2000; 31(12): 2984-8. doi: 10.1161/01.str.31.12.2984.

151. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016; 47(6): e98-e169. doi: 10.1161/STR.0000000000000098.

152. Chen S, Shao L, Ma L. Cerebral edema formation after stroke: emphasis on blood-brain barrier and the lymphatic drainage system of the brain. *Front Cell Neurosci*. 2021; 15: 716825. doi: 10.3389/fncel.2021.716825.

153. Dostovic Z, Dostovic E, Smajlovic D, Ibrahimagic OC, Avdic L. Brain edema after ischaemic stroke. *Med Arch*. 2016; 70(5): 339-41. doi: 10.5455/medarh.2016.70.339-341.

154. Doron O, Zadka Y, Barnea O, Rosenthal G. Interactions of brain, blood, and CSF: a novel mathematical model of cerebral edema. *Fluids Barriers CNS*. 2021; 18(1): 42. doi: 10.1186/s12987-021-00274-z.

155. Dóczy T. Volume regulation of the brain tissue-a survey. *Acta Neurochir (Wien)*. 1993; 121(1-2): 1-8. doi: 10.1007/BF01405174.

156. Michaud M. Brain “Drowns” in Its Own Fluid after a Stroke. University of Rochester Medical Center Rochester; 2020. Cited: 2022 Dec 27. Available from: <https://www.urmc.rochester.edu/news/story/brain-drowns-in-its-own-fluid-after-a-stroke>

157. Yan EB, Hellewell SC, Bellander BM, Agyapomaa DA, Morganti-Kossmann MC. Post-traumatic hypoxia exacerbates neurological deficit, neuroinflammation and cerebral metabolism in rats with diffuse traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2011; 8(1): 147. Doi: 10.1186/1742-2094-8-147.

©Universidad Libre 2024. Licence Creative Commons CCBYNC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

