

LA PRINCIPAL DIANA TERAPÉUTICA: LA NEUROINFLAMACIÓN EN LA LESIÓN CEREBRAL ISQUÉMICA.

Diagramación: Los autores declaran originalidad en las gráficas del presente artículo de investigación. Realización propia de los adscritos.

Autores de revisión corta:

Dr. Helbert Fernando Rodríguez Franco: ¹Médico Especialista en medicina de urgencias Universidad Nacional Autónoma de México. ²Especialista en Epidemiología universidad CES - U. Rosario- Colombia. **Dr. Marco Antonio Medina Ortega** ¹Médico General de la Universidad del Cauca -- Colombia. ²Especialista en Cirugía General, Docente Universidad del Cauca de la cátedra cuidados generales y neurológicos del paciente en pos operatorio. **Dra. Luisa Fernanda Zúfiga Cerón** ¹Médico General de la Universidad del Cauca -- Colombia. ²Investigadora en Neurociencias y Neurología Aplicada adscrito a -The International League Against Epilepsy, América Latina, 2022. **Dr. Robert Alexander Cuadrado Guevara** ¹Médico General, de la Universidad Tecnológica de Pereira -- Colombia. ²Líder Médico de Unidad Funcional de Urgencias Clínica los Rosales Pereira, Tercer nivel de Atención- Colombia. **Dr. Juan Carlos Montenegro Cardona.** ¹Médico Especialista en Medicina Familiar Integral. Especialista en Educación Médica. Universidad de la Sábana. ²Programa Integral de Direccionamiento. INALDE. Universidad de La Sábana- Colombia. ³Profesor Titulado en Medicina Familiar. Fundación Universitaria Juan N. Corpas - Colombia. **Enf. Fabio Iván Fernández Montánchez** ¹Enfermero profesional, Fundación Universitaria Del Área Andina – Pereira - Colombia. ²Especialista en Pedagogía para la Docencia Universitaria-Fundación Universitaria Del Área Andina. ³Magister en Salud Pública y Desarrollo Social- - Fundación Universitaria Del Área Andina.⁴Instructor del programa Reanimación Cardiopulmonar básico de la American Heart Association- Estados Unidos. **Dr. Diego Fernando Alegría Portilla** ¹Médico General de la Universidad del Cauca -- Colombia. ²Investigador en Neurociencias y Neurología Aplicada adscrito a -The International League Against Epilepsy, América Latina, 2022. **Fisio. Angie Nathalia Ledesma Herrera** ¹Fisioterapeuta de la Universidad del Cauca – con énfasis en rehabilitación Neurológica -- Colombia. ²Enfasis Laboral en Rehabilitación Neurológica y Fibromialgia de Universidad del Cauca -- Colombia. **Ph. D - Carolina Salguero** ¹Ph. D en biología celular y molecular del Departamento de Biología Molecular y Celular, Universidad de Harvard, Cambridge, MA, 02138, EE. UU. ²Científica de investigación clínica en MD Anderson Cancer Center- Bellaire, Texas, Estados Unidos. **Dr. Jorge Luis Muñoz Samboni** ¹Médico General de la Fundación universitaria San Martín de Cali- Colombia ²Líder Médico de Unidad Funcional de Urgencias Pediátricas de Clínica los Rosales Pereira, Tercer nivel de Atención- Colombia. **Dr. Jhan Sebastian Saavedra Torres** ¹ Médico General, Residente de Medicina Familiar – Universidad Javeriana de Cali- con entrenamiento de rescate y rehabilitación neurológica en buceo. Rescue Diver PADI and DAN Neurological Assessment. ² Integrante del programa de investigación humana de la NASA. Instituto de Investigación Traslacional para la Salud Espacial – TRISH (por sus siglas en inglés). ³ Co fundador Del Laboratorio al Campo (DLC) Colombia.

Hace 40 años, Astrup et al describió el área de penumbra isquémica, esta consiste en un tejido cerebral hipo perfundido, con células metabólicamente activas, que experimentan cambios que llevan a muerte celular de manera tardía, es decir con potencial de recuperarse.

Es la principal diana terapéutica, basada en el concepto “tiempo es cerebro”. La terapia reperfusión temprana es la piedra angular del tratamiento, ya sea de tipo farmacológico o intervencionista (trombectomía mecánica).

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). 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, ventana terapéutica estrecha. Se tiene evidenciado que 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 h.

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.

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. 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. La secundaria inactividad de las bombas dependientes de ATP genera una alteración iónica, que es la responsable de la excitotoxicidad y/o muerte neuronal y glial.

En la terapia con fluidos endovenosos, se prefiere el uso de solución salina isotónica sin dextrosa. El manejo de fluidos debe ser individualizado basado en el estado cardiovascular, trastornos electrolíticos y otras condiciones que pueden perturbar el equilibrio de 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.

Entender y resaltar que 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.

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 a su evolución funcional se deberá definir alimentación vía oral (día 7) o en caso de persistir alteración por más de 2 a 3 semanas la instaurar una vía artificial tipo gastrostomía.

Se debe evitar la hipertermia ($T > 38^{\circ}\text{C}$), 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.

Se sabe que en años recientes se han desarrollado intervenciones enfocados 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.

Sin obtener hasta el momento resultados favorables aplicables. Concluyendo así que las células inflamatorias están involucradas en un papel multifásico (beneficioso y perjudicial) donde inhibir la misma vía en el momento equivocado podría exagerar la patogénesis.

Desde el año del 2016, Se recomienda la implementación de 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 labores cotidianas, tales como habilidades comunicativas, deglución y movilización.

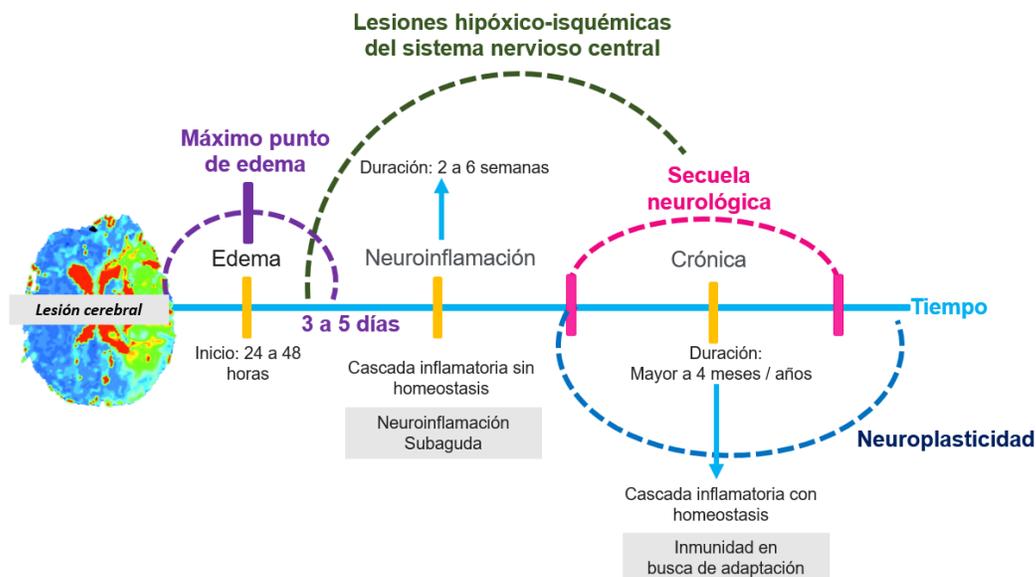
Se sabe que, en el período comprendido entre las 12 horas y los 7 días posteriores al evento neurovascular, muchos pacientes sin complicaciones experimentan una mejora leve pero constante de los trastornos neurológicos.

Sin embargo, la mayor proporción de recuperación después de un accidente cerebrovascular ocurre en los primeros tres a seis meses. Aunque algunos pacientes experimentan una mejora adicional hasta 18 meses después.

DIANA TERAPEUTICA	MEDICAMENTOS / INTERVENCIÓN
<i>Excito- Toxicidad</i>	Selfotel, eliprodil, aptiganel, magnesio, YM872, Gavestinel, Repinotan, Donepezil, Caffeinol, Fasudil.
<i>Reguladores del calcio</i>	Nimodipino, flunarizina
<i>Radicales libres</i>	Citicolina, ginkgo mihuan, tirilazad, ebselen, NX-059.
<i>Estrés oxidativo</i>	Edaravone, Lovastatina
<i>inflamación</i>	Lovastatina, SA4503, Enilmomab, Leukoarrest, factor recombinante inhibidor de neutrófilos, FK-506, Aspirina de liberación controlada
<i>Inhibidores de la apoptosis</i>	Inhibidores de caspasas, factor de crecimiento de fibroblastos
<i>Células madre****</i>	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 (CMI)
<i>RNA no codificante ++++</i>	Aun en desarrollo
<i>neuroprotección</i>	Sulfato de magnesio

Tabla No.1 Se relaciona diana terapéutica e intervenciones específicas para la modulación de la respuesta inflamatoria. Realización propia de los adscritos.

EDEMA CEREBRAL:



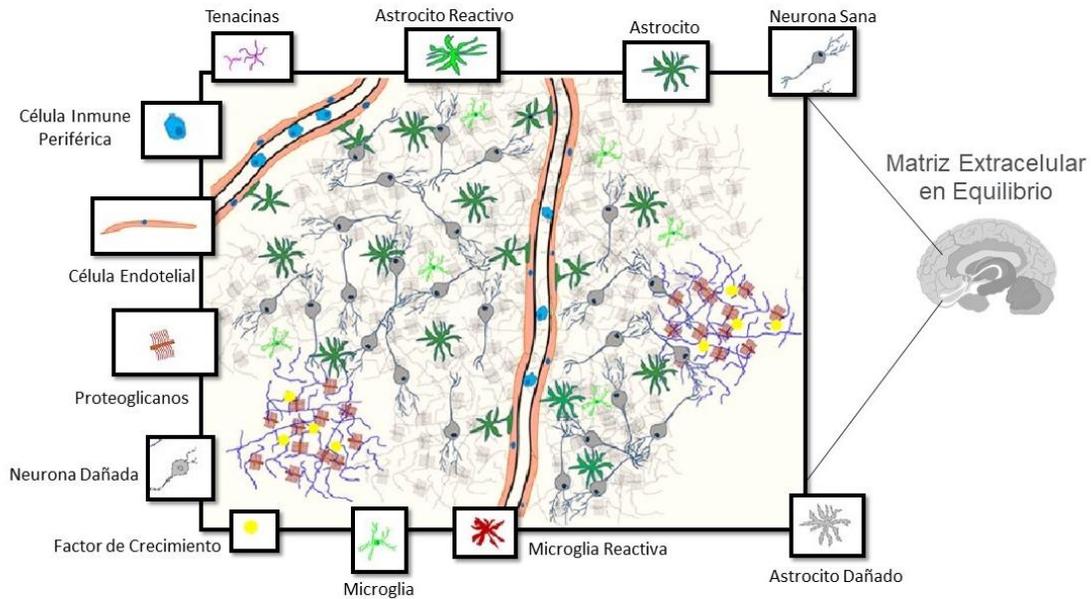
Grafica No.1: La hinchazón se compone de una mezcla de líquido y células inflamatorias. El edema cerebral comienza a desarrollarse durante las primeras 24 a 48 horas y alcanza su punto máximo de tres a cinco días después del inicio de un accidente cerebrovascular. El edema disminuye gradualmente durante 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. Realización propia de los adscritos.

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. La EC es causada por la disfunción endotelial de los capilares, lo que resulta en la ruptura de la barrera hematoencefálica. 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.

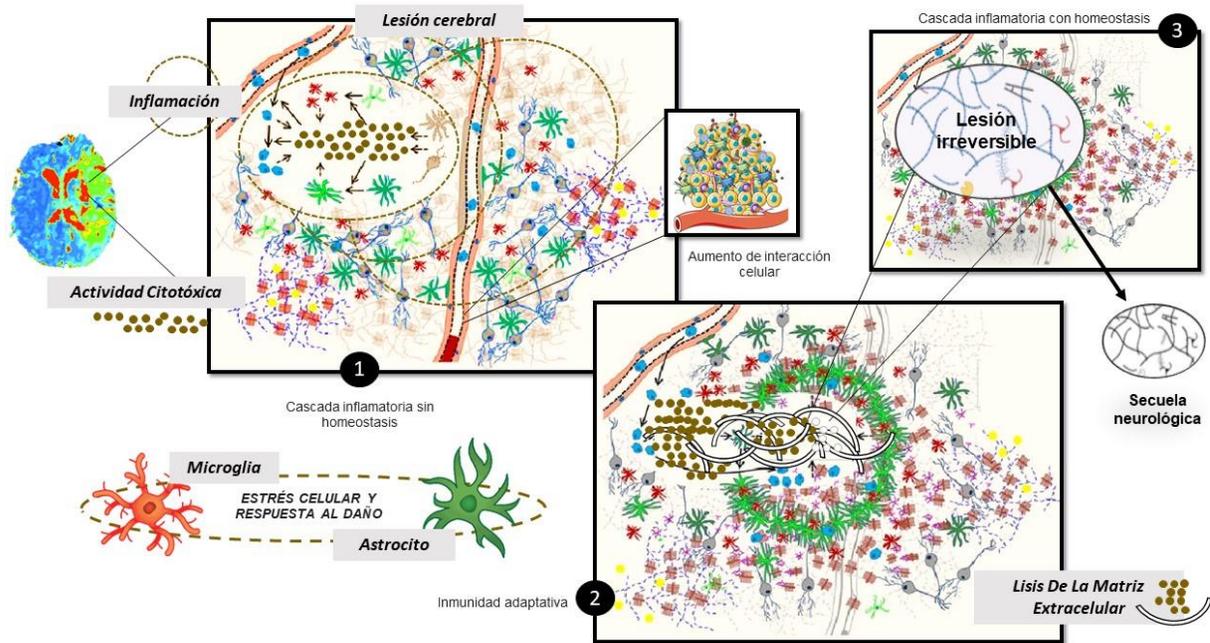
La EC es una complicación grave de un accidente cerebrovascular que se asocia con una hospitalización prolongada y malos resultados. Los tejidos inflamados en el cerebro comprometen la perfusión cerebral y también pueden provocar una hernia transtentorial. El edema cerebral grave que no se trata es mortal 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.

A veces se puede tratar con medicamentos y reposo. La inflamación del cerebro puede ser muy difícil de tratar. También puede causar daños irreversibles. La hinchazón puede ocurrir en todo el cerebro o en ciertas áreas. La hinchazón se compone de una mezcla de líquido y células inflamatorias.

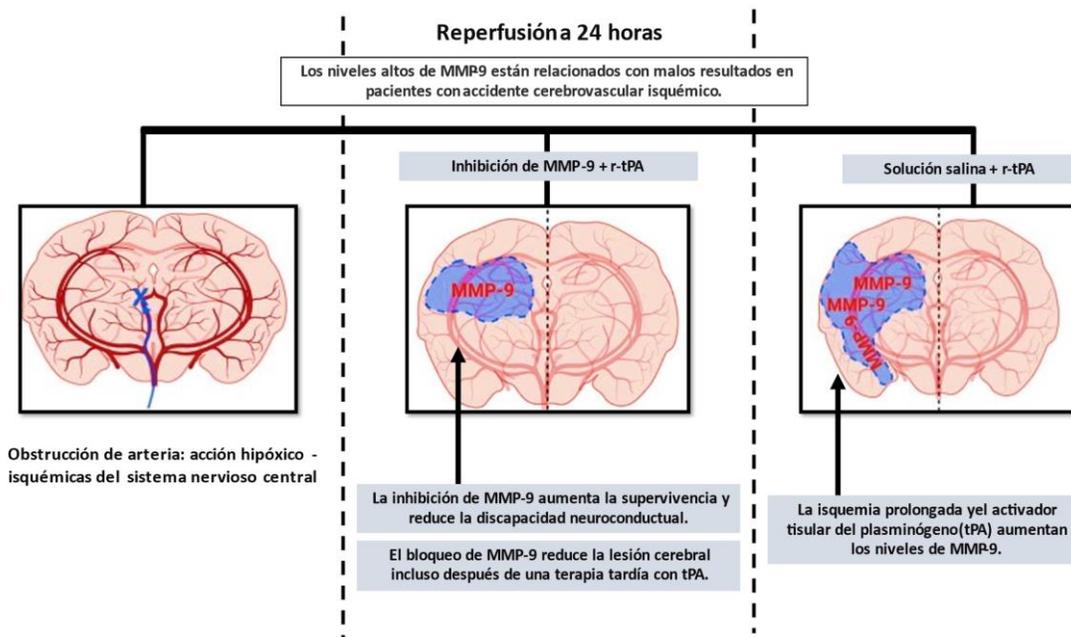
El edema cerebral comienza a desarrollarse durante las primeras 24 a 48 horas y alcanza su punto máximo de tres a cinco días después del inicio de un accidente cerebrovascular; posteriormente, el edema disminuye gradualmente durante las siguientes semanas.



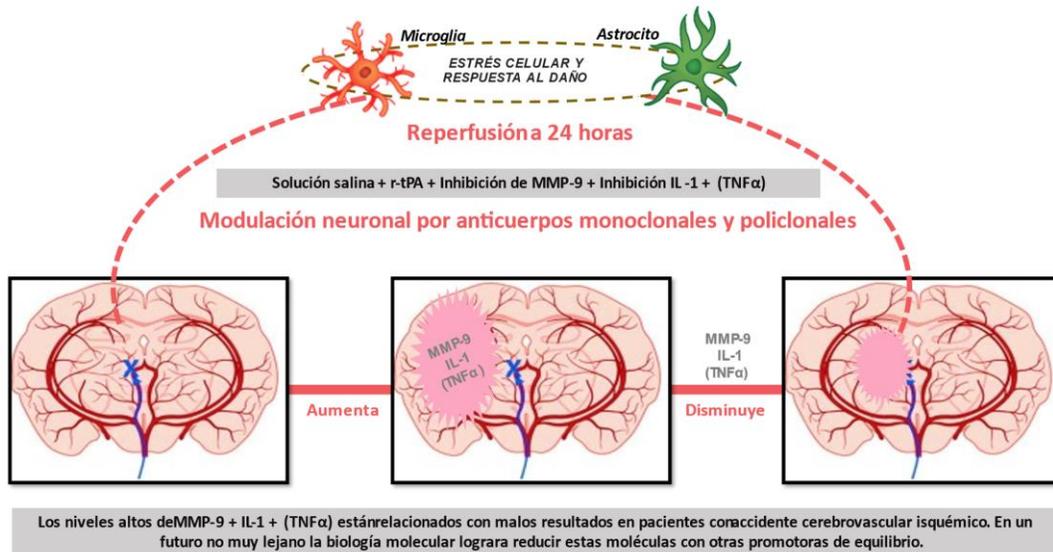
Grafica No.2: Representación de la integración de la matriz extracelular cerebral. La matriz extracelular ayuda a que las células se unan y se comuniquen con las células cercanas, y desempeña una función importante en la multiplicación celular, el movimiento celular y otras funciones celulares. También participa en la reparación del tejido dañado. Realización propia de los adscritos.



Grafica No.3: Este grafico 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 pro inflamatorias. 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 pro inflamatoria 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. Realización propia de los adscritos.



Grafica No.4: 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 a 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 3 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. Realización propia de los adscritos.



Grafica No.5: 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 pro inflamatorio 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. Realización propia de los adscritos.

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.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN:

Ninguna otorgada.

REFERENCIAS:

1. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723-5.
2. Rabinstein AA. Update on Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020 Apr;26(2):268-286. doi: 10.1212/CON.0000000000000840. PMID: 32224752.
3. Dabrowska S, Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Neuroinflammation as a target for treatment of stroke using mesenchymal stem cells and extracellular vesicles. *J Neuroinflammation*. 2019 Sep 12;16(1):178. doi: 10.1186/s12974-019-1571-8. PMID: 31514749; PMCID: PMC6743114.
4. LIU, X., DU, X., Evaluation of Volume Expansion Therapeutic Effect in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neurology Research, North America*, 9, jul. 2019.
5. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, Baird TA, Darby DG, Byrnes G, Tress BM, Davis SM. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol*. 2002 Jul;52(1):20-8. doi: 10.1002/ana.10241. PMID: 12112043.
6. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211. Epub 2019 Oct 30. Erratum in: *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e440-e441. PMID: 31662037.
7. Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, Jalal FY, Rosenberg GA. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2019 Jul 10;16(1):142. doi: 10.1186/s12974-019-1516-2. PMID: 31291966; PMCID: PMC6617684.
8. Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, Jalal FY, Rosenberg GA. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2019 Jul 10;16(1):142. doi: 10.1186/s12974-019-1516-2. PMID: 31291966; PMCID: PMC6617684.
9. Berlet, R.; Anthony, S.; Brooks, B.; Wang, Z.-J.; Sadanandan, N.; Shear, A.; Cozene, B.; Gonzales-Portillo, B.; Parsons, B.; Salazar, F.E.; et al. Combination of Stem Cells and Rehabilitation Therapies for Ischemic Stroke. *Biomolecules* 2021, 11, 1316. <https://doi.org/10.3390/biom11091316>.
10. Lu M, Dong X, Zhang Z, Li W, Khoshnam SE. Non-coding RNAs in Ischemic Stroke: Roles in the Neuroinflammation and Cell Death. *Neurotox Res*. 2020 Oct;38(3):564-578. doi: 10.1007/s12640-020-00236-7. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32578041.
11. McConeghy KW, Hatton J, Hughes L, Cook AM. A review of neuroprotection pharmacology and therapies in patients with acute traumatic brain injury. *CNS Drugs*. 2012 Jul 1;26(7):613-36. doi: 10.2165/11634020-000000000-00000. PMID: 22668124.
12. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211. Epub 2019 Oct 30. Erratum in: *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e440-e441. PMID: 31662037.
13. Hankey GJ, Spiesser J, Hakimi Z, Bego G, Carita P, Gabriel S. Rate, degree, and predictors of recovery from disability following ischemic stroke. *Neurology*. 2007 May 8;68(19):1583-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000260967.77422.97. PMID: 17485645.

14. White OB, Norris JW, Hachinski VC, Lewis A. Death in early stroke, causes and mechanisms. *Stroke*. 1979; 10:743.
15. Hofmeijer J, Algra A, Kappelle LJ, van der Worp HB. Predictors of life-threatening brain edema in middle cerebral artery infarction. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25:176–184. doi: 10.1159/000113736
16. Huttner HB, Schwab S. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2009; 8:949–958. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70224-8
17. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al.; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49:e46–e110. doi: 10.1161/STR.000000000000158
18. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al.. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group. *JAMA*. 2000; 283:2008–2012.
19. White OB, Norris JW, Hachinski VC, Lewis A. Death in early stroke, causes and mechanisms. *Stroke*. 1979; 10:743.