

# Mecanismos fisiopatológicos de la tolerancia a la isquemia en el sistema nervioso central

Guillermo Andrés Cardona Cruz<sup>1</sup>, Karen Muñoz Báez<sup>1</sup>, Ana Milena Mejía Sanjuanelo<sup>1</sup>, Yancarlos Ramos-Villegas<sup>2</sup>, Loraine Quintana-Pájaro<sup>2</sup>, Luis Rafael Moscote-Salazar<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina. Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia. Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), línea Cartagena Neurotrauma Research Group, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

<sup>2</sup> Médico. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia. Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), línea Cartagena Neurotrauma Research Group, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

<sup>3</sup> Médico. Especialista en Neurocirugía. Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Bolívar. Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), línea Cartagena Neurotrauma Research Group, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

*Rev. Chil. Neurocirugía 45: 162-168, 2019*

## Resumen

El cerebro es uno de los órganos del cuerpo humano más sensibles a la isquemia, por lo que adquiere mecanismos endógenos para protegerse y recuperarse contra estímulos nocivos. La tolerancia isquémica constituye la adaptación del cerebro a la isquemia cuando se expone por primera vez a cualquier lesión que sea por debajo del umbral del daño celular. En las últimas décadas se han estudiado las vías moleculares y beneficios potenciales del pre y post condicionamiento, representando un objetivo terapéutico para pacientes con lesión cerebral aguda; sin embargo, las estrategias que se han experimentado no han demostrado seguridad en humanos y requieren un seguimiento de investigaciones sistemáticas para abordar su eficacia.

**Palabras clave:** Infarto cerebral, preconditionamiento, tolerancia isquémica, isquemia cerebral, hipoxia cerebral, preconditionamiento isquémico.

## Abstract

The brain is one of the organs of the human body most sensitive to ischemia, that's why it acquires endogenous mechanisms to protect itself and recover against harmful stimuli. Ischemic tolerance is the brain's adaptation to ischemia when exposed for the first time to any injury that is below the cell damage threshold. In recent decades, the molecular pathways and potential benefits of pre- and post-conditioning have been studied, representing a target for the treatment of patients with acute brain injury; however, the strategies that have been experimented have not demonstrated safety in humans and require a follow-up of systematic investigations to address their efficacy.

**Key words:** Ischemic stroke, preconditioning, ischemic tolerance, cerebral ischemia, cerebral hypoxia, ischemic preconditioning.

## Introducción

El infarto cerebral es una de las 5 causas principales de muerte y discapacidad permanente en Estados Unidos, la primera causa de muerte en china y el encargado de, aproximadamen-

te, el 10% de las defunciones a nivel global, representando una carga significativa para la sociedad<sup>1-4</sup>. El infarctocerebral constituye entre el 80 y 85% de los eventos cerebrovasculares alrededor del mundo<sup>3</sup>. Al ser el cerebro un órgano muy sensible a la falta de

suministro sanguíneo, los episodios de isquemia cerebral transitoria, inducida por la privación del flujo sanguíneo al cerebro, usualmente resultan en la degeneración de neuronas vulnerables a la isquemia y discapacidad severa<sup>3,5</sup>. Los daños irreversibles en la injuria

isquémica constituyen la disrupción de la barrera hematoencefálica, activación de la respuesta inflamatoria, exitotoxicidad, perturbaciones en la homeostasis iónica y el estrés oxidativo, las especies reactivas de oxígeno (EROs) atacan proteínas, lípidos y el ADN produciendo apoptosis, necrosis y la activación de las vías de autofagia, lo que determina finalmente el tamaño del infarto cerebral<sup>3,6</sup>.

La tolerancia isquémica (TI) describe un fenómeno transitorio por medio del cual el cerebro, ante un episodio de isquemia subletal, adquiere una resistencia a posibles lesiones isquémicas mortales posteriores<sup>2,4,7</sup>. Esta forma de estado adaptativo inducido por preconditionamiento (PC) es un atributo inherente de varios tejidos vivos, sus paradigmas en las células son diversos y tienen lugar en distintos espacios de tiempo<sup>3</sup>. Algunos agentes involucrados en los mecanismos de PC son las proteínas de choque térmico, genes tempranos inmediatos, enzimas antioxidantes y vías antiapoptóticas, se cree que también se incluyen mecanismos de reparación del ADN y del retículo endoplasmático<sup>7</sup>. Aquella tolerancia inducida por un estímulo distinto a la isquemia (hipotermia, anestésicos, hiperoxia, lipopolisacárido) se denomina tolerancia cruzada<sup>8</sup>.

### Precondicionamiento

El preconditionamiento isquémico (PCI) es un fenómeno en el que los episodios leves de hipoxia o isquemia inducen un aumento significativo de la tolerancia isquémica neuronal al daño posterior causado por episodios isquémicos severos subsiguientes<sup>9,10</sup>. Cuando el sistema nervioso central (SNC) recibe una injuria por debajo del umbral de daño se activan mecanismos endógenos contra la excitotoxicidad, la inflamación y la apoptosis, los cuales le confieren protección<sup>11,12</sup>.

### Neurotransmisores excitatorios e inhibitorios

**Glutamato y receptores de glutamato:** El glutamato es el principal neurotransmisor excitador y sus receptores incluyen el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), el receptor ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazol-propiónico (AMPA) y los subtipos de

receptores de kainato<sup>9</sup>. Las concentraciones extracelulares excesivas del neurotransmisor excitador glutamato son neurotóxicas, el PCI reduce la liberación excesiva de glutamato o aumenta la captación de este<sup>12</sup>.

El transporte de glutamato, principalmente por el transportador GLT1/EAAT2, es el único mecanismo para mantener las concentraciones de glutamato extracelular por debajo de los niveles excitotóxicos en el SNC<sup>12,13</sup>. El PCI provoca una regulación positiva de este transportador en los astrocitos a través del receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPAR $\gamma$ ), que conduce a una disminución subsiguiente de la liberación de glutamato inducida por isquemia<sup>12</sup>.

La activación de los receptores NMDA conducen a la rápida liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la proteína de unión al elemento sensible a AMP cíclico (CREB), fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3), proteína Akt y glucógeno sintetasa cinasa 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) que le confiere un efecto neuroprotector<sup>3,13</sup>. Estos mediadores pueden ser inducidos solo por dosis bajas de NMDA a través de la vía de acción dependiente del potencial<sup>9,14</sup>.

**GABA y receptores GABA:** El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el neurotransmisor inhibitorio más conocido en el cerebro, cuya producción es elevada y transitoria en el espacio extracelular durante la isquemia cerebral<sup>15</sup>. El PC causa una mayor liberación de GABA o una mayor expresión del receptor de GABA contribuyendo a un cambio en el equilibrio de glutamato GABA hacia la inhibición<sup>13,16</sup>. También se ha observado incremento de la actividad de la enzima glutamato descarboxilasa (cataliza la síntesis del GABA) favoreciendo la neuroprotección<sup>13</sup>.

**Adenosina:** Inhibe la transmisión sináptica, disminuye la liberación de glutamato estimulada por Potasio e inhibe los flujos de Calcio presináptico a través de receptores de adenosina A1<sup>9,13</sup>. La adenosina es un nucleósido de purina endógeno que promueve la vasodilatación y la angiogénesis, que normalmente se libera cuando los niveles de ATP disminuyen promoviendo la TI en el cerebro<sup>10</sup>.

**Canales de potasio:** La disminución en los niveles de ATP durante la is-

quemia conduce a la apertura de los canales de potasio sensibles a ATP (KATP) en la membrana plasmática, restaurando las bajas concentraciones de Sodio y Calcio y así previniendo la despolarización<sup>17</sup>. Los canales KATP incluyen sarcKATP (en el sarcolema) y mitoKATP (en membrana interna mitocondrial), siendo el mitoKATP el único que participa en el efecto neuroprotector contra el accidente cerebrovascular isquémico<sup>18</sup>.

**Receptores opioides:** Hay tres tipos de receptores opioides:  $\sigma$ ,  $\kappa$  y  $\mu$  cuya activación se considera neuroprotectora cuando el cuerpo se encuentra con isquemia, hipoxia y frío, sin embargo, poco se conoce sobre su mecanismo<sup>9</sup>.

### Señales intracelulares

Dentro del desarrollo de la TI hay proteínas que median la respuesta adaptativa, entre ellas encontramos las proteinquinasas, proteínas de choque térmico (hsp), el factor 1 $\alpha$  inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ), Bcl-2 y el complejo ubiquitina proteosoma, entre otras<sup>19-21</sup>. El HIF-1 $\alpha$  es un heterodímero compuesto por dos proteínas, HIF-1 $\alpha$  y HIF-1 $\beta$ , que en condiciones de hipoxia se adhieren y una vez unidas se fijan a los elementos sensibles a la hipoxia (HRE), presentes en los genes diana del HIF<sup>3</sup>. Este factor cumple un papel muy importante dentro de la inducción a la TI pues el complejo transcripcional que conforma promueve la transcripción de genes protectores, como los de la eritropoyetina, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), y los transportadores de glucosa (GLUT), promoviendo la neuroprotección, angiogénesis, glicólisis y supervivencia celular<sup>3,21,22</sup>. A su vez, facilita la adaptación celular a niveles bajos de oxígeno aumentando la expresión de enzimas antioxidantes, receptores de glucosa y factores de crecimiento, sin embargo, también se ha evidenciado un mecanismo de apoptosis e interrupción del crecimiento mediados por el HIF-1 $\alpha$ , lo cual manifiesta un rol deletéreo de este factor durante la hipoxia<sup>22</sup>. Por último, la expresión de este factor, reconocida por la proteína supresora de tumores von Hippel-Lindau (pVHL), aumenta durante episodios hipoxia/isquemia junto con el  $Ca^{2+}$  intracelular y la fosforilación de las MAP quinases (MAPK), evitando la exitotoxicidad dependiente de  $Ca^{2+}$  inducida por isquemia, posteriormente, el HIF se hidroxila por el

sistema ubiquitina proteosoma, específicamente la enzima proil hidroxilasa, durante la reoxigenación<sup>10,22</sup>. Es posible que la formación de EROs durante la TI se unan al grupo hierro de la enzima proil hidroxilasa, inhibiéndola<sup>19</sup>.

Kopach et al., realizaron un estudio en el 2016 en el cual inhibían la hidroxilación del HIF-1 $\alpha$  con el fin de estabilizar y acumular la proteína, promoviendo la transcripción de sus genes blanco y el aumento de la codificación de los genes SERCA2b (Ca<sup>2+</sup>-ATPasas de retículo endoplasmático subtipo 2b). Encontraron que el aumento de los niveles del HIF-1 $\alpha$  incrementaba los mismos del ARNm de este gen y prevenía la disfunción isquémica de las reservas de Ca<sup>2+</sup> en las neuronas CA1 del hipocampo, adicionalmente, impide la disminución de la expresión del PMCA (Ca<sup>2+</sup>-ATPasa de membrana), producido en episodios isquémicos en estas mismas neuronas. Esto sugiere que la estabilización del HIF-1 $\alpha$  puede contribuir a aliviar la exitotoxicidad dependiente del calcio en las células hipocampales, además de sus mecanismos de protección endógena para diferentes tipos celulares<sup>22</sup>. La dieta cetogénica, establecida como un tratamiento efectivo no farmacológico en pacientes con Alzheimer, epilepsia y Parkinson, contribuye a aumentar los niveles del HIF-1 $\alpha$  mediante la regulación al alza del succinato intracelular, el cual inhibe la proil-hidroxilasa resultando beneficiosa para el tratamiento del infarto cerebral<sup>10</sup>.

Las Hsp son ligandos fisiológicos de los receptores Toll, los cuales, a su vez, regulan señales proinflamatorias que han sido implicadas en el PCI<sup>23</sup>. Durante la isquemia y reperfusión se produce un aumento del Ca<sup>2+</sup> intracelular que resulta en un desacoplamiento mitocondrial y la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (MTPT), el cual contribuye a la reducción del ATP, como resultado de la liberación de EROs al citosol, y la apertura de los canales mitocondriales sensibles a ATP, conduciendo a una pérdida de los gradientes de K<sup>+</sup> y H<sup>+</sup>. Adicionalmente, las proteínas Bcl-2 pro-apoptóticas forman el canal mitocondrial inducido por apoptosis (MAC), por el cual se libera el citocromo C<sup>19,24</sup>. Este último, se une al factor activador de proteasa apoptótica, formando el apoptosoma e iniciando la cascada de apoptosis mediada por caspasas, lo cual concluye

en la muerte celular<sup>19</sup>.

La proteína Bcl-2 también está involucrada en el proceso de autofagia mediado por las esfingosina quinasa (SPK1 y 2), las cuales actúan en el PC, infarto y autofagia neuronal<sup>25</sup>. La quinasa SPK2 contiene un dominio similar al de las proteínas proapoptóticas BH3 e induce la apoptosis en varios tipos celulares, el mecanismo mediante el cual produce este efecto es a través de la interacción de su dominio BH3 y Bcl-2, lo que ocasiona una disociación del enlace entre los complejos Beclin-1 y Bcl-2 y la liberación del primer complejo, el activador de la autofagia<sup>25</sup>. La SPK2 constituye un blanco terapéutico para la neuroprotección y el PC en ocasiones de hipoxia y privación de glucosa, al promover la supervivencia neuronal induciendo la autofagia<sup>25</sup>.

El papel de las Hsp, específicamente la Hsp70, es inhibir la liberación del citocromo C, mediante la inactivación de la caspasa 3 por parte de la chaperona Hsc70, lo que aumenta los niveles de Hsp70<sup>19</sup>, así mismo, se encarga de inhibir el proteasoma, contribuyendo a disminuir la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, reducir el estrés oxidativo y la infiltración leucocitaria en la fase aguda del infarto cerebral<sup>23</sup>. Las Hsp son inducidas por medio de la vía del HIF-1 $\alpha$  durante estados de hipoxia, además, se ha encontrado una elevación de sus concentraciones, así como del daño neuronal, después de una isquemia cerebral, pudiendo indicar un efecto neuroprotector por parte de estas proteínas<sup>26</sup>.

Chen et al., en el año 2015, publicaron un estudio donde evidenciaron que la vía Proteína quinasa activada por AMP-histona desacetilasa 5 (AMPK/HDAC5) promueve la acumulación nuclear del HIF-1 $\alpha$  mediante la desacetilación de la Hsp70 en el citosol, indicando que existe una conexión entre la AMPK, Hsp70 y el HIF-1 $\alpha$ <sup>27</sup>. A su vez, el estudio de Ming Xia et al., de 2016, encontró que la vía HIF-1 $\alpha$ /AMPK/Hsp70 se regula al alza durante los episodios isquémicos y sugieren que está involucrada en la protección cerebral en contra de la isquemia mediada por PCI<sup>26</sup>.

### Sistema inmunológico

La inflamación es un componente central dentro de la fisiopatología de la isquemia cerebral, pues esta patología activa tanto la respuesta inflamatoria local como la sistémica, a su vez, co-

municándose con órganos periféricos por medio del sistema nervioso autónomo y activando el sistema inmunológico central y periférico<sup>2,28</sup>. Esta respuesta inflamatoria tiene efectos contradictorios, por un lado contribuye al desarrollo de la injuria del tejido, con la disrupción de la barrera hematoencefálica, daño neurovascular y pobre recuperación funcional; y por el otro favorece al proceso de reparación en el cerebro lesionado<sup>2,28</sup>. La sensibilidad de los pacientes a la isquemia cerebral y el consiguiente pronóstico pueden estar influenciados por la inflamación sistémica, sin embargo, las terapias dirigidas a la inhibición de la inflamación no han resultado útiles al inhibir la reparación y rehabilitación del tejido después del infarto<sup>2,28</sup>.

La inflamación en el infarto isquémico agudo está mediado por una serie de quimoquinas, citoquinas y patrones moleculares asociados a daños (DAMPs), liberados por las células del sistema inmunológico, mediante receptores Toll que aumentan el daño tisular, tanto en períodos agudos como crónicos<sup>2,12,29</sup>. Los DAMPs activan al sistema inmune, incluyendo la microglía, contribuyendo a la activación de las vías de señalización proinflamatorias, las moléculas de estas vías activan, a su vez, otras proteínas, como las metaloproteinasas (MMP), empeorando la injuria isquémica por medio del edema vasogénico y la hemorragia<sup>30</sup>. En esta serie de alteraciones inflamatorias las citoquinas constituyen los mediadores centrales de la cascada inflamatoria inmune ligada al infarto que conduce al daño neuronal y progresión del tamaño del infarto<sup>31</sup>.

La activación del sistema inmune innato y adaptativo se da como consecuencia del infarto o por medio del PC inducido por el lipopolisacárido (LPS), ligando de receptores Toll y potente inductor del sistema inmune innato, contribuyendo a la lesión cerebral o a la supresión de las vías proinflamatorias, respectivamente<sup>12</sup>. Esto último sugiere que la administración en pequeñas dosis de LPS o algún agonista de los receptores Toll antes de un evento isquémico puede resultar en un efecto protector<sup>12</sup>. Las primeras células en responder, después de la microglía, son los neutrófilos, exacerbando el estrés oxidativo y la disrupción de la barrera hematoencefálica, posteriormente se integran los monocitos/macrófagos y

linfocitos, atraídos por los mediadores de las células gliales activadas, estos, junto con las células dendríticas y linfocitos NK, regulan la inflamación post-isquemia<sup>29</sup>. Dependiendo de la cepa de células T su efecto puede ser tanto beneficioso o como perjudicial<sup>29</sup>.

Se ha evidenciado la inducción de ARNm de citoquinas como TNF- $\alpha$ , IL-18, IL-6, IL-17, IL-23 e IL-1 $\beta$ , aumentando el proceso inflamatorio, y TGF- $\beta$  e IL-10, actuando como factores antiinflamatorios<sup>28,30,31</sup>. Las primeras se liberan en la etapa temprana de la hipoxia favoreciendo el proceso inflamatorio, la disrupción de la barrera hematoencefálica, el edema vasogénico y finalmente la muerte celular<sup>2,32</sup>. Los receptores Toll encargados de iniciar la cascada de producción de estas citoquinas reconocen moléculas liberadas por el tejido dañado y aquellas provenientes de agentes patógenos<sup>12</sup>. Algunos de ellos, como los receptores 2, 4 y 9, están relacionados directamente con la tolerancia isquémica cerebral, a tal punto que un polimorfismo en el gen de uno de estos está asociado con infartos isquémicos<sup>12</sup>. Los efectos benéficos de las citoquinas en el pronóstico de la lesión cerebral están en debate, sin embargo, se ha evidenciado que la administración repetitiva de citoquinas como IL-1 e IL-6 pueden inducir neuroprotección y TI, los receptores Toll también resultan dianas prometedoras para inducir la neuroprotección<sup>2,28</sup>.

Si bien el Factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) es una citoquina importante durante la isquemia cerebral por su quimiotaxis para los leucocitos y su función estimuladora en la producción de moléculas de adhesión en otros tipos celulares, también cumple un papel importante dentro de la cascada de inflamación<sup>31</sup>. Sus acciones biológicas son llevadas a cabo por medio de 2 receptores, el TNF-R1, cuyos efectos generalmente son dañinos para el tejido al activar la cascada de las caspasas involucradas en la apoptosis celular, y TNF-R2, el cual constituye un factor protector dentro de la vía de PKB/Akt<sup>33</sup>. La vía del TNF- $\alpha$  está involucrada en el PC inducido por isquemia, hipoxia, hipertermia y ejercicio<sup>28</sup>.

De acuerdo con el estudio de Jae Chul Lee et al., publicado en el año 2018, la expresión del receptor TNF-R1 y la citoquina TNF- $\alpha$  incrementan durante los primeros 2 días después del episodio isquémico en las neuronas afectadas

por la hipoxia, mientras que la inmunoreactividad del receptor TNF-R2 se incrementó en los primeros 2 días pasado el evento isquémico en las neuronas con PCI, evidenciando una correlación entre este último receptor y la TI. Un factor a destacar de los resultados de este estudio es que la expresión del receptor TNF-R2 fue hallada principalmente en los Pericitos, principales constituyentes de la barrera hematoencefálica, lo cual sugiere un mecanismo de neuroprotección y supervivencia neuronal al infarto isquémico transitorio<sup>33</sup>. Se ha demostrado que la terapia de inhibición del TNF- $\alpha$  tiene efectos benéficos para los pacientes después de un infarto isquémico<sup>31</sup>.

La IL-10 y el TGF- $\beta$ , secretados por la microglía activada, producen efectos benéficos en el infarto isquémico al retrasar la actividad fagocítica y el proceso protético de los factores de crecimiento<sup>2</sup>.

#### Participación de la neuroglia

Si bien la TI del SNC es inducible por varios tipos de noxas (hipotermia, hipertermia, oxígeno hiperbárico, fármacos), el estímulo por el LPS y la isquemia parecen ser los más asociados a la participación de la microglía en el proceso de tolerancia<sup>34,35</sup>. El LPS estimula una respuesta celular mediada por los TLR, específicamente los TLR4 (subtipo ampliamente expresado en la microglía) y esto activa dichas células<sup>34</sup>. De hecho, el uso de agonistas de este receptor produce una respuesta similar, y en modelos animales con déficit de TLR4, el proceso de TI está marcadamente disminuido<sup>36</sup>. En un estudio en modelos animales, Hirayama et al., evidenciaron que, tras la oclusión transitoria de la arteria cerebral media, la microglía se activa solo al inicio del proceso de TI y los astrocitos se activan después permaneciendo de tal forma, sugiriendo que la microglía participa como inductora y no pivoteando dicho proceso<sup>37</sup>.

La activación de los astrocitos es causada por la microglía y son estos, presumiblemente, las principales células gliales que participan en el desarrollo de TI bajo un fenotipo específico (astrocitos tipo A2)<sup>38</sup>. El subtipo A2 participa en acciones neuroprotectoras como la liberación de ATP, influjo de glutamato, liberación de factores neurotróficos y regeneración de la barrera hematoencefálica<sup>2</sup>; si bien no se ha establecido

relación directa de estos procesos, la inhibición farmacológica de los astrocitos suprime el desarrollo de TI<sup>34</sup>. Actualmente se plantea que los astrocitos actúan a través del receptor P2X7, debido a que este estimula la expresión de HIF-1 $\alpha$ , un factor de transcripción encargado de codificar diversos tipos de moléculas con características neuroprotectoras responsables del desarrollo de la TI<sup>39,40</sup>. Adicionalmente, los astrocitos tienen la capacidad de adquirir cualidades fagocíticas distintas (aparecen tardíamente respecto a la microglía, predominan en la zona de penumbra y fagocitan estructuras de tamaño reducido) a otros fagocitos por excelencia tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, participando así del proceso de remodelado cerebral después del PC<sup>34</sup>.

#### Óxido nítrico, especies reactivas de oxígeno y autofagia

El óxido nítrico (ON) es producido por varias isoformas de la enzima óxido nítrico sintasa, siendo la variante "inducible" la de mayor impacto en la génesis de la TI, principalmente en el PC farmacológico con anestésicos volátiles, así como bajo diversos escenarios mórbidos<sup>28</sup>. El ON estimula la RAS (proteína G que hidroliza el GTP) y esta, activa numerosas vías intracelulares de proteínas quinasas y otras proteínas reguladoras implicadas<sup>9</sup>.

A pesar del clásico concepto sobre los efectos nocivos de las especies reactivas de oxígeno (EROs) sobre numerosas estructuras celulares, se han propuesto que pueden tener un papel benéfico en el desarrollo de la TI<sup>9,41</sup>. La administración de antioxidantes complementarios a terapias de reperfusión se ha asociado a pobre desarrollo de TI y por lo tanto se propone que es necesario cantidades pequeñas no citotóxicas de EROs que modifiquen la actividad celular<sup>41</sup>. Por otro lado, el proceso de autofagia es importante para la homeostasis celular en respuesta al estrés, pero en el contexto de isquemia del SNC se relaciona como causal de lesión y muerte neuronal, no obstante este concepto es incierto en la actualidad<sup>42</sup>. De hecho, cuando este fenómeno es inhibido farmacológicamente, aumenta el número de células necróticas y la población sobreviviente restante se reduce, esto es atribuido a la persistencia de proteínas desnaturalizadas y organelas alteradas no degradadas

y, debido a lo mismo, se le atribuye el papel neuroprotector de la autofagia en condiciones isquémicas<sup>42,43</sup>.

### Poscondicionamiento cerebral

Es una técnica que alterna periodos breves de isquemia-reperfusión, así como estímulos farmacológicos (isoflurano p.ej.), después de un evento isquémico mayor<sup>44</sup>. Este concepto se originó con base en la observación de la baja incidencia de arritmias, en relación a terapias de perfusión intermitentes, asociadas a periodos cortos de no perfusión en pacientes con infarto del miocardio, y del cuestionamiento sobre si estas observaciones eran extrapolables al contexto de la isquemia cerebral<sup>45</sup>. Este tipo de intervenciones se clasifican en función del tiempo de ejecución (inmediato y retrasado) y de la forma y localización (global, focal, remota y farmacológica)<sup>44,46</sup>. Los efectos neuroprotectores son equiparables con el PC cerebral en cuanto a reducción del tamaño del infarto, recuperación de la función neurológica y en pruebas de comportamiento, incluso estos resultados tienden a mantenerse por más tiempo, ya sea con una intervención inmediata o tardía<sup>45</sup>. Los mecanismos propuestos a través de los cuales se logran estos desenlaces son: inhibición de la apoptosis mediante translocación de proteínas proapoptóticas, disminución de EROs actuando a nivel mitocondrial, modulación de la inflamación inhibiendo los TLR, mejorando la circulación cerebral con participación de ON y produciendo factores angiogénicos<sup>44,45,47</sup>. Resulta aún incierto el papel que tiene el poscondicionamiento en los humanos y es menester el desarrollo de estudios que establezcan la viabilidad de este tipo de intervenciones<sup>47</sup>.

### Plasticidad cerebral

La plasticidad cerebral se refiere a la capacidad biológica intrínsecamente dinámica del SNC para sufrir una maduración, un cambio estructural y funcional en respuesta a la experiencia y para adaptarse después de una lesión<sup>48</sup>. Esto se logra mediante mecanismos genéticos, moleculares y celulares que pueden desencadenar nuevas redes neuronales, ya sea cambiando los circuitos existentes o creando

otros nuevos<sup>48,49</sup>. La neuroplasticidad es un proceso complejo que se intensifica durante el desarrollo pre y postnatal del cerebro y continúa, aunque en menor grado, durante la adolescencia y la edad adulta<sup>48</sup>. Las células que recubren la zona subventricular incluyen células madre, inactivas durante periodos prolongados, pero que pueden activarse para producir células progenitoras neuronales o gliales que migran a la materia cerebral blanca o gris en la edad adulta, especialmente después de una lesión<sup>50</sup>.

Después del infarto cerebral, un sitio importante de inflamación es la unidad neurovascular compuesta por un sistema celular complejo que incluye componentes circulantes de la sangre, células endoteliales, pericitos, células portadoras de antígenos perivasculares, astrocitos y neuronas<sup>51</sup>. Los mecanismos implicados en la plasticidad cerebral, para así reparar la unidad neurovascular, son: angiogénesis, neurogénesis y sinaptogénesis<sup>44</sup>.

- **Angiogénesis:** Es un proceso crítico en la formación microvascular y revascularización post-isquémica llevado a cabo por células madre y células progenitoras de la médula ósea<sup>44</sup>. Los vasos angiogénicos expresarán factores tróficos y otros factores solubles que estimularán el reclutamiento de nuevas neuronas y la función sináptica<sup>51</sup>. Varios factores han sido descritos como involucrados en la angiogénesis, incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1)<sup>35,51</sup>. El VEGF tiene un efecto mitógeno de células endoteliales, crecimiento vascular y factor de permeabilidad, y una acción neuronal directa a través de efectos neurotróficos, tales como crecimiento axonal y supervivencia celular<sup>35</sup>. El HIF-1 participa en la regulación de la apoptosis, angiogénesis, metabolismo de la glucosa y supervivencia celular durante la hipoxia<sup>44</sup>.
- **Neurogénesis:** En esta fase los neuroblastos se expanden en la zona subventricular y se reclutan en las áreas que bordean el infarto, donde se diferencian a neuronas y producen un reemplazo por aquellas que se han perdido<sup>51</sup>.
- **Sinaptogénesis:** Aumenta el crecimiento y la ramificación de la dendrita, conllevando a actividad

sináptica incrementada en el borde de la lesión isquémica dado por un aumento en las proteínas de expresión sináptica y factores de crecimiento asociados<sup>51</sup>.

### Potenciales aplicaciones clínicas

En estudios retrospectivos de pacientes con isquemia cerebral transitoria, que posteriormente desarrollaron una isquemia persistente, el pronóstico de esta última fue mejor frente a pacientes sin antecedentes de isquemia transitoria<sup>8</sup>. Meng et al., estudiaron 68 pacientes con estenosis arterial intracraneal y evaluaron el impacto del preconditionamiento isquémico remoto (PCIR) repetitivo de las extremidades superiores sobre la recurrencia del evento isquémico cerebral y evidenciaron una reducción estadísticamente significativa en dicho resultado<sup>52</sup>. Además, Hougaard et al., en un ensayo clínico observaron que la aplicación de PCIR de forma prehospitalaria, previo a terapia trombolítica en pacientes en enfermedad cerebrovascular, tenían tasas de supervivencia mayor al mes respecto al grupo control<sup>53</sup>. Los mecanismos de pre y poscondicionamiento no están bien dilucidados y su ejecución tiene implicaciones éticas e iatrogénicas y por lo tanto su aplicación en la práctica médica no están establecidas debido a la falta de investigaciones en este campo<sup>40</sup>.

### Conclusión

La isquemia cerebral induce una respuesta adaptativa, ante episodios subletales, denominada tolerancia isquémica cerebral, en la cual se ven involucradas numerosas proteínas, neurotransmisores y tipos celulares. Esta respuesta, a su vez, activa mecanismos neuroprotectores, de reparación y supervivencia neuronal. El preconditionamiento isquémico es un fenómeno en el cual aquellos episodios leves de isquemia inducen un aumento significativo de la TI al posible daño posterior causado por episodios isquémicos severos. El uso terapéutico de inducción de pre o postcondicionamiento aún no está comprobado puesto que se carece de investigaciones completas en esta área.

**Recibido: 16 de diciembre de 2018**  
**Aceptado: 15 de enero de 2019**

## Referencias

1. Tulsulkar J, Ward A, Shah ZA. HO1 and Wnt expression is independently regulated in female mice brains following permanent ischemic brain injury. *Brain Res* [Internet]. 2017;1662(2017):1-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2017.02.006>
2. Xing Y, Tian S, Dong F, Zhang F. Brain ischemic tolerance and inflammation reaction. 2018;11(8):7624-7.
3. Vijayakumar NT, Sangwan A, Sharma B, Majid A, GK R. Cerebral Ischemic Preconditioning: the Road So Far *Mol Neurobiol*. 2016;53(4):2579-93.
4. Xie H, Wu Y, Jia J, Liu G, Zhang F, Zhang Q, et al. Enriched environment preconditioning induced brain ischemic tolerance without reducing infarct volume and edema: The possible role of enrichment-related physical activity increase. *Brain Res*. 2013;1508:63-72.
5. Lee JC, Shin BN, Cho JH, Lee TK, Kim IH, Noh YH, et al. Brain ischemic preconditioning protects against moderate, not severe, transient global cerebral ischemic injury. *Metab Brain Dis*. 2018;33(4):1193–201.
6. Rodrigo R, Fernández-Gajardo R, Gutiérrez R, Matamala J, Carrasco R, Miranda-Merchak A, et al. Oxidative Stress and Pathophysiology of Ischemic Stroke: Novel Therapeutic Opportunities. *CNS Neurol Disord - Drug Targets* [Internet]. 2013;12(5):698-714. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1871-5273&volume=12&issue=5&spage=698>
7. Kim JH, Kim JY, Jung JY, Lee YW, Lee WT, Huh SK, et al. Endogenous agmatine induced by ischemic preconditioning regulates ischemic tolerance following cerebral ischemia. *Exp Neurobiol*. 2017;26(6):380-9.
8. Yunoki M, Kanda T, Suzuki K, Uneda A, Hirashita K, Yoshino K. Ischemic Tolerance of the Brain and Spinal Cord: A Review. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [Internet]. 2017;590-600. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/advpub/0/advpub\\_ra.2017-0062/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/advpub/0/advpub_ra.2017-0062/_article)
9. Liu XQ, Sheng R, Qin ZH. The neuroprotective mechanism of brain ischemic preconditioning. *Acta Pharmacol Sin*. 2009;30(8):1071-80.
10. Yang Q, Guo M, Wang X, Zhao Y, Zhao Q, Ding H, et al. Ischemic preconditioning with a ketogenic diet improves brain ischemic tolerance through increased extracellular adenosine levels and hypoxia-inducible factors. *Brain Res* [Internet]. 2017;1667:11-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2017.04.010>
11. Schumacher L, Urbach A, Lutzenburg M, Bidmon HJ, Witte OW. Bihemispheric ischemic tolerance induced by a unilateral focal cortical lesion. *Brain Res* [Internet]. 2014;1570(2014):54-60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.05.008>
12. Dirnagl U, Becker K, Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8(4):398-412. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70054-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70054-7)
13. Wang Y, Reis C, Applegate R, Stier G, Martin R, Zhang JH. Ischemic conditioning-induced endogenous brain protection: Applications pre-, per- or post-stroke. *Exp Neurol*. 2015;272:26-40.
14. Constantino LC, Vandresen-Filho S, Tasca CI. Neuroprotection induced by NMDA preconditioning as a strategy to understand brain tolerance mechanism. *Neural Regen Res*. 2015;10(4):542-3.
15. Amantea D, Bagetta G. Excitatory and inhibitory amino acid neurotransmitters in stroke: from neurotoxicity to ischemic tolerance. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;35:111-9.
16. Cuomo O, Vinciguerra A, Cerullo P, Anzilotti S, Brancaccio P, Bilo L, et al. Ionic homeostasis in brain conditioning. *Front Neurosci*. 2015;9(JUL):1-11.
17. Deryagin OG, Gavrilova SA, Buravkov S V., Andrianov V V., Yafarova GG, Gainutdinov KL, et al. The Role of ATP-Sensitive Potassium Channels and Nitric Oxide in the Protective Effect of Preconditioning of the Brain. *Neurosci Behav Physiol* [Internet]. 2018;48(1):58-63. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11055-017-0530-z>
18. Feng R, Wang X, Zhang F. The signal pathway regulated by mitochondrial ATP-sensitive potassium channels might be involved in the mechanism of brain ischemic tolerance. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2016;115(10):823-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2015.07.013>
19. Bigdeli MR, Mohagheghi F, Preconditioning N. The Pathophysiology of Brain Ischemia and Ischemic Preconditioning. 2014;1-5.
20. Majid A. Neuroprotection in Stroke: Past , Present , and Future. 2014;2014.
21. McDonough A, Weinstein JR. Correction to: Neuroimmune Response in Ischemic Preconditioning. *Neurotherapeutics*. 2017;1-14.
22. Kopach O, Maistrenko A, Lushnikova I, Belan P, Skibo G, Voitenko N. HIF-1 $\alpha$ -mediated upregulation of SERCA2b: The endogenous mechanism for alleviating the ischemia-induced intracellular Ca<sup>2+</sup>store dysfunction in CA1 and CA3 hippocampal neurons. *Cell Calcium* [Internet]. 2016;59(5):251-61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceca.2016.02.014>
23. Doepfner TR, Doehring M, Kaltwasser B, Majid A, Lin F, Bähr M, et al. Ischemic Post-Conditioning Induces Post-Stroke Neuroprotection via Hsp70-Mediated Proteasome Inhibition and Facilitates Neural Progenitor Cell Transplantation. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2017;54(8):6061-73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-016-0137-3>
24. Charles WJ, Escobar I, Jing Xu MAP. Effects of ischemic preconditioning on mitochondrial and metabolic neuroprotection: 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase and sirtuins. *Brain Circ*. 2018.
25. Song DD, Zhang TT, Chen JL, Xia YF, Qin ZH, Waeber C, et al. Sphingosine kinase 2 activates autophagy and protects neurons against ischemic injury through interaction with Bcl-2 via its putative BH3 domain. *Cell Death Dis* [Internet]. 2017;8(7):e2912-14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cddis.2017.289>
26. Xia M, Ding Q, Zhang Z, Feng Q. Remote Limb Ischemic Preconditioning Protects Rats Against Cerebral Ischemia via HIF-1 $\alpha$ /AMPK/HSP70 Pathway. *Cell Mol Neurobiol*. 2017;37(6):1105-14.
27. Chen S, Yin C, Lao T, Liang D, He D, Wang C, et al. AMPK-HDAC5 pathway facilitates nuclear accumulation of HIF-1 $\alpha$  and functional activation of HIF-1 by deacetylating Hsp70 in the cytosol. *Cell Cycle*. 2015;14(15):2520-36.
28. García-Bonilla L, Benakis C, Moore J, Iadecola C, Anrather J. Immune mechanisms in cerebral ischemic tolerance. *Front Neurosci*. 2014;8(MAR):1-19.
29. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: Targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):869-81.
30. Namura S, Ooboshi H, Liu J, Yenari MA. Neuroprotection after cerebral ischemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1278(1):25-32.
31. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Pinto A. DDDT-67655-studies-of-selective-tnf-inhibitors-in-the-treatment-of-brai. *Dev Ther* [Internet]. 2014;8:2221-39. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S67655>
32. Amantea D, Miceli G, Tassorelli C, Cuartero MI, Ballesteros I, Certo M, et al. Rational modulation of the innate immune system for neuroprotection in ischemic stroke. *Front Neurosci*. 2015;9(APR):1-20.
33. Lee JC, Park CW, Shin MC, Cho JH, Lee HA, Kim YM, et al. Tumor necrosis factor receptor 2 is required for ischemic preconditioning-mediated neuroprotection in the hippocampus following a subsequent longer transient cerebral ischemia. *Neurochem Int* [Internet]. 2018;118(April):292-303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2018.05.008>
34. Koizumi S, Hirayama Y, Morizawa YM. New roles of reactive astrocytes in the brain; an organizer of cerebral ischemia. *Neurochem Int*. 2018;119:107-14.

35. Baillieul S, Chacaroun S, Doutreleau S, Detante O, Pépin JL, Verges S. Hypoxic conditioning and the central nervous system: A new therapeutic opportunity for brain and spinal cord injuries? *Exp Biol Med.* 2017;242(11):1198-206.
36. Rama Rao K V., Kielian T. Neuron-astrocyte interactions in neurodegenerative diseases: Role of neuroinflammation. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2015;6(3):245-63.
37. Hirayama Y, Ikeda-Matsuo Y, Notomi S, Enaida H, Kinouchi H, Koizumi S. Astrocyte-Mediated Ischemic Tolerance. *J Neurosci.* 2015 Mar;35(9):3794-805.
38. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature.* 2017;541(7638):481-7.
39. Mucci S, Herrera MI, Barreto GE, Kolliker-Frers R, Capani F. Neuroprotection in Hypoxic-Ischemic Brain Injury Targeting Glial Cells. *Curr Pharm Des [Internet].* 2017;23(26):3899-906. Available from: <http://www.eurekaselect.com/154529/article>
40. Li S, Hafeez A, Noorulla F, Geng X, Shao G, Ren C, et al. Preconditioning in neuroprotection: From hypoxia to ischemia. *Prog Neurobiol.* 2017;157:79-91.
41. Kalogeris T, Bao Y, Korhuis RJ. Mitochondrial reactive oxygen species: A double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning. *Redox Biol.* 2014;2(1):702-14.
42. Sheng R, Qin ZH. The divergent roles of autophagy in ischemia and preconditioning. *Acta Pharmacol Sin.* 2015;36(4):411-20.
43. Yan WJ, Dong HL, Xiong LZ. The protective roles of autophagy in ischemic preconditioning. *Acta Pharmacol Sin.* 2013;34(5):636-43.
44. Li Z, Chen H, Lv J, Zhao R. The application and neuroprotective mechanisms of cerebral ischemic post-conditioning: A review. *Brain Res Bull [Internet].* 2017;131(2017):39-46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.03.002>
45. Zhao H, Ren C, Chen X, Shen J. From Rapid to Delayed and Remote Postconditioning: The Evolving Concept of Ischemic Postconditioning in Brain Ischemia. *Curr Drug Targets.* 2012;13(2):173-87.
46. Guo H, Zhao L, Wang B, Li X, Bai H, Liu H, et al. Remote limb ischemic postconditioning protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by activating AMPK-dependent autophagy. *Brain Res Bull.* 2018;139(569):105-13.
47. Dezfulian C, Garrett M, González NR. Clinical Application of Preconditioning and Postconditioning to Achieve Neuroprotection. *Transl Stroke Res.* 2013;4(1):19-24.
48. Ismail FY, Fatemi A, Johnston MV. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017;21(1):23-48.
49. Kolb B, Mychasiuk R, Williams P, Gibb R. Brain plasticity and recovery from early cortical injury. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(SUPPL.4):4-8.
50. Kolb B, Mychasiuk R, Muhammad A, Gibb R. Brain plasticity in the developing brain [Internet]. 1st ed. Vol. 207, *Progress in Brain Research.* Elsevier B.V.; 2013. 35-64 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63327-9.00005-9>
51. Gutiérrez M, Merino JJ, Alonso De Leciana M, Díez-Tejedor E. Cerebral protection, brain repair, plasticity and cell therapy in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(SUPPL. 1):177-86.
52. Meng R, Asmaro K, Meng L, Liu Y, Ma C, Xi C, et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis. *Neurology.* 2012;79(18):1853-61.
53. Hougaard KD, Hjort N, Zeidler D, Sørensen L, Nørgaard A, Hansen TM, et al. Remote ischemic preconditioning as an adjunct therapy to thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: A randomized trial. *Stroke.* 2014;45(1):159-67.

**Correspondencia a:**

Dr. Luis Rafael Moscote-Salazar  
 rafaelmoscote21@gmail.co