

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Hospital San Vicente de Paúl, Heredia, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSA). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSA), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Fisiopatología de la cascada isquémica y su influencia en la isquemia cerebral

Pathophysiology of the ischemic cascade and influence on the brain ischemia



¹Dr. Marco Lizano Salas

Hospital CIMA, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-0019-7563>

²Dra. Christa Mc Donald Molina

Investigadora Independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-3011-9462>

³Dra. Stephanie Tully Sancho

Investigadora Independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-4966-0969>

RECIBIDO
12/03/2020

CORREGIDO
10/04/2020

ACEPTADO
01/06/2020

RESUMEN

El accidente cerebrovascular isquémico es desencadenado por una serie de procesos bioquímicos producto de la interrupción del flujo sanguíneo cerebral. Involucra una mezcla compleja de diferentes acontecimientos biomoleculares que se originan y desarrollan a través de la cascada isquémica, generando excitotoxicidad, que en conjunto desencadenan la lesión celular irreversible. El estudio y comprensión de los diferentes procesos fisiopatológicos que ocurren en esta cascada permite conocer la síntesis de esta patología para poder desarrollar herramientas que le faciliten al clínico el diseño de estrategias de neuroprotección y detección anticipada para prevenir las consecuencias de la misma.

PALABRAS CLAVE: accidente cerebrovascular; isquemia cerebral; muerte celular; adenosina trifosfato; ácido glutámico.

ABSTRACT

Ischemic stroke is triggered by a series of biochemical processes resulting from disruption of blood flow. It involves a complex mixture of different biomolecular events that originate and develop through the ischemic cascade, generating excitotoxicity, which together trigger irreversible cell injury. The study and knowledge of the different pathophysiological processes that occur in this cascade allows the understanding of the synthesis of this pathology in order to develop tools that allow the clinician

¹Médico general, graduado de la Universidad Latina de Costa Rica (U.Latina). cod. [MED15535](mailto:dr.lizanosafas@gmail.com).
dr.lizanosafas@gmail.com

²Médica general, graduada de la Universidad de las Américas (UIA). cod. [MED16249](mailto:christa.mc.94@gmail.com).
christa.mc.94@gmail.com

³Médica general, graduada de la Universidad de Hispanoamericana (UH). cod. [MED15751](mailto:Stephanietully_927@yahoo.com).
Stephanietully_927@yahoo.com



to design neuroprotection and early detection strategies to prevent its consequences.

KEYWORDS: stroke; brain ischemia; cell death; adenosine triphosphate; glutamic acid.

INTRODUCCIÓN

El accidente cerebrovascular (AC) es un fenómeno que se agrupa dentro de la enfermedad cerebrovascular (ECV), compuesta por distintos trastornos encefálicos que son producidos por algún proceso patológico a nivel de uno o varios de los vasos sanguíneos que se encargan de irrigar al sistema nervioso central (SNC) (1,2).

Para el año 1970 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definía al ataque cerebrovascular (ACV) como “el desarrollo rápido de signos clínicos de alteración focal o global de la función cerebral, con síntomas de duración igual o mayor a 24 horas o que desencadenan la muerte, sin otra causa aparente adicional a la de origen vascular” (3).

Se caracteriza por el cese del flujo sanguíneo en una región del cerebro, principalmente debido a la formación de un coágulo o trombo que obstruye alguno de los vasos cerebrales. Dependiendo de la obstrucción que se produzca y de los mecanismos involucrados se puede distinguir dos tipos de isquemia: focal y global (4,5).

El AC es un problema con gran repercusión a nivel mundial, no solo por las limitaciones funcionales e incapacidades que puede resultar, sino en cuanto a su manejo limitado en opciones terapéuticas. Estos eventos suelen presentarse de manera repentina pero, las alteraciones

moleculares que se producen en la cascada isquémica y que afectan a las neuronas, células de glía y la microcirculación afectada, ocurren de manera secuencial a lo largo de un tiempo, siendo todos parte del desarrollo al daño celular e incluso la muerte (6).

De esta manera, el objetivo propuesto de esta revisión es conocer la fisiopatología de la cascada isquémica y su influencia durante el desarrollo la isquemia cerebral, con miras en poder brindar herramientas para estratificar aun más el riesgo de padecer esta enfermedad, así como diferentes técnicas, diagnosticas como terapéuticas y prevenir las consecuencias de dicha enfermedad.

MÉTODO

La búsqueda y localización de la información se realizó mediante las siguientes bases de datos: Pubmed, Cochrane, Medline, UpToDate y Elsevier en donde se seleccionaron artículos recientes y se emplearon descriptores como: accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, cascada isquémica, glutamato, excitotoxicidad, La búsqueda bibliográfica incluyó artículos científicos de revisión y de resultados experimentales. Como criterios de inclusión se incluyeron los artículos en idioma español e inglés y comprendidos entre el año 2000 a la actualidad. Se

excluye de la revisión todo artículo no comprendido en este periodo e idiomas que no fueran los mencionados.

EPIDEMIOLOGÍA

Los AC producen aproximadamente una muerte cada 3 a 4 minutos, y unas 16 millones de personas sufren un ictus isquémico cada año, de las cuales, cerca de 6 millones mueren, y la gran mayoría de los pacientes que sobreviven presentan secuelas importantes de discapacidad (4,7).

La incidencia en mortalidad se documenta como la tercera causa de muerte en los países industrializados y la cuarta en aquellos países en vías de desarrollo. Además, dado el cambio que se está produciendo en la dinámica mundial de la enfermedad, se estima que para el año 2020 el ACV será la cuarta causa de discapacidad ajustada por años de vida (4).

FISIOPATOLOGÍA DE LA CASCADA ISQUÉMICA

En condiciones normales, el metabolismo energético del cerebro mantiene una estrecha relación con el aporte del flujo sanguíneo cerebral y este se mantiene regulado de manera dinámica con la presión arterial y la barrera hematoencefálica. Todo el equilibrio del flujo sanguíneo, permite garantizar una liberación continua de oxígeno y substratos imprescindibles para el mantenimiento de funciones celulares como los potenciales de membrana y la homeostasis iónica (1).

La fisiopatología del AC comienza como una disminución importante del flujo sanguíneo debido a la obstrucción de

algún vaso que irriga al cerebro y como consecuencia primaria se disminuye el aporte de oxígeno, glucosa y nutrientes necesarios para llevar a cabo y mantener el metabolismo neuronal (4).

A continuación se desencadena una secuencia de fenómenos moleculares y celulares a corto y largo plazo que inician con el fallo energético, debido a la afectación de los procesos de fosforilación oxidativa y el déficit en la producción de trifosfato de adenosina (ATP) (7).

Cuando se produce la pérdida de substratos, se afectan los gradientes iónicos transmembranas a causa del fallo en las bombas iónicas y así también, las bombas de sodio-potasio ATPasa, que al ser no funcionales producen despolarizaciones anóxicas (4). Las despolarizaciones sin contar con los requerimientos metabólicos necesarios para su control, hacen que la neurona sufra un acúmulo de sustancias como neurotransmisores, que pueden llevar al incremento tóxico de calcio, agua, hidrogeniones, radicales libres, entre otros, y como consecuencia se genera una respuesta inflamatoria, desregulación de múltiples vías de señalización y por último el daño y muerte celular (4,5). Así mismo, se produce una zona de infarto conocida como "core" y en esta la gravedad de la isquemia es máxima y la depleción energética es casi total. Por otra parte, se encuentra la zona de la penumbra, en donde existe un flujo residual y un déficit energético que es menor, hay pérdida de las diversas funciones celulares dando lugar a una serie de alteraciones bioquímicas con efectos nocivos. Todo ello desencadena y constituye la denominada "cascada isquémica" (6).

DISMINUCIÓN DEL ATP

Los procesos desencadenados por la AC llevan a eventos moleculares de corto y largo plazo que inician con el fracaso energético. Este proceso está relacionado con alteraciones en los distintos procesos de fosforilación oxidativa, así como en el déficit en la producción de ATP (8).

Las consecuencias se componen principalmente de un problema a nivel energético. El tejido de la zona donde se está produciendo el cese del flujo sanguíneo continúa consumiendo ATP a pesar de su síntesis reducida, disminución de su concentración y desarrollar pérdida de la homeostasis en las neuronas (3).

El déficit de oxígeno produce una desviación del metabolismo de la glucosa por vía anaerobia, ocasionando aumento del ácido láctico y de la acidosis. Esta última inhibe la fosforilación oxidativa, contribuyendo de esta manera a la depleción energética. Las concentraciones bajas de ATP impiden que el organismo lleve a cabo funciones esenciales para las células, como por ejemplo, la bomba Na^+/K^+ ATPasa pierde su función generando alteraciones en los potenciales de membrana en reposo e induciendo a despolarizaciones anóxicas, edema citotóxico y con ello, concluye el primer paso de la cascada isquémica (3,4,6).

DESPOLARIZACIÓN CELULAR ALTERADA

El fallo producido en la membrana origina una despolarización inadecuada de las células afectadas. Este fenómeno se transmite en el área de la penumbra un

sector algo inestable, donde se produce una disminución del flujo sanguíneo de hasta 20ml/100g/min y además, se encuentra relativamente preservado el metabolismo energético y la integridad de la membrana celular (6,8).

La despolarización induce la liberación desde las terminales presinápticas de aminoácidos excitadores como ácido glutámico o glutamato (Glu), encargado de abrir canales de calcio dependientes de receptores glutamatérgicos como el ácidoamino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA) y el N-metil-D-Aspartato (NMDA) en la neurona postsináptica y posteriormente, activar receptores metabotrópicos (diacilglicerol, inositoltrifosfato, fosfocreatina) que ayudan a la liberación de calcio de depósitos intracelulares, produciendo un aumento en la concentración de este mismo (6).

La liberación no regulada y dañina del glutamato, al activar los receptores NMDA, provoca un incremento en la conductibilidad al sodio, agravando aún más el daño cerebral ocasionando edema citotóxico resultado del efecto osmótico de este ion (4).

Este incremento procedente del foco isquémico, facilita a que se produzca el proceso de despolarización peri-infarto, que es similar a la despolarización anóxica pero, este puede ser reversible de forma espontánea. Sin embargo, se ha visto que este evento puede contribuir con el crecimiento de la zona isquémica y la muerte celular (8).

La despolarización neuronal sostenida se ha planteado como parte de la génesis del daño y muerte en la excitotoxicidad celular a través de dos procesos mediante liberación de glutamato con el reclutamiento de neuronas adyacentes y

la incapacidad para lograr una repolarización adecuada, lo que desencadena el edema citotóxico y en algunos casos conlleva a muerte neuronal (3).

GLUTAMATO: RECEPTORES Y EXCITOTOXICIDAD

Es un aminoácido no esencial y principal neurotransmisor excitatorio que no atraviesa la barrera hemoencefálica y que se sintetiza en la mitocondria de la neurona a partir de la glucosa y otros precursores (9).

Una vez sintetizado se libera hacia el citoplasma en donde se acumula en vesículas sinápticas por un proceso que es dependiente de magnesio y ATP. Además, la propagación del impulso nervioso hacia la terminal anóxica promueve la liberación de Glu por exocitosis en la sinapsis, por un mecanismo dependiente de la concentración intracelular de calcio e interactuar con sus receptores específicos (9).

Se describe que los astrocitos pueden liberarlo y activamente estar modulando la excitabilidad neuronal, la transmisión sináptica y la plasticidad cerebral. Se ha sugerido estas células pueden liberar Glu a través de la exocitosis vesicular dependiente de calcio (10).

Este amino ácido interactúa con los receptores metabotrópicos (mGluRs) encargados de promover la activación de segundos mensajeros vía proteínas G y los receptores ionotrópicos, acoplados a un canal iónico y su activación permite la entrada de iones calcio y sodio y salida de potasio. Los receptores ionotrópicos, se pueden dividir de acuerdo a la afinidad de sus agonistas específicos

en NMDA, AMPA y ácido kaínico (KA) (3,9,11).

Una característica de estos receptores, es su alta permeabilidad hacia el ion calcio, facilidad al bloqueo por parte del magnesio extracelular y sensibilidad al voltaje. Una vez producida la despolarización de la membrana celular se reduce la afinidad al sitio de unión por el magnesio y se elimina el bloqueo. Se menciona que el NMDA es el más potente en lograr aumentar la afluencia de calcio y también para inducir neurotoxicidad (9,12).

Cuando se produce un incremento en la concentración intracelular de sodio, se origina una despolarización neuronal responsable de una rápida elevación de calcio citosólico. Este fenómeno promueve la liberación de glutamato desde las terminales pre-sinápticas y consecuentemente interactuar con sus receptores ionotrópicos post-sinápticos de tipo NMDA, AMPA y KA, con entrada masiva de calcio, sodio y agua en la neurona post-sináptica (1).

Estos cambios ocasionan edema tisular y aumento del volumen celular, generando lisis celular osmótica o muerte por necrosis temprana en el foco isquémico. El Glu se acumula en el espacio sináptico al no ser reciclado por los astrocitos e induce a otros procesos dañinos, conduciendo a un incremento en el flujo de calcio a las neuronas, mediador principal en el proceso de excitotoxicidad (1).

La excitotoxicidad se define como un mecanismo en el cual se promueve la muerte celular a través de sobre-activación de los receptores glutamatérgicos o de cualquiera de sus análogos. Ocasiona la entrada excesiva de calcio a la célula, siendo secuestrado

por la mitocondria y produciendo una disfunción metabólica de la misma. Esto sumado a la producción de radicales libres, lipasas, proteasas, nucleasas y la inhibición de la síntesis proteica, entre otros (13).

Esta sobre-activación resulta en una elevación del calcio dentro de la célula promoviendo la lipoperoxidación (LP) de la membrana citoplasmática, retículoendoplasmático (RE) y las mitocondrias, por consecuencia de la producción de óxido nítrico y radicales superóxido, los cuales forman peroxinitritos y se genera 4-hidroxi-nonenal (HNE), sustancia que altera la actividad de los transportadores de la membrana y canales iónicos cuando los lípidos de las membranas son peroxidados. La LP induce al daño de la bomba Na^+/K^+ ATPasa, transportadores de glucosa y Glu, perturbando la homeostasis iónica en el retículo endoplásmico y la mitocondria, afectando el suministro de ATP (9).

El déficit energético junto con los cambios iónicos relacionados con el incremento del Glu y la hiperexcitabilidad de los receptores glutamatérgicos, tanto ionotróficos como metabotróficos, confluyen finalmente con un aumento aún mayor de la concentración de los niveles de calcio contribuyendo con la lesión cerebral (7,8).

AUMENTO DEL CALCIO INTRACELULAR

El ion calcio es una de las más importantes moléculas de señalización en la biología celular y en la regulación estricta de los niveles de calcio mediante el secuestro y la extrusión del mismo,

crucial para mantener la función celular (12).

Las concentraciones tóxicas de calcio intracelular durante el AC, pueden producirse por la liberación desde sitios de almacenamiento interno vía daño físico a la mitocondria y el RE o por disfunción de receptores y canales presentes en las membranas. El acumulo de calcio intramitocondrial que reduce la síntesis de ATP se ha sugerido como una de las primeras causas de muerte celular (5).

Este incremento en los niveles del ion, afecta diversos organelos celulares como la mitocondria, alterando el potencial necesario para continuar con la síntesis de ATP, la inducción de la producción de radicales libres de oxígeno y la liberación del citocromo C (3).

El ingreso inicial de calcio seguida de la estimulación excitotóxica con Glu, desencadena una sobrecarga del ion dentro de la célula de forma secundaria y esta respuesta se correlaciona fuertemente con la muerte neuronal. Uno de los principales reguladores del nivel de calcio dentro de la célula, es el intercambiador de sodio- calcio en la membrana plasmática (NCX), que se encarga de sacar el calcio usando la fuerza motriz de la afluencia del sodio (12).

Las mitocondrias pueden recuperar la concentración de calcio intracelular al tomar una gran cantidad del mismo y facilitar la salida de calcio dependiente de ATP. La inhibición de las mitocondrias y del NCX previene completamente la recuperación del nivel del ion después de la estimulación con glutamato (12).

Luego de la eliminación del calcio a través del NCX, a nivel intracelular se recuperaba parcialmente las

concentraciones fisiológicas del ion, sin embargo, más recientemente se ha demostrado que la participación del receptor de NMDA y la disfunción del NCX explicarían la sobrecarga de calcio posterior al estímulo excitotóxico y se plantea que la sustitución del NCX defectuoso por alguna isoforma no comprometida podría evitar la muerte neuronal por este mecanismo (12).

Se documenta que el calcio activa diferentes enzimas líticas que originan la destrucción de algunos componentes celulares (proteasas, lipasas, endonucleasas), facilita la síntesis de óxido nítrico (NO) y formación de radicales libres derivados del NO, como el peroxinitrito, produciendo el desacople de la fosforilación oxidativa comprometiendo aún más la disponibilidad energética. Esto ocurre al abrirse el poro de transición de la permeabilidad, que resulta en la despolarización mitocondrial, inducción de la desregulación del calcio y la muerte neuronal (6,12,13).

El calcio facilita la activación de diferentes factores de transcripción que contribuyen con la cascada apoptótica, o bien, la inhiben dependiendo de la concentración intracelular del mismo. Las concentraciones normales de calcio favorecen expresión de genes de supervivencia y por el contrario, los niveles elevados median los genes de muerte inductores de apoptosis y necrosis (6).

ACTIVACIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO SINTETASA, ENZIMAS LÍTICAS Y RADICALES LIBRES

El estrés oxidativo es un estado patológico caracterizado por un

desbalance entre la producción de especies reactivas oxidantes y la actividad de los sistemas biológicos antioxidantes. El acumulo de calcio a nivel del citosol de las neuronas induce a procesos catabólicos, debido a la activación de diferentes enzimas como las proteasas, lipasas y nucleasas y de aquellas que participan en la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), como la óxido nítrico sintasa (NOS) (1,14).

La producción de radicales libres se origina durante diversos estadios de la isquemia cerebral por medio de mecanismos fisiopatológicos diferentes, primero, las especies reactivas de oxígeno se generan mediante el metabolismo del ácido araquidónico y la óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS), en el caso de los estadios intermedios, los radicales libres de oxígeno son el aporte correspondiente a la infiltración de neutrófilos en el área isquémica y finalmente en los estadios tardíos, se da a través, de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2)(1,7,15).

En el caso del óxido nítrico puede actuar como un segundo mensajero retrógrado y potenciar el efecto excitotóxico producido por el glutamato, aumenta su liberación desde las terminales presinápticas. Una de las vías de daño celular mediado por el NO, es la formación de peroxinitrito al reaccionar con el superóxido y la activación de la vía de la poli-adenosina-difosfato-ribosa-polimerasa (PARP) como respuesta al daño del ADN mediado por los radicales libres (13).

El peroxinitrito tiene una alta capacidad oxidante y de nitración sobre las proteínas, lípidos y ácidos nucleicos,

produce la modificación covalente de diversos receptos de membrana con la consecuente afectación de señales secuencia abajo, la inhibición de enzimas antioxidantes y la inducción de la peroxidación lipídica. Las diversas enzimas que producen EROS como un subproducto de su actividad en un ambiente isquémico también, contribuyen con el establecimiento de un desbalance oxidativo (1,11).

La sobre activación originada produce un incremento del calcio intracelular, promoviendo la LP de la membrana citoplasmática, RE y las mitocondrias. Esto se origina debido a la producción de óxido nítrico y radical superóxido, formando peroxinitritos y además se genera 4-hidroxinonenal (HNE), una sustancia que altera la actividad de los transportadores de la membrana y canales iónicos cuando los lípidos de las membranas son peroxidados (9).

La LP induce al daño de la bomba Na^+/K^+ ATPasa, de los transportadores de glucosa y de glutamato, y como parte del proceso excitotóxico perturba la homeostasis iónica en el retículo endoplásmico y la mitocondria, afectando el suministro de ATP(9).

La producción de radicales libres a través de la producción de óxido nítrico y junto al daño causado por la isquemia, se ha visto que puede generar pérdida de la permeabilidad selectiva de la barrera hematoencefálica, permitiendo el paso de sustancias potencialmente tóxicas al sistema nervioso central (4).

MUERTE CELULAR

Existen dos mecanismos principales de muerte celular luego de que se produce un evento nocivo como el accidente

cerebrovascular: la necrosis y la apoptosis. En el contexto de la isquemia se ha observado que existe una participación de ambos procesos, por ello, la muerte celular se describe como el gran eje en la producción del daño cerebral (3,6).

Esta vía finaliza el resultado de la interacción entre estímulos internos como, el déficit en la producción de moléculas de ATP para poder mantener el gradiente iónico, y externos como el factor de necrosis tumoral y el factor de necrosis (3).

La muerte celular por necrosis se describe como un fenómeno pasivo que depende fundamentalmente de las alteraciones bioquímicas producidas por el déficit energético y por la activación de las enzimas líticas que se encargan de destruir diferentes componentes celulares, generando como consecuencia, la lisis de las membranas y la pérdida de la diferenciación de los compartimentos celulares (8).

La lisis celular y la liberación del contenido del citoplasma producen una respuesta inflamatoria con infiltración de células como macrófagos y neutrófilos, además, el ADN de las células necróticas se destruye por acción de las endonucleasas en fragmentos irregulares (3,8).

Por otra parte, la muerte por apoptosis o muerte celular programada, es un proceso activo que depende de una cascada de eventos o señales intracelulares iniciadas por la expresión de genes que son activados por la exposición a agentes nocivos, en este caso la isquemia, conduce a la activación de diferentes enzimas con actividad proteolítica, conocidas como caspasas (8).

Sin embargo, para que todos estos acontecimientos tengan lugar, es necesario que exista una cierta reserva de energía, para que pueda producirse la expresión génica y la síntesis de proteínas. La membrana plasmática no sufre lisis, sino, fragmentación de las células en pequeñas y numerosas vesículas llamadas cuerpos apoptóticos y no se desencadena una respuesta inflamatoria, pero si una fagocitosis posterior por parte de los macrófagos (6). Tras un evento isquémico cerebral experimental, se logró evidenciar la presencia de diferentes genes y factores pro-apoptóticos como el receptor de muerte (TR3), el factor nuclear B, el factor de necrosis tumoral y el gen ligado a la apoptosis, se detectó de igual manera, la expresión de algunos factores anti-apoptóticos, como la proteína BCL, el factor de transformación y crecimiento (TGF) y el factor de crecimiento asociado a la insulina (IGF-I), entre otros (6,8).

La capacidad que tiene una neurona de poder expresar un factor u otro va a depender de la vulnerabilidad que presente ante el evento isquémico y ante el tipo de muerte, ya sea apoptótica o necrótica. Por ejemplo, se menciona que en los casos del accidente vasculares cerebrales, el glutamato reduce el efecto neuroprotector del IGF-I debido al proceso de la fosforilación del receptor mediante una compleja vía bioquímica (8).

Todos los eventos que participan en la activación y el desarrollo fisiopatológico de la isquemia cerebral y la cascada

isquémica, tienen como punto fin a la producción de daño celular irreversible en la zona del cerebro que se encuentra afectada.

CONCLUSIONES

Previo a la isquemia cerebrovascular, existe una antesala de eventos moleculares descritos que participan y dan como resultado dicha enfermedad. La intervención oportuna y ante todo, la prevención, es indispensable para poder reducir la incidencia, discapacidad y mortalidad.

En la actualidad, el diagnóstico de esta patología se realiza, en muchas ocasiones, una vez sucedido el evento isquémico y no contamos con herramientas para determinar los pasos previos para hacer una prevención más específica en personas con factores pre disponentes y estratificar riesgo.

Como se expuso, la acción del glutamato, calcio, demás iones y moléculas celulares, claves en la cascada isquémica, son sitios diana identificados para eventuales mediciones de laboratorio y posibles sitios de acción para tratamientos farmacológicos.

Se sugiere valorar el desarrollo de nuevos biomarcadores a partir de las sustancias liberadas como continuar investigando la interacción de estos y la manera de poder aplicar terapias dirigidas a la detección temprana, neuroprotección, tratamientos y reducción las consecuencias de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Campos-Mojena R, Marín-Prida J, Piniella-Matamoros B, Pardo-Andreu GL, Pentón-Rol G. ISQUEMIA CEREBRAL: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS Y OPORTUNIDADES TERAPÉUTICAS. Revista de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. 2016;2(1): 1-17

2. Ruiz-Ares G, Martínez-Sánchez P, Fuentes B. Enfermedades cerebrovasculares. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2015 02;11(71):4221-4229. [https://doi.org/10.1016/s0304-5412\(15\)30001-9](https://doi.org/10.1016/s0304-5412(15)30001-9)
3. Ruiz-Mejía AF, Pérez-Romero GE, Ángel-Macías MA. Ataque cerebrovascular isquémico: fisiopatología desde el sistema biomédico y su equivalente en la medicina tradicional china. *Rev Fac Med*. 1 de enero de 2017;65(1):137-44. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1.57508>
4. Sotomayor-Sobrino MA, Ochoa-Aguilar A, Méndez-Cuesta LA, Gómez-Acevedo C. Interacciones neuroinmunológicas en el ictus. *Neurología*. junio de 2019;34(5):326-35. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.08.003>
5. Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Ruiz Ares G. Ictus isquémico, infarto cerebral y ataque isquémico transitorio. *Medicine*. 1 de febrero de 2015;11(71):4230-41. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(15\)30002-0](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(15)30002-0)
6. Leciñana M. FISIOPATOLOGÍA DE LA ISQUEMIA CEREBRAL. *Guía Neurológica* 8. 2011;1(8): 5-17
7. Miranda CAC, Varona MTB. Isquemia cerebral experimental y sus aplicaciones en la investigación en neurociencias. *Salud uninorte*. 2013; 29 (3): 430-440
8. Arango Davila C, Escobar Betancourt M, Cardona Gómez GP, Pimienta Jiménez H. Fisiopatología de la isquemia cerebral focal: aspectos básicos y proyección a la clínica. *Revista de Neurología*. 2004;39(02):156. <https://doi.org/10.33588/rn.3902.2004012>
9. Flores-Soto ME, Chaparro-Huerta V, Escoto-Delgadillo M, Vazquez-Valls E, González-Castañeda RE, Beas-Zarate C. Estructura y función de las subunidades del receptor a glutamato tipo NMDA. *Neurología*. 2012;27(5):301–310. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.10.014>
10. Yang J, Vitery M del C, Chen J, Osei-Owusu J, Chu J, Qiu Z. Glutamate-Releasing SWELL1 Channel in Astrocytes Modulates Synaptic Transmission and Promotes Brain Damage in Stroke. *Neuron*. mayo de 2019;102(4):813-827. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.029>
11. Xing C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. *International Journal of Stroke*. 2012;7(5):378–385. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00839.x>
12. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. *Progress in Neurobiology*. abril de 2014;115:157-88. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.006>
13. Lorigados L, Orozco S, Morales L, Estupiñán B, García I, Rocha L. Excitotoxicidad y muerte neuronal en la epilepsia. *Biotecnología Aplicada*. 2013;30(1):9–16.
14. Olmez I, Ozyurt H. Reactive oxygen species and ischemic cerebrovascular disease. *Neurochemistry International*. 2012 01;60(2):208-212. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2011.11.009>
15. Agudelo SF, Corrales NZ, Jara AR. Rol del óxido nítrico en la fisiopatología del ictus cerebral. *Revista Medica Sinergia*. 1 de enero de 2020;5(1):e339-e339. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i1.339>