

# Evento Vascular Cerebral Isquémico: Respuesta Inflamatoria local, sistémica y su relación con el fenómeno de inmunosupresión post-evento.

SALINAS-AGUILERA, A., MUNGUÍA-CONTRERAS, M., LEZAMA-ARMENTA, A.

**Resumen.** El evento vascular cerebral isquémico representa en la actualidad un problema de salud pública en México y en el mundo, con tasas elevadas de morbilidad y mortalidad principalmente en mayores de 60 años. Actualmente, se conoce que el sistema inmunológico juega un papel fundamental en la patogénesis del EVC en respuesta a la isquemia de la unidad neurovascular, desencadenando una respuesta celular que genera un estado pro-inflamatorio y a su vez, promueve la reparación y regeneración neuronal. Sin embargo, por mecanismos que aún no han sido bien esclarecidos, se genera un estado de inmunosupresión posterior al evento isquémico conocido como fenómeno de inmunosupresión inducido por EVC. Otros mecanismos de la respuesta inflamatoria como el papel bimodal de diversas células y moléculas inflamatorias aún no han sido claramente establecidos. La única terapia actualmente aprobada en el periodo agudo post-isquémico es la terapia trombolítica con rtPa, sin embargo, únicamente otorga resultados benéficos en la minoría de los pacientes debido a su estrecha ventana terapéutica, debido a esto resulta imperante conocer la fisiopatología del evento y ampliar el estudio del componente inflamatorio para el desarrollo de terapias inmunológicas futuras. Esta revisión tiene como objetivo otorgar a la comunidad médica una nueva perspectiva de la fisiopatología de la isquemia cerebral mediante la descripción de la respuesta inmunológica del EVC, sus principales biomarcadores periféricos, el fenómeno de inmunosupresión inducido por isquemia, así como su terapia actual y las nuevas estrategias en el tratamiento de la neuroinflamación del EVC isquémico.

Palabras Clave: isquemia cerebral, infarto cerebral, marcadores inmunológicos, neuroinflamación, inmunoregulación.

## I. INTRODUCCIÓN

El evento vascular cerebral (EVC) es un síndrome clínico caracterizado por el desarrollo de signos neurológicos focales que persisten por más de 24 horas. [1], [2]. Se clasifica en isquémico y hemorrágico de acuerdo a su etiología, constituyendo un 80% y 20% de la totalidad de casos respectivamente. [2], [3].

A nivel internacional, es la segunda causa de mortalidad en mayores de 60 años de edad y la tercera causa de discapacidad por un padecimiento crónico-degenerativo [4].

En México, representa la sexta causa de morbilidad primaria con una incidencia de 3.19 casos/100,000 habitantes y una

mortalidad global de 19% en hombres y mujeres entre 30 y 69 años de edad. [5].

Los principales factores de riesgo para la isquemia cerebral son la enfermedad aterosclerosa, la hipertensión arterial, la Diabetes Mellitus y la obesidad, los cuales predisponen al individuo a un estado de inflamación sistémica sostenida caracterizado por altos niveles de proteína C reactiva (PCR), interleucinas (IL-6, IL-1, IL-10) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), así como una producción alterada de moléculas de adhesión endotelial como P-selectina, E-selectina, L-selectina y moléculas de adhesión vascular e intracelular (VCAM1, ICAM1), lo cual favorece la migración transendotelial de células inflamatorias induciendo inflamación, disrupción de la barrera endotelial de la microvasculatura cerebral mediante metaloproteinasas (MMPs) y activando la agregación plaquetaria en la microvasculatura cerebral [6], [7]. Clínicamente, la susceptibilidad de los pacientes para presentar un EVC y su pronóstico subsecuente están influenciados en mayor parte por este estado inflamatorio [8].

El diagnóstico del EVC isquémico puede realizarse por medio de tomografía computarizada sin contraste para diferenciarlo de un EVC hemorrágico en el periodo agudo. Posteriormente se realizan estudios como la resonancia magnética nuclear (RMN) para determinar de forma precisa el tamaño y localización del infarto cerebral, lo cual, en combinación con la escala NIHSS y el tiempo de evolución, constituyen los tres principales predictores del pronóstico funcional del paciente a 3 meses [9], [10].

Actualmente, el único tratamiento aprobado por la FDA para el EVC es el activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA), el cual posee actividad trombolítica. Éste fármaco permite la desoclusión del vaso lesionado y el reestablecimiento del flujo sanguíneo cerebral. Sin embargo, una proporción menor al 10% de los pacientes pueden ser beneficiados por esta terapia debido al establecimiento de un periodo de ventana de tratamiento (4.5 horas) [11].

## II. RESPUESTA CELULAR LOCAL E ISQUEMIA CEREBRAL

El EVC isquémico resulta de una privación abrupta de flujo sanguíneo cerebral, lo cual produce hipoperfusión celular de la unidad neurovascular llevando a la célula endotelial y neuronal a un desbalance energético y necrosis caracterizada por edema, disrupción de membranas plasmáticas, desintegración nuclear y mitocondrial. Esta desintegración celular libera detritus celulares, ATP, glutamato y otras sustancias al espacio

---

ADRIANA SALINAS AGUILERA ([adriana.salag@gmail.com](mailto:adriana.salag@gmail.com)), MARIO MUNGUÍA CONTRERAS y ANDRÉS LEZAMA ARMENTA. Pertenecen a la carrera de MÉDICO CIRUJANO de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. M.C. Todas las imágenes en esta revisión son originales. Fueron diseñadas por los autores e ilustradas por: Ernesto Cornejo Zavala. Facultad de Artes y Diseño. Universidad Nacional Autónoma de México. ([czaver@gmail.com](mailto:czaver@gmail.com)).

Este trabajo fue asesorado por la Dra. DULCE MARÍA MENESES RUIZ. Los autores agradecen a: La Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle y a la Unidad de Investigación de la FMM-ULSA.

extracelular produciendo eventos de excitotoxicidad, producción de radicales libres y productos de ácido araquidónico; lo anterior dispersa la lesión neuronal a una región periférica al infarto, conocida como área de penumbra. Esta área constituye la mitad del volumen total de la región isquémica en las etapas iniciales del evento [12], [13].

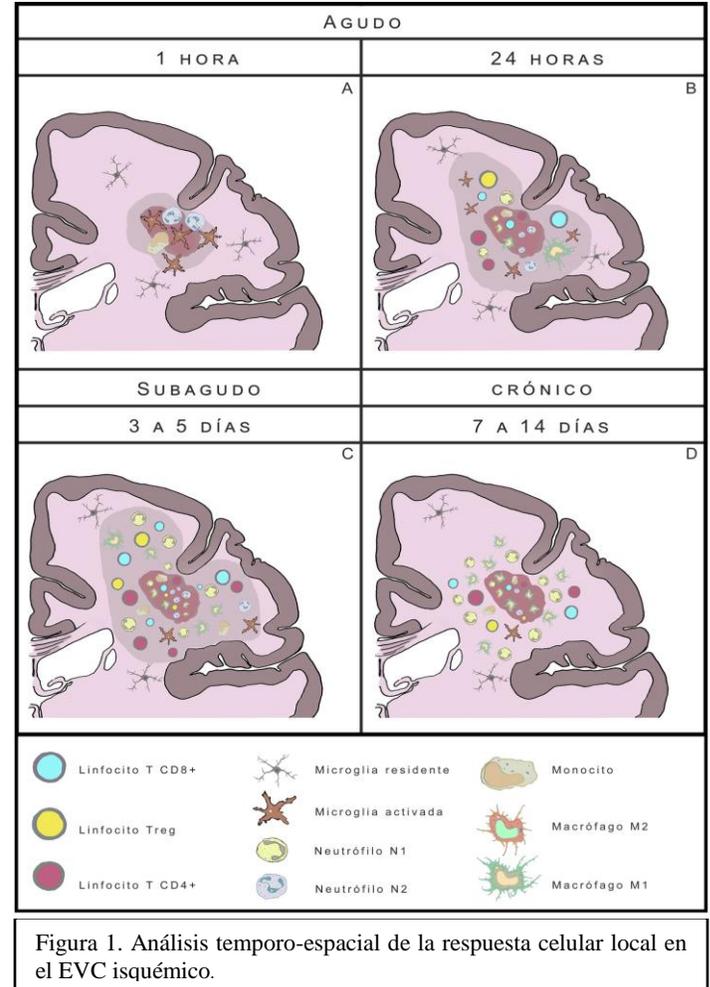
En modelos murinos y estudios histopatológicos post-mortem en humanos se ha observado que posterior a la instauración de la lesión isquémica se induce un reclutamiento y activación dependiente de tiempo de células inflamatorias, incluyendo neutrófilos, monocitos, macrófagos y linfocitos T, lo cual exacerba el proceso inflamatorio expandiendo el área de isquemia [14]. Sin embargo, simultáneamente se inhibe la respuesta inflamatoria sistémica, se disminuye el tamaño del infarto y mejora el déficit neurológico mediante mecanismos de reparación y regeneración neuronal [15].

En la fase aguda, la microglia, que constituye a los macrófagos residentes del cerebro, se activa en cuestión de minutos a horas en respuesta a la lesión neuronal con la principal función de fagocitar detritus celular y promover la reparación del área afectada. Si el flujo sanguíneo no es restablecido, existe liberación de especies reactivas de oxígeno y mediadores proinflamatorios como citocinas y moléculas endógenas asociadas a daño (DAMPs); como son la proteína S100 $\beta$ , enolasa neuronal y proteína básica de mielina (MBP) [8], [16]. Éstos mediadores inducen una mayor activación de la microglia generando un aumento en la producción de citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$ , quimiocinas, alarminas como PCR y la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales cerebrales, (ICAM1, VCAM1) lo cual promueve la migración endotelial de leucocitos circulantes. Éste reclutamiento y producción de citocinas exacerba el daño neuronal y aumenta la extensión del área de isquemia [3], [17].

El pico máximo de actividad de la microglia se observa en el segundo a tercer día continuándose hasta semanas posteriores al evento [12], [18]. De forma simultánea, entre los leucocitos infiltrados, se encuentran en primer lugar los neutrófilos, que alcanzan el tejido cerebral isquémico desde los primeros 30 minutos a 24 horas posteriores al infarto cerebral, alcanzando un pico máximo de concentración en uno a tres días [19]. Los neutrófilos infiltrados contribuyen a la extensión del daño liberando mediadores inflamatorios como sintetasas inducibles por óxido nítrico (iNOs) y metaloproteinasas de la matriz, siendo la principal la metaloproteinasa de la matriz no. 9 (MMP9), que en conjunto con la IL-1 $\beta$  producida por la microglia y otras citocinas, inducen una disrupción de la lámina basal de la barrera hematoencefálica (BHE) generando permeación leucocitaria adyacente [20], [21], [22].

En el tejido dañado, los monocitos circulantes son reclutados de la periferia y pueden ser observados en las primeras 24 horas, con un pico máximo a los 3 días, permaneciendo hasta 14 días posteriores al evento. Estas células poseen la habilidad de diferenciarse en macrófagos y adquirir diferentes fenotipos con funciones específicas como producción de moléculas inflamatorias y actividad fagocítica [23]. Esta polarización fenotípica en el SNC depende del tipo de lesión presente y su interacción con otras células inmunológicas. El subtipo M1, en macrófagos, posee propiedades proinflamatorias por la secreción

de citocinas e iNOS bajo estimulación directa de Interferón gamma (INF $\gamma$ ), mientras el subtipo M2 promueve procesos anti-



inflamatorios y de reparación bajo estimulación de IL-4, IL-10 y TGF $\beta$ . Esta diversidad fenotípica ha sido estudiada también en población de neutrófilos clasificándolos en una población N2 (anti-inflamatoria), la cual se observa en etapas tempranas (minutos-horas) del evento con una mayor concentración en el área de penumbra y una población N1 (inflamatoria), que se encuentra en etapas tardías (semanas-meses) y promueve la inflamación en el sitio central de la isquemia [12], [23]. Recientemente, la terminología M1/M2 ha sido aplicada también para la microglia activada, indicando que incluso bajo un ambiente proinflamatorio, la microglia y la función del macrófago pueden retener función anti-inflamatoria, lo cual es esencial para su función neuroprotectora [21], [24].

Los linfocitos son otro tipo de leucocitos que intervienen en el periodo subagudo del evento, comienzan su elevación en el área de isquemia en las primeras 24 horas, con un pico de actividad a los 7 días, permaneciendo hasta 14 a 21 días. Diversos estudios experimentales indican que los linfocitos T-CD8, así como los linfocitos T-CD4 poseen un papel fundamental en la trombogénesis, exacerbación de la respuesta inflamatoria por producción de citocinas y aumento del volumen del infarto cerebral. En modelos murinos se ha observado protección ante la oclusión vascular y mejor evolución ante la depleción linfocitaria de T-CD8 [21], [25].

Diversos estudios experimentales demuestran actividad de linfocitos T cooperadores (Th) en el sitio de la isquemia en las primeras 24 horas posteriores al evento, esta stirpe celular es capaz de modular la respuesta inmune y el pronóstico de los pacientes dependiendo del fenotipo adquirido, bajo estimulación directa por DAMPs como MBP y citocinas como  $INF-\gamma$  se conduce a la célula a adquirir un fenotipo Th1 Y bajo estimulación de IL-6, TGF- $\beta$  e  $INF-\gamma$  se adquiere un fenotipo Th17. Ambos han demostrado desarrollar deterioro neurológico con peor pronóstico clínico a 3 meses, siendo esta respuesta más severa ante un fenotipo Th17, sin embargo, su papel y función no han sido claramente definidos en el EVC isquémico [26].

El papel de los linfocitos T reguladores (Treg) no ha sido claramente definido, Liesz, A, et. al., establecen que los Treg regulan la producción excesiva de citocinas inflamatorias y modulan la invasión y activación de linfocitos T y microglia antagonizando la función de TNF- $\alpha$  e  $INF-\gamma$  mediante la secreción de citocinas como IL-10, éstas confieren un efecto protector anti-inflamatorio previniendo el crecimiento del área de isquemia en etapas tempranas y tardías (14-21 días) del evento promoviendo la reparación y regeneración neuronal en el modelo murino. Sin embargo, estudios experimentales recientes, han abordado a los Treg como “deletéreos” en el periodo agudo del EVC. Kleinschmitz, C., et. al. demostraron que la depleción selectiva de linfocitos Treg en las primeras horas del evento redujo dramáticamente el sitio de la isquemia a las 24 horas, demostrando que los linfocitos Treg poseen alta afinidad a la adhesión endotelial mediante VCAM1, ICAM1, generando áreas de microtrombosis y promoviendo la inflamación. [27], [28], [29]. [Figura 1]

Un grupo linfocitario menos estudiado es el de los linfocitos  $\gamma\delta$ , una subpoblación especializada de linfocitos T localizados entre la inmunidad innata y adaptativa, los cuales poseen un papel pro-inflamatorio en etapas tardías de la isquemia cerebral (IC). [21].

En estudios experimentales recientes con linfocitos  $\gamma\delta$  se ha demostrado una reducción del tamaño del infarto mediante regulación de los efectos inflamatorios de otros subtipos celulares mediante producción de IL-17 en estadios tempranos del evento, sin embargo, su papel específico en el EVC isquémico no ha sido claramente establecido [21].

### III. BIOMACARDORES

Las citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 y alarminas como PCR son los principales biomarcadores inflamatorios encontrados en muestras séricas de pacientes que desarrollaron IC. El efecto y concentración de estas moléculas en la evolución del EVC depende de la extensión de la zona de penumbra. En estudios experimentales se ha observado que la producción de cada molécula está dada por un diferente subtipo celular [30] y se encuentran elevados en un periodo de 4 a 24 horas postevento [31]. En diferentes estudios se observó que los niveles séricos ICAM-1 y VCAM-1 se encuentran significativamente aumentados en pacientes que sufrieron un EVC isquémico en comparación con los controles, de igual manera se reportó una relación directamente proporcional entre los niveles elevados de VCAM e ICAM1 con una mayor incidencia de mortalidad y deterioro neurológico post-evento [32], [33].

(Cuadro I).

Debido a la permeabilidad de la BHE, diversos estudios concluyen que el análisis de citocinas en muestras periféricas

Cuadro I. PRINCIPALES BIOMARCADORES SÉRICOS EN EL EVC ISQUÉMICO					
Marcador Sérico	Origen	Función	Niveles Séricos	Utilidad	Referencias
PCR	Síntesis hepática	Reactante de fase aguda Aterotrombosis	3.5 mg/mL ↑ 3'- 5' hora	Severidad Pronóstico	Glen C., 2011/ Jordan J., 2008
IL-6	Citocina de linfocitos T Macrófagos	Estimulación respuesta inmune Marcador inflamatorio	21.5 pg/mL ↑ 3' hora	Deterioro neurológico temprano Neuroprotección	Glen C., 2011/ Jin R., 2013/ Jordan J., 2008
TNF- $\alpha$	Citocina Células inflamatorias	Estimulación respuesta inmune Marcador inflamatorio	19 pg/mL ↑ 30 minutos	Severidad Neuroprotección	Glen C., 2011/ Jin R., 2013/ Jordan J., 2008
IL-1 $\beta$	Macrófagos	Estimulación respuesta inmune	Valores no definidos* ↑ 30 minutos	Tamaño del infarto	Jin R., 2013/ Jordan J., 2008
ICAM 1/ VCAM 1	Endotelio Neuronas lesionadas	Reclutamiento Migración transendotelial Adhesión endotelial	VCAM 1 669 ng/mL ICAM 1 208 pg/mL	Pronóstico	Glen C., 2011/ Jin R., 2013/ Jordan J., 2008
MMP9	Enzimas proteolíticas Neutrófilos	Degradación de componentes de la lámina basal	140 ng/mL ↑ 6 horas	Severidad Pronóstico Deterioro neurológico tardío	Glen C., 2011/ Jin R., 2013/ Jordan J., 2008/ Turner J., 2016.

PCR: Proteína C Reactiva / IL-6: Interleucina 6 / TNF- $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral Alfa / IL-1 $\beta$ : Interleucina 1 Función Beta / VCAM-1: Molécula de Adhesión Vascular 1 / ICAM-1: Molécula de Adhesión Intracelular 1 / MMP9: Metaloproteasa de la Matriz 9

puede reflejar la actividad y producción de estas moléculas en el SNC, sin embargo, sus valores normales en sangre no han sido aún definidos. En estudios experimentales, se ha observado que la presencia de ciertas moléculas en el periodo agudo del EVC pueden indicar una mayor severidad y pobre pronóstico del paciente cuando los niveles séricos están notablemente elevados [34], [35]. Una de las principales controversias de la acción de los biomarcadores en el EVC es el efecto antagónico que poseen ciertas moléculas, adquiriendo propiedades tanto neurotóxicas, generando mayor déficit neurológico, como neuroprotectoras, favoreciendo la regeneración y reparación neuronal dependiendo de su contexto fisiológico y celular [36]. [FIGURA 1]

### IV. RESPUESTA SISTÉMICA E INMUNOSUPRESIÓN INDUCIDA POR EVC

La principal causa de muerte en la primera semana posterior al EVC es consecuencia del edema cerebral y/o herniación transtentorial. Sin embargo, se sabe que entre el 40 y 96% de los pacientes presentan complicaciones, siendo la mayoría infecciones respiratorias y de vías urinarias (IVU) [39]. Estudios epidemiológicos han reportado una incidencia de entre el 13 y 18% para neumonía, y 17 a 29% para IVU, siendo la primera la más frecuente en los primeros siete días después del EVC. Se han establecido diferentes factores de riesgo para presentar infecciones, como edad avanzada, disfagia y mayor puntaje en la escala NIHSS, para infecciones respiratorias, y género femenino e historia previa de EVC, para IVU [40], [41].

En condiciones normales, el SNC guarda cierta relación con el sistema inmune, teniendo un control directo sobre órganos linfoides, inervados por el nervio vago. De manera indirecta, interviene la participación del eje hipotálamo-hipófisis, actuando sobre las glándulas suprarrenales y la liberación de catecolaminas y glucocorticoides [39], [42]. Se ha observado que la actividad y el número de células del sistema inmune en sangre periférica se encuentra disminuida en

pacientes con EVC agudo o subagudo, estableciendo un estado susceptible para padecer infecciones, esto es conocido como inmunosupresión inducida por EVC. Para intentar explicar este fenómeno, modelos experimentales han mostrado una disminución en la cantidad y actividad de células *asesinas naturales* (NK). También se ha evidenciado que monocitos circulantes de pacientes con I.C. aguda disminuyen la expresión de moléculas de histocompatibilidad tipo II (MHC-II) [42] resultando en alteraciones en la presentación de antígenos de diversos patógenos. Es controversial el papel de otras células inmunes en el fenómeno de inmunosupresión; Urra y colaboradores reportaron que pacientes con infección inducida por EVC mostraron mayor disminución de linfocitos T CD4 y T CD8, pero conteos similares de células B y Treg, comparado con aquellos sin infección [43]. En dos modelos murinos, donde se administraron por vía intravenosa células Treg, el análisis de sub-poblaciones mostró un incremento significativo en el número de células T-CD4 y células T-CD8 posterior a la oclusión de la arteria cerebral media [44], demostrando la posible actividad protectora de las células Treg para prevenir el estado de inmunosupresión inducido por EVC. Sin embargo, el verdadero papel de estas células en el fenómeno de inmunosupresión inducido por EVC aún no ha sido establecido.

Se cree que este estado de inmunosupresión se debe a una respuesta adaptativa que protege al SNC de la exposición de antígenos como la MBP, enolasa específica de neurona, la proteína s100β, entre otras [45]. Existe evidencia de que estos antígenos activan una respuesta auto-reactiva de tipo Th1, simulando un estado pro-inflamatorio parecido al observado en

modelos experimentales de esclerosis múltiple [45], [46], [47]. Esta respuesta autoinmune se ha asociado a mayor extensión del infarto y a peor desenlace en los pacientes con EVC [47], [48].

El aumento de citocinas pro-inflamatorias como IL-1, IL-6 y TNFα en el parénquima cerebral producen la activación del eje hipotálamo-hipófisis y el sistema nervioso simpático (SNS) [39]. Estas citocinas pro-inflamatorias estimulan neuronas de los núcleos paraventriculares para sintetizar hormona liberadora de corticotropinas que induce la liberación de adrenocorticotropinas (ACTH) por la hipófisis anterior. La ACTH induce la liberación de glucocorticoides (principalmente cortisol) por las glándulas suprarrenales [39], [48]. El cortisol, de manera directa, suprime la expresión de mediadores pro-inflamatorios y facilita la liberación de mediadores anti-inflamatorios, produciendo un estado anti-proliferativo y pro-apoptótico de células inflamatorias [42]. En un modelo murino de isquemia cerebral se observó pérdida apoptótica rápida y extensa de linfocitos en órganos linfoides y sangre periférica cerca de 12 horas después de haber inducido la isquemia [49]. Por otra parte, se ha observado que los niveles séricos de IL-6 correlacionan con el aumento de ACTH y cortisol, lo que sugiere que esta respuesta es proporcional con la extensión de la lesión [42]. [FIGURA 2]

La respuesta inmunológica se ve influenciada también por la actividad del SNS debido a la liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), se ha evidenciado la presencia de receptores adrenérgicos beta en todas las células inmunes, excepto las células Th2 [42], [47]. Las catecolaminas producen un incremento rápido y transitorio de la cuenta de linfocitos y granulocitos, sin embargo, la exposición prolongada condiciona una disminución en el número de linfocitos circulantes. Se ha observado que las catecolaminas inhiben selectivamente la producción de IFNγ, TNFα, IL-1 e IL-12 en las células Th1, también tienen un efecto inhibitorio en la diferenciación de linfocitos T-CD4 a células Th1, mecanismo que es dependiente de IL-12 [48]. Aunado a esto, la liberación local de noradrenalina en la médula ósea altera los procesos de mielopoyesis y eritropoyesis, disminuyendo la proliferación de células inmunes. Modelos experimentales de isquemia cerebral han evidenciado que la administración de propranolol, un bloqueador de receptores beta-adrenérgicos, reduce las complicaciones infecciosas y la mortalidad después del EVC [39], [47].

En la última década se ha intentado contrarrestar este fenotipo inmunosupresor y disminuir las complicaciones infecciosas en pacientes con EVC. Se ha probado la terapia profiláctica con antimicrobianos en pacientes con EVC agudo, sin embargo, los resultados han sido contradictorios y no apoyan la indicación de terapia antimicrobiana como profilaxis. En el estudio PASS del año 2015, se evaluó la administración de ceftriaxona como profilaxis de complicaciones infecciosas en pacientes con EVC [50], [51], [52] que resultó en la disminución de la incidencia de neumonías, pero no mostró mejoría en el desenlace funcional ni en la mortalidad de los pacientes a los tres meses después del EVC. [53] Otras estrategias para prevenir las complicaciones infecciosas requieren un estudio profundo.

Un estudio retrospectivo de pacientes en terapia con betabloqueadores al momento del inicio del EVC demostró una menor incidencia de neumonía y menor mortalidad a 30 días. [54].

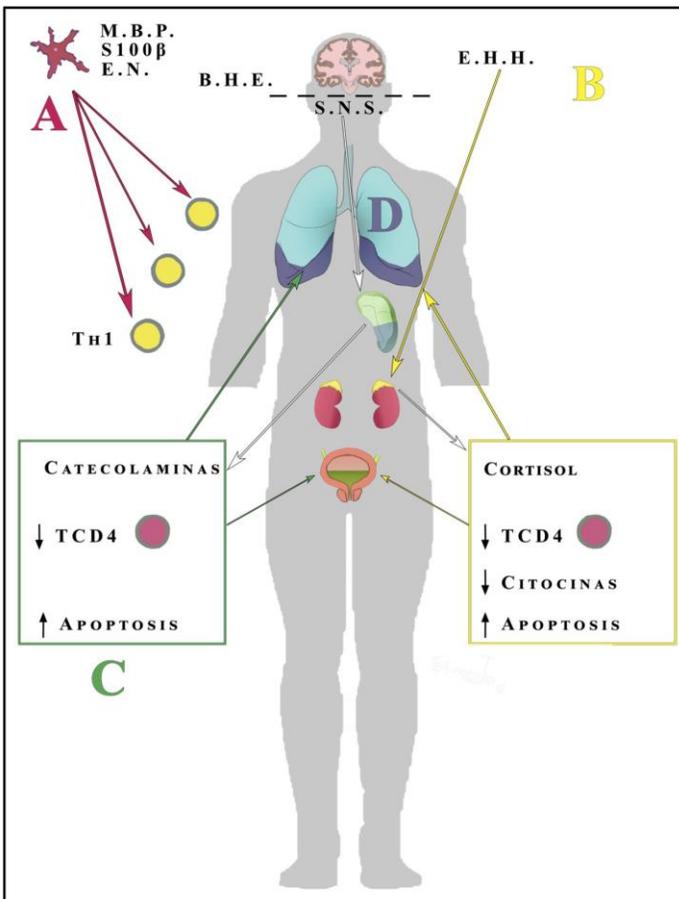


Figura 2. MECANISMOS IMPLICADOS EN EL FENÓMENO DE INMUNOSUPRESIÓN INDUCIDO POR EVC. A. Respuesta auto-reactiva vs. Antígenos propios de SNC. - B. Activación del Eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal (EHH). - C. Activación del Sistema nervioso simpático (SNS)- D. Susceptibilidad a infecciones respiratorias y de vías urinarias. MBP: Proteína Básica de Mielina / S100B: Proteína S 100 beta / E.N.: Enolasa neuronal.

De igual manera, la activación específica de las células NK invariantes del hígado (i-NKT) con  $\alpha$ -galactosilceramida puede incrementar los niveles séricos de IFN $\gamma$  y disminuir la carga bacteriana en modelos experimentales de EVC. [55]

## V. TERAPIA ACTUAL Y NUEVAS ALTERNATIVAS

Actualmente, la única terapia aprobada para el tratamiento del EVC isquémico es la terapia fibrinolítica con rtPA, la cual debe ser empleada en las primeras horas posteriores a la instauración del evento isquémico, lo cual limita su uso a la minoría de los pacientes [57]. Recientemente, se ha evidenciado el papel del rtPA y el tPA endógeno en la amplificación de la lesión por isquemia en SNC, esta lesión se define como la pérdida del tejido isquémico salvable (penumbra) debido al proceso de reperfusión, este fenómeno es conocido como efecto de isquemia por reperfusión [59]. Debido a esto, diferentes estrategias han sido propuestas para el tratamiento del EVC isquémico teniendo como base la regulación de la respuesta inflamatoria, entre ellos se han desarrollado terapias que inhiben la activación de la microglia, la depleción de linfocitos T utilizando minociclina y el agonista del receptor de esfingosina-1-fosfato (fingolimod) respectivamente [60], [61], [62]. Otros tratamientos actúan disminuyendo la producción de radicales libres y enzimas proinflamatorias como iNOs y ciclooxigenasa 2, inhibiendo la secreción de citocinas proinflamatorias o realizando terapia blanco contra proteínas de adhesión endotelial [60]. Sin embargo, a pesar de mostrar adecuada respuesta en estudios experimentales con modelo murino, los resultados en ensayos clínicos no han mejorado la recuperación o impactado en el desenlace funcional de los pacientes con EVC [60], [63].

## VI. CONCLUSIONES

Actualmente las enfermedades crónico-degenerativas representan el pilar fundamental de inversión en materia de salud pública, generando un alto impacto socioeconómico principalmente en países en vías de desarrollo. Aunque los fenómenos vasculares de la IC han sido ampliamente estudiados y conocidos, actualmente los fenómenos de neuroinflamación representan uno de los retos en la investigación de la patogenia de esta enfermedad.

De acuerdo a la bibliografía reportada, actualmente se conoce que la localización y activación de las células inmunes en SNC depende del periodo de evolución de la isquemia y que las células reclutadas a SNC poseen la capacidad de adquirir un fenotipo capaz de promover la inflamación y fagocitosis de detritus celulares en estadios tempranos de la isquemia, o un fenotipo anti-inflamatorio, el cual favorece la reparación y regeneración neuronal simultáneamente, debido a esto, a pesar de la extensa evidencia en estudios clínicos y experimentales de isquemia cerebral aún no es posible caracterizar con exactitud el papel de los diferentes subtipos celulares debido a que desempeñan un papel bimodal, por ello, resulta imperativo clasificar al EVC en un periodo agudo, subagudo y crónico para establecer un perfil celular, su variación y función en cada fase del evento isquémico para posteriormente poder correlacionarlo con la evolución y desenlace clínico de los pacientes.

Diversos marcadores sistémicos han sido vinculados a la respuesta inflamatoria en el EVC isquémico, sin embargo,

ninguno muestra una especificidad o sensibilidad significativa para impactar en la toma de decisiones clínicas y diagnósticas en el periodo agudo o reflejar el desenlace clínico y funcional de los pacientes en el periodo crónico del evento, de igual manera, se ha considerado que los niveles de biomarcadores en muestras periféricas pueden no reflejar con precisión lo que ocurre a nivel local, por lo que consideramos que ampliar el estudio de la respuesta inflamatoria local y sistémica en estudios clínicos y experimentales es fundamental para poder establecer sus funciones y niveles séricos representativos de la enfermedad.

Actualmente, se conoce que la respuesta inflamatoria post-isquemia induce al paciente a un estado de inmunosupresión reactiva, por lo que el personal clínico debe conocer que los pacientes con EVC generan susceptibilidad al desarrollo de complicaciones, principalmente infecciones. Aunque los ensayos clínicos que han evaluado la profilaxis con antimicrobianos no apoyan el uso de esta terapia, se deben de considerar ciertas estrategias para el manejo de factores de riesgo asociados a esta complicación y mejorar las cifras de mortalidad a los tres meses de evolución. De igual manera, se debe ampliar el estudio de las vías asociadas al fenómeno de inmunosupresión inducido por EVC, ya que al poseer una gran variedad de mecanismos implicados para su desarrollo debe buscarse el enlace existente entre dichas vías y proponer estrategias que regulen esta respuesta para preveer sus complicaciones clínicas.

En la actualidad, la única terapia en uso es la trombólisis con rtPA, sin embargo, debido a la estrecha ventana terapéutica y la selección de pacientes, únicamente se benefician menos del 10% de los afectados. Estudios recientes demuestran que a pesar de alcanzar altas tasas de reperfusión en el sitio central de la oclusión no muestra ningún beneficio sobre la respuesta inflamatoria instaurada ante la isquemia. Aunado a esto, los efectos deletéreos del plasminógeno endógeno y el administrado exógenamente, como el edema celular y propagación de la respuesta inflamatoria por el fenómeno conocido como “isquemia-reperfusión” invitan al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas como terapia inmunomoduladora y neuroprotectora. Debido a esto proponemos ampliar el estudio selectivo de la respuesta celular y molecular de la inmunología del EVC para la creación de tratamientos específicos que permitan mejorar el desenlace clínico y funcional de los pacientes.

Finalmente, esta revisión pretende ser la base de un protocolo clínico experimental de la Facultad Mexicana de Medicina de La Universidad la Salle en colaboración con el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, en el cual los autores colaboran activamente. El objetivo del estudio es caracterizar puntualmente la respuesta celular periférica en las diferentes etapas de evolución del EVC isquémico y correlacionarlo con su desenlace clínico a 3 meses de instaurado el evento.

### Estrategia de búsqueda y Criterios de Selección.

- Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, MEDLINE, EBSCO y Elsevier. Se seleccionaron publicaciones en inglés y español en el periodo comprendido de enero-2010 a abril-2016. A pesar de haber seleccionado revisiones de un periodo no mayor a 6 años, no se excluyeron publicaciones antiguas comúnmente referenciadas. Se revisó la lista de referencias de los artículos seleccionados previamente y se incorporaron los que se consideraron relevantes. Se emplearon los términos de búsqueda “ischemic stroke”, “inflammation”, “neuroinflammation”, “biomarkers”, “cytokines”, “brain ischaemia” or “brain infarction”, “stroke immunosuppression” “neuroprotection”.

## REFERENCIAS

- [1] A. Alwan, "Global status report on noncommunicable diseases," World Health Organization, Geneva, 2011.
- [2] A. Arauz, "Enfermedad Cerebral Vascular", *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, vol. 55, no. 3, pp. 11-21, 2012.
- [3] J. Rong, "Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke", *J Cardiovasc Transl Res*, vol. 6, no. 5, 2013.
- [4] OMS/OPS, "Sistema de información regional de mortalidad 2014", World Health Organization, Geneva, 2014.
- [5] SINAVE/DGE/, "Perfil Epidemiológico de las Enfermedades Cerebrovasculares en México", 2012.
- [6] A. Go, "Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update A Report From the American Heart Association", *Circulation*, vol. 129, pp. 28-92, 2014.
- [7] C. Smith, "The immune system in stroke: clinical challenges and their translation to experimental research", *J Neuroimmune Pharmacol*, vol. 8, no. 4, pp. 867-87, 2013.
- [8] R. Macrez, "Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies", *Lancet Neurol*, vol. 10, pp. 471-80, 2011.
- [9] M. Edwarson, "Ischemic Stroke prognosis in adults", UpToDate, 2016.
- [10] A. Alexander, "Correlating lesion size and location to deficits after ischemic stroke", *Behav. Brains and funct*, vol. 6, no. 6, 2010.
- [11] Y. Lee, "Therapeutically targeting neuroinflammation and microglia after acute ischemic stroke", *BioMed Research International*, pp. 1-9, 2014.
- [12] C. Benakis, "The role of microglia and myeloid immune cells in acute cerebral ischemia", *Front in Neuroscien*, vol. 8, no. 461, 2015.
- [13] C. Iadecola, "The immunology of stroke: from mechanisms to translation", *Nat. Med.*, vol. 17, pp. 796-808, 2011.
- [14] T. Shichita, "Post-ischemic inflammation in the brain", *Front Immun*, vol. 3, no. 132, 2012.
- [15] C. Iadecola, "Cerebral ischemia and inflammation", *Curr Opin Neurol*, vol. 14, pp. 89-94, 2001.
- [16] A. Chamorro, "The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease", *Stroke*, vol. 37, pp. 291-293, 2006.
- [17] X. Xu, "Innate inflammatory responses in stroke: mechanisms and potential therapeutic targets", *Curr Med Chem*, vol. 21, no. 18, pp. 2076-2097, 2014.
- [18] H. Chu, Chu, "Immune cell infiltration in malignant middle cerebral artery infarction: comparison with transient cerebral ischemia", *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 34, pp. 450-459, 2014.
- [19] A. Dénes, "Inflammation and brain injury: acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation", *Brain Behav Immun*, vol. 24, pp. 708-723, 2015.
- [20] T. Yan, "Experimental animal models and inflammatory cellular changes in cerebral ischemic and hemorrhagic stroke", *Neurosci Bull*, vol. 31, no. 6, pp. 717-734, 2015.
- [21] B. Famakin, "The Immune Response to Acute Focal Cerebral Ischemia and Associated Post-stroke Immunodepression: A Focused Review", *Age and Disease*, vol. 5, no. 5, pp. 307-325, 2014.
- [22] B. Obermeier, "Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier", *Nat Med*, vol. 19, no. 12, pp. 1584-1597, 2013.
- [23] T. Chiba, "Pivotal roles of monocytes/macrophages in stroke", *Mediators Inflamm*, vol. 10, pp. 1-10, 2013.
- [24] T. Woodruff, "Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke", *Molecular Neurodegeneration*, vol. 6, no. 1, 2011.
- [25] D. Amantea, "Rational modulation of the innate immune system for neuroprotection in ischemic stroke", *Front in Neuroscien*, vol. 9, no. 147, 2015.
- [26] D. Zierath, "The immunologic profile of adoptively transferred lymphocytes influences stroke outcomes in patients", *J Neuroimmunol*, vol. 15, no. 263, 2013.
- [27] S. Cheng, "Regulatory T Cell in stroke: A new paradigm for immune regulation", *Clin and Develop Immun*, vol. 2013, p. 9, 2013.
- [28] A. Liesz, "Regulatory T cells are cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke", *Nat Med*, vol. 15, no. 2, pp. 192-199, 2009.
- [29] C. Kleinschnitz, "Regulatory T cells are strong promoters of acute ischemic stroke in mice by inducing dysfunction of the cerebral microvasculature", *Blood*, vol. 121, no. 4, pp. 679-691, 2013.
- [30] B. Clausen, "Interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor-alpha are expressed by different subsets of microglia and macrophages after ischemic stroke in mice", *J Neuroinflammation*, vol. 5, no. 46, 2003.
- [31] K. Lamberstein, "Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia", *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 32, pp. 1677-1698.
- [32] Y. Miao, "Potential Serum Biomarkers in the pathophysiological processes of stroke", *Expert Rev Neurother*, vol. 14, pp. 174-185, 2014.
- [33] D. Doll, "Cytokines: The role in stroke and potential biomarkers and therapeutic targets", *Aging and Disease*, vol. 5, no. 5, pp. 294-306, 2014.
- [34] G. Jickling, "Blood biomarkers of ischemic stroke", *Neurotherapeutics*, vol. 8, pp. 349-360, 2011.
- [35] J. Montaner, "Plasmatic levels of neuroinflammatory markers predict the extent of diffusion-weighted image lesions in hyperacute stroke", *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 23, pp. 1403-07, 2003.
- [36] S. Sotgiu, "Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia", *Eur J Neurol*, vol. 13, pp. 505-13, 2006.
- [37] C. Smith, "Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome", *BMC Neuro*, vol. 4, no. 2, 2004.
- [38] C. Sommer, "Histology and infarct volume determination in rodent models of stroke", *Rodent Models of Stroke*, vol. 47, 2010.
- [39] A. Chamorro, "Infection After Acute Ischemic Stroke. A Manifestation of Brain-Induced Immunodepression", *Stroke*, vol. 38, pp. 1097-1103, 2007.
- [40] S. Aslanyan, "Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN international trial", *Eur Jour of Neur*, vol. 11, pp. 49-53, 2004.
- [41] B. Ovbiagele, "Frequency and determinants of pneumonia and urinary tract infection during stroke hospitalization", *J Stroke Cerebrovasc. Dis*, vol. 15, pp. 209-213, 2006.
- [42] C. Meisel, "Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome", *Nat Rev Neurosci*, vol. 6, pp. 775-786, 2005.
- [43] X. Urta, "Harms and benefits of lymphocyte subpopulations in patients with acute stroke", *J Neurosci*, vol. 158, pp. 1174-1183, 2009.
- [44] P. Li, "Adoptive regulatory T-cell therapy protects against cerebral ischemia", *Ann Neurol*, 2013.
- [45] K. Becker, "Autoimmune responses to the brain after stroke are associated with worse outcome", *Stroke*, vol. 42, pp. 2763-2769, 2011.
- [46] U. Dirnagl, "Stroke-induced immunodepression: Experimental evidence and clinical relevance", *Stroke*, vol. 38, pp. 770-773, 2007.
- [47] B. Famakin, "The immune response to acute focal cerebral ischemia and associated post-stroke immunodepression: A focused review", *Aging Dis*, vol. 5, pp. 307-326, 2014.
- [48] R. Shim, "Ischemia, immunosuppression and infection—Tackling the predicaments of post-stroke complications", *Int J Mol Sci*, vol. 17, 2016.
- [49] K. Prass, "Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T-helper cell type 1-like immunostimulation", *J Exp Med*, vol. 1, pp. 752-83, 2003.
- [50] A. Chamorro, "The early systemic prophylaxes of infection after stroke study. A randomized clinical trial", *Stroke*, vol. 36, pp. 1495-1500, 2005.
- [51] H. Harms, "Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: A randomized controlled trial", *PLoS One*, vol. 3, 2008.
- [52] H. Harms, "Influence of stroke localization on autonomic activation, immunodepression, and post-stroke infection", *Cerebrovasc Dis*, vol. 32, pp. 552-560, 2011.
- [53] W. Westendorp, "The preventive antibiotics in stroke study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial", *Lancet*, 2015.
- [54] T. Dziedzic, "Beta-blockers reduce the risk of early death in ischemic stroke", *J Neurol Sci*, vol. 252, pp. 53-56, 2007.
- [55] C. H. Wong, "Functional innervation of hepatic iNKT cells is immunosuppressive following stroke", *Science*, vol. 334, pp. 101-105, 2011.
- [56] S. Lenglet, "Recombinant tissue plasminogen activator enhances microglial cell recruitment after stroke in mice", *J Cereb Blood Flow Metab*, vol. 34, pp. 802-812, 2014.
- [57] E. C. Jauch, "Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke", *Stroke*, vol. 44, pp. 870-947, 2013.
- [58] C. J. Siao, "Cell-type specific roles for tissue plasminogen activator released by neurons or microglia after excitotoxic injury", *J Neurosci*, vol. 23, pp. 3234-3242, 2003.
- [59] A. Reijerkerk, "Tissue-type plasminogen activator is a regulator of monocyte diapedesis through the brain endothelial barrier", *J Immunol*, vol. 181, pp. 3567-3574, 2008.
- [60] F. Ying, "Immune interventions in stroke", *Nat Rev Neurol*, vol. 144, 2015.
- [61] A. Szymanska, "Minocycline and intracerebral hemorrhage: Influence of injury severity and delay to treatment", *Exp Neurol*, vol. 197, pp. 189-196, 2006.
- [62] S. Massberg, "Fingolimod and sphingosine-1-phosphate — modifiers of lymphocyte migration", *N Engl J Med*, vol. 355, pp. 1188-1191, 2006.
- [63] Y. Lee, "Therapeutically targeting Neuroinflammation and microglia after acute ischemic stroke". *BioMed Research International*, 2014.